



Uniwersytet Łódzki
Wydział Chemii
Katedra Chemii Organicznej i Stosowanej

Praca doktorska

***Węglowodany w syntezie oryginalnych
bloków budulcowych***

Aleksandra Tracz

*Praca wykonana pod kierunkiem
dr hab. Anny Zawiszy, prof. UŁ*

Łódź 2023

*Składam serdeczne podziękowania
Pani dr hab. Annie Zawiszy, prof. UŁ,
za wszechstronną pomoc, opiekę, życzliwość
w realizacji prac badawczych, a także za cierpliwość
i poświęcony czas przy redakcji niniejszej pracy.*

*Dziękuję **Koleżankom i Kolegom** z Zespołu
za życzliwość i pomoc w trudnych chwilach
oraz za stworzenie przyjaznej atmosfery.
Serdeczne podziękowania kieruję także
do wszystkich pracowników
Katedry Chemii Organicznej i Stosowanej,
za cenne rady, pomoc i wsparcie.*

SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów	7
Streszczenie rozprawy doktorskiej.....	5
Summary of Ph.D. Thesis	6
1. WSTĘP	7
2. CZĘŚĆ LITERATUROWA.....	11
2.1. Lakozamid - wprowadzenie	11
2.2. Odkrycie Lakozamidu.....	12
2.3. Lakozamid na rynku farmaceutycznym.....	12
2.4. Metody syntezy (<i>R</i>)-Lakozamidu.....	13
2.4.1. Synteza (<i>R</i>)-Lakozamidu z D-seryny	13
2.4.2. Synteza (<i>R</i>)-Lakozamidu z Boc-D-seryny	14
2.4.3. Synteza (<i>R</i>)-Lakozmidu z azirydino-(2 <i>R</i>)-karboksylanu.....	16
2.4.4. Synteza (<i>R</i>)-Lakozmidu z estru metylowego D-seryny	19
2.4.5. Synteza (<i>R</i>)-Lakozamidu z L-seryny	20
2.4.6. Synteza (<i>R</i>)-Lakozamidu z L-mleczanu etylu.....	22
2.5. Synteza i aktywność biologiczna pochodnych Lakozamidu.....	24
2.6. Reakcje nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego	35
2.6.1. Nukleofile węglowe.....	36
2.6.1.1. Związki organometaliczne	36
2.6.1.3. Areny	39
2.6.1.4. Indole	41
2.6.1.5. Cyjanki.....	44
2.6.1.6. Przegrupowanie aza-pinakolowe aziridyn do imin.....	46
2.6.2. Nukleofile tlenowe	48
2.6.2.1. Alkohole, fenole.....	48
2.6.2.2. Woda.....	51

2.6.2.3. Anion karboksylanowy	53
2.6.3. Nukleofile siarkowe.....	55
2.6.3.1. Tirole.....	56
2.6.3.2. Izotiocyaniany.....	58
2.6.3.3. Kwasy tioacylowe.....	60
2.6.4. Nukleofile azotowe.....	61
2.6.4.1. Aminy	61
2.6.4.2. Amidy, imidy.....	65
2.6.4.3. Azydki.....	66
3. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH	71
3.1. Synteza pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych.....	71
3.2. Synteza cukrowych pochodnych Lakozamidu.....	82
3.2.1. Synteza związków wyjściowych.....	83
3.2.2. Próby syntezy cukrowych pochodnych Lakozamidu z wykorzystaniem kwasu (S)-2-acetamido-3-metoksypropanowego (3.35).....	88
3.2.3. Próby syntezy cukrowych pochodnych Lakozamidu z wykorzystaniem azirydynokarboksylanu metylu 3.13	89
3.2.4. Synteza cukrowych pochodnych Lakozamidu z wykorzystaniem kwasów azirydino-2-karbosylowych 3.36 i 3.39.....	90
3.2.4.1. Reakcje nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego w amidach 3.48-3.53.....	92
4. PODSUMOWANIE	100
5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA	102
5.1. Procedura ogólna.....	102
5.2. Synteza pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych.....	104
5.2.1. Synteza (S)-1-trifenylometyloazirydino-2-karboaldehydu (3.15).....	104
5.2.2. Synteza glikali.....	108
5.2.3. Synteza tributyllocynowych pochodnych glikali	111

5.2.4. Reakcje pochodnych glikali z aldehydem azirydynowym.....	113
5.2.5. Deprotekcja grup hydroksylowych.....	116
5.2.6. Reakcja otwarcia pierścienia azirydyny	119
5.3. Synteza cukrowych pochodnych Lakozamidu.....	122
5.3.1. Synteza kwasu (<i>S</i>)-2-acetamido-3-metoksypropanowego (3.35).....	122
5.3.2. Synteza kwasu (<i>S</i>)-1-trityloazirydino-2-karboksyłowego (3.36)	124
5.3.3. Synteza kwasu (<i>S</i>)- <i>para</i> -toluenosulfonyloazirydino-2-karboksyłowego (3.39)	125
5.3.4. Synteza 3,4,6-tri- <i>O</i> -acetylo-2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozydu metylu (3.41)	128
5.3.5. Synteza 2-amino-2-deoksy-1,3,4,6-tetra- <i>O</i> -benzylo- β -D-gpukopiranozy (3.45)	129
5.3.6. Reakcje kondensacji aminocukrów z kwasami i estrami	131
5.3.6.1. Próby reakcji kondensacji aminocukrów 3.42 i 3.45 z kwasem 3.35.....	131
5.3.6.2. Próby reakcji kondensacji aminocukrów 3.42 i 3.45 z azirydino- karboksylanem metylu 3.13.....	133
5.3.6.3. Reakcje kondensacji aminocukrów 3.42 i 3.45 z kwasami azirydino-2- karboksylowymi 3.36 i 3.39	133
5.3.6.4. Odbezpieczenie grup hydroksylowych w amidach 3.48 i 3.50	138
5.3.7. Reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego	139
5.3.7.1. Otwarcie pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili siarkowych	139
5.3.7.2. Otwarcie pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili tlenowych .	147
6. BIBLIOGRAFIA	151
7. SUPLEMENT	170

Wykaz stosowanych skrótów

Ac ₂ O	- bezwodnik octowy
Ac	- grupa acetylowa
ADA	- deaminaza adenozyiny
Bn	- grupa benzykowa
Boc	- grupa <i>tert</i> -butoksykarbonylowa
Bu	- grupa butylowa
Cbz	- grupa benzyloksykarbonylowa
Cy	- grupa cykloheksylowa
DBAD	- azodikarboksylan di- <i>tert</i> -butylu
DBH	- β-hydroksylaza dopaminowa
DBU	- 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCC	- <i>N,N'</i> -dicykloheksylokarbodiimid
DCM	- dichlorometan (chlorek metylenu)
DEAD	- ester dietylowy kwasu azodikarboksylowego
DHP	- 3,4-dihydro-2H-piran
DIAD	- ester diizopropylowy kwasu azodikarboksylowego
DIBAL-H	- wodorek diizobutyloglinu
DMAP	- 4-(dimetyloamino)pirydyna
DME	- 1,2-dimetoksyetan
DMF	- <i>N,N</i> -dimetyloformamid
DMSO	- dimetylosulfotlenek
DMTMM	- chlorek 4-(4,6-dimetoksy-1,3,5-triazyn-2-ylo)-4-metylomorfolinu
DNA	- kwas deoksyrybonukleinowy
DTPP	- dietoksytrifenylofosforan
EDC	- 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimid
ee	- nadmiar enancjomeryczny
Et	- grupa etylowa
HOBT	- 1-hydroksybenzotriazol
IBCF	- chloromrówczan izobutyłu
Me	- grupa metylowa
Me ₄ phen	- 3,4,7,8-tetrametylo-1,10-fenantrolina
Mes	- grupa mezytylowa (2,4,6-trimetylofenyl)

MES	- test maksymalnego wstrząsu elektrycznego
Ms	- grupa mesylowa (metanosulfonyl)
Nap	- grupa 2-naftylowa
NCS	- <i>N</i> -chlorosukcynimid
NMM	- <i>N</i> -metylomorfolina
Ns	- grupa nosylowa (4-nitrofenylosulfonyl)
PAES	- fenyloaminoetylosiarczek
Pd(PPh ₃) ₄	- tetrakis(trifenylofosfina)pallad(0)
Ph	- grupa fenyłowa
Phen	- fenantrolina
PPTS	- <i>para</i> -toluenosulfonian pirydyniowy
Pr	- grupa propylowa
PTSA	- kwas <i>para</i> -toluenosulfonowy
R _f	- współczynnik retencji
rt	- temperatura pokojowa
TBAB	- bromek tetrabutylamoniowy
TBAF	- fluorek tetra- <i>n</i> -butylamoniowy
TBD	- 1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dek-5-en
TBDMS	- grupa <i>tert</i> -butylodimetylosililowa
TCA-NCO	- izocyjanian trichloroacetyl
TEMPO	- (2,2,6,6-tetrametylopiperidyn-1-yl)oksył
Tf	- grupa triflanowa (trifluorometanosulfonyl)
TFA	- kwas trifluorooctowy
TFAA	- bezwodnik kwasu trifluorooctowego
THF	- tetrahydrofuran
THP	- tetrahydropiran
TIPS	- grupa triizopropylsililowa
TMEDA	- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametyloetylenodiamina
TMS	- grupa trimetylosililowa
Ts	- grupa tosylowa (<i>para</i> -toluenosulfonyl)
Tr	- grupa trityłowa (trifenyłometyl)
tw	- temperatura wrzenia

Streszczenie rozprawy doktorskiej

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było otrzymanie nowych, oryginalnych bloków budulcowych zawierających fragment węglowodanowy. Pierwsza grupa syntezowanych związków, to pochodne C-glikozylo-aminoetylosiarczkowe o potencjalnych interesujących właściwościach biologicznych. Druga, to cukrowe pochodne Lakozamidu - leku przeciwpadaczkowego najnowszej generacji. W syntezie obu klas związków, oprócz węglowodanów wykorzystano optycznie czyste azirydyny, które poddane reakcji nukleofilowego otwarcia pierścienia prowadziły do pożądaných połączeń.

Praca została podzielona na trzy główne rozdziały - Część literaturową, Omówienie wyników badań własnych i Część eksperymentalną.

W części literaturowej wyodrębniono dwa zasadnicze podrozdziały. W pierwszym zaprezentowano literaturowe metody syntezy (*R*)-Lakozamidu oraz umówiono aktywność biologiczną jego dotychczas zsyntezowanych pochodnych. W drugiej omówiono reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili węglowych, tlenowych, siarkowych i azotowych.

Kolejną część pracy stanowią badania własne, w których opisano prostą i stereoselektywną metodę syntezy pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych w ciągu przemian obejmującym reakcje tributylcynowych pochodnych glikali z azirydyno-karboaldehydem, a następnie regioselektywne otwarcie pierścienia chiralnej azirydyny za pomocą tiofenolu. Określono także konfiguracje absolutne powstałych diastereoizomerycznych produktów w oparciu o analizę zarejestrowanych widm ^1H NMR. W drugiej części zaproponowano nową, nieznaną wcześniej modyfikację Lakozamidu, polegającą na zastąpieniu w jego strukturze podstawnika benzyłowego fragmentem cukrowym. Pochodne Lakozamidu otrzymano w reakcji kondensacji 2-aminoglukopiranozy z kwasami azirydynokarboksyłowymi, a następnie otwarcie pierścienia azirydynowego w otrzymanych amidach za pomocą wybranych nukleofili siarkowych i tlenowych.

W części eksperymentalnej zamieszczono opisy wszystkich przeprowadzonych syntez wraz z charakterystyką otrzymanych związków w oparciu o analizę widm ^1H i ^{13}C NMR, DEPT, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^{13}C HMQC oraz spektrometrię mas.

Summary of Ph.D. Thesis

The aim of this doctoral dissertation was to obtain new, original building blocks containing a carbohydrate fragment. The first group of synthesized compounds are *C*-glycosyl-aminoethyl sulfide derivatives with potentially interesting biological properties. The second is sugar derivatives of Lacosamide - the latest generation anti-epileptic drug. In the synthesis of both classes of compounds, in addition to carbohydrates, optically pure aziridines were used, which, subjected to a nucleophilic ring opening reaction, led to the desired connections.

The work has been divided into three main chapters - Literature part, Discussion of own research results and Experimental part.

In the literature part, two main subsections have been distinguished. The first one presents the literature methods of (*R*)-Lacosamide synthesis and agrees on the biological activity of its previously synthesized derivatives. In the second, the aziridine ring opening reactions with carbon, oxygen, sulfur and nitrogen nucleophiles are discussed.

Another part of the work consists of own research, which describes a simple and stereoselective method for the synthesis of *C*-glycosyl-aminoethyl sulfide derivatives in a sequence of transformations involving the reactions of tributyltin glyceryl derivatives with aziridinecarbaldehyde, followed by regioselective ring opening of chiral aziridine with thiophenol. The absolute configurations of the resulting diastereoisomeric products were also determined by ¹H NMR spectroscopy. In the second part, a new, previously unknown modification of Lacosamide was proposed, consisting in replacing the benzyl substituent in its structure with a sugar fragment. Lacosamide derivatives were obtained in the condensation reaction of 2-aminoglucofuranose with aziridinecarboxylic acids, followed by the opening of the aziridine ring in the obtained amides with selected sulfur and oxygen nucleophiles.

The experimental part contains descriptions of all performed syntheses along with the characteristics of the obtained compounds based on the analysis of ¹H and ¹³C NMR spectra, DEPT, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMQC and mass spectrometry.

1. WSTĘP

W ostatnich latach obserwuje się intensywny rozwój syntezy asymetrycznej, która okazała się potężnym narzędziem w syntezie leków i produktów naturalnych, a także w przekształcaniu łatwo dostępnych prostych związków w chiralne bloki budulcowe wykorzystywane do syntezy bardziej złożonych połączeń.^{1,2,3} Chociaż cukry są najłatwiej dostępnymi surowcami, długo uważano je za mało przydatne ze względu na obecność polarnych grup funkcyjnych. Okazuje się jednak, że taka struktura jest w rzeczywistości wielką zaletą, dającą szerokie możliwości modyfikacji, co czyni cukry bardzo użytecznymi narzędziami syntetycznymi. Badania prowadzone na pograniczu chemii, biologii i medycyny wskazują na pilną potrzebę syntezy naturalnych i nienaturalnych sacharydów i glikokoniugatów o dobrze zdefiniowanej strukturze i składzie. Ze względu na ich udział w wielu ważnych procesach biochemicznych uzasadnione jest rosnące zainteresowanie tą grupą związków organicznych. Mogą one posłużyć jako sondy w badaniach mających na celu poznanie złożonych funkcji jakie węglowodany pełnią na poziomie molekularnym w organizmach żywych, a dodatkowo mogą być wykorzystane w syntezie nowych leków opartych na węglowodanach.^{4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14} Niezwykle ważnym elementem takich bloków budulcowych jest wiązanie glikozydowe. Wiązania *O*- i *N*-glikozydowe występują w przyrodzie, jednak badania potwierdzają ich niewystarczającą odporność na hydrolizę chemiczną i enzymatyczną. Bardzo dobrym rozwiązaniem okazało się zastąpienie takich

¹ V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, Asymmetric synthesis of active pharmaceutical ingredients, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2734-2793.

² H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat, Trends in the development of chiral drugs, *Drug Discov. Today.*, **2004**, *9*, 105-110.

³ A. Nag, Asymmetric Synthesis of Drugs and Natural Products. CRC Press; Boca Raton, FL, USA, **2018**.

⁴ A. Varki, R. Cummings, J. Esko, H. Freeze, G. Hart, J. Marth, Essentials of Glycobiology, *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, New York, NY, USA, **1999**.

⁵ C. -H. Wong, Carbohydrate-Based Drug Discovery, *Volumes 1 and 5 Wiley-VCH*, Weinheim, Germany, **2003**.

⁶ A. Nuzzi, A. Massi, A. Dondoni, General Synthesis of *C*-Glycosyl Amino Acids via Proline-Catalyzed Direct Electrophilic α -Amination of *C*-Glycosylalkyl Aldehyde, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4485-4488.

⁷ A. Schäfer, D. Henkensmeier, L. Kröger, J. Thiem, Aziridine ring opening as regio- and stereoselective access to *O*-glycosyl amino acids and their transformation into *O*-glycopeptide mimetics, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 902-909.

⁸ O. Seitz, Glycopeptide Synthesis and the Effects of Glycosylation on Protein Structure and Activity, *ChemBioChem*, **2000**, *1*, 214-246.

⁹ P. Sears, C. -H. Wong, Carbohydrate Mimetics: A New Strategy for Tackling the Problem of Carbohydrate-Mediated Biological Recognition, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2301-2324.

¹⁰ A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, Stereoselective synthesis of the *C*-linked analogue of β -D-galactopyranosyl-L-serine, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2827-2832.

¹¹ L. Lay, M. Meldal, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, Stereoselective synthesis of the *C*-analogue of β -D-glucopyranosyl serin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1997**, 1469-1470.

¹² S. D. Debenham, J. S. Debenham, M. J. Burk, E. J. Toone, Synthesis of Carbon-Linked Glycopeptides through Catalytic Asymmetric Hydrogenation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9897-9898.

¹³ J. F. Fisher, A. W. Harrison, G. L. Bundy, K. F. Wilkinson, B. D. Bush, M. J. Ruwart, Peptide to glycopeptide: Glycosylated oligopeptide renin inhibitors with attenuated in vivo clearance properties, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 3140-3143.

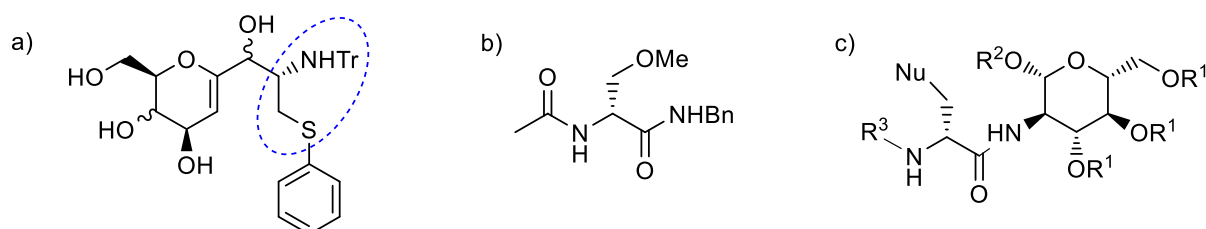
¹⁴ L. Kröger, D. Henkensmeier, A. Schäfer, J. Thiem, Novel *O*-glycosyl amino acid mimetics as building blocks for *O*-glycopeptides act as inhibitors of galactosidases, *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 73-75.

połączeń wiązaniami C-C. Modyfikacja ta zwiększa odporność wymaganą w warunkach terapeutycznych przy zachowaniu aktywności biologicznej i co ważne charakteryzuje się dobrą tolerancją przez organizmy żywe.^{6,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32} Ciekawym i oryginalnym pomysłem jest sprzęganie cukrów z azirydynami, co prowadzi do powstania zupełnie nowej klasy związków - bloków budulcowych o obiecujących właściwościach biologicznych i dużych możliwościach wykorzystania w syntezie złożonych produktów. To właśnie obecność azirydyny jako łącznika o zdefiniowanej konfiguracji czyni proponowaną metodę atrakcyjną.

Chiralne azirydyny są użytecznymi półproduktami w syntezie związków o znaczeniu biologicznym ze względu na ich zdolność do ulegania nukleofilowym reakcjom otwarcia pierścienia. Biorąc pod uwagę wcześniejsze wyniki z zakresu chemii węglowo-

-
- ¹⁵ B. Ernst, J. Magnani, From carbohydrate leads to glycomimetic drugs, *Nat. Rev. Drug. Disc.*, **2009**, *8*, 661-677.
- ¹⁶ D. E. Levy, C. Tang, The Chemistry of C-Glycosides, *Pergamon*, Oxford, UK, **1995**.
- ¹⁷ A. Dondoni, D. Mariotti, A. Marra, Synthesis of α - and β -Glycosyl Asparagine Ethylene Isosteres (C-Glycosyl Asparagines) via Sugar Acetylenes and Garner Aldehyde Coupling, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4475-4486.
- ¹⁸ L. A. Marcaurrelle, C. R. Bertozzi, New Directions in the Synthesis of Glycopeptide Mimetics, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1384-1390.
- ¹⁹ A. Schäfer, J. Thiem, Synthesis of Novel Donor Mimetics of UDP-Gal, UDP-GlcNAc, and UDP-GalNAc as Potential Transferase Inhibitors, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 24-29.
- ²⁰ V. Wittmann, H. Kessler, Stereoselective Synthesis of C-Glycoside with a Glycosyl Dianio, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *105*, 1091-1093.
- ²¹ B. Westermann, A. Walter, U. Florke, H. -J. Altenbach, Chiral Auxiliary Based Approach Toward the Synthesis of C-Glycosylated Amino Acids, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1375-1378.
- ²² H. Togo, W. He, Y. Waki, M. Yokoyama, C-Glycosidation Technology with Free Radical Reactions, *Synlett*, **1998**, *7*, 700-717.
- ²³ D. E. Paterson, F. K. Griffin, M. -L. Alcaraz, R. J. K. Taylor, A Ramberg-Bäcklund Approach to the Synthesis of C-Glycosides, C-Linked Disaccharides, and C-Glycosyl Amino Acids, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, *7*, 1323-1336.
- ²⁴ A. Dondoni, A. Marra, Methods for anomeric carbon-linked and fused sugar amino acid synthesis: The gateway to artificial glycopeptides, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4395-4422.
- ²⁵ X. Xu, G. Fakha, D. Sinou, Stereoselective synthesis of C-glycosyl analoguesphenylalanine, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7539-7544.
- ²⁶ X. Li, H. Takahashi, H. Ohtake, S. Ikegami, Synthesis of ketosyl spiro-isoxazolidine by 1,3-dipolar cycloaddition of 1-methylenesugars with nitrones - A new access to C-glycosyl amino acids, *Heterocycles*, **2003**, *59*, 547-571.
- ²⁷ T. Gustafsson, M. Saxin, J. Kihlberg, Synthesis of a C-Glycoside Analogue of β -D-Galactosylthreonine, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2506-2509.
- ²⁸ A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Massi, Assembling heterocycle-tethered C-glycosyl and α -amino acid residues via 1,3-dipolar cycloaddition reactions, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2929-2932.
- ²⁹ M. H. D. Postema, J. L. Piper, Synthesis of Some Biologically Relevant β -C-Glycoconjugates, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1721-1723.
- ³⁰ D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, Synthesis of C-glycosyl amino acids: Scope and limitations of the tandem Tebbe/Claisen approach, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 45-55.
- ³¹ A. Dondoni, A. Massi, M. Aldhoun, Hantzsch-Type Three-Component Approach to a New Family of Carbon-Linked Glycosyl Amino Acids. Synthesis of C-Glycosylmethyl Pyridylalanines, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7677-7687.
- ³² G. McGarvey, T. Benedum, F. Schmidtman, Development of Co- and Post-Translational Synthetic Strategies to C-Neoglycopeptides, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3591-3594.

danów^{33,34,35,36,37,38,39,40} uzyskane w Zakładzie Katalizy i Syntezy Organicznej UŁ oraz bazując na naszym doświadczeniu w syntezie chiralnych azirydyn i badaniach ich aktywności katalitycznej w syntezie asymetrycznej,^{41,42,43,44,45,46,47} zdecydowaliśmy się na sprzężanie azirydyny z glikalami o konfiguracji D-gluko i D-galacto poprzez wiązanie C-glikozydowe, z ostatecznym utworzeniem pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych (Rys. 1a). Pochodne aminoetylosiarczkowe znajdują liczne zastosowania ze względu na swoje interesujące właściwości biologiczne, co szerzej zostanie opisane w dalszej części rozprawy. Celem tej części badań, oprócz opracowania dogodnej drogi syntezy takich połączeń, było zbadanie zarówno stereochemii reakcji, jak również określenie wpływu kationu metalu na jej przebieg.



Rys. 1. Struktura: a) pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych, b) (R)-Lakozamidu, c) węglowodanowych pochodnych Lakozamidu.

³³ I. Frappa, B. Kryczka, P. Lhoste, S. Porwański, D. Sinou, A. Zawisza, Palladium(0)-Mediated Synthesis of Acetylated Unsaturated 1,4-Disaccharides, *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, *17*, 1117-1130.

³⁴ A. Zawisza, B. Kryczka, P. Lhoste, S. Porwański, D. Sinou, Efficient Palladium(0)-Catalyzed Synthesis of Alkenyl 1-Thioglycosides and Thiodisaccharides, *J. Carbohydr. Chem.*, **2000**, *19*, 795-804.

³⁵ S. Jarosz, K. Szewczyk, A. Zawisza, Synthesis and thermal stability of secondary sugar allyltin derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1715-1723.

³⁶ I. Szulc, R. Kołodziuk, B. Kryczka, A. Zawisza, New phosphine-imine ligands derived from D-gluco- and D-galactosamine in Pd-catalysed asymmetric allylic alkylation, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 4740-4743.

³⁷ A. Kubiak, R. Kołodziuk, S. Porwański, A. Zawisza, Palladium(0)-catalysed synthesis of 2,3- and 3,4-unsaturated aryl β-O-glycosides, *Carbohydr. Res.*, **2015**, *417*, 34-40.

³⁸ B. Janasik, A. Zawisza, B. Malachowska, W. Fendler, M. Stanisławska, R. Kuras, W. Wąsowicz, Relationship between arsenic and selenium in workers occupationally exposed to inorganic arsenic, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **2017**, *42*, 76-80.

³⁹ I. Szulc, R. Kołodziuk, A. Zawisza, New phosphine-imine and phosphine-amine ligands derived from D-gluco-, D-galacto- and D-allosamine in Pd-catalysed asymmetric allylic alkylation, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 1476-1485.

⁴⁰ J. Robak, K. Koselak, A. Zawisza, S. Porwański, Studies on the influence of saccharide fragment of urea organocatalysts on the yield and enantioselectivity of aza-Henry reaction, *Arkivoc*, **2020**, *8*, 150-160.

⁴¹ S. Leśniak, M. Rachwalski, E. Sznajder, P. Kielbasiński, New Highly Efficient Aziridine-functionalized Tridentate Sulfinyl Catalysts for Enantioselective Diethylzinc Addition to Carbonyl Compounds, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2311-2314.

⁴² M. Rachwalski, S. Jarzyński, S. Leśniak, Aziridine Ring-containing Chiral Ligands as Highly Efficient Catalysts in Asymmetric Synthesis, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 421-425.

⁴³ M. Rachwalski, S. Jarzyński, M. Jasiński, S. Leśniak, Mandelic Acid Derived α-Aziridinyl Alcohols as Highly Efficient Ligands for Asymmetric Additions of Zinc Organyls to Aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 689-693.

⁴⁴ A. Buchcic, A. Zawisza, S. Leśniak, J. Adamczyk, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski, Enantioselective Mannich Reaction Promoted by Chiral Phos-phinoyl-Aziridines, *Catalysts*, **2019**, *9*, 837.

⁴⁵ Z. Wujkowska, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski, Phosphinoyl-aziridines as a New Class of Chiral Catalysts for Enantioselective Michael Addition, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 230-235.

⁴⁶ A. Buchcic, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski, Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles Catalyzed by Chiral Aziridine-Phosphines, *Catalysts*, **2020**, *10*, 971-980.

⁴⁷ A. Buchcic-Szychowska, J. Adamczyk, L. Marciniak, A. M. Pieczonka, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski, Efficient Asymmetric Simmons-Smith Cyclopropanation and Diethylzinc Addition to Aldehydes Promoted by Enantiomeric Aziridine-Phosphines, *Catalysts*, **2021**, *11*, 968-978.

W drugiej części badań zaprezentowana została synteza pochodnych Lakozamidu zawierających w swojej strukturze fragment cukrowy.

Lakozamid ((*R*)-*N*-benzylo-2-acetamido-3-metoksypropionamid) (Rys. 1b) będący sfunkcjonalizowaną pochodną D-seryny jest lekiem przeciwpadaczkowym najnowszej generacji. Został wprowadzony na rynek w 2008 roku przez firmę UCB Pharma w Japonii, Stanach Zjednoczonych i Europie. Niestety nie jest skuteczny u wszystkich chorych na epilepsję.

Epilepsja jest drugim po udarze mózgu globalnym schorzeniem neurologicznym dotykającym ok. 50 milionów ludności na świecie.⁴⁸ Objawia się nawracającymi napadami drgawkowymi, będącymi skutkiem wyładowań neuronów w komórkach nerwowych, zaburzających prawidłową pracę mózgu.⁴⁹ Schorzenie dotyka około 1% populacji, jednak liczba pacjentów stale rośnie. Aktualnie leczenie epilepsji polega na długotrwałym i konsekwentnym przyjmowaniu leków przeciwdrgawkowych. Jednak dostępne na rynku liczne terapie farmakologiczne są nieskuteczne u około 30% pacjentów. Dodatkowo u ponad 40% pacjentów przyjmujących leki występują niepożądane działania, takie jak zawroty głowy, senność, uszkodzenie wątroby czy nudności. Istnieje zatem pilna potrzeba opracowania bardziej skutecznych, nowych środków o udoskonalonych mechanizmach działania.

W literaturze znane są nieliczne modyfikacje Lakozamidu, które polegają głównie na wprowadzeniu podstawnika w położenie *para* pierścienia benzyłowego. Niestety takie zmiany w strukturze okazały się niewystarczające i żadna z dotychczas opisanych pochodnych nie okazała się bardziej skuteczna od Lakozamidu.

W niniejszej pracy zaproponowana została synteza nowych pochodnych Lakozamidu, w których w miejsce podstawnika benzyłowego wprowadzono fragment cukrowy (Rys. 1c). Głównym celem tej części badań było opracowanie skutecznej metody kondensacji pochodnych 2-aminoglukopiranozy z kwasami azirydynokarboksyłowymi oraz metody regioselektywnego otwarcia pierścienia azirydynowego, co w konsekwencji miało doprowadzić do nieznanych dotychczas cukrowych pochodnych Lakozamidu.

⁴⁸ K. Kamiński, M. Zagaja, J. J. Łuszczki, A. Rapacz, M. Andres-Mach, G. Latacz, K. Kieć-Kononowicz, Design, Synthesis, and Anticonvulsant Activity of New Hybrid Compounds Derived from 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl) propanamides and 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl) butanamides, *J. Med. Chem.*, **2015**, 58, 5274-5286.

⁴⁹ Y. Wang, K. D. Park, Ch. Salome, S. M. Wilson, J. P. Stables, R. Liu, R. Khanna, H. Kohn, Development and characterization of novel derivatives of the antiepileptic drug lacosamide that exhibit far greater enhancement in slow inactivation of voltage-gated sodium channels, *ACS Chem. Neurosci.*, **2011**, 2, 90-106.

2. CZĘŚĆ LITERATUROWA

2.1. Lakoamid - wprowadzenie

Epilepsja jest to, zaraz po udarze mózgu, najpowszechniejsze schorzenie neurologiczne, dotykające około 50 milionów ludzi na całym świecie.⁴⁸ Padaczkę można sklasyfikować jako przewlekłą chorobę neurologiczną zaburzającą prawidłowe funkcjonowanie mózgu, która objawia się cyklicznymi napadami drgawkowymi, za co odpowiedzialne są wyładowania neuronów w komórkach nerwowych.⁴⁹ Padaczki nie powinno się jednak definiować jako odrębnego schorzenia, gdyż wynika ona z przyczyn zewnętrznych bądź ewolucji umysłu, często jest też skutkiem wad genetycznych spowodowanych zaburzeniami niejednorodnymi zlokalizowanymi w komórkach nerwowych mózgu.⁵⁰ Specyfika tych zaburzeń może być różna, podobnie jak ich przebieg czy intensywność. Zespół epilepsji można podzielić ze względu na umiejscowienie zmian, na dwie kategorie:

- uogólnione - napady występują równocześnie w lewej i prawej półkuli,
- częściowe - wyładowania pojawiają się w jednym konkretnym miejscu mózgowia i w obrębie jednej półkuli.⁵¹

Padaczka dotyczy osób w każdym wieku, a ludzie nią dotknięci stanowią 1% społeczeństwa.⁵² Jednak liczba chorych na epilepsję wzrasta z roku na rok. W Polsce z chorobą tą zmagają się już ponad 300 tysięcy osób.⁵³

Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia, szybka diagnoza oraz wdrożenie odpowiedniego leczenia są w stanie skutecznie wyeliminować napady padaczkowe u ok. 70% pacjentów. W 2008 roku UCB Pharma wprowadziła na rynek Europy, Chin i Stanów Zjednoczonych lek kliniczny *Lakoamid*, który w znacznym stopniu wpłynął na poprawę sytuacji osób zmagających się z epilepsją. Jego substancją czynną jest (*R*)-2-acetamido-*N*-benzylo-3-metoksypropanoamid, będący sfunkcjonalizowaną pochodną D-seryny.⁵⁴

Lek zaleca się przyjmować w celu wyeliminowania części napadów u osób cierpiących na epilepsję oraz w leczeniu wspomagającym u pacjentów z guzem mózgu.

⁵⁰ A. M. King, Ch. Salomé, J. Dinsmore, E. Salomé-Grosjean, M. De Ryck, R. Kaminski, A. Valade, H. Kohn, Primary Amino Acid Derivatives: Compounds with Anticonvulsant and Neuropathic Pain Protection Activities, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 4815-4830.

⁵¹ P. Doty, D. Hebert, F.-X. Mathy, W. Bymes, J. Zackheim, K. Simontacchi, Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures, *Ann. NY Acad. Sci.*, **2013**, *1291*, 56-68.

⁵² P. Morieux, Ch. Salomé, K. Duk Park, J. P. Stables, H. Kohn, The Structure-Activity Relationship of the 3-Oxy Site in the Anticonvulsant (*R*)-*N*-Benzyl 2-Acetamido-3-methoxypropionamide, *Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5716-5726.

⁵³ NFZ o zdrowiu. Padaczka, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, Departament Analiz i Innowacji, Warszawa **2020**, ISBN: 978-83-956980-0-2.

⁵⁴ E. K. Aratikatla, A. K. Bhattacharya, A Short Review of Synthetic Routes for the Antiepileptic Drug (*R*)-Lacosamide, *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, *24*, 17-24.

2.2. Odkrycie Lakozamidu

Pomimo, że odkrycie Lakozamidu zawdzięczamy współpracy pomiędzy środowiskami akademickimi, przemysłem farmaceutycznym i agencjami rządowymi, to na szczególną uwagę zasługuje osoba dr Harolda Kohna - akademickiego chemika pracującego aktualnie w Chapel Hill na Uniwersytecie Karoliny Północnej. Doktor Kohn w 1973 roku, zaczynając pracę w Huston na Wydziale Chemii tamtejszego Uniwersytetu, zgłębiał mechanizm działania biotyny. Biotyna jest koenzymem niskocząsteczkowym biorącym udział w biologicznych reakcjach przenoszenia dwutlenku węgla. W swojej strukturze posiada grupę imidazolidonową, która przypomina jednostkę strukturalną występującą w kilku znanych lekach przeciwpadaczkowych. Dostrzegając podobieństwo, dr Kohn zaczął katalogować związki chemiczne o udowodnionej aktywności przeciwdrgawkowej i ostatecznie zaproponował nowy farmakofor (motyw strukturalny) wspólny dla niektórych z tych aktywnych środków działających na ośrodkowy układ nerwowy. Kohn stwierdził, że włączenie takiego farmakoforu do związków zwanych funkcjonalizowanymi aminokwasami, pozwoli otrzymać cząsteczkę, która będzie posiadała „strukturalną specyficzność i korzystny profil przeciwdrgawkowy”. W ten sposób grupa Kohna zsyntetyzowała i zbadała ok. 250 analogów cząsteczki, dziś znanej jako Lakozamid.⁵¹ Wyniki tych prac zostaną przedstawione w dalszej części niniejszego opracowania (Rozdział 2.5).

2.3. Lakozamid na rynku farmaceutycznym

Światowy rynek farmaceutyczny dysponuje szeroką ofertą leków, które w swoim składzie zawierają Lakozamid. W polskich aptekach możemy znaleźć preparaty zawierające tę substancję aktywną pod różnymi nazwami, np. Lacosamide Glenmark, Elepsi, Trelema, Lackepila, Arkvimma, Lacosamide Accord, Zilibra, Lacosamide Teva, Vimpat, Lacosamide Zentiva, Seizpat. Zwykle występują one w postaci powlekanych tabletek, natomiast Vimpat występuje również w postaci roztworu do infuzji i syropu.⁵⁵

Lakozamid może być przyjmowany przez pacjentów dorosłych, nastolatków, a także dzieci od 4 roku życia podczas monoterapii lub jako lek wspomagający podczas leczenia padaczki. Terapia z zastosowaniem Lakozamidu ma za zadanie zmniejszyć ilość napadów padaczkowych częściowych bądź też częściowych wtórnie uogólnionych. Lakozamid bywa

⁵⁵ <https://www.gdziepolek.pl/substancje/lacosamide>

także stosowany w leczeniu bólu w neuropatii cukrzycowej, a także zaburzeń psychicznych - jednak ten zakres działań pozostaje wciąż w fazie testów.

Dawka Lakozamidu przyjmowana przez pacjenta powinna być dobierana na podstawie jego masy ciała, wieku, a także chorób współistniejących oraz stanu wątroby i nerek. Jednak można określić jej zakres dzienny, który dla osoby dorosłej wynosi 50 - 200 mg. Jak wspomniano wyżej, preparaty zawierające Lakozamid występują głównie pod postacią tabletek lub syropu, które można przyjmować niezależnie od pory dnia czy zażywania posiłków. Natomiast roztwór do infuzji stosuje się zwykle podczas terapii okresowych u pacjentów u których niemożliwe jest podanie doustne.⁵⁶

2.4. Metody syntezy (*R*)-Lakozamidu

W literaturze chemicznej znanych jest kilkanaście metod otrzymywania (*R*)-Lakozamidu. Metody te można podzielić na trzy grupy:

- metody chiralne,
- metody rozdziału,
- synteza asymetryczna.

Metody chiralne stanowią zdecydowanie najbardziej liczną grupę, a ponieważ charakteryzują się najwyższymi wydajnościami oraz tym, że już w kilku etapach pozwalają uzyskać pożądany produkt o odpowiedniej czystości, to właśnie one pozostaną przedmiotem opracowania w niniejszej pracy.

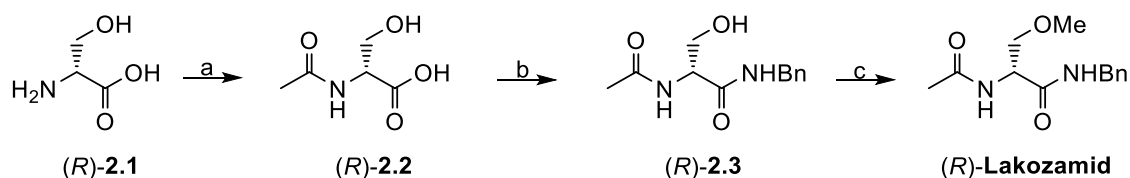
2.4.1. Synteza (*R*)-Lakozamidu z *D*-seryny

W 1996 roku Choi wraz ze współpracownikami opracowali metodę otrzymywania Lakozamidu z wykorzystaniem nienaturalnej *D*-seryny (*R*)-**2.1** (Schemat 2.1). W pierwszym etapie *D*-serynę traktowano bezwodnikiem octowym w kwasie octowym, otrzymując w ten sposób *N*-acylowaną pochodną (*R*)-**2.2**. Kolejnym etapem było sprzęganie z aminą, co prowadziło do uzyskania *N*-benzyloamidu (*R*)-**2.3**. Warto zaznaczyć, że powyższe etapy zachodziły bez racemizacji. Problematicznym etapem okazała się jednak *O*-metylacja, podczas której dochodziło do częściowej racemizacji aminokwasu. Aby wyeliminować

⁵⁶ <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/69226,Vimpat-roztwor-do-infuzji>

tę niedogodność, grupa Choi'ego postanowiła zastosować obojętne warunki reakcji, wykorzystując w tym celu MeI oraz Ag₂O.^{54,57}

Tak przeprowadzona synteza Lakozamidu składała się z trzech etapów, a całkowita wydajność dla tego procesu wynosiła 30%.



Schemat 2.1. Synteza (R)-Lakozamidu z D-seryny; reagenty i warunki reakcji: a) Ac₂O, AcOH, rt, 24h; b) NMM, IBCF, BnNH₂, rt, 1h; c) CH₃I, Ag₂O, rt, 96h, 80%.

Metoda syntezy Lakozamidu z D-seryny nie jest jednak pozbawiona wad. Po pierwsze wymaga użycia dużego nadmiaru tlenku srebra(I) - 5 równoważników. Warto również zaznaczyć, że używane odczynniki są kosztowne, a dodatkowo katalizator (Ag₂O) nie może być regenerowany. Ponadto wymaga długiego czasu reakcji - 4 dni dla etapu O-metylowania.

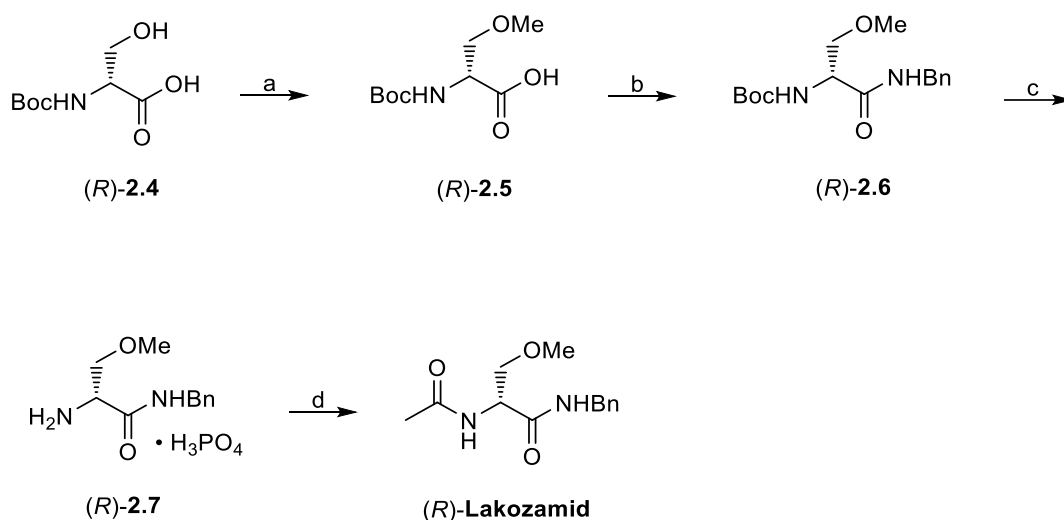
2.4.2. Synteza (R)-Lakozamidu z Boc-D-seryny

Niedawno Yang wraz ze współpracownikami zoptymalizowali warunki otrzymywania Lakozamidu wykorzystując do tego celu Boc-D-serynę (R)-2.4. Zabezpieczona w ten sposób pochodna D-seryny miała spowodować zwiększenie czystości optycznej Lakozamidu dzięki zminimalizowaniu stopnia racemizacji. Ważnym aspektem tej modyfikacji było również ograniczenie stopnia zanieczyszczeń syntetycznych, a co za tym idzie wzrost chemicznej czystości Lakozamidu. Zaproponowana przez Yanga ścieżka syntezy (R)-Lakozamidu (Schemat 2.2), rozwiązała problemy z częściową racemizacją, która miała miejsce na etapie metylowania, na drodze syntezy proponowanej przez UCB Pharma (Rozdział 2.4.1).^{58,59}

⁵⁷ S. Choi, J. P. Stables, H. Kohn, Synthesis and Anticonvulsant Activities of N-Benzyl-2-Acetamidopropionamide Derivatives, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1907-1916.

⁵⁸ M.-D. Chen, A.-J. Yang, Z. Li, F.-F. Hu, J.-T. Yang, S.-H. Gao, F.-L. Zhang, Ch.-J. Zhao, Concise Synthesis of Lacosamide with High Chiral Purity, *ACS Omega*, **2019**, *4*, 6546-6550.

⁵⁹ A. Yang, F. Hu, Z. Li, M. Chen, J. Cai, L. Wang, Tao Zhang, Ch. Zhao, F. Zhang, Improved Synthesis and Impurity Identification of (R)-Lacosamide, *Org. Process Res. Dev.*, **2019**, *23*, 818-824.

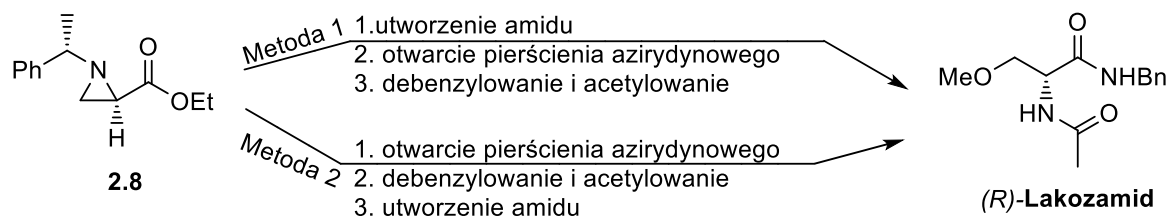


Schemat 2.2. Synteza (*R*)-Lakozamidu z Boc-D-seryny; reagenty i warunki reakcji: a) Me₂SO₄, aq NaOH, TBAB, toluen, 10°C, 1h, 100%; b) I. NMM, IBCF, DCM, -10°C--5°C, 0,5h; II. BnNH₂, 10°C-15°C, 1h; c) H₃PO₄, aceton, rt, 83%; d) Ac₂O, Na₂CO₃, DCM, H₂O.

Jak pokazano na schemacie 2.2, w pierwszym etapie pochodną D-seryny (*R*)-**2.4** poddano reakcji metylowania w warunkach, które pozwoliły wyeliminować problem racemizacji, a także konieczność użycia kosztownych odczynników takich jak tlenek srebra(I). Reakcję *O*-metylowania prowadzono za pomocą Me₂SO₄ w obecności TBAB, pełniącego funkcję katalizatora przeniesienia fazowego, a także NaOH jako zasady. W ten sposób uzyskano pochodną (*R*)-**2.5** z czystością chemiczną > 90% oraz czystością optyczną > 95%. Kolejny etap polegał na reakcji kwasu (*R*)-**2.5** z chloromrówczanem izobutyłu w obecności *N*-metylomorfoliny, a następnie z benzyloaminą, co dało amid (*R*)-**2.6** z czystością chemiczną równą 94,7% oraz czystością optyczną równą 95,3%. Kolejny krok polegał na odbezpieczeniu grupy aminowej za pomocą 85% H₃PO₄, ponieważ jak wykazały badania przeprowadzone w grupie Yanga, tylko ten kwas tworzył krystaliczne sole z (*R*)-**2.6** w różnych rozpuszczalnikach organicznych. Tym sposobem uzyskano pochodną (*R*)-**2.7**, którą z powodzeniem wytrącono z acetonu z czystością optyczną równą 98,8%, co spowodowane było krystalizacją jedynie pożądanego enancjomeru z tego rozpuszczalnika. W ostatniej fazie przeprowadzono acetylowanie (*R*)-**2.7** przy użyciu bezwodnika octowego, co doprowadziło do pożądanego (*R*)-Lakozamidu o czystości optycznej 99,9%.

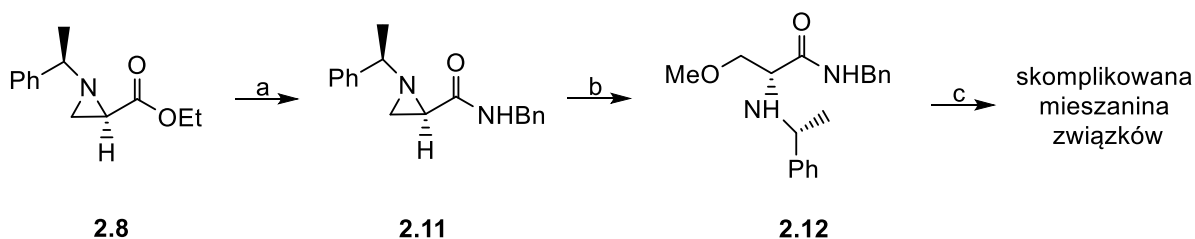
Synteza zaproponowana przez Yanga pozwoliła otrzymać (*R*)-Lakozamid z 69% wydajnością całkowitą po czterech etapach. Użycie pochodnej D-seryny, posiadającej wymagane centrum chiralności *R*, jest niewątpliwie zaletą tej metody. Do nieuniknionych wad

W drugiej metodzie proces rozpoczyna otwarcie pierścienia azirydynowego, po którym następuje debenzylowanie z acylowaniem. W ostatnim etapie dochodzi do reakcji estrowej pochodnej z benzyloaminą z utworzeniem pożądanego amidu (Schemat 2.4, Metoda 2).



Schemat 2.4. Metody syntezy Lakozamidu z estru **2.8**.

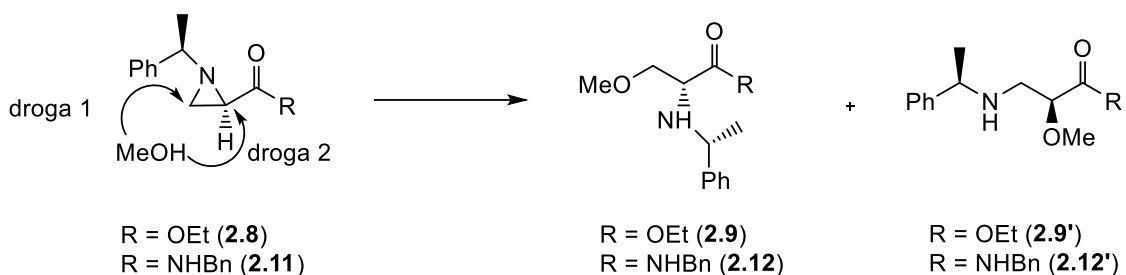
Jak dowiódł Jeong wraz ze współpracownikami, w przypadku pierwszej metody, w wyniku zachodzących przemian powstaje skomplikowana mieszanina produktów, dlatego taka droga syntezy nie jest korzystna i nie znajduje zastosowania w syntezie Lakozamidu (Schemat 2.5).⁶⁰



Schemat 2.5. Synteza Lakozamidu według Metody 1; reagenty i warunki reakcji: a) BnNH_2 , 85°C , 65%; b) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, MeCN, MeOH (9:1), 68%; c) $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, Ac_2O , EtOH

Zdecydowanie bardziej skuteczna okazała się druga z proponowanych metod, rozpoczynająca się od otwarcia pierścienia azirydynowego.

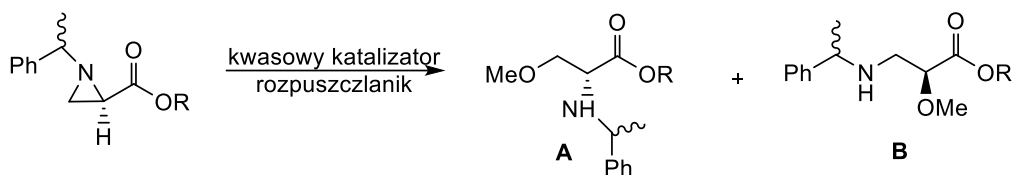
Biorąc pod uwagę budowę estrów **2.8** i **2.11**, można zauważyć, że możliwy jest atak nukleofila na dwie pozycje pierścienia azirydynowego (Schemat 2.6). Zatem mogą powstać dwa różne regioizomeryczne produkty - pożądaną związek **2.9** lub **2.12** oraz uboczne **2.9'** bądź **2.12'**. Zgodnie z przewidywaniami, w tym przypadku bardziej znaczący okazał się atak nukleofila na mniej podstawioną pozycję (Schemat 2.6, Droga 1).



Schemat 2.6. Otwarcie pierścienia azirydynowego.

Dokładna analiza warunków otwarcia pierścienia azirydynowego przeprowadzona przez zespół Jeonga wykazała, iż eterat trifluorku boru jest najlepszym kwasowym katalizatorem dla tego procesu, a acetonitryl najlepszym rozpuszczalnikiem (Tabela 2.1.). Reakcja prowadzona przez 3 godziny w temp. 90°C daje mieszaninę regioizomerów 94:6 z wydajnością równą 84%.⁶⁰

Tabela 2.1. Optymalizacja warunków dla regioselektywnego otwarcia azirydino-2-karboksylationu.



Lp.	Podstawnik (R)	Kwas	Rozp.	Temp. (°C)	Stężenie (M)	Czas (h)	Stosunek A:B	Wyd. (%)
1	etyl	BF ₃ ·OEt ₂	MeCN	90	0,3	3	85:15	75
2	etyl	BF ₃ ·OEt ₂	MeOH	90	0,3	6	80:20	74
3	etyl	BF ₃ ·OEt ₂	CH ₂ Cl ₂	25	0,3	72	82:18	42
4	etyl	BF ₃ ·OEt ₂	MeCN	25	0,3	70	83:17	51
5	etyl	BF ₃ ·OEt ₂	MeCN	60	0,3	5	83:17	63
6	etyl	BF ₃ ·OEt ₂	MeCN	90	0,15	4,5	87:13	61
7	etyl	<i>p</i> TsOH	MeCN	90	0,3	12	78:22	58
8	etyl	BF₃·OEt₂	MeCN	90	0,3	3	94:6	84
9	etyl	CSA	MeCN	90	0,3	6	>95:5	26
10	(-)-mentyl	BF ₃ ·OEt ₂	MeCN	90	0,3	3	80:20	67

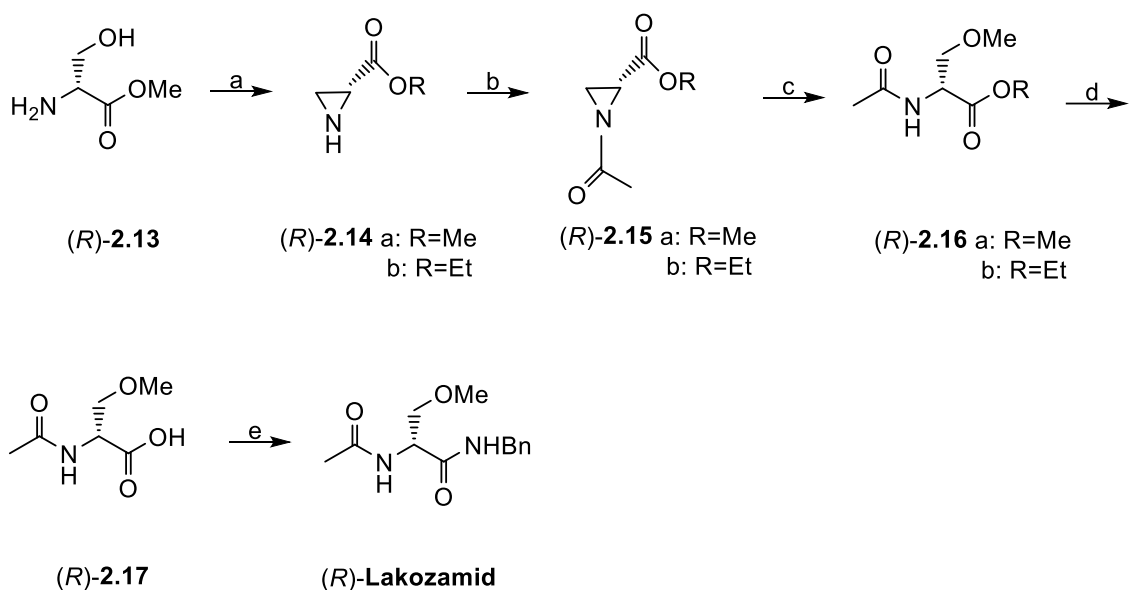
2.4.4. Synteza (*R*)-Lakozmidu z estru metylowego D-seryny

W 2008 roku grupa Morieux zaproponowała syntezę Lakozamidu z wykorzystaniem estru metylowego D-seryny jako związku wyjściowego (Schemat 2.7).⁶¹ Naukowcy zastosowali rozwiązanie zaproponowane przez van Booma,⁶² polegające na wykorzystaniu jednoetapowej cyklodehydratacji Evansa 2-aminoalkoholi do azirydyn za pomocą dietoksytrifenylfosforanu (DTPP), a prowadzące do otrzymania niepodstawionego (2*S*)-azirydino-2-karboksyłanu.⁶³ Tak więc w pierwszym kroku ester metylowy D-seryny (*R*)-**2.13** został poddany reakcji z DTPP. Otrzymano w ten sposób odpowiedni ester metylowy azirydyny (*R*)-**2.14**. Co ciekawe jednocześnie wraz z nim powstawał odpowiedni ester etylowy, a jego ilość rosła wraz z wydłużaniem czasu reakcji oraz zwiększaniem ilości DTPP. Ponieważ jednym z kolejnych etapów była hydroliza estru do kwasu, Morieux zdecydował się pracować na mieszaninie estrów, bez ich wcześniejszego rozdzielenia, ograniczając się jednak do stereoizomerów o konfiguracji *R*, ze względu na ich wyższą aktywność farmakologiczną. Drugi etap obejmował *N*-acylowanie azirydyny w obecności bezwodnika octowego oraz katalitycznych ilości DMAP. W kolejnym kroku przeprowadzono otwarcie pierścienia azirydynowego przy użyciu metanolu w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$. Testowano również inne alkohole o różnej rzędowości, ale jak wykazano nie miało to większego znaczenia w kontekście wydajności. Następny etap polegał na hydrolizie estru za pomocą LiOH do kwasu (*R*)-**2.17**. Końcowy amid uzyskano przez sprzężanie kwasu (*R*)-**2.17** z benzyloaminą w obecności DMTMM. Ogólna wydajność 5-etapowego procesu syntezy Lakozamidu wynosiła 8,4%.

⁶¹ P. Morieux, J. P. Stables, H. Kohn, Synthesis and anticonvulsant activities of *N*-benzyl (2*R*)-2-acetamido-3-oxysubstituted propionamide derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8968-8975.

⁶² E. Kuyil-Yeheskiely, C. M. Dreef-Tromp, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, An expeditious *in situ* preparation of benzyl (*S*)-2-aziridinecarboxylate, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1989**, *108*, 314-316.

⁶³ I. Mathieu-Pelta, S. A. Evans, Alkyl substitution should lead to a downfield shift, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2234-2237.



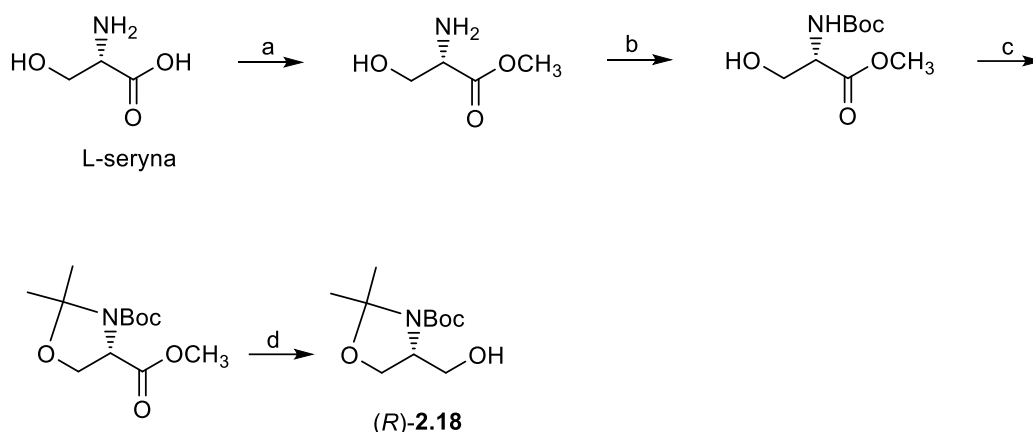
Schemat 2.7. Synteza (*R*)-Lakozamidu z estru metylowego *D*-seryny; reagenty i warunki reakcji: a) DTPP, MeCN, rt, 24h, 69%; b) Ac₂O, Et₃N, DMAP, rt, 45 min, 94%; c) MeOH, BF₃·Et₂O, rt, 90 min, 56%; d) LiOH, THF/H₂O 2:1, rt, 90 min, H⁺, 46%; e) BnNH₂, DMTMM, rt, 12h, 61%.

2.4.5. Synteza (*R*)-Lakozamidu z *L*-seryny

W 2015 roku Bhattacharya wraz z współpracownikami przedstawili metodę otrzymywania Lakozamidu z naturalnej *L*-seryny.⁶⁴ Kluczowym związkiem w tak zaplanowanej syntezie był zabezpieczony alkohol **2.18**, otrzymywany z *L*-seryny w czterech etapach, które nie wymagały oczyszczania półproduktów (Schemat 2.8).⁶⁵

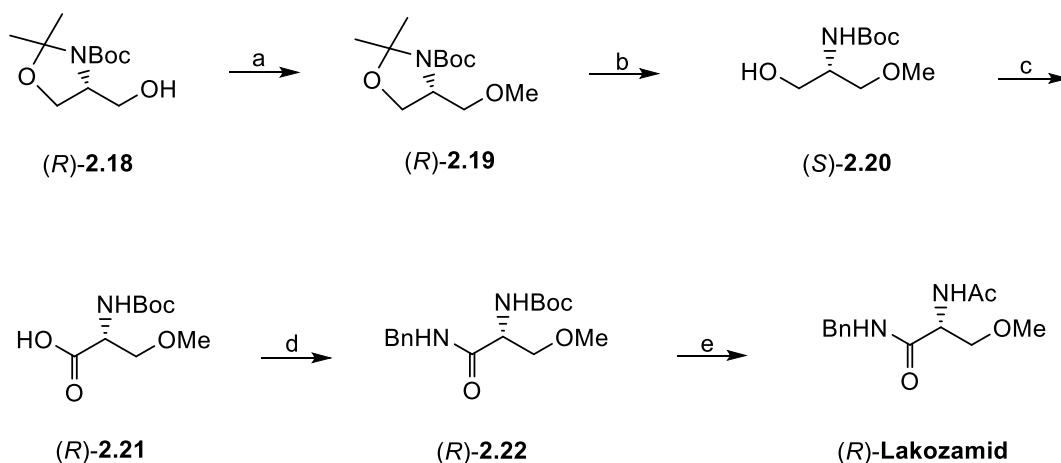
⁶⁴ E. K. Aratikatla, A. K. Bhattacharya, Chiral pool approach for the synthesis of functionalized amino acids: synthesis of antiepileptic drug (*R*)-Lacosamide, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 5802-5803.

⁶⁵ A. Dondini, D. Perrone, Synthesis of *N*-(tert-Butoxycarbonyl)-*N,O*-Isopropylidene Serinal from Serine Methyl Ester by a Reduction-Oxidation Sequence, *Synthesis*, **1997**, 1997, 527-529.



Schemat 2.8. Synteza *N*-(*tert*-butoksykarbonylo)-*N,O*-izopropylideno-L-serinol, reagenty i warunki reakcji: a) MeOH, HCl; b) (Boc)₂O, Et₃N, THF; c) DMP, aceton, BF₃·OEt; d) LiAlH₄, THF, rt, 20 min.

Otrzymany w powyższy sposób alkohol (R)-2.18 został następnie poddany reakcji metylowania przy użyciu MeI (Schemat 2.8). Co istotne, nie zaobserwowano na tym etapie racemizacji związku (R)-2.19. W kolejnym kroku usunięto zabezpieczenie acetonidowe, po czym w obecności TEMPO utleniono alkohol do kwasu karboksylowego (R)-2.21. Amid (R)-2.22 został otrzymany przez kondensację kwasu (R)-2.21 z benzyloaminą w obecności chloromrówczanu izobutyli. Ostatni etap obejmował odzabezpieczenie grupy aminowej za pomocą kwasu TFA, a następnie jej zabezpieczenie za pomocą podstawnika acetylowego.



Schemat 2.8. Synteza (R)-Lakozamidu; reagenty i warunki reakcji: a) NaH, MeI, THF, rt, 0,5h, 88%; b) PTSA, MeOH, rt, 5h, 86%; c) TEMPO, NaOCl, NaClO₂, CH₃CN, rt, 3 h, 99%; d) C₆H₅CH₂NH₂, NMM, IBCF, THF, -78°C-rt, 1 h, 90%; e) I. TFA, DCM, rt, 12h; II. Ac₂O, DMAP, DCM, rt, 4 h, 80%.

Podsumowując, pożądany produkt otrzymano w pięciu prostych etapach z ogólną wydajnością 54% licząc od alkoholu (R)-2.18, bądź w 9 etapach z 44% całkowitą wydajnością wychodząc z L-seryny. Nie bez znaczenia jest fakt, że wszystkie etapy są łatwe

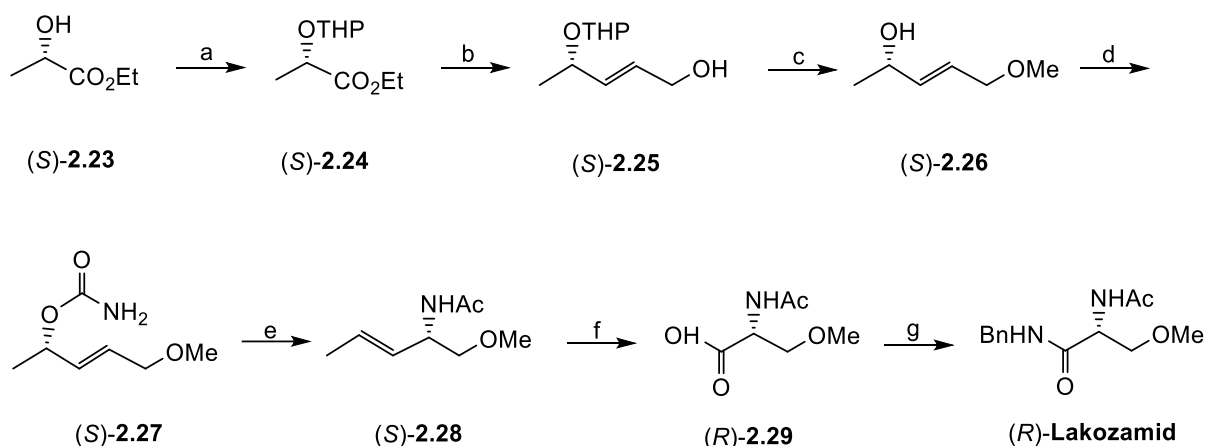
do przeprowadzenia, co istotne wysokowydajne, wymagają krótkiego czasu prowadzenia reakcji, a użyte odczynniki nie są kosztowne.

2.4.6. Synteza (*R*)-Lakozamidu z L-mleczanu etylu

Poważną wadą wielu metod otrzymywania Lakozamidu było wykorzystywanie nienaturalnej D-seryny. Jednym z etapów takiej syntezy jest *O*-metylacja niosąca ze sobą możliwość racemizacji aminokwasu. Można tego uniknąć stosując różne metody, jak np. prowadzenie reakcji w warunkach obojętnych z udziałem MeI i Ag₂O, jednak są to rozwiązania wysoce kosztochłonne. Ciekawą metodę syntezy Lakozamidu zastosował Stecko, wykorzystując jako związek wyjściowy L-mleczan etylu.⁶⁶ Kluczowym etapem tak zaplanowanej syntezy było stereospecyficzne przegrupowanie cyjanianu allilu w izocyjanian.

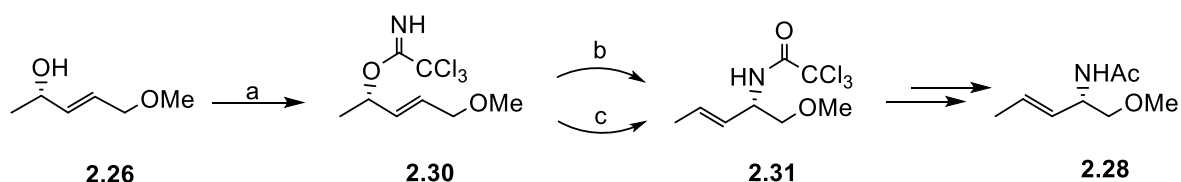
Jak pokazano na schemacie 2.9, w pierwszym etapie L-mleczan etylu (*S*)-**2.23** został poddany reakcji z 3,4-dihydro-2H-piraniem (DHP) z dodatkiem katalitycznej ilości tosyłanu pirydyniowego (PPTS), dając zabezpieczony mleczan (*S*)-**2.24** z 95% wydajnością. Redukcja mleczanu glinowodorkiem litu prowadzi do aldehydu, który poddany reakcji Hornera-Wadswortha-Emmonsa ulega przekształceniu do α,β -nienasyconego estru. Powstały produkt poddano redukcji przy użyciu DIBAL-H otrzymując alkohol allilowy (*S*)-**2.25**. W kolejnych etapach przeprowadzono reakcje metylowania oraz odbezpieczania grupy hydroksylowej, co skutkowało uzyskaniem alkoholu (*S*)-**2.26**.

⁶⁶ S. Stecko, Total Synthesis of Lacosamide, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 6342-6346.



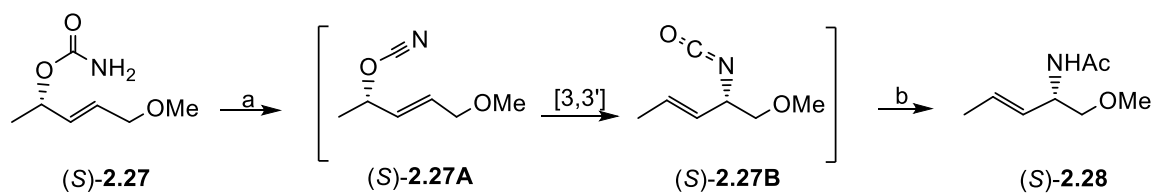
Schemat 2.9. Synteza (*R*)-Lakozamidu z L-mleczanu etylu; reagenty i warunki reakcji: a) DHP, PPTS, DCM, rt, 95%; b) I. DIBAL-H, DCM, -78°C; II. NaH, (EtO)₂P(O)CH₂CO₂Et, THF, 0°C; III. DIBAL-H, DCM, -78°C, 75% (3 etapy); c) I. NaH, MeI, THF, rt; II. AcCl, MeOH, rt, 78% (2 etapy); d) I. TCA-NCO, DCM, 0°C, 1h; II. aq.K₂CO₃, MeOH, rt, 2h, 82% (2 etapy); e) I. TFAA, Et₃N, THF, 0°C, 30 min; II. MeMgBr, THF, -10°C, rt, 74% (2 etapy); f) RuCl₃·H₂O, NaIO₄, aceton/woda 5:1, 79%; g) IBCF, NMM, BnNH₂, THF, -20°C- rt, 82%.

W następnym etapie zakładano konwersję alkoholu allilowego (*S*)-**2.26** do odpowiedniej pochodnej **2.30**, a następnie przegrupowanie Overmana do **2.31** (Schemat 2.10). Jednakże przeprowadzone próby nie dały zadowalających efektów, co skłoniło autora do obrania innej ścieżki syntezy.



Schemat 2.10. Przekształcenie alkoholu **2.28** w amid **2.31** metodą Overmana; reagenty i warunki reakcji: a) CCl₃CN, DBU (10%mol), CH₂Cl₂, -10°C, 80%; b) K₂CO₃, ksylen, 140°C, 6h, 15%; c) Pd(MeCN)₂Cl₂ (5%mol), THF, rt, 1h.

W tym celu pochodną **2.26** poddano reakcji z izocyjanianem trichloroacetylowym (TCA-NCO), a następnie hydrolizie. Uzyskany w ten sposób karbaminian allilu (*S*)-**2.27** po dehydratacji bezwodnikiem trifluoroocetowym (TFAA) dał cyjanian allilu (*S*)-**2.27A**, który spontanicznie ulegał przegrupowaniu [3,3]-sigmatropowemu do izocyjanianu allilu (*S*)-**2.29B** (Schemat 2.11).



Schemat 2.11. Przegrupowanie [3,3]-sigmatropowe do cyjanianu allilu; reagenty i warunki reakcji: a) TFAA, Et₃N, THF, 0°C, 30 min; b) MeMgBr, THF, -10°C, rt.

Uzyskany produkt poddano reakcji z bromkiem metylomagnezowym uzyskując pochodną *N*-acetylową (*S*)-**2.28** (Schemat 2.9 i 2.11). W kolejnym etapie przeprowadzono oksydacyjne rozszczepienie wiązania podwójnego przy użyciu RuCl₃/NaIO₄, otrzymując w ten sposób kwas (*R*)-**2.29**, który poddano sprzęganiu z benzyloaminą w obecności chloromrówczanu izobutyli i *N*-metylomorfoliny. Pożądaną (*R*)-Lakozamid otrzymano z 22% całkowitą wydajnością po 7 etapach.

Należy jednak zaznaczyć, że powyższa metoda nie jest pozbawiona wad. Słabe strony tej metody to jej wieloetapowość, konieczność używania odczynników o charakterze piroforycznym (odczynnik Grignarda, DIBAL-H), oraz wysokie koszty niektórych odczynników (RuCl₃·H₂O, TCA-NCO i TFAA).

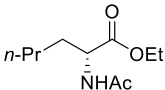
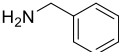
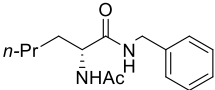
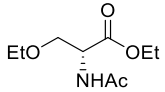
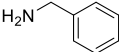
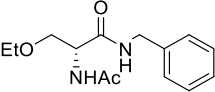
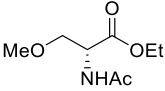

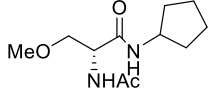
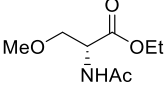
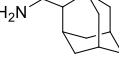
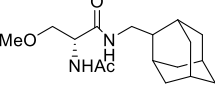
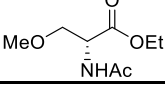

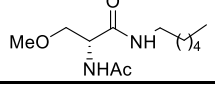
2.5. Synteza i aktywność biologiczna pochodnych Lakozamidu

Według najnowszych badań aż 1,8 miliona osób na świecie zmaga się z nieefektywnym leczeniem padaczki. Pomimo usilnych starań naukowców, standardowa terapia lekowa okazała się nieskuteczna u 30% pacjentów cierpiących na to schorzenie. Ponadto u więcej niż 40% chorych, stosujących obecnie dostępne terapie występuje wiele działań niepożądanych, takich jak zawroty głowy, nudności, senność czy uszkodzenie wątroby. Lakozamid choć jest lekiem najnowszej generacji, także nie jest skutecznym lekiem przeciwdrgawkowym u wszystkich pacjentów. Dlatego konieczne jest opracowanie nowych, skutecznych środków, które będą pozbawione wad obecnie stosowanych terapii. Kilka grup badawczych skupiło swoją uwagę nad syntezą i badaniem aktywności biologicznej szeregu pochodnych Lakozamidu. Szczególne osiągnięcia w tym zakresie posiada grupa Kohna, która jak wspomniano w rozdziale 2.2 zsyntezowała i zbadała ok. 250 analogów Lakozamidu.

W poniższym rozdziale przedstawione zostaną najnowsze metody syntezy pochodnych Lakozamidu oraz wyniki badań dotyczące ich aktywności farmakologicznej.

W 2017 roku grupa Jeonga opublikowała nową metodę syntezy Lakozamidu z azirydino-(2*R*)-karboksylanu (patrz rozdział 2.4.3). Kluczowym etapem proponowanej sekwencji przemian było otwarcie pierścienia azirydynowego za pomocą metanolu w obecności eteratu trifluorku boru. Użycie innego nukleofila (alkohol etylowy bądź propylowy) pozwoliło dokonać modyfikacji polegającej na wprowadzeniu grupy –OCH₂CH₂CH₃ bądź –OCH₂CH₃ w miejsce grupy metoksyłowej. Podobne przekształcenia dotyczyły grupy benzyłowej we fragmencie amidowym, która została zastąpiona m. in. podstawnikami cyklopentylowym, adamantylowym bądź *n*-heksylowym. Produkty otrzymano z wysokimi wydajnościami. Zakres tej pracy obejmował głównie syntezę pochodnych Lakozamidu, natomiast nie podjęto próby zbadania aktywności przeciwdrgawkowej otrzymanych pochodnych (Tabela 2.2.).⁶⁰

Tabela 2.2. Synteza analogów Lakozamidu.

Lp.	Wyściowy ester	Amina	Analog Lakozamidu	Wyd. (%)
1				87
2				89
3				81
4				83
5				89

Podobnymi modyfikacjami Lakozamidu zajmowała się grupa Kohna, która w 2010 r. zaprezentowała 23 pochodne, w których grupę metoksyłową zastąpiono innymi *O*-alkilowymi podstawnikami.⁵² W opublikowanym przeglądzie zamieszczono także wyniki ich aktywności przeciwdrgawkowej przeprowadzone na gryzoniach.

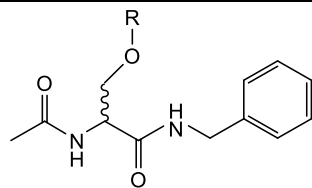
Aktywność przeciwdrgawkowa określana jest na podstawie testu maksymalnego wstrząsu elektrycznego (MES), który polega na wywoływaniu ataku padaczki u gryzoni, po podaniu odpowiedniej ilości preparatu. Istotnym parametrem jest tzw. współczynnik ED₅₀, wskazujący dawkę, przy której 50% badanych osobników wykazuje przewidywany efekt, bądź przy której osiąga się 50% efektu maksymalnego. Współczynnik stanowi miarę bezwzględnej




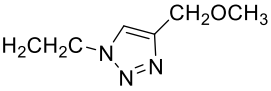
aktywności leku i podaje się go w miligramach na kilogram masy badanego (mg/kg). Im niższa jest wartość ED₅₀, tym wyższa jest aktywność leku.

W większości przypadków badania prowadzono na szczurach, którym preparat podawano doustnie oraz na myszach, którym podawano go dootrzewnowo. Otrzymane wyniki zostały porównane z wartościami uzyskanymi dla Lakozamidu: ED₅₀ = 4,5 mg/kg (mysz); ED₅₀ = 3,9 mg/kg (szczur).

Na podstawie wyników badań uzyskanych w grupie Kohna⁵² można stwierdzić, że aktywność przeciwdrgawkowa Lakozamidu warunkowana jest w znacznym stopniu przez obecność w jego cząsteczce małych grup hydrofobowych (podstawników R) (Tabela 2.3, pozycje 1-5). Najniższą aktywność wykazuje pochodna z podstawnikiem cykloheksylowym, co prowadzi do wniosku, że aktywność przeciwdrgawkowa jest tym wyższa im mniejszy jest podstawnik hydrofobowy. W przypadku pochodnych Lakozamidu zawierających grupę fenyłową bądź benzyłową (Tabela 2.3, pozycje 6 i 11) zaobserwowano, iż aktywność wzrasta wraz z wprowadzeniem grupy CH₂. Dla analogów z podstawnikiem cykloheksylowym oraz metylenocykloheksylowym (Tabela 2.3, pozycje 5 i 10) nie potwierdzono jednak takiej zależności, aktywność przeciwdrgawkowa pozostawała na tak samo niskim poziomie. Także wprowadzenie dodatkowej grupy metylenowej do pochodnej benzyłowej nie wpłynęło korzystnie na jej aktywność (Tabela 2.3, pozycja 15). Wysoką aktywnością przeciwdrgawkową charakteryzowały się pochodne z podstawnikami nienasyconymi. Zadawalające wyniki wykazywała w szczególności pochodna propargilowa (Tabela 2.3, pozycja 8), natomiast allilowa wykazywała niższą aktywność farmakologiczną (Tabela 2.3, pozycja 7). Pochodne *O*-allilowe porównano z analogami zawierającymi podstawnik butenyłowy (Tabela 2.3, pozycja 9 i 12). Uzyskane wyniki wskazują, że długość łańcucha nienasyconego nie wpływa na aktywność przeciwdrgawkową. Pozostałe podstawniki (Tabela 2.3, pozycje 13-24) wykazują bardzo niską aktywność - powyżej 300 mg/kg. Dodatkowo można stwierdzić, że grupy polarne (Tabela 2.3, pozycje 18 i 20) wykazują minimalną aktywność i nie chronią przed napadami drgawkowymi.

Tabela 2.3. Analogi Lakozamidu - aktywność przeciwdrgawkowa.

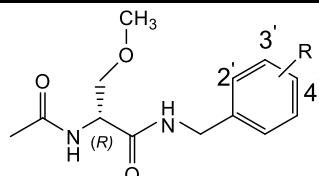


Lp.	Podstawnik (R)	Konfiguracja absolutna	MES, ED ₅₀ (MYSZ)	MES, ED ₅₀ (SZCZUR)
1	CH ₃	R	4,5	3,9
2	CH ₂ CH ₃	R	7,9	5,6
3	C(CH ₃) ₂	R	23	8,6
4	C(CH ₃) ₃	R	30-100	brak danych
5	C ₆ H ₁₁	R	100-300	~30
6	C ₆ H ₅	R	100-300	brak danych
7	CH ₂ CH=CH ₂	R,S	30-100	brak danych
8	CH ₂ C≡CH	R	16	7,9
9	CH ₂ C=CCH ₃	R	30-100	6,4
10	CH ₂ C ₆ H ₁₁	R	100-300	brak danych
11	CH ₂ C ₆ H ₅	R	64	>30
12	CH ₂ CH ₂ CH=CH ₂	R	30-100	17
13	CH ₂ CH ₂ 	R	46	>30
14	CH ₂ CH ₂ C=CH	R	30-100	11
15	CH ₂ CH ₂ C ₆ H ₅	R	100-300	>30
16	CH ₃ CH ₂ 	R	30-100	44
17	CH ₂ CH ₂ C(O)H	R	>300	>100
18	CH ₂ CH ₂ 	R	>300	brak danych
19	CH ₂ CH ₂ NCS	R	>300	<30
20	CH ₂ CH ₂ NHC(O)CH ₃	R	>300	>30
21	CH ₂ CH ₂ N ₃	R	100-300	>40
22		R	>300	brak danych
23	CH ₂ CH ₂ OCH ₃	R	30-100	brak danych
24	(CH ₂ CH ₂ O) ₂ CH ₃	R	>300	>30

W kolejnej pracy grupa Kohna zamieściła wyniki ochrony przed napadami drgawkowymi dla 43 nowych pochodnych Lakozamidu.⁶⁷ W pierwszym etapie przeanalizowali i porównali działania ochronne jedynie dla trzech serii podstawionych regioizomerów arylowych (2'-*orto*, 3'-*meta*, 4'-*para*), nie wprowadzając żadnych dodatkowych

modyfikacji w strukturze Lakozamidu. Uzyskane wyniki pozwoliły stwierdzić, iż analogi modyfikowane w pozycji *para* (Tabela 2.4.) zapewniają najwyższą ochronę przed napadami drgawkowymi. Współczynnik ED₅₀ dla tego typu pochodnych wynosił odpowiednio: 3,6 (R⁴ = OCF₃ - mysz), 4,2 (R⁴ = F - mysz), 1,7 (R⁴ = OCF₃ - szczur), 2,6 (R⁴ = F - szczur).

Tabela 2.4. Wpływ podstawników w pierścieniu benzylovym Lakozamidu na aktywność przeciwdrgawkową.

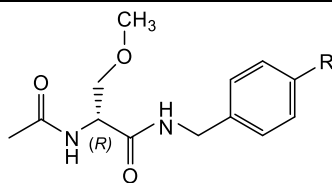


Lp.	Podstawnik (R)	Pozycja arylova	MES, ED ₅₀ (MYSZ)	MES, ED ₅₀ (SZCZUR)
1	H	-	4,5	3,9
2	F	2'	>10, <30	11
3	F	3'	6,9	6,9
4	F	4'	4,2	2,6
5	OCF ₃	2'	>30, <100	23
6	OCF ₃	3'	>10, <30	brak danych
7	OCF ₃	4'	3,6	1,7

Kolejnym etapem badań była modyfikacja podstawników w pozycji *para* ugrupowania *N*-benzylovogo (Tabela 2.5.). Na podstawie przeprowadzonych badań i uzyskanych w nich wyników, autorzy zauważyli, że najwyższą aktywność przeciwdrgawkową wykazują pochodne posiadające podstawniki: winylowy (Tabela 2.5, pozycja 12), trifluorometoksyłowy (Tabela 2.5, pozycja 27) i fluorowy (Tabela 2.5, pozycja 28). Współczynnik ED₅₀ dla tych pochodnych (odpowiednio 3,5; 3,6; 4,2 dla myszy i 7,6; 1,7; 2,6 dla szczura) wskazywał na ich wyższą aktywność przeciwdrgawkową w testach MES gryzoni w porównaniu z Lakozamidem (ED₅₀ = 4,5 mysz; 3,9 szczur).⁶⁷ W testach przeprowadzonych na szczurach bardzo dobrą aktywność przeciwdrgawkową wykazywały także pochodne z podstawnikami: fenyłowym (Tabela 2.5, pozycja 13), acetylenowym (Tabela 2.5, pozycja 14) i chlorkowym (Tabela 2.5, pozycja 29).

⁶⁷ Ch. Salomé, E. Salomé-Grosjean, K. D. Park, P. Morieux, R. Swendiman, E. DeMarco, J. P Stables, H. Kohn, Synthesis and Anticonvulsant Activities of (*R*)-*N*-(4'-Substituted)benzyl 2-Acetamido-3-methoxypropionamides, *J. Med. Chem.*, **2010**, 53, 1288-1305.

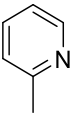
Tabela 2.5. Dane farmakologiczne dla analogów Lakozamidu.



Lp.	Podstawnik (R)	MES, ED ₅₀ (MYSZ)	MES, ED ₅₀ (SZCZUR)
1	CH ₃	11	8,1
2	CH ₂ CH ₃	>10, <30	18
3	(CH ₂) ₂ CH ₃	8,5	<30
4	CH(CH ₃) ₂	>10, <300	>30
5	C(CH ₃) ₃	>100, <300	>30
6	CH ₂ NH ₂ ·HCl	>300	brak danych
7	CH ₂ NH- <i>t</i> -Boc	>300	brak danych
8	CH ₂ OCH ₃	73	45
9	CF ₃	>10, <30	4,9
10	(CH ₂) ₃ OH	>300	brak danych
11	(CH ₂) ₃ OCH ₃	20	16
12	CH=CH ₂	3,5	7,6
13	C ₆ H ₅	8,0	2,0
14	C≡CH	>3, <10	3,4
15	C≡C-CH ₃	>10, <30	brak danych
16	C≡C-C(CH ₃) ₃	>300	brak danych
17	C≡C-Si(CH ₃) ₃	>3	brak danych
18	C≡CCH ₂ OCH ₃	10	18
19	CN	150	>30
20	C(H)O	>300	brak danych
21	CO ₂ H	>300	brak danych
22	CO ₂ CH ₃	>100, <300	brak danych
23	NH ₂	>300	brak danych
24	N(H)C(O)CF ₃	>300	>30
25	N ₃	8,4	3,9
26	OCH ₃	>30, <100	28
27	OCF ₃	3,6	1,7
28	F	4,2	2,6
29	Cl	5,0	1,0
30	Br	8,7	4,9
31	I	16	12
32	SO ₂ NH ₂	>300	brak danych

Kohn i współpracownicy przeprowadzili również badania dla pochodnych Lakozamidu zmodyfikowanych w pozycji 4' podstawnika benzyłowego, w których dodatkowo podstawnik metoksyłowy został zastąpiony podstawnikiem alkilowym.⁶⁸ Jak stwierdzono, tego typu pochodne wykazywały zdecydowanie niższe działanie przeciwdrgawkowe w porównaniu z Lakozamidem (Tabela 2.6.). Najwyższą aktywność wykazywała pochodna zawierająca w swojej strukturze podstawnik R = CH₂OMe (Tabela 2.6, pozycja 7: ED₅₀ = 13 mg/kg dla myszy i 14 mg/kg dla szczura), jednak nie tak dobrą jak dla Lakozamidu.

Tabela 2.6. Aktywność przeciwdrgawkowa pochodnych Lakozamidu.

Lp.	Podstawnik (R)	Konfiguracja absolutna	MES, ED ₅₀ (MYSZ)	MES, ED ₅₀ (SZCZUR)
1	H	-	>100, <300 >30, <100	31
2	Me	R	>30, <100	31
3	Me	S	>100, <300 >300	>30
4	<i>i</i> -Pr	R	>300	>30
5	<i>t</i> -Bu	R	>300	brak danych
6		R,S	28	>30
7	CH ₂ OMe	R	13	14
8	CH ₂ OMe	S	>300	brak danych

Pochodne Lakozamidu posiadające różne pod względem długości i charakteru chemicznego łączniki pomiędzy podstawnikiem benzyłowym a pierścieniem 3-fluorofenyłowym, znajdującym się w pozycji 4' podstawnika benzyłowego, zostały opisane w tej samej pracy.⁶⁸ Według testu MES najbardziej aktywnymi analogami Lakozamidu były te, które nie zawierały

⁶⁸ Ch. Salomé, E. Salomé-Grosjean, J. P. Stables, H. Kohn, Merging the Structural Motifs of Functionalized Amino Acids and α -Aminoamides: Compounds with Significant Anticonvulsant Activities, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 3756-3771.

łącznika (Tabela 2.7, pozycja 1) bądź te zawierające najkrótszy łącznik „X-Y-Z” (Tabela 2.7, pozycja 2) lub te będące liniową, sztywną jednostką (Tabela 2.7, pozycja 5).

Tabela 2.7. Aktywność neurologiczna nowych analogów Lakozamidu.

Lp.	—X—Y—Z—	MES, ED ₅₀ (MYSZ)	MES, ED ₅₀ (SZCZUR)
1	-	>10, <30	2,4
2	—O—	5,5	<10
3	—(CH ₂) ₂ —	>10, <30	<30
4	—CH=CH—	>30, <100	~30
5	—≡—	>30, <100	1,4
6	—CH ₂ O—	5,9	19
7	—N(H)CH ₂ —	>10, <30	brak danych
8	—OCH ₂ —	13	14
9	—CH ₂ OCH ₂ —	>30, <100	brak danych
10	—OCH ₂ CH ₂ —	>30	brak danych

W kolejnej pracy Kohna⁴⁹ zamieszczone zostały wyniki badań dotyczące aktywności przeciwdrgawkowej dwóch grup zmodyfikowanych pochodnych Lakozamidu. Pierwsza grupa zawierała pochodne, w których zmieniono podstawnik w pozycji *para* pierścienia benzyłowego, drugą grupę stanowiły pochodne, w których zmian dokonano w położeniu *para* ugrupowania benzyłowego i dodatkowo grupę metoksyłową zastąpiono podstawnikiem propargilowym. Ponadto praca zawierała wyniki badań potwierdzających wpływ konfiguracji na aktywność przeciwdrgawkową otrzymanych pochodnych Lakozamidu.

Wyniki przeprowadzonych badań dowiodły, że żadna z badanych pochodnych nie wykazywała wyższej aktywności niż (*R*)-Lakozamid. Jedynie dla analogu z ugrupowaniem azydkowym w pozycji *para* części benzyłowej (Tabela 2.8, pozycja 3) zaobserwowano umiarkowaną aktywność. Ponadto należy zauważyć, że (*S*)-Lakozamid w porównaniu do stosowanego w terapii przeciwdrgawkowej (*R*)-Lakozamidu, wykazywał znacznie niższą aktywność. Jego współczynnik ED₅₀ wynosił 8,4 mg/kg dla myszy, natomiast w teście przeprowadzonym na szczurach posiadał identyczną wartość jak dla (*R*)-Lakozamidu.

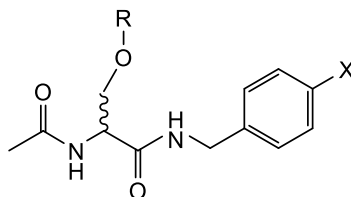
Tabela 2.8. Aktywność farmakologiczna analogów Lakoamidu.

Lp.	Analogi Lakoamidu	Konfiguracja absolutna	MES, ED ₅₀ (MYSZ)	MES, ED ₅₀ (SZCZUR)
1		<i>R</i> <i>S</i>	4,5 >100, <300	3,9 >30
2		<i>R</i> <i>S</i>	24 >100, <300	4,2 >180
3		<i>R</i>	8,4	3,9
4		<i>R</i>	15	<30
5		<i>R</i> <i>S</i>	45 >300	>30 brak danych

Kolejna praca Kohna również dotyczyła aktywności analogów zmodyfikowanych w części benzylovej oraz metoksylovej. Dane zawarte w tabeli 2.9 wskazują, że pochodne tego typu, nie wykazują znaczącej aktywności przeciwdrgawkowej. Na uwagę zasługuje fakt, że pochodne o konfiguracji absolutnej *R* okazały się bardziej aktywne od ich stereoizomerów *S*. Najwyższą aktywność spośród przebadanych związków wykazywały (*R*)-tiocyjaniany (Tabela 2.9, pozycja 3) oraz pochodne z podsawnikiem (*R*)-propargilowym (Tabela 2.9, pozycja 2).⁶⁹

⁶⁹ K. D. Park, P. Morieux, Ch. Salomé, S. W. Cotten, O. Reamtong, C. Eyers, S. J. Gaskell, J. P. Stables, R. Liu, H. Kohn, Lacosamide Isothiocyanate-Based Agents: Novel Agents To Target and Identify Lacosamide Receptors, *J. Med. Chem.*, **2009**, 52, 6897-6911.

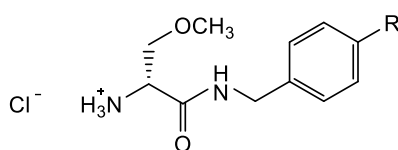
Tabela 2.9. Aktywność farmakologiczna pochodnych Lakozamidu.



Lp.	Podstawnik (R)	Podstawnik (X)	Konfiguracja absolutna	MES, ED ₅₀ (MYSZ)	MES, ED ₅₀ (SZCZUR)
1	CH ₃ C≡CH	NCS	R S	45 >300	>30 brak danych
2	CH ₃ C≡CH	H	R S	16 >300	7,9 >30
3	CH ₃	NCS	R S	24 >30, <100	4,2 >180
4	CH ₂ CH ₂ NCS	C≡CH	R S	brak danych	brak danych
5	CH ₃	C≡CH	R S	>3, <10 >300	<30 brak danych
6	CH ₂ CH ₂ NCS	H	R S	>30, <100 >30, <100	<30 <30
7	CH ₂ CH ₂ N ₃	NCS	R S	>100, <300 >300	brak danych
8	CH ₂ CH ₂ N ₃	H	R S	>100, <300 >300	>40 brak danych

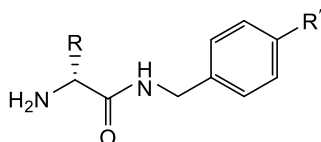
Następną grupą pochodnych Lakozamidu zsyntezowanych i zbadanych przez Kohna były analogi zawierające chlorowodorek wolnej aminy w miejscu grupy *N*-acetylowej.⁷⁰ Na podstawie badań przeprowadzonych na myszach stwierdzono, że wykazują one dość wysoką aktywność przeciwdrgawkową: $10 < ED_{50} < 30$ mg/kg (Tabela 2.10).

⁷⁰ A. M. King, Ch. Salomé, E. Salomé-Grosjean, M. D. Ryck, R. Kaminski, A. Valade, J. P. Stables, H. Kohn, Primary Amino Acid Derivatives: Substitution of the 4'-*N'*-Benzylamide Site in (*R*)-*N'*-Benzyl 2-Amino-3-methylbutanamide, (*R*)-*N'*-Benzyl 2-Amino-3,3-dimethylbutanamide, and (*R*)-*N'*-Benzyl 2-Amino-3-methoxypropionamide Provides Potent Anticonvulsants with Pain-Attenuating Properties, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 6417-6431.

Tabela 2.10. Aktywność farmakologiczna pochodnych Lakozamidu.

Lp.	Podstawnik (R)	Konfiguracja absolutna	MES, ED ₅₀ (MYSZ)
1	H	R	34
2	Br	R	31
3	CF ₃	R	19
4	OCF ₃	R	>10, <30
5	C ₆ H ₅	R	15

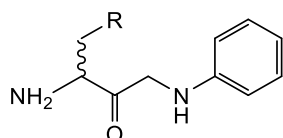
W tej samej pracy grupa Kohna przedstawiła wyniki badań uzyskanych dla analogów Lakozamidu ze zmodyfikowaną grupą metoksyłową, benzyłową oraz z wolną grupą aminową (Tabela 2.11). Takie połączenia charakteryzowały się wysoką aktywnością, jednak w porównaniu z Lakozamidem wyniki były mniej zadowalające. Najbardziej aktywnymi pochodnymi z wolną grupą aminową okazały się te, zawierające podstawnik izopropylowy lub *tert*-butylowy zamiast metoksyłowego i niepodstawiony podstawnik benzyłowy bądź zawierający podstawnik trifluorometyłowy w położeniu *para* (Tabela 2.11, pozycje 1, 5, 7 i 9).

Tabela 2.11. Aktywność farmakologiczna pochodnych Lakozamidu.

Lp.	Podstawnik (R)	Podstawnik (R')	MES, ED ₅₀ (MYSZ)	MES, ED ₅₀ (SZCZUR)
1	CH(CH ₃) ₂	H	15	11
2	CH(CH ₃) ₂	F	32	21
3	CH(CH ₃) ₂	Cl	22	brak danych
4	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	>300	~50
5	CH(CH ₃) ₂	CF ₃	14	13
6	CH(CH ₃) ₂	OCH ₃	>300	>30
7	CH(CH ₃) ₂	OCF ₃	16	18
8	CH(CH ₃) ₂	C ₆ H ₅	>30, <100	~30
9	C(CH ₃) ₃	H	14	11
10	C(CH ₃) ₃	Cl	25	~30
11	C(CH ₃) ₃	CF ₃	24	<30
12	C(CH ₃) ₃	OCF ₃	28	23
13	C(CH ₃) ₃	S	>30, <100	brak danych

Kolejne analizy i badania zespołu Kohna potwierdzają wcześniejsze wnioski (Tabela 2.12.).⁵⁰ Podstawienie grupy metoksylovej grupami alkiłowymi bądź *O*- lub *N*- alkiłowymi oraz pozostawienie wolnej grupy aminowej daje zadowalające wyniki: ED₅₀ = 21 - 94 mg/kg, jednak nie przewyższające tych dla Lakozamidu.

Tabela 2.12. Aktywność farmakologiczna aminowych pochodnych Lakozamidu.



Lp.	Podstawnik (R)	Konfiguracja absolutna	MES, ED ₅₀ (MYSZ)
1	OH	<i>R</i>	brak danych
		<i>S</i>	brak danych
2	OH	<i>R,S</i>	brak danych
3	OCH ₃	<i>R</i>	48
		<i>S</i>	64
4	OCH ₂ CH ₃	<i>R,S</i>	73
5	OCH ₂ CH ₂ CH ₃	<i>R,S</i>	69
6	OCH ₃ CH=CH ₂	<i>R,S</i>	45
7	OCH ₃ C≡CH	<i>R,S</i>	46
8	NH ₂	<i>R,S</i>	>68
9	N(CH ₃) ₂	<i>R,S</i>	94
10	N(CH ₂ CH ₂) ₂ O	<i>R,S</i>	89
11	CH ₂ SCH ₃	<i>R</i>	75
12	CH ₂ CH ₃	<i>R</i>	21
13	(CH ₂) ₂ CH ₃	<i>R</i>	23

2.6. Reakcje nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego

Pierścień azirydynowy względnie łatwo ulega reakcjom nukleofilowego otwarcia, głównie ze względu na występujące w nim silne naprężenia kątowe oraz obecność elektroujemnego heteroatomu. Za reaktywność azirydyny względem różnych nukleofili odpowiada rodzaj podstawnika na atomie azotu. Z tego względu azirydyny możemy podzielić na aktywowane i nieaktywowane. Grupy aktywujące stabilizują ujemny ładunek na atomie azotu, obecny w stanie przejściowym podczas reakcji z nukleofilem. W związku z tym azot staje się lepszą grupą odchodzącą, a energia aktywacji reakcji ulega obniżeniu. Do grup aktywujących zaliczyć można grupę tosyłową, acylową, sulfonową czy fosforylową. Z kolei azirydyny nieaktywowane do otwarcia pierścienia potrzebują czynnika, który je zaktywuje,

czyli silnego nukleofila bądź kwasowego katalizatora. Do grup nieaktywujących należą: grupa alkilowa, grupa arylova bądź atom wodoru. Nukleofil może zaatakować jeden z dwóch atomów węgla obecnych w pierścieniu azirydynowym, a stereo- i regiochemia otrzymanych produktów zależy od rodzaju podstawnika/podstawników na azirydynie.

W niniejszym przeglądzie ze względu na mnogość doniesień w literaturze przedmiotu,^{71,72} omówione zostały wybrane reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego, podzielone ze względu na rodzaj nukleofila atakującego pierścień. W przeglądzie nie zamieszczono doniesień informujących o nukleofilowej addycji prowadzącej do ekspansji pierścienia.

2.6.1. Nukleofile węglowe

Nukleofilowe otwarcie pierścienia azirydyn przez odczynniki metaloorganiczne jest znane od pięciu dekad.⁷³ Jednak zastosowanie karboanionów w znaczący sposób nie przyspieszyło badań, dopóki nie została opracowana przez Eisa i Ganema wydajna metoda otwierania nieaktywowanych azirydyn w obecności kwasów Lewisa.⁷⁴ Raport Baldwina dotyczący otwarcia pierścienia *N*-sulfonowanych azirydyn bez udziału katalizatora dodatkowo wzmocnił szerokie zastosowanie karboanionów.⁷⁵ Obecnie nukleofilowa addycja karboanionów do azirydyn stanowi znaczącą pozycję w syntezie organicznej do tworzenia nowych wiązań węgiel-węgiel.

2.6.1.1. Związki organometaliczne

Do otwarcia pierścienia *N*-difenylofosfinylovinylazirydyny **2.32**, jak donosi Sweeney z zespołem, zastosowano różnorodne związki metaloorganiczne, w tym związki metaloorganiczne na bazie miedzi, odczynniki Grignarda, malonian sodu czy sól sodową bisfenylosulfonylometanu.⁷⁶ Katalizator Pd(PPh₃)₄ odegrał tu kluczową rolę, w wyniku czego

⁷¹ X. E. Hu, Nucleophilic ring opening of aziridines, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2701-2743.

⁷² R. Akhtar, S. A. R. Naqvi, A. F. Zahoor, S. Saleem, Nucleophilic ring opening of aziridines, *Mol. Divers.*, **2018**, *22*, 447-501.

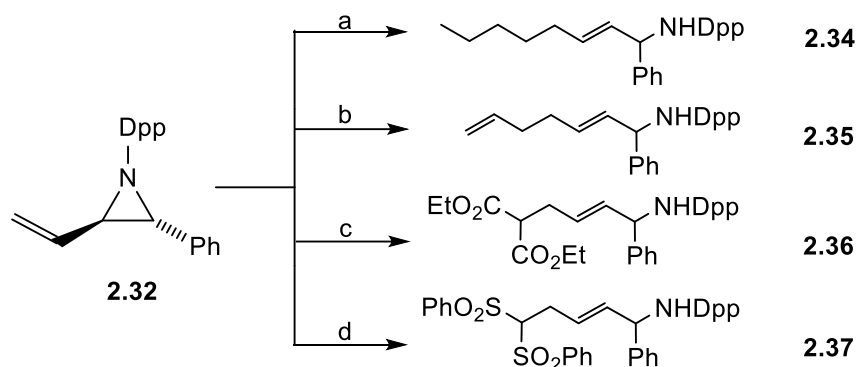
⁷³ A. Hassner, A. Kascheres, Competitive attack of nucleophiles at ring carbon vs carbonyl. Reactions of aziridinecarbamates, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *11*, 4623-4626.

⁷⁴ M. J. Eis, M. B. Ganem, BF₃-etherate promoted alkylation of aziridines with organocopper reagents: a new synthesis of amines, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1153-1156.

⁷⁵ J. E. Baldwin, R. M. Adlington, I. A. O'Neill, C. Schofield, A. C. Spivey, J. B. Sweeney, The ring opening of aziridine-2-carboxylate esters with organometallic reagents, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1852-1854.

⁷⁶ A. N. Jarvis, A. B. McLaren, H. M. I. Osborn, J. Sweeney, Preparation and ring opening reactions of *N*-diphenylphosphinyl vinyl aziridines, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 852-859.

otrzymano odpowiednie produkty otwarcia pierścienia z dobrymi wydajnościami i dobrą regioselektywnością. Zoptymalizowane warunki reakcji przedstawiono na schemacie 2.12.



Schemat 2.12. Otwarcie pierścienia *N*-difenylfosfinowinyloazirydyny z zastosowaniem związków metaloorganicznych; reagenty i warunki reakcji: a) $n\text{-Bu}_2\text{CuLi}$, 74%; b) $\text{CH}_2=\text{CH}_2\text{CH}_2\text{MgCl}$, 74%; c) $\text{CH}_2(\text{CO}_2\text{Et})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaH , 68%; d) $\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{Ph})_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, NaH , 62%.

Jednym z przykładów wykorzystania nukleofilu węglowych do otwarcia pierścienia azirydynowego jest reakcja syntezy 3-amino-4-podstawionej piperyny.⁷⁷ Zachodzi ona w sposób stereo- i regiokontrolowany. Pochodna azirydyny posiadająca grupę *N*-fosfonianową pełniącą rolę grupy aktywującej, została poddana reakcji z różnymi związkami Grignarda przy zastosowaniu CuI jako katalizatora (10%mol) (Tabela 2.13.). W skutek tego doszło do *trans* addycji do pierścienia azirydynowego, w wyniku której otrzymano produkty z wysokimi wydajnościami. Dla alkilowych związków Grignarda (Tabela 2.13, pozycja 1, 2 i 3) reakcja przebiega pomyślnie, prowadząc do produktów z zadowalającymi wydajnościami. Zastosowanie $t\text{-BuMgBr}$ (Tabela 2.13, pozycja 4) nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Inne odczynniki metaloorganiczne (Tabela 2.13, pozycja 5 i 6) nie prowadziły do otrzymania założonych produktów, a jedynie do mieszaniny kompleksów. Warto wspomnieć, że pochodne *trans*-3-amino-4-alkilopiperyny znalazły zastosowanie w syntezie antybiotyków chinolonowych.

⁷⁷ X. E. Hu, N. K. Kim, B. Ledoussal, A. O. Colson, Regio- and stereo-controlled copper organometallic addition to a piperidin aziridine: synthesis of *trans* 3-amino-4-alkyl-piperidines, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4289-4293.

Tabela 2.13. Otwarcie pierścienia azirydynowego przy użyciu reagentów metaloorganicznych.

Lp.	RMgBr	Rozpuszczalnik	Temp. (°C)	Czas (h)	Wyd. (%)	Stosunek
1	MeMgBr	THF	-30/0	3	86	13:1
2	<i>n</i> -BuMgBr	THF	-30/0	5	87	13:1
3	<i>i</i> -PrMgBr	THF	-30/0	5	92	22:1
4	<i>t</i> -BuMgBr	THF	-30/rt	5	0	-
5	<i>n</i> -BuLi	THF	-30/0	3	0	-
6	<i>n</i> -BuZnBr	THF	-30/rt	24	0	-

Müller wraz ze współpracownikami przeprowadził reakcje otwarcia pierścienia *N*-tosyloazirydynowego przy użyciu MeMgCl, MeMgBr, MeMgI lub MeLi, w obecności chiralnych kompleksów miedzi jako katalizatorów.⁷⁸ Dla *N*-tosyloazirydyn (Tabela 2.14, pozycja 1, 2 i 3) najbardziej korzystnym okazało się użycie kompleksu miedzi(II) z analogiem L-fenyloglicyny (10%mol), jako katalizatora. Przy zastosowaniu większej ilości katalizatora następował wzrost enancjoselektywności z jednoczesnym spadkiem wydajności. Reakcje prowadzono od 1 do 3 godzin w różnych rozpuszczalnikach (THF, Bu₂O, Et₂O). Reakcji poddano również *mezo-N*-tosyloazirydyny (Tabela 2.14, pozycja 4 i 5). W tym przypadku następował znaczny spadek enancjoselektywności, a wydajności wynosiły 68-70%. Azirydyna z podstawnikami *n*-propylowymi (Tabela 2.14, pozycja 6) okazała się niereaktywna w tych warunkach.

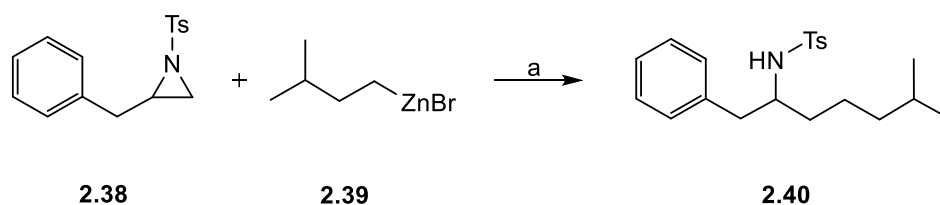
Tabela 2.14. Otwarcie pierścienia azirydynowego przy użyciu reagentów metaloorganicznych.

Lp.	Podstawnik (R)	Związek metaloorganiczny	Czas (h)	Wydajność (%)	ee (%)
1	-(CH ₂) ₄ -	MeMgCl	2	75	20
2	-(CH ₂) ₄ -	MeLi	3	60	45
3	-(CH ₂) ₄ -	MeMgBr	2	89	55

⁷⁸ P. Müller, P. Nury, Copper-Catalyzed Desymmetrization of *N*-Sulfonylaziridines with Methylmagnesium Halides, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 439-441.

4	-(CH ₂) ₃ -	MeMgBr	2	70	15
5	-CH ₂ CH=CHCH ₂ -	MeMgBr	2	68	28
6	<i>n</i> -Pr	MeMgBr	2	0	-

Inną metodę, obejmującą krzyżowe sprzężanie *N*-tosylazirydyny **2.38** z alifatycznym odczynnikiem cynkoorganicznym **2.39** w warunkach katalizy kompleksami niklu zaproponował Jensen.⁷⁹ NiCl₂ z ligandem (Me₄phen) w stosunku 1:1,25 oraz THF okazały się najlepszymi warunkami do uzyskania doskonałej wydajności produktu **2.40** z pełną regioselektywnością. Co więcej, warunki te zastosowano również dla liniowych i rozgałęzionych alifatycznych podstawionych azirydyn, co pozwoliło uzyskać docelowe związki z wydajnościami od dobrych do doskonałych (Schemat 2.13).



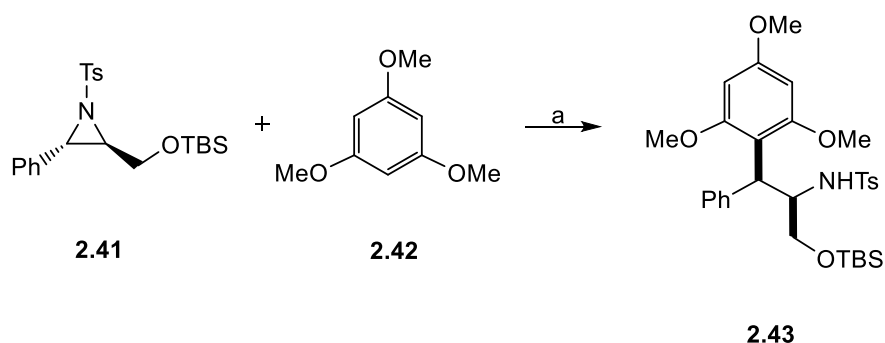
Schemat 2.13. Sprzężanie krzyżowe benzylowej *N*-tosyloazirydyny z alifatycznym odczynnikiem cynkoorganicznym w reakcji katalizowanej niklem; reagenty i warunki reakcji: a) Me₄phen/NiCl₂.

2.6.1.3. Areny

Farmakologiczne znaczenie 2-aryloetyloamin zachęca badaczy do projektowania stereoselektywnych metod syntezy takich połączeń. Otwarcie pierścienia azirydynowego arenami stanowi niezawodne podejście do konstrukcji takich połączeń, o czym donosi grupa badawcza Ghorai.⁸⁰ Po poddaniu *N*-tosyloazirydyny **2.41** działaniu 1,3,5-trimetoksybenzenu **2.42** w obecności kwasu Lewisa, otrzymano fenyloetyloaminę **2.43** z doskonałą wydajnością i dobrą stereoselektywnością. Po zbadaniu różnych kwasów Lewisa okazało się, że najlepszą wydajność zapewnia połączenie Zn(OTf)₂ (5% mol) i Sc(OTf)₃ (5% mol) (Schemat 2.14).

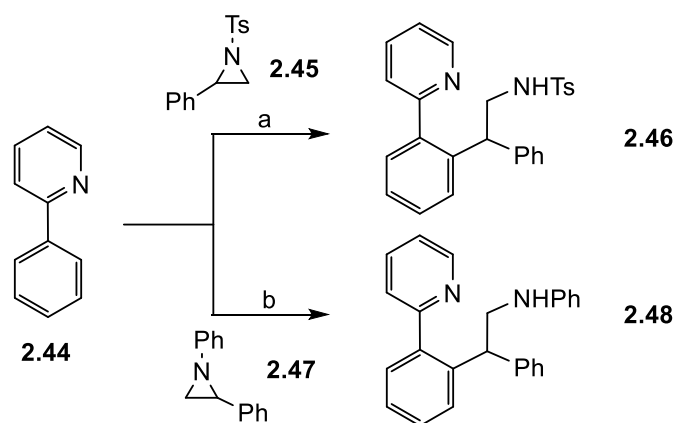
⁷⁹ K. L. Jensen, E. A. Standley, T. F. Jamison, Highly regioselective nickel-catalyzed cross coupling of *N*-tosylaziridines and alkylzinc reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 11145-11152.

⁸⁰ M. K. Ghorai, D. P. Tiwari, N. Jain, Lewis acid catalyzed S_N2- type ring opening of *N*-activated aziridines with electron rich arenes/heteroarenes, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 7121-7130.



Schemat 2.14. Katalizowane kwasem Lewisa otwarcie pierścienia *N*-tosyloazirydyny za pomocą 1,3,5-trimetoksybenzenu; reagenty i warunki reakcji: a) $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ (5%mol), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (5%mol), 95%, >99:1.

Podkreślając znaczenie katalizowanej przez metal aktywacji wiązań C-H w celu wygenerowania nowego wiązania C-C, Li z zespołem⁸¹ opracował technikę konstrukcji β -podstawionych amin, wykorzystującą katalizowaną przez rod(III) reakcję między azirydynami i arenami. Otwarcie pierścienia azirydyny **2.45** zostało przeprowadzone za pomocą 2-arylopirydyny **2.44** przy użyciu $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]$ jako katalizatora. Jako dodatek zastosowano AgSbF_6 , którego obecność skuteczniej aktywowała azirydyny, prowadząc do sprzężonego produktu **2.46** z doskonałą wydajnością (86%). Podobnie Gao i wsp.⁸² do otwarcia pierścienia azirydyny **2.47** 2-arylopirydyną **2.44** zastosowali katalizator kobaltowy w połączeniu z *t*- BuCH_2MgBr . W efekcie otrzymali 1,1-diaryloetanową pochodną **2.48** z 72% wydajnością (Schemat 2.15).



Schemat 2.15. Otwarcie pierścienia azirydyny przy użyciu 2-arylopirydyny; reagenty i warunki reakcji: a) **2.45**, $[\{\text{Cp}^*\text{RhCl}_2\}_2]/\text{AgSbF}_6$, PhCl , 100°C , 86%; b) **2.47**, CoCl_2 (5%mol), *iPr*· HCl (5%mol), *t*- BuCH_2MgBr , 72%.

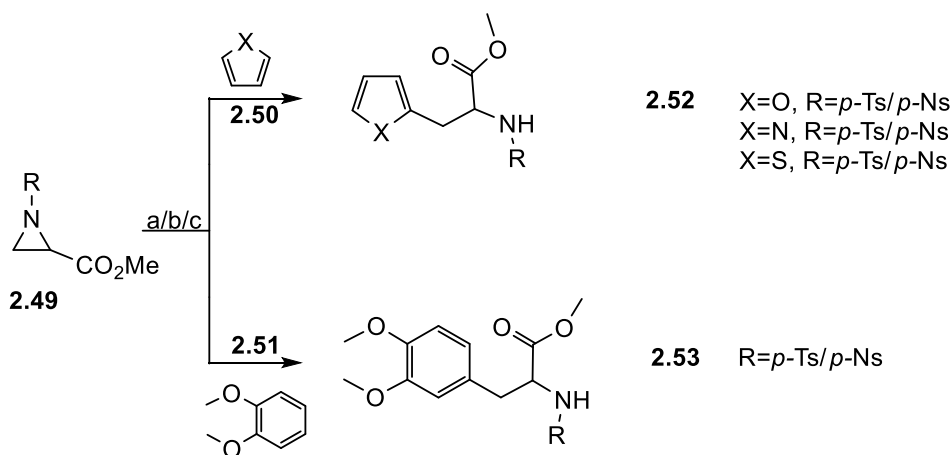
⁸¹ X. Li, S. Yu, F. Wang, B. Wan, X. Yu, Rhodium(III)-catalyzed C-C coupling between arenes and aziridines by C-H activation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 2577-2580.

⁸² K. Gao, R. Paira, N. Yoshikai, Cobalt-catalyzed *ortho*-C-H alkylation of 2-arylopyridines via ring opening of aziridines, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 1486-1490.

Mając na uwadze aktywność biologiczną arylopodstawionych alanin, Chaudhari i Bari⁸³ zsyntezowali pochodne *N*-sulfonylo-β-arylometyloalaniny, wykorzystując do tego celu reakcję otwarcia pierścienia *N*-sulfonyloazirydino-2-karboksylanu **2.49** prowadzoną w trzech różnych warunkach:

- InCl₃ (0,4 równ.), DCM, reakcja prowadzona przez noc,
- Cu(OTf)₂ (0,4 równ.), 78°C, CHCl₃, 2h,
- FeCl₃ (0,2 równ.), rt, DCM, reakcja prowadzona przez noc.

W powyższych warunkach azirydyna **2.49** reagowała z arenem **2.50** i 1,2-dimetoksybenzenem **2.51**, dając odpowiednio sprzężone produkty **2.52** i **2.53** z wydajnościami od dobrych do wysokich. Spośród tych trzech kwasów Lewisa, InCl₃ okazał się doskonałym katalizatorem i dawał najlepsze wyniki (Schemat 2.16).



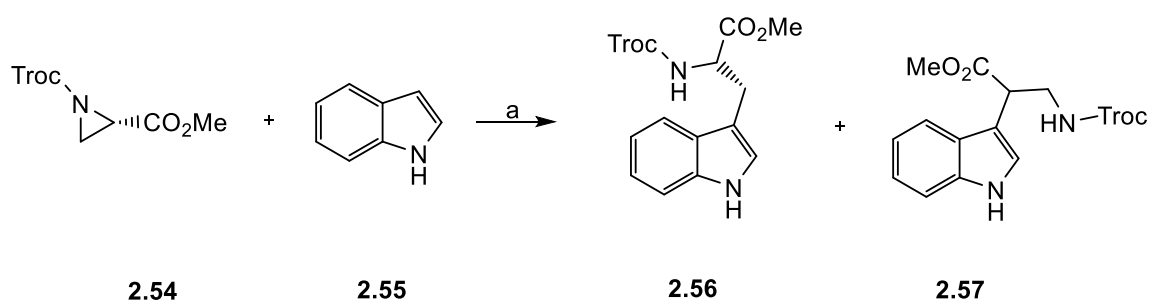
Schemat 2.16. Synteza pochodnych *N*-sulfonylo-β-arylometyloalaninianów z wykorzystaniem reakcji otwarcia pierścienia *N*-sulfonyloazirydino-2-karboksylanu; reagenty i warunki reakcji: a) InCl₃, DCM, 24h, **2.52**: 60-82%, **2.53**: 77-88%; b) Cu(OTf)₂, CHCl₃, 78°C, 2h, **2.52**: 42-56%, **2.53**: 72-76%; c) FeCl₃, DCM, rt, 24h, **2.52**: 42-68%, **2.53**: 54-62%.

2.6.1.4. Indole

Wiele grup badawczych zajmowało się syntezą β-podstawionych pochodnych aminokwasów w reakcji regioselektywnego otwarcia pierścienia azirydino-2-karboksylanów za pomocą licznych nukleofili, spośród których indole odgrywały istotną rolę, ze względu

⁸³ P. Chaudhari, S. Bari, An efficient synthesis of *N*-Sulphonyl β-arylmethylalaninates from serine *via* ring opening of *N*sulphonyl aziridine-2-carboxylate, *Synth. Commun.*, **2015**, *45*, 391-402.

na możliwość tworzenia pochodnych tryptofanu. Transformację prowadzono w obecności różnych kwasów Lewisa, ale na ogół z niską wydajnością. Tirota z zespołem⁸⁴ zaobserwowali, że niskie wydajności pochodnych tryptofanu wynikały z powstawania produktu ubocznego - oksazolidynonu, którego ilość można jednak kontrolować poprzez staranny dobór kwasu Lewisa oraz grupy ochronnej na atomie azotu. Pod tym względem, Sc(OTf)₃ okazał się najbardziej efektywnym katalizatorem i dawał najlepsze rezultaty w reakcji azirydyny **2.54** z indolem **2.55**. W rezultacie, tryptofan **2.56** i jego regioizomer **2.57** otrzymano z wydajnościami odpowiednio 67 i 33% (Schemat 2.17).



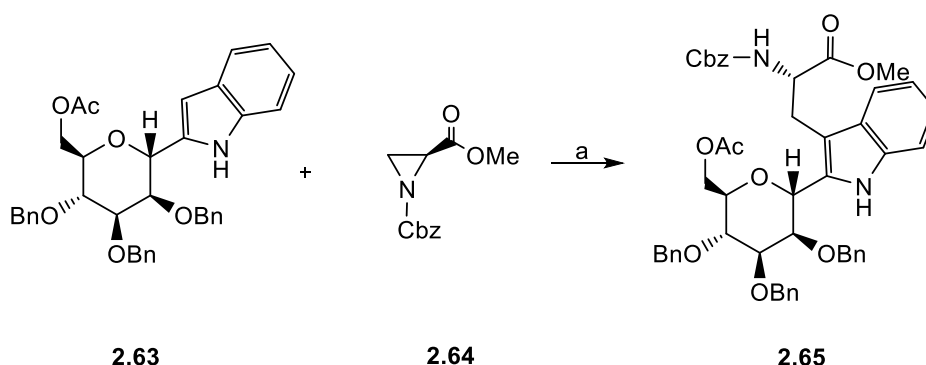
Schemat 2.17. Otwarcie pierścienia azirydino-2-karboksylanu przy użyciu indolu; reagenty i warunki reakcji: a) Sc(OTf)₃, **2.56**: 67%, **2.57**: 33%.

Wprowadzenie fluorowanych podstawników, takich jak difluoro- i trifluorometylowych do cząsteczek związków organicznych cieszy się dużym zainteresowaniem ze względu na właściwości biologiczne takich pochodnych. Mając to na uwadze, Hanamoto i współpracownicy⁸⁵ opracowali dogodną drogę syntezy analogów difluorometylowych-β-tryptaminy, poddając reakcji fluorowane azirydyny z indolami w obecności dietylocynku w różnych rozpuszczalnikach (np. toluen, *o*-ksylen, PhCl) i temperaturach (100-150°C). W reakcji indolu **2.58** z *N*-tosylo-2-(difluorometylo)azirydyną **2.59** *o*-ksylen generował najlepsze rezultaty w temperaturze 150°C. Produkty **2.61** uzyskano z wydajnościami od dobrych do doskonałych (82-96%) w zależności od rodzaju podstawników. Z kolei otwarcie pierścienia trifluorometyloazirydyny **2.60** za pomocą indolu **2.58** zachodziło

⁸⁴ I. Tirota, N. L. Fifer, J. Eakins, C. A. Hutton, Synthesis of tryptophans by Lewis acid promoted ring opening of aziridine-2-carboxylates: optimization of protecting group and Lewis acid, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 618-620.

⁸⁵ F. Kurosato, T. Ishikawa, Y. Yamada, T. Hanamoto, Convenient synthesis of *N*-Tosyl-2-(difluoromethyl)aziridine and its application to the preparation of difluoromethyl-β-tryptamine analogues, *Synlett*, **2015**, 26,1827-1830.

kwasów Lewisa, jak np.: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ czy InCl_3 , jednak okazały się one mniej skuteczne - regioselektywność jak i powtarzalność reakcji były niższe.



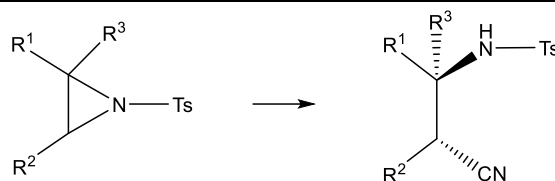
Schemat 2.19. Otwarcie pierścienia azirydynowego z wykorzystaniem indoli; reagenty i warunki reakcji: a) $\text{Sc}(\text{ClO}_4)_3$, CH_2Cl_2 , 0°C , 66%.

2.6.1.5. Cyjanki

W grupie Jie Wu badano otwarcie pierścienia azirydynowego przy użyciu nukleofilu cyjankowych.⁸⁹ Reakcje prowadzono w obecności cyjanku trimetylosililu oraz katalitycznej ilości fluorku tetrabutylamoniowego (5%mol). Jon fluorkowy pełnił rolę inicjatora reakcji - uwalniał anion cyjankowy. Dla azirydyn niesymetrycznie podstawionych reakcje zachodziły w sposób regioselektywny, a atak nukleofila następował na atom węgla o mniejszym zatłoczeniu. Mono- i dipodstawione azirydyny (Tabela 2.15, pozycje 1-7) ulegały reakcjom w łatwy sposób, natomiast dla azirydyn trójpodstawionych (Tabela 2.15, pozycja 8) reakcja przebiegała wolniej i skutkowała niższą wydajnością. Ponadto wykazano, że grupy *N*-aktywujące są niezbędne do zajścia reakcji, nieaktywowane azirydyny w tych warunkach nie reagowały z TMSCN .

⁸⁹ J. Wu, X.-L. Hou, L.-X. Dai, Effective Ring-Opening Reaction of Aziridines with Trimethylsilyl Compounds: A Facile Access to β -Amino Acids and 1,2-Diamine Derivatives, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1344-1348.

Tabela 2.15. Otwarcie pierścienia azirydynowego przy użyciu cyjanku trimetylosililu w obecności TBAF (40°C, THF).



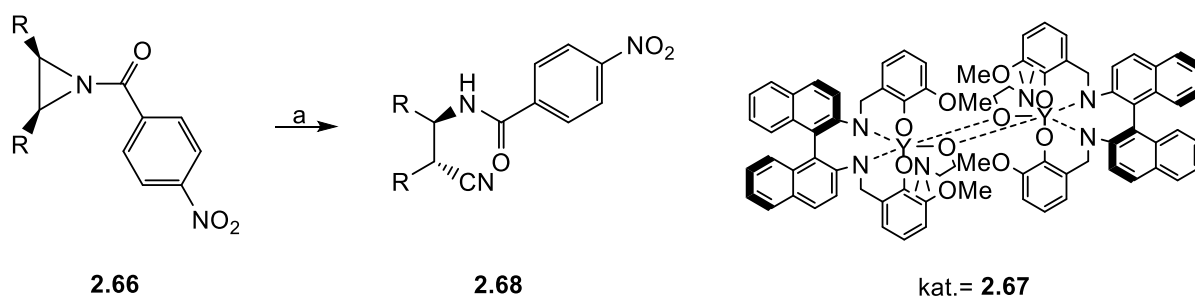
Lp.	Podstawnik (R ¹)	Podstawnik (R ²)	Podstawnik (R ³)	Czas (h)	Wyd. (%)
1		-(CH ₂) ₄ -	H	0,5	95
2		-(CH ₂) ₃ -	H	5	>99
3		-(CH ₂) ₆ -	H	24	-
4	Ph	H	H	0,6	>99
5	ⁿ Bu	H	H	0,3	>99
6	ⁿ C ₆ H ₁₃	H	H	2	82
7	H	H	H	10	91
8		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	8	79

Podobne wyniki odnotowano dla reakcji katalizowanych cyjankami lantanowców [(Yb(CN)₃, Y(CN)₃ i Ce(CN)₃] (Tabela 2.15.).⁹⁰

W zespole RajanBabu'a i Parquette'a opracowano inną metodę otwarcia pierścienia azirydynowego z zastosowaniem nukleofili cyjankowych (Schemat 2.20).⁹¹ Polegała ona na desymetryzacji *mezo*-azirydyn **2.66**. Reakcje prowadzone w temperaturze pokojowej, w obecności Me₃SiCN oraz katalizatora **2.67** (5%mol), dawały produkty z wydajnościami 47-87% oraz nadmiarami enancjomerycznymi od 82% do 99%.

⁹⁰ S. Matsubara, T. Kodama, K. Utimoto, Yb(CN)₃-catalyzed reaction of aziridines with cyanotrimethylsilane. A facile synthesis of optically pure β-aminonitriles, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 6379-6380.

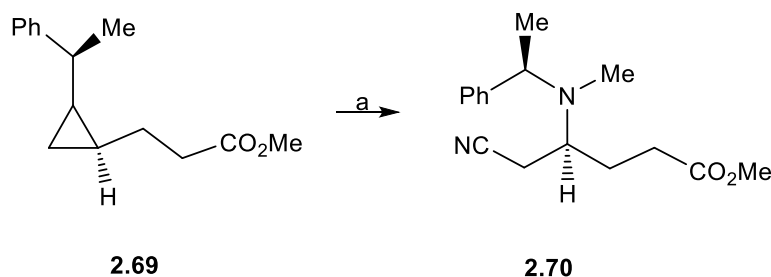
⁹¹ B. Wu, J.C. Gallucci, J. R. Parquette, T.V. RajanBabu, Enantioselective Desymmetrization of *meso*-Aziridines by TMSN₃ and TMSCN Catalyzed by Discrete Yttrium Complexes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 1126-1129.



R = $-(\text{CH}_2)_4-$, $-(\text{CH}_2)_5-$, *n*-Pr-, $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2-$

Schemat 2.20. Otwarcie pierścienia azirydynowego przy użyciu nukleofila cyjankowego; reagenty i warunki reakcji: a) Me_3SiCN , kat. **2.67** (5%mol), CH_2Cl_2 , rt, 3-7 dni, 47-87%, ee 82-99%.

Lee z zespołem⁹² opracowali efektywną metodę otwarcia azirydyny **2.69**, za pomocą cyjanku sodu w acetonitrylu w obecności CH_3OTf . Produkt otwarcia pierścienia **2.70** otrzymany z 94% wydajnością przekształcony został następnie w biologicznie aktywną higrolinę, pseudohigrolinę i higrynę (Schemat 2.21).



Schemat 2.21. Otwarcie pierścienia *N*-metylowanej azirydyny; reagenty i warunki reakcji: a) CH_3OTf , NaCN , CH_3CN , 94%.

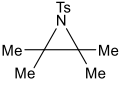
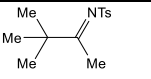
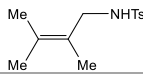
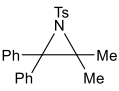
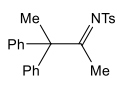
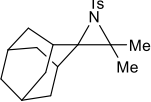
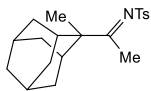
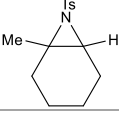
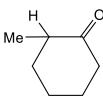
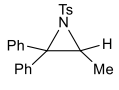
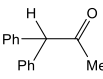
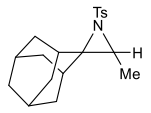
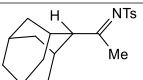
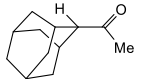
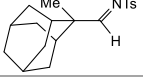
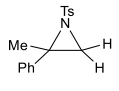
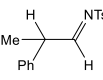
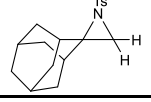
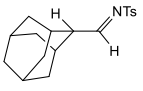
2.6.1.6. Przegrupowanie aza-pinakolowe azirydyn do imin

W 2002 roku Sogihara wraz ze współpracownikami przedstawili reakcję przegrupowania podstawionych *N*-tosyloazirydyn, zwaną przegrupowaniem aza-pinakolowym,⁹³ prowadzoną w obecności kwasu Lewisa. Przegrupowanie *N*-tosyloazirydyn, przy użyciu $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ jako katalizatora, przebiegało w łagodnych warunkach z zadowalającymi wydajnościami, prowadząc do odpowiednich *N*-tosyloimin (Tabela 2.16.).

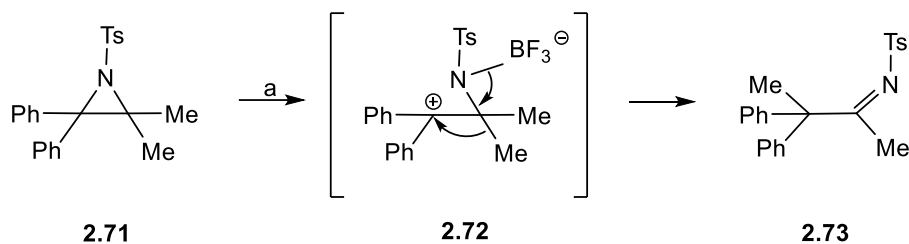
⁹² J. Lee, J. E. Lee, H. J. Ha, S. I. Son, W. K. Lee, *N*-Methylative aziridine ring opening: asymmetric synthesis of hygrolin, pseudohygrolin, and hygrine, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 856-858.

⁹³ Y. Sogihara, S. Limura, J. Nakayama, Aza-pinacol rearrangement of aziridines to imines, *Chem. Commun.*, **2002**, 134-135.

Tabela 2.16. Przegrupowanie aza-pinakolowe *N*-tosyloazirydyn przy użyciu $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ oraz CHCl_3 jako rozpuszczalnika.

Lp.	Substrat	Temp. (°C)	Czas (h)	Wyd. (%)	Produkt
1		rt	2	51	
				24	
2		-15	96	96	
3		rt	0,25	~100	
4		-40 → rt	336	69	
5		-40 → rt	168	65	
6		-20 → rt	1	34	
				50	
				14	
7		rt	0,08	11	
8		-40 → rt	1	58	

Jednym z przykładów takiej reakcji jest traktowanie tetrapodstawionej azirydyny (Tabela 2.16, pozycja 2) eteratem trifluorku boru (0.3 równ.) w chloroformie. Produktem reakcji jest imina **2.73**, powstała ze stabilizowanego karbokationu fenyłowego **2.72**, poprzez koordynację boronowego reagenta do atomu azotu, z jednoczesną migracją grupy metylowej. Produkt otrzymano z 96% wydajnością (Schemat 2.22).



Schemat 2.22. Przegrupowanie aza-pinakolowe *N*-tosyloazirydyny **2.71**; reagenty i warunki reakcji:
a) $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, CH_2Cl_2 , -15°C , 96h, 96%.

Należy zauważyć, że nie wszystkie tripodstawione *N*-tosyloaminy w tych warunkach dają odpowiednie iminy (Tabela 2.16, pozycje 4, 5 i 6).

2.6.2. Nukleofile tlenowe

Chociaż azirydyny są strukturalnie identyczne z epoksydami, to wykazują mniejszą reaktywność w stosunku do nukleofili tlenowych. Z tego powodu otwieranie pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili tlenowych jest w dużej mierze uzależnione od aktywacji atomu azotu, obecności podstawników elektronoakceptorowych i/lub od użycia odpowiednich kwasów Lewisa. W ostatnich latach dokonał się ogromny postęp w poszukiwaniu wydajnych, tanich i przyjaznych dla środowiska naturalnego odczynników, jak również prostych warunków otwierania pierścienia azirydyny.

2.6.2.1. Alkohole, fenole

W 2000 roku Prasad z zespołem przeprowadzili próby otwarcia pierścienia azirydynowego przy użyciu alkoholi pierwszorzędowych, allilowych, propargilowych oraz wody.⁹⁴ Reakcje były prowadzone w temperaturze pokojowej, w obecności kwasów Lewisa takich jak: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ czy $\text{Sn}(\text{OTf})_2$.

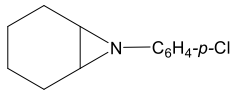
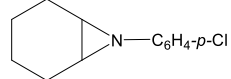
Pierwsze próby otwarcia pierścienia *N*-tosyloazirydynowego prowadzone były w metanolu, który pełnił funkcję zarówno odczynnika nukleofilowego jak i rozpuszczalnika. Reakcje prowadzone w temperaturze pokojowej, w obecności katalitycznych ilości $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ prowadziły do otrzymania β -aminoeterów o stereochemii *trans* z bardzo dobrymi wydajnościami (Tabela 2.17, pozycje 1, 5, 7, 12, 14 i 16). Przeprowadzono również reakcje z zastosowaniem innych kwasów Lewisa, tj.: CuCl_2 , AlCl_3 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, SnCl_2 , LiClO_4 , FeCl_3 ,

⁹⁴ B. A. B. Prasad, G. Sekar, V. K. Singh, An efficient method for the cleavage of aziridines using hydroxyl compounds, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 4677-4679.

ZnI₂, ZnCl₂ oraz CoCl₂, jednak okazały się one mało skuteczne, a niektóre z nich w ogóle nie dawały oczekiwanego produktu. Natomiast użycie BF₃·OEt₂ prowadziło do otrzymania produktów z wysokimi wydajnościami (Tabela 2.17).

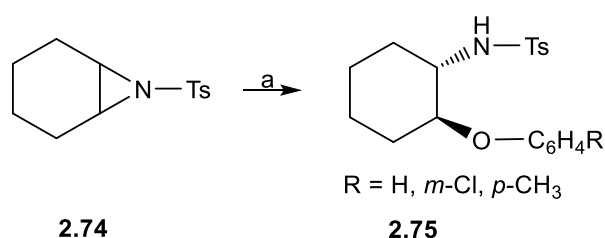
Tabela 2.17. Otwarcie pierścienia azirydowego przy użyciu związków hydroksylowych w obecności katalitycznych ilości BF₃·OEt₂ lub Sn(OTf)₂.

Lp.	Substrat	ROH	Sn(OTf) ₂		BF ₃ ·OEt ₂	
			Czas (h)	Wyd.(%)	Czas (h)	Wyd.(%)
1		MeOH	1	99	0,33	99
2		EtOH	30	99	3	99
3			1	99	1	92
4		H ₂ O (MeCN)	15	89	5	90
5		MeOH	5	99	2	99
6		EtOH	65	98	9	99
7		MeOH	0,17	76	0,17	92
8		EtOH	0,17	68	0,17	94
9			0,25	85	0,083	91
11		H ₂ O (THF)	0,33	92	0,33	90
12		MeOH	0,5	98	0,25	99
13		EtOH	0,5	94	0,25	99
14		MeOH	8	96	2,5	97
15		EtOH	24	92	14	98

16		MeOH	0,17	99	0,17	99
17		EtOH	0,17	99	0,17	99

Otwarcie pierścieniowa azirydynowego za pomocą EtOH wymagało wydłużenia czasu prowadzenia reakcji, ale zachodziło w większości przypadków z ilościową wydajnością (Tabela 2.17, pozycje 2, 6, 8, 13, 15 i 17). Wyniki powyższej reakcji z alkoholem allilowym i propargilowym były podobne (Tabela 2.17, pozycje 3 i 9). Z kolei otwarcie pierścienia azirydynowego wodą przeprowadzono w MeCN lub THF, otrzymując produkty z wysokimi wydajnościami (Tabela 2.17, pozycje 4 i 11). Ponadto z danych zamieszczonych w Tabeli 2.17 wynika, że reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego związkami hydroksylowymi przebiegała znacznie szybciej w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ niż z $\text{Sn}(\text{OTf})_2$. Główną wadą tej metody jest to, że nie udało się w powyższych warunkach „otworzyć” azirydyn za pomocą drugorzędowych i trzeciorzędowych alkoholi.

Odczynniki fosforowe są słabszymi zasadami, ale silniejszymi nukleofilami niż aminy. Ta unikalna cecha została uchwycona przez Dai i współpracowników w reakcji otwarcia pierścienia azirydyny katalizowanej tributylfosfiną.⁹⁵ *N*-tosyloazirydyna i fenol poddane działaniu 10% mol PBU_3 we wrzącym toluenie prowadziły do produktów o stereochemii *trans* z wydajnościami od dobrych do doskonałych (Schemat 2.23).



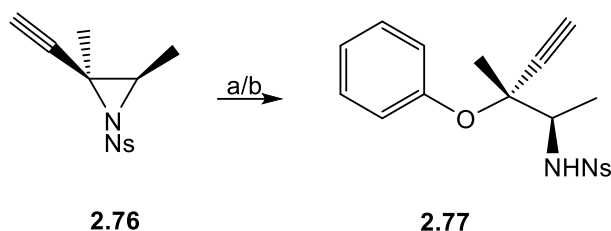
Schemat 2.23. Otwarcie pierścienia *N*-tosyloazirydynowego katalizowane tributylfosfiną; reagenty i warunki reakcji: a) PBU_3 (10% mol), R-Ph-OH, toluen, 110°C.

Inną metodę otwarcia pierścienia tripodstawionych azirydyn zaproponowała grupa badawcza Joullié.⁹⁶ Otwarcie pierścienia *N*-nosylazirydyny **2.76** przeprowadzono

⁹⁵ X. -L. Hou, R. -X. Fan, L. -X. Dai, Tributylphosphine: A Remarkable Promoting Reagent for the Ring-Opening Reaction of Aziridines, *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 5295-5300

⁹⁶ B. T. Kelley, P. Carroll, M. M. Joullié, Possible reason for the unusual regioselectivity in nucleophilic ring opening of trisubstituted aziridines under mildly basic conditions, *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 5121-5133.

z powodzeniem w obecności 1,5,7-triazabicyklo-[4.4.0]dec-5-enu (TBD) lub wodoroku potasu z wykorzystaniem fenolu jako nukleofila (Schemat 2.24).



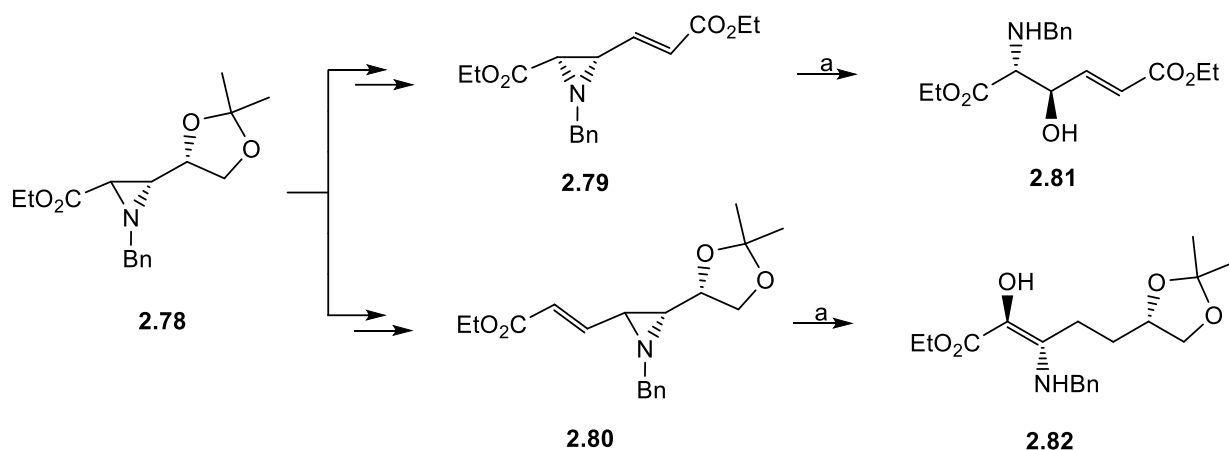
Schemat 2.24. Otwarcie pierścienia *N*-nosyloazirydynowego; reagenty i warunki reakcji: a) fenol (2 równ.), TBD (2 równ.), toluen, 68%; b) fenol (4 równ.), KH (4 równ.), 18-korona-6 (4 równ.), THF, 80%.

2.6.2.2. Woda

Pierwsze próby otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą wody podjął Prasad z zespołem⁹⁴ o czym wspomniano w rozdziale 2.6.2.1 (Tabela 2.17, pozycje 4 i 11). Reakcje były prowadzone w temperaturze pokojowej, w obecności kwasów Lewisa takich jak: $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ czy $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ w MeCN lub THF i prowadziły do β -aminoeterów o stereochemii *trans* z wydajnością 90%.

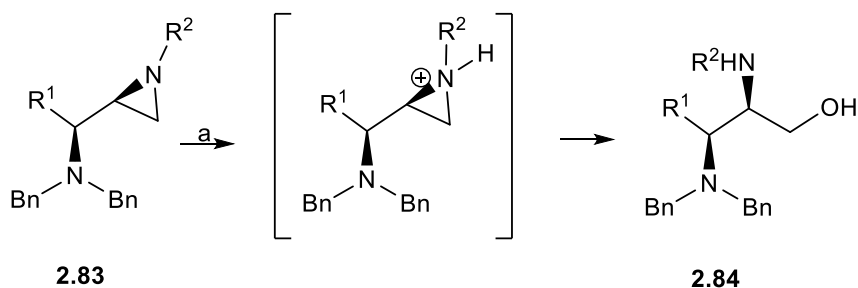
Ciekawe rozwiązanie polegające na otwarciu pierścienia azirydyny za pomocą wody jako nukleofila zaprezentował zespół Chavana.⁹⁷ Syntezując hydroksylowe pochodne kwasu piperydino-2-karboksylowego, na jednym z etapów syntezy wykorzystali estry winylowe azirydyny, w których dokonali otwarcia pierścienia w obecności kwasu trifluorooctowego i $\text{CH}_3\text{CN-H}_2\text{O}$ (9:1), otrzymując aminoalkohole **2.81** i **2.82** z wydajnościami powyżej 75%. (Schemat 2.25).

⁹⁷ S. P. Chavan, L. B. Khaimar, K. P. Pawar, P. N. Chavan, S. A. Kawale, Enantioselective syntheses of (*R*)-pipecolic, (*2R,3R*)-3-hydroxypipericolic acid, β -(+)-conhydrine and (-)-swainsonine using aziridine derived common chiral synthon, *RSC Adv.*, **2015**, 5, 50580-50590.



Schemat 2.25. Otwarcie pierścienia azirydyny z użyciem wody; reagenty i warunki reakcji: a) TFA, CH₃CN-H₂O (9:1), 75-76%.

Wysoką regioselektywność otwarcia pierścienia w przypadku nieaktywowanych aminoazirydyn wykazali Concellon i Riego.⁹⁸ Kiedy dibenzyloaminoazirydyny **2.83** poddano działaniu *p*-TsOH w mieszanym rozpuszczalniku CH₃CN/H₂O (Schemat 2.26), atak następował na mniej podstawiony atom węgla (C3) w protonowanej azirydynie, prowadząc do 2,3-diaminoalkan-1-oli **2.84** z wydajnościami od dobrych do wysokich (Tabela 2.18.). Reakcja zachodziła szybciej w wyższej temperaturze (80°C) z ograniczonym wpływem na wydajność reakcji. Jednakże, wyższą regioselektywność (19:1) obserwowano w temperaturze 20°C.



Schemat 2.26. Otwarcie pierścienia azirydyny z użyciem wody; reagenty i warunki reakcji: a) TFA, CH₃CN-H₂O (9:1), 75-76%.

⁹⁸ J. M. Concellon, E. Riego, Ring Opening of Nonactivated 2-(1-Aminoalkyl) Aziridines: Unusual Regio- and Stereoselective C-2 and C-3 Cleavage, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 6407-6410.

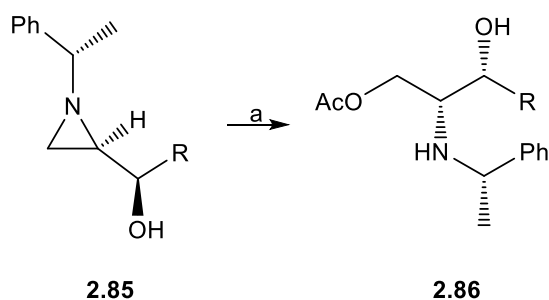
Tabela 2.18. Otwarcie pierścienia azirydynowego w **2.83**.

Lp.	Podstawnik (R ¹)	Podstawnik (R ²)	Temp. (°C)	Czas (h)	Wyd. (%)
1	Me	Bn	80	1	72
2	Me	Bn	20	24	90
3	Me	Pr	80	1	76
4	<i>i</i> -Bu	Bn	80	0,5	78
5	Bn	Bn	80	0,5	74

Podobne rezultaty otrzymała ta sama grupa badawcza prowadząc reakcje w obecności BF₃·OEt₂.⁹⁸

2.6.2.3. Anion karboksylanowy

Regioselektywne otwarcie pierścienia aktywowanych lub nieaktywowanych azirydyn w obecności kwasów karboksylowych przebiega w taki sam sposób jak w przypadku alkoholi czy wody - atak nukleofila następuje na mniej zatłoczonej pozycji pierścienia. Praca zgłoszona przez Ha i współpracowników^{99,100} jest przykładem takiego regioselektywnego otwarcia pierścienia azirydyny **2.85** za pomocą kwasu karboksylowego w celu otrzymania aminoalkoholu **2.86**. Uważa się, że zastosowany kwas w pierwszym etapie katalizuje addycję poprzez aktywację atomu azotu w pierścieniu, po czym następuje atak na mniej podstawiony atom węgla w pierścieniu (Schemat 2.27).¹⁰¹



Schemat 2.27. Regioselektywne otwarcie pierścienia azirydyny **2.85**; reagenty i warunki reakcji:

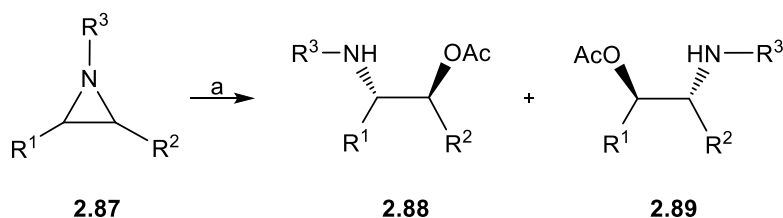
a) AcOH/CH₂CH₂, tw, 4-10h, 85-93%.

⁹⁹ C. S. Park, H. G. Choi, H. Lee, W. K. Lee, H. -J. Ha, Stereoselective synthesis of protected *threo*-β-hydroxy-L-glutamic acid using a chiral aziridine, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3283-3292.

¹⁰⁰ S. -K. Choi, J. -S. Lee, W. K. Lee, Efficient Syntheses of (1*R*,2*R*)- and (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-alkyl(or aryl)-1,3-propanediols by Regioselective Ring Opening of Aziridine-2-methanols, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 742-745.

¹⁰¹ L. Dubois, A. Metha, E. Tourette, R. H. Dodd, Preparation of β-substituted tryptophan derivatives: comparison of the reactivity of *N*-methylindole toward aziridine-2-lactones and aziridine-2-carboxylic esters and interpretation of results using MNDO calculations, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 434-441.

Fan i Hou¹⁰² zaproponowali metodę otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą bezwodników kwasowych w obecności katalitycznych ilości organofosfiny. Takie warunki pozwalają na prowadzenie reakcji w neutralnych warunkach z wysoką wydajnością chemiczną i bardzo dobrą regioselektywnością (Schemat 2.28). Jedynie dla fenyloazirydyny zaobserwowano niższą regiochemię reakcji (Tabela 2.19.).



Schemat 2.28. Otwarcie pierścienia azirydynowego; reagenty i warunki reakcji: a) I. Ac₂O, PBU₃ (10%mol), toluen, 110°C; II. H₂O, rt.

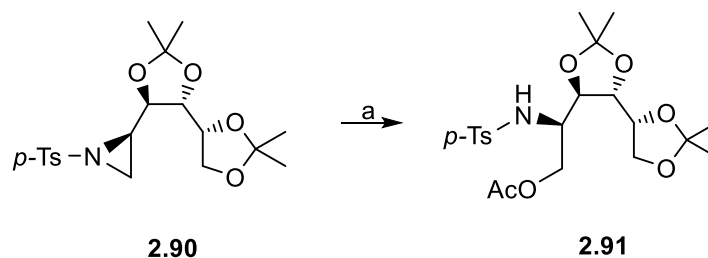
Tabela 2.19. Otwarcie pierścienia azirydynowego za pomocą kwasowych bezwodników w obecności katalitycznych ilości tributylfosfiny.

Lp.	Podstawnik (R ¹)	Podstawnik (R ²)	Podstawnik (R ³)	Czas (h)	Wyd. (%)	2.90:2.91
1		-(CH ₂) ₄	Ts	24	85	-
2	Ph	H	Ts	12	76	65:35
3		-(CH ₂) ₄	-COPh	24	72	-
4		-(CH ₂) ₄	Boc	48	81	-
5	<i>n</i> -Bu	H	Ts	24	89	>95:5

Compemolle¹⁰³ i współpracownicy zaproponowali inną metodę otwierania pierścienia *N*-tosyloazirydynowego, polegającą na wykorzystaniu octanu potasu jako nukleofila (Schemat 2.29). Tosyloazirydynę **2.90** poddano reakcji z KOAc w temperaturze wrzenia THF. Reakcję prowadzono przez 18 godzin, co doprowadziło do produktu **2.91** z 90% wydajnością. Nukleofil został użyty w nadmiarze, co miało przeciwdziałać powstawaniu dimerycznych produktów ubocznych. Warto zaznaczyć, że reakcja zachodzi w warunkach obojętnych bez konieczności użycia katalizatora.

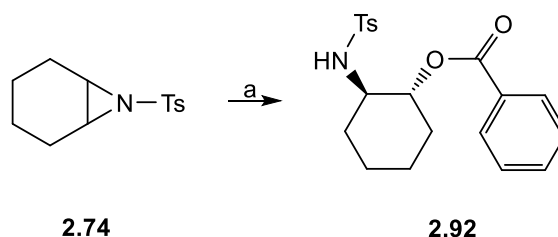
¹⁰² R. -H. Fan, X. -L. Hou, Tributylphosphine-catalyzed ring-opening reaction of epoxides and aziridines with acetic anhydride, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4411-4413.

¹⁰³ H. Mao, G. J. Joly, K. Peeters, G. J. Hoomaert, F. Compemolle, Synthesis of 1-deoxymannojirimycin analogues using *N*-tosyl and *N*-nosyl activated aziridines derived from 1-amino-1-deoxyglucitol, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6955-6967.



Schemat 2.29. Otwarcie pierścienia *N*-tosyloazirydyny ; reagenty i warunki reakcji: a) KOAc, THF, 66°C, 18h, 90%.

Doskonałe wyniki uzyskał zespół Zhanga¹⁰⁴ prowadząc reakcję otwarcia pierścienia *N*-tosylazirydyny **2.74** kwasem benzoesowym w obecności wodorotlenku potasu, który okazał się zdecydowanie lepszym katalizatorem niż węglan potasu czy trietyloamina i prowadził do produktu **2.92** z doskonałą wydajnością. Zakres stosowalności opracowanej metody został rozszerzony na inne *N*-tosylazirydyny i kwasy karboksylowe, zarówno aromatyczne, alifatyczne jak i heterocykliczne. W rezultacie uzyskano szereg aminoestrów z wydajnościami od dobrych do bardzo dobrych i wysoką regioselektywnością (Schemat 2.30).



Schemat 2.30. Otwarcie pierścienia *N*-tosyloazirydyny z kwasem benzoesowym; reagenty i warunki reakcji: a) PhCOOH, KOH (40%mol), DMSO, 45°C, 98%.

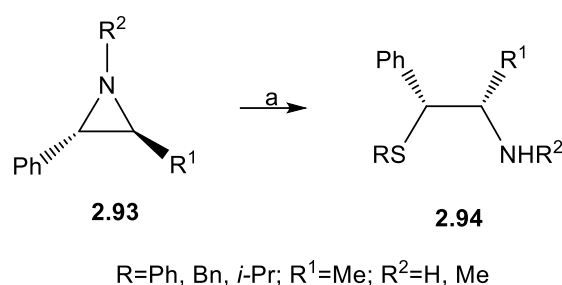
2.6.3. Nuklefile siarkowe

Reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego przez nukleofile siarkowe, głównie tiole, może łatwo zachodzić zarówno dla azirydyn aktywowanych, jak i nieaktywowanych, przy czym te pierwsze, pozbawione zasadowego atomu azotu, często wymagają obecności kwasu Lewisa do dalszej aktywacji. Generalnie, reakcje z nukleofilami siarkowymi charakteryzuje wysoka wydajność chemiczna, a także wysoka regioselektywność.

¹⁰⁴ F. Zhang, H. Chang, W. Wei, KOH-oriented ring openings of *N*-tosylaziridines with carboxylic acids in DMSO, *J. Heterocycl. Chem.*, **2015**, 52, 284-295.

2.6.3.1. Tiole

Tiofenole i alifatyczne merkaptany są nukleofilami wystarczającymi do otwarcia pierścienia azirydyny bez pomocy katalizatorów czy zasad. Leeuwen z zespołem¹⁰⁵ opisali warunki regioselektywnej addycji różnych nukleofili siarkowych do azirydyn **2.93**. Reakcja wymagała ogrzewania w metanolu przez noc w celu zakończenia addycji (Schemat 2.31).



Schemat 2.31. Otwarcie pierścienia azirydyny z zastosowaniem tioli; reagenty i warunki reakcji:
a) R-SH, MeOH, 65°C, 24h, 32-92%.

Podobne wyniki zostały również odnotowane przez innych badaczy dla reakcji tiofenolu z nieaktywowanymi azirydynami, prowadzącymi regioselektywnie do odpowiednich β -aminosulfidów z dobrymi wydajnościami.^{106,107}

Alternatywną metodę otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą tioli w obecności silnego kwasu (CF₃SO₃H) zaproponował Crousse z zespołem (Tabela 2.20.).¹⁰⁸ W tym przypadku reakcje prowadzono w temperaturze pokojowej, a czas jej trwania w przypadku alkilotioli nie przekraczał 16 godzin, a dla tiofenolu wynosił 22 godziny. Otwarcie pierścienia było wysoce regio- i stereoselektywne i prowadziło do produktów z bardzo dobrymi wydajnościami.

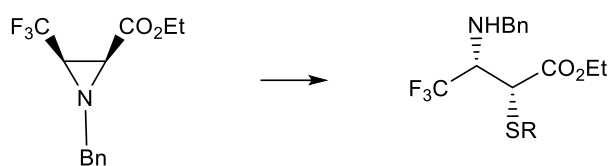
¹⁰⁵ D. G. I. Petra, P. C. J. Kamer, A. L. Spek, H. E. Schoemaker, P. W. N. M. van Leeuwen, Aminossulf(ox)ides as Ligands for Iridium(I)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3010-3017.

¹⁰⁶ V. K. Aggarwal, R. A. Stenson, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, J. Blacker, A novel procedure for the synthesis of aziridines: application of Simmons-Smith reagents to aziridination, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1587-1589.

¹⁰⁷ J. H. Bae, S. -H. Shin, C. S. Park, W. K. Lee, Preparation of cysteinol derivatives by highly regioselective ring opening of nonactivated chiral aziridines by thiols, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10041-10046.

¹⁰⁸ B. Crousse, S. Narizuka, D. Bonnet-Delpon, J.-P. Begue, First Stereoselective Synthesis of *cis* 3-CF₃-Aziridine-2-carboxylates. A Route to New (Trifluoromethyl) α -Functionalised β -Amino Acids, *Synlett*, **2001**, *5*, 679-681.

Tabela 2.20. Otwarcie pierścienia azirydynowego przy użyciu tioli.



Lp.	Reagenty	Czas (h)	Temp. (°C)	Podstawnik (R)	Wydajność (%)
1	PhSH/CF ₃ SO ₃ H	22	25	Ph	83
2	BnSH/CF ₃ SO ₃ H	16	25	Bn	98
3	EtSH/CF ₃ SO ₃ H	6	25	Et	91

Także inne grupy badawcze stwierdziły, że użycie kwasów Lewisa znacząco skraca czas reakcji otwarcia pierścienia za pomocą tioli, zarówno aktywowanych jak i nieaktywowanych azirydyn.^{109,110,111,112} Z kolei Fan i Hou¹¹³ wykazali, że użycie katalitycznych ilości tributylfosfiny również prowadzi z doskonałą wydajnością do β-aminosulfidów, choć reakcja ta, podobnie jak opracowana przez zespół Vale, a prowadzona w obecności buforów fosforanowych¹¹⁴ charakteryzowała się niższą regioselektywnością. Metodologię tę wykorzystał także Gin do selektywnej reakcji tioli z peptydami zawierającymi kwas azirydino-2-karboksylowy w obecności DBU.¹¹⁵

W 2016 roku Turks zaproponował otwarcie pierścienia azirydynowego w ciekłym tlenku siarki(IV) za pomocą tioglukozy. Tlenek siarki(IV) jest wysoce polarnym rozpuszczalnikiem, w związku z tym solubilizuje nieorganiczne sole i pełni rolę łagodnego kwasu Lewisa, przez co przyspiesza otwarcie pierścienia.¹¹⁶ Warto zaznaczyć, że podczas reakcji centra setreogeniczne nie ulegały racemizacji (Schemat 2.32).

¹⁰⁹ J. Wu, X. -L. Hou, L. -X. Dai, An efficient procedure for cleavage of aziridines with various thiols promoted by ZnCl₂, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 1314-1317.

¹¹⁰ C. Xiong, W. Wang, C. Cai, V. J. Hruby, Regioselective and Stereoselective Nucleophilic Ring Opening Reactions of A Phenyl-Substituted Aziridine: Enantioselective Synthesis of β-Substituted Tryptophan, Cysteine, and Serine Derivatives, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1399-1402.

¹¹¹ T. Cytlak, M. Saweliew, M. Kubicki, H. Koroniaka, Synthesis of trifluoromethyl γ -aminophosphonates by nucleophilic aziridine ring opening. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 10050-10059.

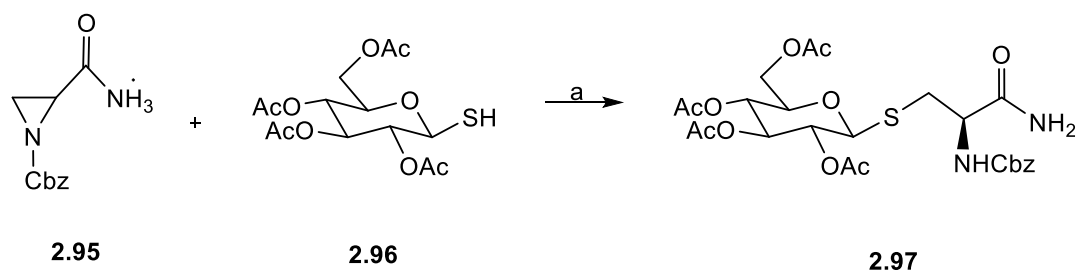
¹¹² M. Sayyad, Y. Nanaji, M. K. Ghorai, A synthetic route to 2-alkyl indoles *via* thiophenol-mediated ring opening of *N*-tosylaziridines followed by copper powder-mediated C-N cyclization/aromatization, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 12659-12667.

¹¹³ R. -H. Fan, X. L. Hou, Efficient Ring-Opening Reaction of Epoxides and Aziridines Promoted by Tributylphosphine in Water, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 726-730.

¹¹⁴ J. R. Vale, F. Siopa, P. S. Branco, A. M. Afonso, Ring opening of 6-azabicyclo[3.1.0]hex-3-en-2-ols in water under mild conditions, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2048-2053.

¹¹⁵ P. G. Danica, W. A. van der Donk, D. Y. Gin, Site-Selective Conjugation of Thiols with Aziridine-2-Carboxylic Acid-Containing Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12712-12713.

¹¹⁶ J. Lugiņina, J. Uzuļeņa, D. Posevins, M. Turks, Ring Opening of Carbamate-Protected Aziridines and Azetidines in Liquid Sulfur Dioxide, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *9*, 1760-1771.

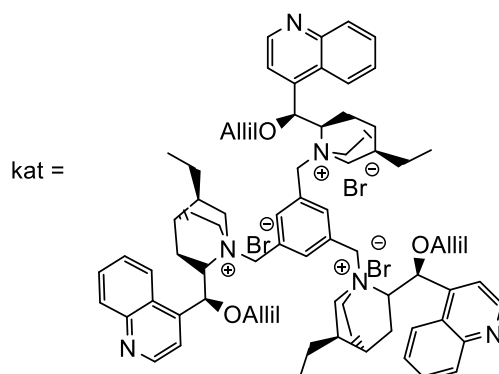
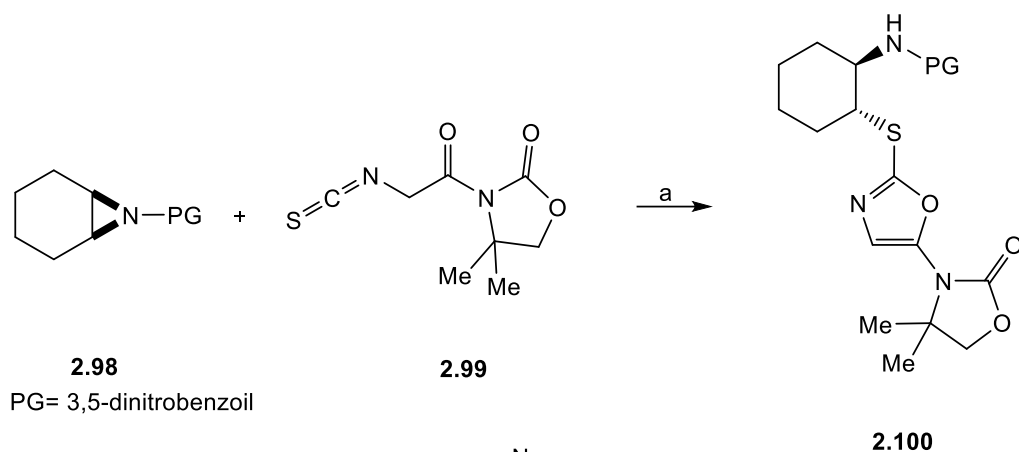


Schemat 2.32. Otwarcie pierścienia azirydynowego w obecności dwutlenku siarki; reagenty i warunki reakcji: a) SO₂ (liq.), 60°C, 14h, 70%.

2.6.3.2. Izotiocyjaniany

Na podstawie dotychczasowych doniesień można zauważyć, że nukleofile oparte na siarce są ograniczone głównie do tiofenoli i ich pochodnych w celu uzyskania szkieletów β-aminosiarkowych. Niemniej jednak w 2013 roku grupa Wanga¹¹⁷ opisała reakcję otwarcia pierścienia *mezo*-azirydyny **2.98** za pomocą izotiocyjanianu **2.99** z wykorzystaniem katalizatora alkaloidowego (Schemat 2.33). W rezultacie otrzymano addukt β-aminotiooksazolowy **2.100** z 96% wydajnością i 92% nadmiarem enancjomerycznym (Schemat 2.33).

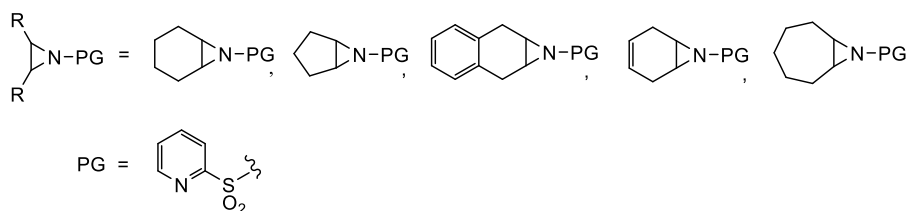
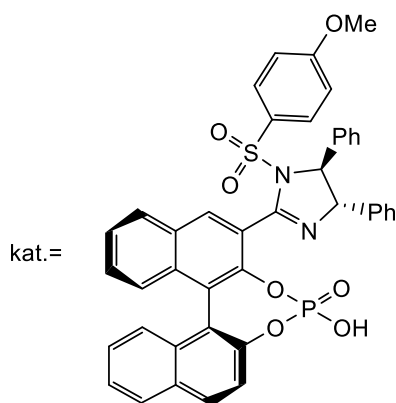
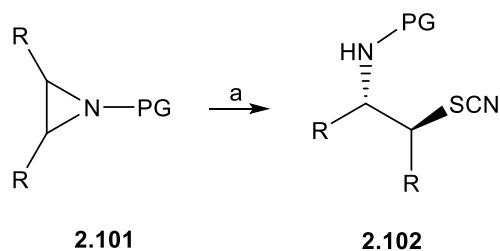
¹¹⁷ Y. -M. Cao, F. -T. Zhang, F. -F. Shen, R. Wang, Catalytic enantioselective ring opening reaction of *meso*-aziridines with α-isothiocyanato imides, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 9476-9480.



Schemat 2.33. Otwarcie pierścienia *mezo*-azirydyny za pomocą izotiocyanianu; reagenty i warunki reakcji: a) kat. (20 mol%), Cs₂CO₃ (3 równ.), 96%, 92% ee.

Z kolei Nakamura i wsp.¹¹⁸ opisali syntezę β-aminotiocyanianów, które są użytecznymi prekursorami dla ważnych z punktu widzenia medycyny β-aminotiolei i kwasów β-aminosulfonowych. W tym celu do syntezy użyto *N*-(2-pirydynosulfonylo)azirydyny **2.101**, którą poddano działaniu TMSNCS w obecności katalizatora w postaci kwasu imidazolinowo-fosforowego (Schemat 2.34), otrzymując β-aminotiocyaniany **2.102** z wydajnościami 52-99% (Schemat 2.34).

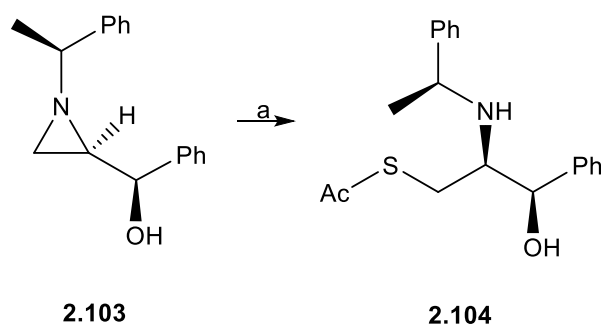
¹¹⁸ S. Nakamura, M. Ohara, M. Koyari, M. Hayashi, K. Hyodo, N. R. Nabisaheb, Y. Funahashi, Desymmetrization of mesoaziridines with TMSNCS using metal salts of novel chiral imidazoline-phosphoric acid catalysts, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4452-4455.



Schemat 2.34. Desymetryzacja azirydyny **2.101** z TMSNCS; reagenty i warunki reakcji: a) I. kat. (5-10%mol); II. $\text{Ca}(\text{OMe})_2$ (5-10%mol); III. MS 4\AA , TMSNCS (1,2 równ.), 52-99%.

2.6.3.3. Kwasy tioacylowe

Lee i współpracownicy dokonali otwarcia pierścienia azirydyny **2.103** za pomocą kwasu tiooctowego otrzymując odpowiedni β -aminosulfid. Reakcja zachodziła bardzo szybko w porównaniu z tiolami i zaledwie po 3 minutach prowadziła do oczekiwanego produktu z 87% wydajnością (Schemat 2.35).¹⁰⁷



Schemat 2.35. Otwarcie pierścienia azirydyny za pomocą kwasu tiooctowego; reagenty i warunki reakcji: a) Ac-SH, CH₂Cl₂, < 3 min, -78°C, 87%.

2.6.4. Nukleofile azotowe

Otwieranie pierścienia azirydyny nukleofilami azotowymi, w tym aminami i azydkami, nieustannie przyciąga uwagę środowiska chemicznego ze względu na rosnące zainteresowanie związkami diaminowymi w syntezie organicznej jak i w chemii medycznej. Aminy są silnymi nukleofilami zdolnymi reagować zarówno z aktywowanymi jak i nieaktywowanymi azirydynami bez pomocy katalizatorów. Jednakże ostatnie postępy w chemii azirydyn doprowadziły do rozwoju wielu wydajnych i użytecznych metod w warunkach katalitycznych, charakteryzujących się wysoką regioselektywnością i łatwością prowadzenia eksperymentu.

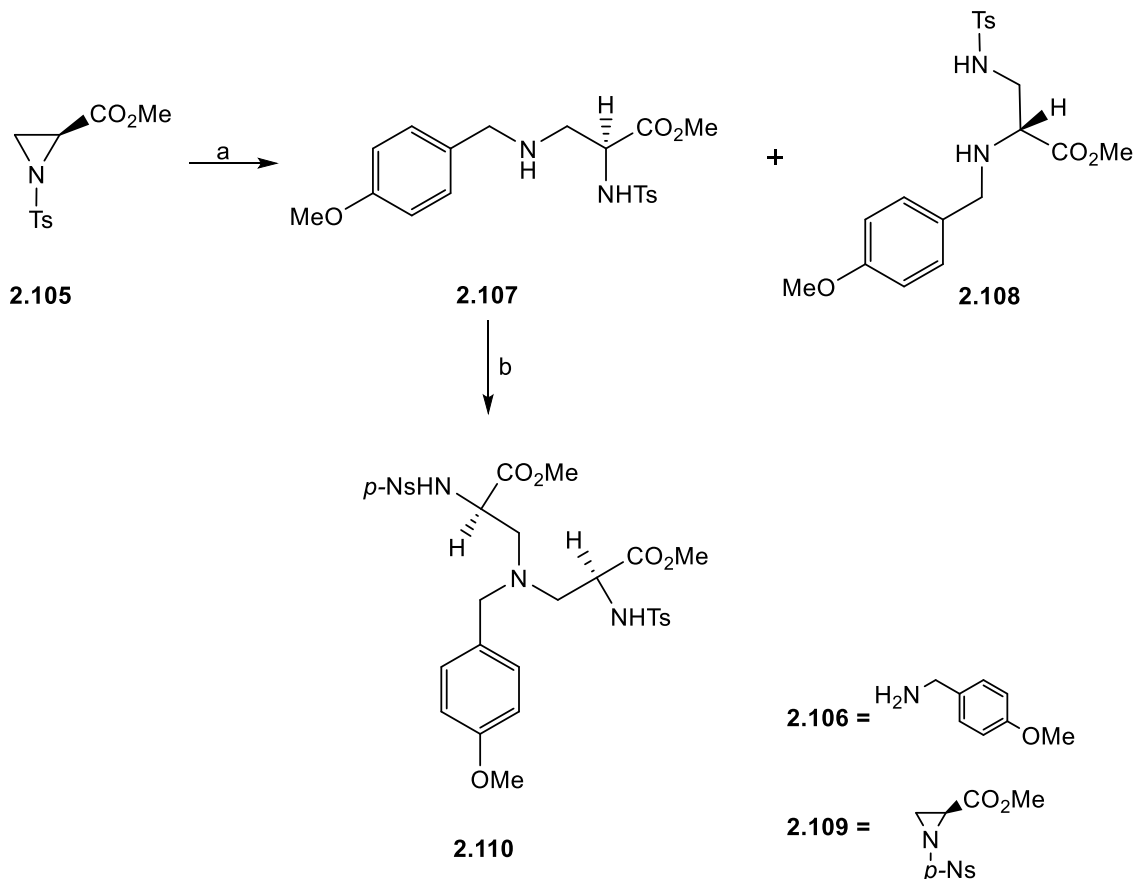
2.6.4.1. Aminy

Kelleher i współpracownicy opisali wydajną syntezę azalantionin (należących do klasy antybiotyków) polegającą na otwarciu pierścienia *N*-tosylazirydyny **2.105** przy użyciu benzyloaminy **2.106** jako nukleofila.^{119,120} Reakcja zachodziła w temperaturze pokojowej w acetonitrylu i dostarczyła pochodnej estru metylowego kwasu diaminopropionowego **2.107** z 70% wydajnością oraz jego regioizomer **2.108** z 23% wydajnością. Gdy tę samą reakcję przeprowadzono w wyższej temperaturze (80°C), zauważono, że wydajność reakcji spadła do 32% dla **2.107** i 41% dla jego regioizomeru **2.108**. Zatem niska temperatura była konieczna dla uzyskania lepszej selektywności i wydajności reakcji. W kolejnym etapie, **2.107** poddano

¹¹⁹ K. O'Brien, O. Proinsias, F. Kelleher, Synthesis of orthogonally protected azalanthionines (lanazanines) by sequential ring opening of *N*-substituted aziridine 2-carboxylates, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2395-2397.

¹²⁰ K. O'Brien, O. Proinsias, F. Kelleher, Studies on the synthesis of orthogonally protected azalanthionines, and of routes towards β-methyl azalanthionines, by ring opening of *N*-activated aziridine-2-carboxylates, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 5082-5092.

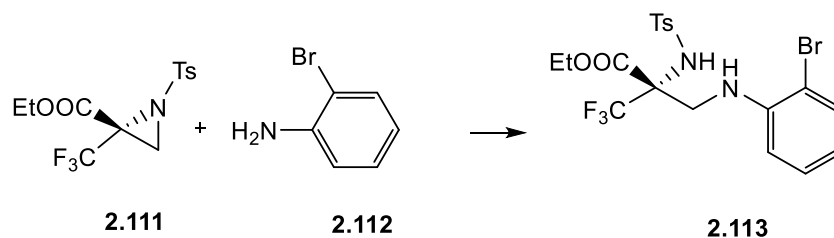
działaniu *N*-nosylazirydyny **2.109** w acetonitrylu i otrzymano pożądaną produkt azalantioninę **2.110** z 51% wydajnością w 80°C (Schemat 2.36).



Schemat 2.36. Otwarcie pierścienia *N*-tosylazirydyny w reakcji syntezy azalantionin; reagenty i warunki reakcji: a) **2.106**, CH₃CN, rt, 24h, 70:23%; b) **2.109**, CH₃CN, 80°C, 51%.

W tym samym czasie grupa badawcza Waki¹²¹ skupiła się na syntezie β-amino-α-trifluorometylo-α-aminokwasów poprzez otwarcie pierścienia *N*-tosylo-2-trifluorometylo-2-etoksykarbonyloazirydyny za pomocą amin aromatycznych i benzyloaminy. Nukleofilowy atak 2-bromoaniliny **2.112** na *N*-tosylazirydynę **2.111** prowadził do powstania produktu **2.113** z 48% wydajnością.

¹²¹ M. Waki, T. Katagiri, K. Matsuno, H. Miyachi, Synthesis of β-amino-α-trifluoromethyl-α-amino acids exhibiting intramolecular interaction of CF₃ with NHβ, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55, 6915-6918.



Schemat 2.37. Otwarcie pierścienia *N*-tosylo-2-trifluorometylo-2-etoksykarbonyloazirydyny.

W 2003 roku Chakraborty wraz z zespołem przeprowadzili reakcję syntezy pochodnych 1,2-diaminowych z azirydyn w obecności różnych amin oraz katalitycznych ilości azotan amonu i ceru(IV) (Tabela 2.21.).¹²² W przypadku azirydyn dipodstawionych reakcje z metylo- i benzyloaminami zachodziły z dobrymi wydajnościami (Tabela 2.21, pozycje 3 i 4). Azirydyna monopodstawiona (Tabela 2.21, pozycja 1) ulegała reakcji z metyloaminą z zadowalającą wydajnością 81%, natomiast nie reagowała z benzyloaminą (Tabela 2.21, pozycja 2). Cykliczne pochodne azirydyny nie ulegały reakcji z metyloaminą (Tabela 2.21, pozycja 5), podczas gdy reakcja z benzyloaminą przebiegała z wysoką wydajnością 87% (Tabela 2.21, pozycja 6). Warto zaznaczyć, że reakcje prowadzone były w temperaturze pokojowej i charakteryzowały się regio- i stereoselektywnym przebiegiem.

Tabela 2.21. Otwarcie pierścienia azirydynowego z zastosowaniem amin, w obecności CAN (0°C/rt, CH₃CN).

Lp.	Podstawnik (R ¹)	Podstawnik (R ²)	Amina	Czas (h)	Wyd. (%)
1	Ph	H	MeNH ₂	12	81
2	Ph	H	BnNH ₂	12	-
3	Ph	CH ₂ OBn	MeNH ₂	10	82
4	Ph	CH ₂ OBn	BnNH ₂	8	94
5		-(CH ₂) ₃ -	MeNH ₂	12	-
6		-(CH ₂) ₃ -	BnNH ₂	7	87

Podobne wyniki dotyczące nukleofilowej addycji amin do azirydyn w warunkach katalitycznych zostały zgłoszone przez inne grupy badawcze (Tabela 2.22.).

¹²² T. K. Chakraborty, A. Ghosh, T. V. Raju, Efficient Ring Opening Reactions of *N*-Tosyl Aziridines with Amines and Water in Presence of Catalytic Amount of Cerium(IV) Ammonium Nitrate, *Chem. Lett.*, **2003**, 32, 82-83.

Tabela 2.22. Otwarcie pierścienia azirydynowego z zastosowaniem amin.

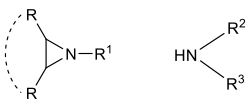
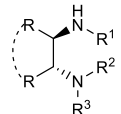
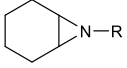
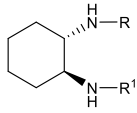
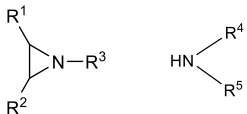
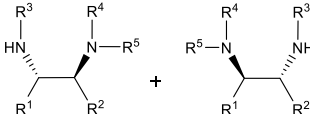
Lp.	Azirydyna	Amina	Kat.	Podstawniki	Produkt	Wyd./ee (%) ^{Lit.}
1			Ti(<i>Ot</i> -Bu) ₄ (<i>R</i>)-BINOL	MeNH ₂		90%, 99%ee ¹²³
2			LiClO ₄	R ¹ =Ph, 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 4- <i>t</i> -BuC ₆ H ₄ , 4-CF ₆ H ₄ , 4-ClC ₆ H ₄ , 4-BrC ₆ H ₄ , 3-ClC ₆ H ₄ , 3-BrC ₆ H ₄ , 2-FC ₆ H ₄ , 2-ClC ₆ H ₄ Ar= Ph, 4-CH ₃ C ₆ H ₄ , 2-CF ₃ C ₆ H ₄ , 2-pyridyl		64-82% ¹²⁴
3		Ar-NH ₂	β-cyklodekstryna	R ¹ R ² = -(CH ₂) ₄ -, R ¹ = <i>n</i> -C ₄ H ₉ , H R ² = H, Ph Ar= Ph, <i>p</i> -MeOPh, <i>o</i> -MeOPh		79-92% ¹²⁵
4		R-NH ₂	PBu ₃	R ¹ =Ts, Boc, Bn, R = Ph, Bn, <i>i</i> -Pr		50-55% ⁹⁵
5		Ar-NH ₂	InBr ₃	R ¹ R ² = -(CH ₂) ₃ - R ¹ R ² = -(CH ₂) ₄ - R ¹ = H, R ² = Ph, <i>n</i> -Bu Ar = Ph, 2,5-(MeO) ₂ Ph		78-92% ¹²⁶

¹²³ S. Peruncheralathan, S. Aurich, H. Teller, C. Schneider, The Ti-BINOLate-catalyzed, enantioselective ring opening of mesoaziridines with amines, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 2787-2803.

¹²⁴ M. K. Ghorai, C. K. Shahi, A. Bhattacharyya, M. Sayyad, A. Mal, I. A. Wani, N. Chauhan. Syntheses of tetrahydrobenzodiazepines *via* S_N2-type ring opening of activated aziridines with 2-bromobenzylamine followed by copper-powder-mediated C-N bond formation, *Asian J. Org. Chem.*, **2015**, *4*, 1103-1111.

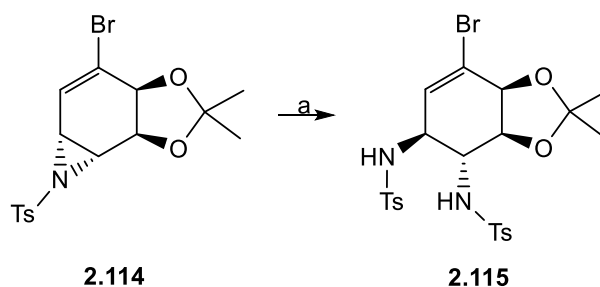
¹²⁵ M. A. Reddy, L. R. Reddy, N. Bhanumathi, K. R. Rao, An Efficient Biomimetic Cleavage of Aziridines with Nucleophiles Catalyzed by β-Cyclodextrin in Water, *Chem. Lett.*, **2001**, 246-247.

¹²⁶ J. S. Yavad, B. V. S. Reddy, K. V. Rao, K. S. Raj, A. R. Prasad, Indium Tribromide Catalyzed Aminolysis of Aziridines: An Efficient Synthesis of vicinal-diamines, *Synthesis*, **2002**, *8*, 1061-1064

6		BiCl_3	$\text{R} = -(\text{CH}_2)_4-$ $\text{R}^1 = \text{Ph, Ts, 4-MeOPh,}$ $\text{R}^2 = \text{H, R}^3 = \text{Ph, 4-MeOPh}$		93-96% ¹²⁷	
7		$\text{R}^1\text{-NH}_2$	$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$	$\text{R} = \text{Bn, Ts, (CH}_2)_3\text{OH,}$ $\text{R}^1 = \text{Bn, Ph, (S)-MeCHPh}$		97-99% ¹²⁸
8		HN-R^4	LiNTf_2	$\text{R}^1\text{R}^2 = -(\text{CH}_2)_4-$ $\text{R}^1 = \text{H, R}^2 = \text{Ph}$ $\text{R}^3 = \text{Bn, Ts, BOC,}$ $\text{R}^4 = \text{Bn, Et, Ph(CH}_2)_2, \text{Et}$ $\text{R}^5 = \text{H, Et}$		45-87% ¹²⁹

2.6.4.2. Amidy, imidy

Istnieje niewiele doniesień opisujących amidową addycję nukleofilową do azirydyn. Jeden z przykładów podaje Hudlicky¹³⁰ ukazując, że możliwe jest otwarcie winylowej azirydyny **2.114** za pomocą *para*-toluenosulfonamidu jako nukleofila w obecności TBAF jako katalizatora. Addycja zachodziła w łagodnych warunkach (Schemat 2.38) z doskonałą wydajnością chemiczną (95%) w połączeniu z wysoką regio- i stereoselektywnością.



Schemat 2.38. Otwarcie winylowej azirydyny za pomocą *para*-toluenosulfonamidu; reagenty i warunki reakcji: a) *p*-Ts-NH₂ (2 równ.), TBAF, DMSO, 30 min., rt, 96%.

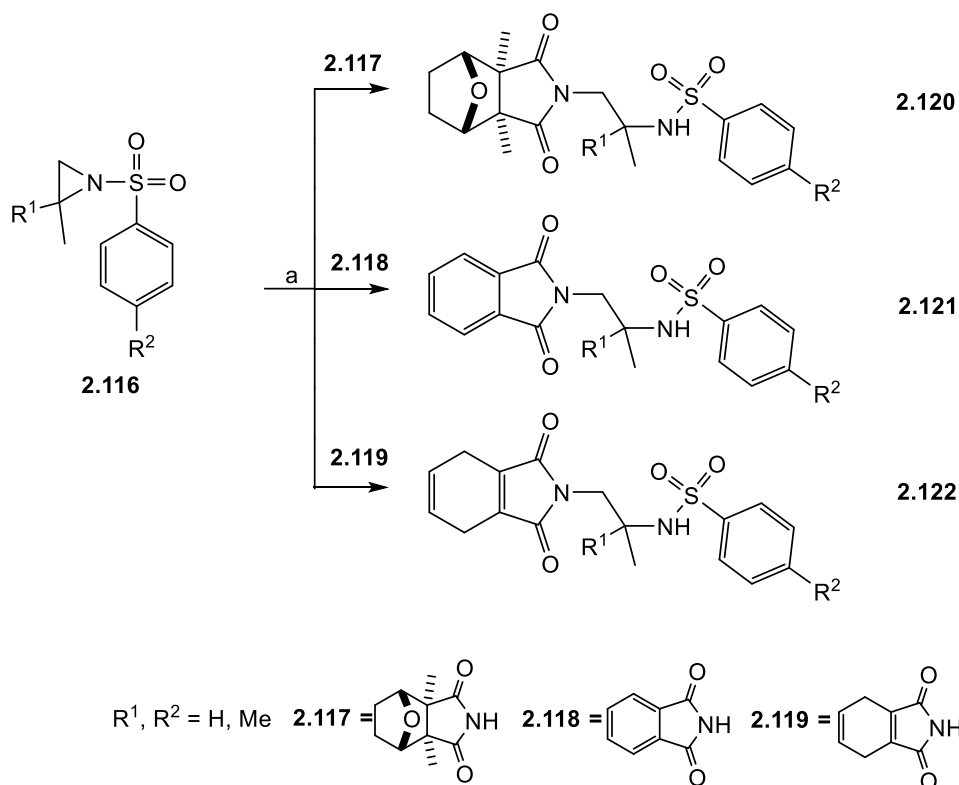
¹²⁷ N. R. Swamy, Y. Venkateswarlu, Mild and Efficient Method for Regioselective Ring Opening of Aziridines with Amines by Bismuth Trichloride, *Synth. Commun.*, **2003**, 33, 547-554.

¹²⁸ I. D. G. Watson, A. K. Yudin, Ring-Opening Reactions of Nonactivated Aziridines Catalyzed by Tris(pentafluorophenyl)-borane, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 5160-5167.

¹²⁹ J. Cossy, V. Bellosta, V. Alauze, J. -R. Desmurs, Lithium Bistrifluoromethanesulfonimide-Mediated Regioselective Ring Opening of Aziridines by Amines, *Synthesis*, **2002**, 2211-2214.

¹³⁰ B. J. Paul, E. Hobbs, P. Buccino, T. Hudlicky, Opening of a Vinyl Aziridine with *p*-Toluenesulfonamide under TBAF Catalysis: Synthesis of 3,4-Diamino-3,4-dideoxy-L-chiro-inositol, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 6433-6435.

Kolejny przykład stanowią biologicznie ważne analogi kantarydyny (**2.120-2.122**) o aktywności przeciwnowotworowej, które zostały zsyntetyzowane z *N*-sulfonylowej azirydyny **2.116** w wyniku prostej procedury polegającej na regioselektywnym rozszczepieniu pierścienia azirydyny za pomocą imidu **2.117** i jego imidowych pochodnych **2.118** i **2.119** w *N,N*-dimetyloformamidzie (Schemat 2.39).¹³¹



Schemat 2.39. Otwarcie *N*-sulfonylowej azirydyny z wykorzystaniem imidu; reagenty i warunki reakcji:
 a) **2.117/2.118/2.119**, DMF, 10-73%.

2.6.4.3. Azydki

Do otwarcia pierścienia *N*-tosyloazirydyn można wykorzystać również azydki, w obecności katalitycznych ilości TBAF.⁸⁹ Już niewielka ilość TBAF (5% mol) jest wystarczająca do zainicjowania reakcji otrzymywania związków otwartopierścieniowych, natomiast jego brak powoduje, iż reakcja nie zachodzi. Reakcja charakteryzuje się łagodnymi warunkami i krótkim czasem jej prowadzenia. Produkty otrzymuje się niemal ilościowo, wyjątek stanowi pozycja 3 z tabeli 2.23. Warto wspomnieć, że w niektórych przypadkach

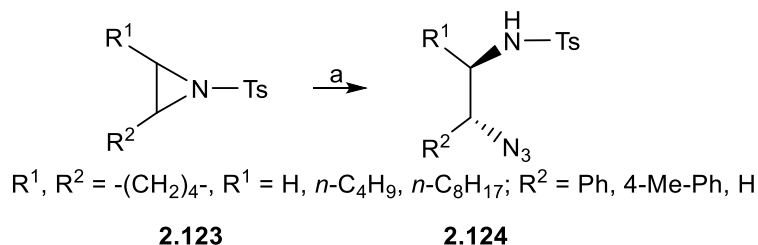
¹³¹ L. -L. Chiang, I. -J. Tseng, P. -Y. Lin, S. -Y. Sheu, C. -T. Lin, Y. -H. Hsieh, Y. -J. Lin, H. -L. Chen, M. -H. Lin, Synthesis of canthardin sulfanilamides and their acid anhydride analogues via a ring opening reaction of activated aziridines and their associated pharmacological effects, *Molecules*, **2016**, *21*, 100-111.

(Tabela 2.23, pozycje 2, 4 i 5) dodanie sit molekularnych wpływa korzystanie na przebieg reakcji - podnosi jej wydajność i skraca czas reakcji, bez negatywnego wpływu na regioselektywność. Najlepszą grupą zabezpieczającą na azocie azirydynowym okazał się tosyl, inne aktywujące grupy wykazały wrażliwość na warunki prowadzonej reakcji.

Tabela 2.23. Otwarcie pierścienia *N*-tosyloazirydyn przy użyciu azydki trimetylosililu w obecności TBAF (40°C, THF).

Lp.	Podstawnik (R ¹)	Podstawnik (R ²)	Podstawnik (R ³)	A/B	Czas (h)	Wyd. (%)
1		-(CH ₂) ₄ -	H	-	4	>99
2		-(CH ₂) ₃ -	H	-	12	83
3		-(CH ₂) ₆ -	H	-	12	-
4	Ph	H	H	36/64	4	90
5	ⁿ Bu	H	H	>99/1	6	97
6	ⁿ C ₆ H ₁₃	H	H	>99/1	4	99
7	H	H	H	-	12	95
8		-(CH ₂) ₄ -	CH ₃	>99/1	4	60

Wygodna i wydajna metoda otwarcia pierścienia azirydynowego została opracowana przez Yadava i współpracowników do syntezy 1,2-azydoamin.¹³² Różne *N*-tosyloazirydyny poddano działaniu NaN₃ i 50%mol CeCl₃·7H₂O w mieszanym rozpuszczalniku acetonitryl/woda w temperaturze wrzenia przez 3-6 h, co prowadziło do odpowiednich pochodnych azydoaminowych **2.124** z wysoką wydajnością (Schemat 2.40).



Schemat 2.40. Otwarcie pierścienia *N*-tosyloazirydyny; reagenty i warunki reakcji: a) CeCl₃·7H₂O (50%mol), NaN₃, CH₃CN, tw, 90-97%.

¹³² G. Sabitha, R. S. Babu, M. Rajkumar, J. S. Yadav, Cerium(III) Chloride Promoted Highly Regioselective Ring Opening of Epoxides and Aziridines Using NaN₃ in Acetonitrile: A Facile Synthesis of 1,2-Azidoalcohols and 1,2-Azidoamines, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 343-345.

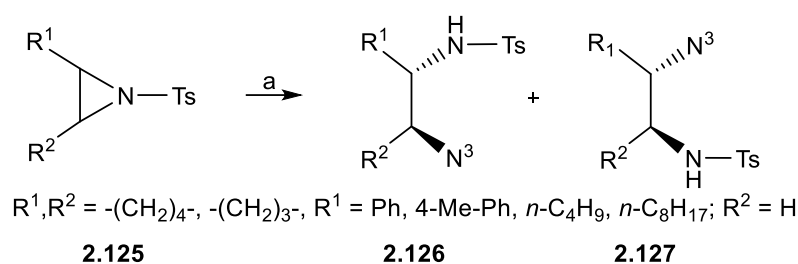
Reakcje charakteryzowały się wysoką regioselektywnością i wydajnością chemiczną we wszystkich opisanych przykładach (Tabela 2.24.).

Tabela 2.24. Regioselektywne otwarcie pierścienia azirydynowego przy użyciu $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}/\text{NaN}_3$.

Lp.	Podstawnik (R^1)	Podstawnik (R^2)	Czas (h)	Wydajność (%)
1		$-(\text{CH}_2)_4-$	3	97
2	H	Ph	3	94
3	H	4-Me-Ph	3	90
4	$n\text{-C}_4\text{H}_9$	H	6	90
5	$n\text{-C}_8\text{H}_{17}$	H	6	95

Podobne wyniki zostały odnotowane przez tę samą grupę badawczą dla reakcji prowadzonych w obecności TMSN_3 zamiast NaN_3 w warunkach katalizy kwasami Lewisa.¹³³

Wraz z pojawiającymi się zastosowaniami nadchloranu litu jako skutecznego promotora różnych transformacji organicznych, ten łagodny kwas Lewisa znalazł również zastosowanie w katalitycznym otwarciu pierścienia azirydyny azydkiem sodu.¹³⁴ Jak pokazano na schemacie 2.41 i w tabeli 2.25, nukleofilowa addycja azydku do azirydyn zawierających grupę *N*-tosylową skutkuje powstaniem produktów **2.126** i **2.127** z wysoką wydajnością chemiczną i akceptowalną regioselektywnością. Skuteczność innych kwasów Lewisa, takich jak InCl_3 , YCl_3 i YbCl_3 była również badana dla tej transformacji i stwierdzono, że LiClO_4 jest najbardziej efektywnym katalizatorem.



Schemat 2.41. Otwarcie pierścienia *N*-tosyloazirydyny; reagenty i warunki reakcji: a) NaN_3 , LiClO_4 , CH_3CN , tw, 85-92%.

Tabela 2.25. Synteza β -azydoamin katalizowana LiClO_4 .

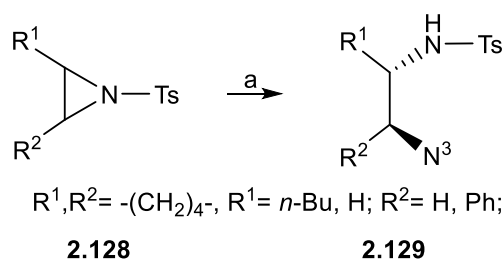
Lp.	Podstawnik (R^1)	Podstawnik (R^2)	Czas (h)	Wydajność (%)	2.128:2.129
1		$-(\text{CH}_2)_3-$	6	90	-
2		$-(\text{CH}_2)_4-$	5,5	85	-

¹³³ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. M. Kumar, C. V. S. R. Murthy, Indium Trichloride Promoted regioselective Ring-Opening of Aziridines with TMS Azides, *Synth. Commun.*, **2002**, 32, 1797-1802.

¹³⁴ J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Parimala, P. V. Reddy, Lithium perchlorate catalyzed regioselective ring opening of aziridines with sodium azide and sodium cyanide, *Synthesis*, **2002**, 16, 2383-2386.

3	Ph	H	4	90	8:92
4	4-Me-Ph	H	3,5	92	5:95
5	<i>n</i> -C ₄ H ₉	H	6	90	13:87
6	<i>n</i> -C ₈ H ₁₇	H	6	85	12:88

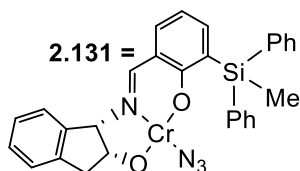
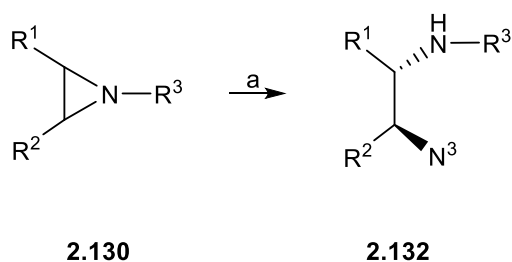
Reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego może być także z powodzeniem prowadzona za pomocą NaN₃ lub TMSN₃ w obecności katalitycznych ilości β-cyklodekstryny.¹²⁵ W przeciwieństwie do wielu innych reakcji otwarcia pierścienia wspomnianych wcześniej, reakcja ta wymagała wodnych warunków (woda/aceton). Reakcja zachodziła w temperaturze pokojowej i dawała dobre wydajności chemiczne z podstawionymi *N*-tosyloazirydynami (Schemat 2.42). W przypadku niesymetrycznych azirydyn, reakcja była wysoce regioselektywna z tworzeniem tylko jednego produktu **2.129**, co wynikało z ataku nukleofila na mniej podstawiony atom węgla.



Schemat 2.42. Otwarcie pierścienia *N*-tosyloazirydyny; reagenty i warunki reakcji: a) TMSN₃ lub NaN₃, β-cyklodekstryna, H₂O/aceton, 65-75%.

W 1999 roku Jacobsen dokonał otwarcia pierścienia *mezo*-azirydyn za pomocą TMSN₃ w obecności kompleksów chromu(III).¹³⁵ Po zbadaniu szeregu kompleksów metali i chiralnych ligandów, trójzębny kompleks Cr(III) **2.131** (Schemacie 2.43) został zidentyfikowany jako jeden z najbardziej optymalnych katalizatorów umożliwiających nukleofilową addycję azydki do symetrycznych azirydyn. Reakcje prowadzono w acetonie w obecności sit molekularnych 4Å w temperaturze -15 lub -30°C oraz 5-10% mol katalizatora. Uzyskano wysoki stopień konwersji azirydyn do azidoamin **2.132** oraz wysoki poziom enancjoselektywności (Tabela 2.26.).

¹³⁵ Z. Li, M. Fernandez, E. N. Jacobsen, Enantioselective Ring Opening of *Meso* Aziridines Catalyzed by Tridentate Schiff Base Chromium(III) Complexes, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1611-1613.



Schemat 2.43. Otwarcie pierścienia azirydyny; reagenty i warunki reakcji: a) TMSN_3 , aceton, **2.131**, sita molekularne 4\AA , 73-95%.

Tabela 2.26. Otwarcie pierścienia *mezo*-azirydyn katalizowane kompleksem **2.131**.

Lp.	Podstawnik (R^1)	Podstawnik (R^2)	Czas (h)	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Wyd. (%)	ee (%)
1		$-(\text{CH}_2)_4-$	48	-30	95	94
2		$\text{CH}_2\text{CH}=\text{CHCH}_2$	100	-30	75	88
3		$-(\text{CH}_2)_3-$	72	-30	87	87
4		CH_2OCH_2	90	-15	73	90
5	Me	Me	96	-30	80	83

Należy zaznaczyć, że mimo tak dużej ilości materiału badawczego nadal nie opracowano twardych reguł pozwalających na pełną kontrolę regioselektywności reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego.

3. OMÓWIENIE WYNIKÓW BADAŃ WŁASNYCH

3.1. Synteza pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych

Pochodne aminoetylosiarczkowe, a w szczególności fenyloaminoetylosiarczki (PAES) mają liczne zastosowania ze względu na swoje interesujące właściwości biologiczne. Pochodne tego typu są syntetycznymi substratami dla β -hydroksylazy dopaminowej (DBH; EC 1.14.17.1).^{136,137} Jak donosi May, PAES wykazuje aktywność sympatykomimetyczną *in vivo* i hamuje odruchową tachykardię wywołaną przez rozszerzające naczynia leki przeciwnadciśnieniowe. PAES, lub strukturalnie podobne pochodne, mogą być zatem przydatne w kontroli nadciśnienia tętniczego (Rysunek 3.1, związek **3.1**).^{138,139} Ponadto, związki zawierające ugrupowanie aminoetylosiarczkowe posiadają zdolność do hamowania deaminazy adenozyiny (ADA) (Rysunek 3.1, związek **3.2**),¹⁴⁰ wykazują właściwości blokujące β -adrenoreceptory (Rysunek 3.1, związek **3.3**),¹⁴¹ a także wykorzystywane są jako inhibitory metylotransferaz DNA (Rysunek 3.1, związek **3.4**).¹⁴²

¹³⁶ S. W. May, R. S. Phillips, Asymmetric sulfoxidation by dopamine β -hydroxylase, an oxygenase heretofore considered specific for methylene hydroxylation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5981-5983.

¹³⁷ S. W. May, R. S. Phillips, P. W. Mueller, H. H. Herman, Dopamine β -hydroxylase. Comparative specificities and mechanisms of the oxygenation reaction, *J. Biol. Chem.*, **1981**, *256*, 8470-8475.

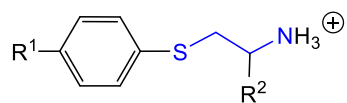
¹³⁸ S. R. Padgett, H. H. Herman, J. H. Han, S. H. Pollock, S. W. May, Antihypertensive Activities of Phenyl Aminoethyl Sulfides, a Class of Synthetic Substrates for Dopamine β -Hydroxylase, *J. Med. Chem.*, **1984**, *27*, 1354-1357.

¹³⁹ H. H. Herman, P. A. Husain, J. E. Colbert, M. M. Schweri, S. H. Pollock, L. C. Fowler, S. W. May, The Enantiomeric Specificity of the Antihypertensive Activity of 1-(Phenylthio)-2-aminopropane, a Synthetic Substrate Analogue for Dopamine β -Monooxygenase, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1082-1085.

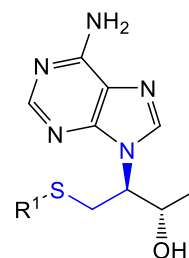
¹⁴⁰ S. R. Kandalkar, P. A. Ramaiah, M. Joshi, A. Wavhal, Y. Waman, A. A. Raje, A. Tambe, S. Ansari, S. De, V. P. Palle, et al., Modifications of flexible nonyl chain and nucleobase head group of (+)-erythro-9-(2'-s-hydroxy-3'-s-nonyl)adenine[(+)-EHNA] as adenosine deaminase inhibitors, *Bioorgan. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 5799-5819.

¹⁴¹ H. Tucker, J. F. Coope, β -Adrenergic blocking agents. 18. 1-(Aryloxy)-3-(arythioalkylamino)propan-2-ols and 1-substituted alkylthioamino-3-(aryloxy)propan-2-ols, *J. Med. Chem.*, **1978**, *21*, 769-773.

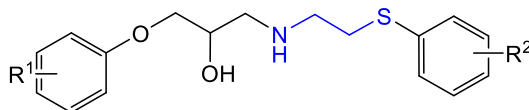
¹⁴² A. Erdmann, Y. Menon, C. Gros, N. Molinier, N. Novosad, A. Samson, J. -M. Gregoire, C. Long, F. Ausseil, L. Halby, et al., Design and synthesis of new non nucleoside inhibitors of DNMT3A, *Bioorgan. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 5946-5953.



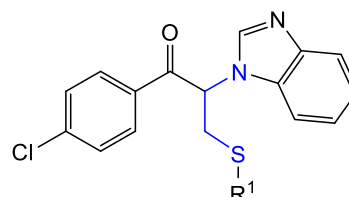
- 3.1** PAES: $R^1 = H, R^2 = H,$
 MEPAES: $R^1 = H, R^2 = CH_3,$
 HOPAES: $R^1 = OH, R^2 = H,$
 HOMEPAES: $R^1 = OH, R^2 = CH_3$



- 3.2** $R^1 = C_4H_9, Ph, Ph-(o-CH_3),$
 $Ph-(m-CH_3), Ph-(m-CF_3)$



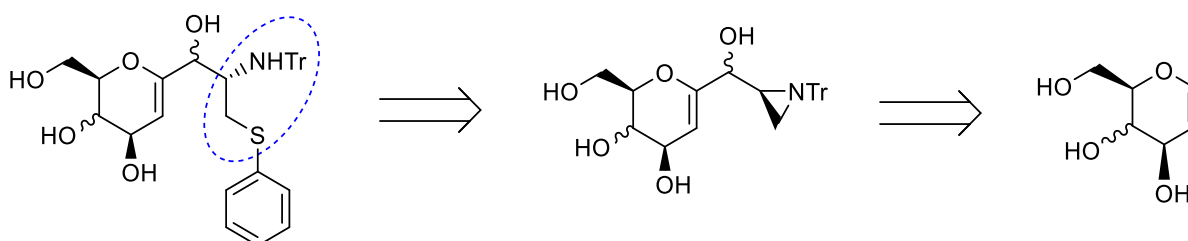
- 3.3** $R^1 = H, o-CH_3, m-CH_3, o-Cl,$
 $o-CN, o-CH_3O, p-CH_3O,$
 $R^2 = H, p-Cl, p-CH_3, o-CH_3O$



- 3.4** $R^1 = CH_2CH_3, CH_2Ph,$
 $t-Bu, i-Pr, C_6H_{11}$

Rys. 3.1. Literaturowe przykłady aminoetylosiarczków o właściwościach biologicznych: **3.1** - PAES, lub podobne strukturalnie pochodne; **3.2-3.4** związki zawierające ugrupowanie aminoetylosiarczkowe.

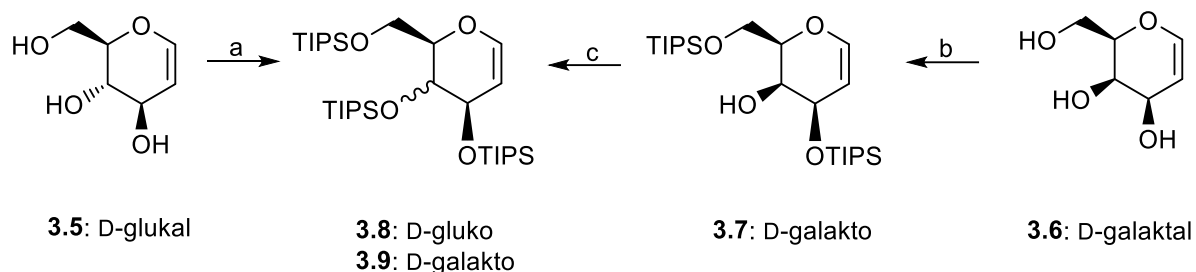
Jak wspomniano we wstępie, celem niniejszej pracy było opracowanie prostej i wydajnej syntezy nowych pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych o konfiguracji D-gluko i D-galakto (Schemat 3.1). Substratami w tak zaplanowanej syntezie były glikale o konfiguracji D-gluko i D-galakto, które postanowiłam poddać reakcji sprzężania z azirydyną z utworzeniem wiązania C-glikozydowego, a po otwarciu pierścienia azirydynowego otrzymać pochodne C-glikozylo-aminoetylosiarczkowe.



Schemat 3.1. Projekt syntezy pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych.

W tym celu, dostępne handlowo tri-O-acetylo-D-glukal i tri-O-acetylo-D-galaktal poddałam reakcji deacetylowania w obecności metanolanu sodu w metanolu otrzymując D-glukal (**3.5**)

i D-galaktal (**3.6**) z ilościową wydajnością.¹⁴³ W kolejnym etapie sacharydy **3.5** i **3.6** poddałam reakcji z chlorkiem triizopropylsilylowym w obecności imidazolu w DMF, otrzymując *O*-silylowe pochodne **3.8** i **3.9** (Schemat 3.2).¹⁴⁴



Schemat 3.2. Synteza *O*-silylowych pochodnych D-glukalu **3.8** i D-galaktalu **3.9**; reagenty i warunki reakcji: a) TIPSCl, imidazol, DMF, 70-95°C, 48h, 75%; b) TIPSCl, imidazol, DMF, 60°C, 48h, 93%; c) TIPSOTf, 2,6-lutydyna, DMF, 60°C, 48h, 75%.

Jednak w tych warunkach grupa 4-hydroksylowa pochodnej D-galakto **3.6** pozostawała niezabezpieczona, a jej osłona wymagała użycia triflanu triizopropylsilylu oraz 2,6-lutydyny (Schemat 3.2).¹⁴⁵ Zabezpieczone w ten sposób pochodne **3.8** i **3.9** postanowiłam poddać reakcji 1-deprotonowania za pomocą związku litoorganicznego, a następnie reakcji sprzęgania z (*S*)-1-trifenylometyloazirydino-2-karboksylationem metylu (**3.13**) lub w razie niepowodzenia reakcji z (*S*)-1-trifenylometyloazirydino-2-karboaldehydem (**3.15**). W literaturze chemicznej znane są również przypadki 1-deprotonacji tribenzyl- i tris(*tert*-butylodimetylo)silylowych pochodnych D-glukalu, o czym donosi kilka grup badawczych, jednak sprawiały one wiele problemów i charakteryzowały się niskimi wydajnościami (10-30%).^{146,147,148,149,150}

Pochodne azirydyny **3.13** i **3.15** otrzymałam według znanych procedur literaturowych. Związkiem wyjściowym był handlowo dostępny aminokwas L-seryna (**3.10**), który w pierwszym etapie poddałam reakcji estryfikacji z metanolem w obecności chlorku

¹⁴³ M. J. Bartlett, C. A. Tumer, J. E. Harvey, Pd-Catalyzed Allylic Alkylation Cascade with Dihydropyrans: Regioselective Synthesis of Furo[3,2-c]pyrans, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2430-2433.

¹⁴⁴ J. R. Bearder, M. L. Dewis, D. A. Whiting, Short synthetic route to congeners of the undecose antibiotic herbicidin, *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, **1995**, 227-233.

¹⁴⁵ S. Zhang, Y. -H. Niu, X. -S. Ye, General Approach to Five-Membered Nitrogen Heteroaryl C-Glycosides Using a Palladium/Copper Cocatalyzed C-H Functionalization Strategy, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 3608-3611.

¹⁴⁶ S. Hnesian, M. Martin, R. Desai, Formation of C-Glycosides by Polarity Inversion at the Anomeric Centre, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 926-927.

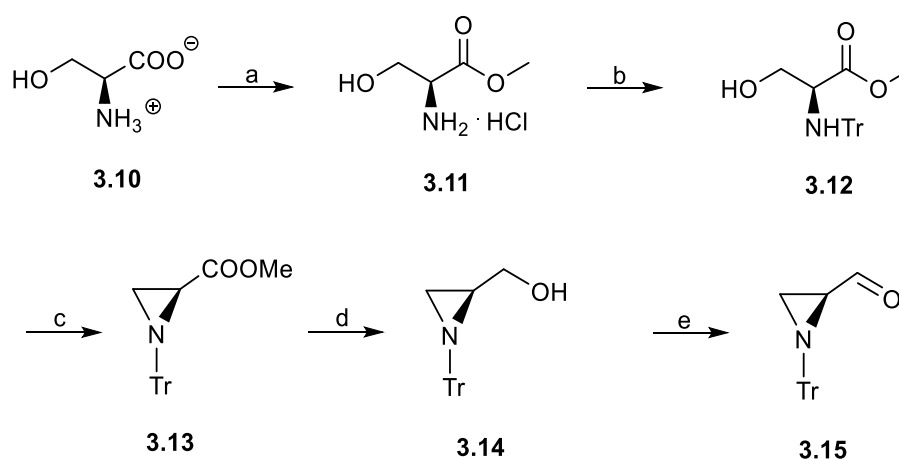
¹⁴⁷ K. C. Nicolaou, C. -K. Hwang, M. E. Duggan, Stereospecific Synthesis of 1,1-Dialkylglycosides, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, *12*, 925-926.

¹⁴⁸ P. Lesimple, J. -M. Beau, G. Jaurand, P. Sinaÿ, Preparation and use of lithiated glycals: Vinylic deprotonation versus tin-lithium exchange from 1-tributylstannyl glycals, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 6201-6204.

¹⁴⁹ D. Crich, T. J. Ritchie, Preparation and reactions of some cyclic orthoester derivatives, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2319-2328.

¹⁵⁰ R. W. Friesen, C. F. Sturino, A. K. Daljeet, A. Kolaczewska, Observation of α -silyl carbanions in the metalation of 3,4,6-tri-*O*-(*tert*-butyldimethylsilyl)-D-glucal, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1944-1947.

tionu.^{151,152} Otrzymany z ilościową wydajnością chlorowoderek (*S*)-2-amino-2-hydroksypropanianu metylu (**3.11**) poddałam następnie reakcji z chlorkiem tritylu w celu zabezpieczenia grupy aminowej podstawnikiem trifenylometylowym (tritylowym).^{153,154} Otrzymany z 85% wydajnością aminoester **3.12** poddałam następnie reakcji cyklizacji, którą prowadziłam w obecności chlorku metanosulfonylu oraz trietyloaminy, w THF w temperaturze 60°C.¹⁵³ Azirydynokarboksylan metylu **3.13** otrzymałam z 82% wydajnością, po czym poddałam go redukcji do alkoholu **3.14** za pomocą DIBAL-H.¹⁵⁵ Ostatni etap obejmował reakcję utlenienia alkoholu chlorkiem oksalilu do aldehydu **3.15** (Schemat 3.3).¹⁵⁶



Schemat 3.3. Synteza pochodnych azirydyny; reagenty i warunki reakcji: a) SOCl_2 , MeOH, 24h, 99%; b) TrCl, Et_3N , DCM, 0°C, 12h, 87%; c) MsCl, Et_3N , THF, 0-60°C, 72h, 81%; d) DIBAL-H, THF, 0°C-rt, 83%; e) $(\text{COCl})_2$, Et_3N , DMSO, DCM, 81%.

Kluczowym etapem w syntezie zaplanowanych C-glikozydów była reakcja sprzężenia glikali z azirydyną. Pierwsze próby prowadziłam z pochodną D-glukalu **3.8** oraz azirydynokarboksylanem metylu **3.13** w obecności związków litoorganicznych takich jak: MeLi, *n*-BuLi i *t*-BuLi (Schemat 3.4).

¹⁵¹ G. R. Vaswani, A. R. Chamberlin, Stereocontrolled Total Synthesis of (–)-Kaitocephalin, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 1661-168.

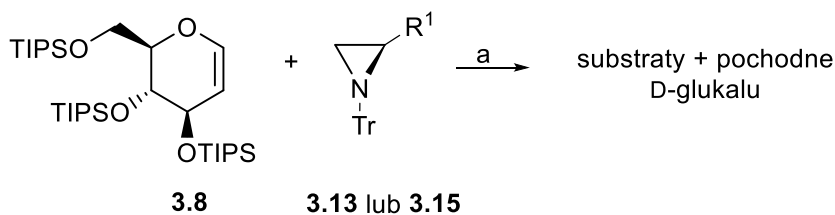
¹⁵² E. Richmond, K. B. Ling, N. Duguet, L. B. Manton, N. Çelebi-Ölçüm, Y. -H. Lam, S. Alsancak, A. M. Z. Slawin, K. N. Houk, A. D. Smith, An asymmetric pericyclic cascade approach to 3-alkyl-3-aryloxindoles: generality, applications and mechanistic investigations, *Org. Biom. Chem.*, **2015**, 13, 1807-1817.

¹⁵³ H. Liu, V. R. Pattarbiraman, J. C. Vederas, Stereoselective Synthesis of 4-Oxa Diaminopimelic Acid and Its Protected Derivatives via Aziridine Ring Opening, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 4211-4214.

¹⁵⁴ C. Gros, N. Boulègue, G. Galéotti, P. J. Niel, Stereochemical control in the preparation of α -amino-*N*-methylthiazolidine masked aldehydes used for peptide aldehydes synthesis, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 2673-2680.

¹⁵⁵ Z. Na, S. Pan, M. Uttamchandani, S. Q. Yao, Discovery of Cell-Permeable Inhibitors That Target the BRCT Domain of BRCA1 Protein by Using a Small-Molecule Microarray, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53, 8421-8426

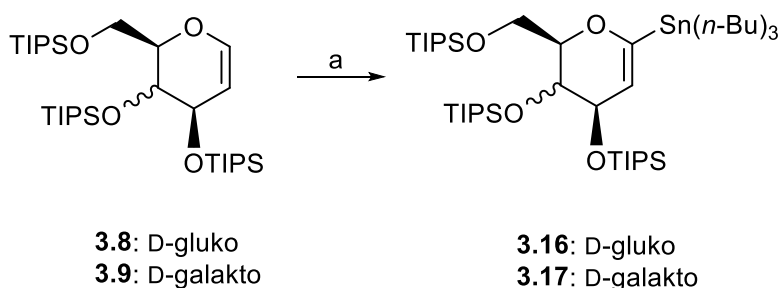
¹⁵⁶ I. Utsunomiya, M. Fuji, T. Sato, M. Natsume, Preparation of Alkyl-Substituted Indoles in the Benzene Portion. Part 9. Synthesis of (1*S*, 8*bS*)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-8-formyl-1, 1a, 2, 8*b*-tetrahydroazirino[2',3':3,4]pyrrolo[1, 2- α]indole. Model Study for the Enantiospecific Synthesis of Aziridinomitosenes, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 854-860.



Schemat 3.4. Reakcja pochodnej o konfiguracji D-gluko **3.8** z pochodnymi azirydynowymi **3.13** (R = COOMe) oraz **3.15** (R = CHO); reagenty i warunki reakcji: a) MeLi / *n*-BuLi / *t*-BuLi, THF, -78°C, 12h.

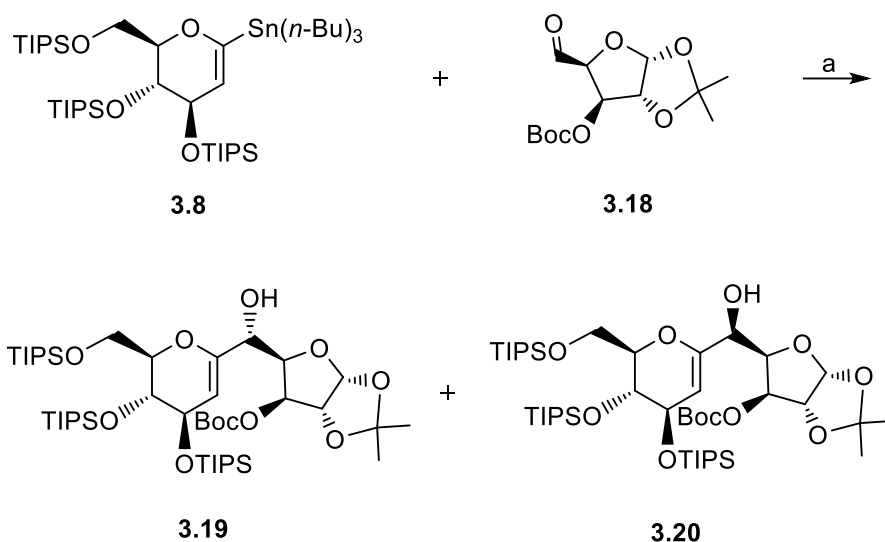
W żadnej z przeprowadzonych prób nie zaobserwowałam powstawania oczekiwanych produktów sprzęgania, a jedynymi wydzielonymi związkami były substraty użyte do reakcji oraz dodatkowo niewielkie ilości pochodnej D-glukalu w przypadku deprotonacji za pomocą MeLi. Podobny przebieg reakcji odnotowałam dla azirydino-2-karboaldehydu **3.15** (Schemat 3.4).

Z tego powodu, postanowiłam glikale **3.8** i **3.9** przeprowadzić w pochodne cynowe i dopiero w takiej postaci poddać je reakcji sprzęgania z karbonylową pochodną azirydyny. Deprotonowanie pochodnych tris(triizopropyllosililowych)glikali **3.8** i **3.9** za pomocą *tert*-butylolitu, a następnie reakcji z chlorkiem tributyllocyny doprowadziło do powstania związków **3.16** i **3.17** z wydajnościami odpowiednio 85% i 82% (Schemat 3.5).¹⁴⁴



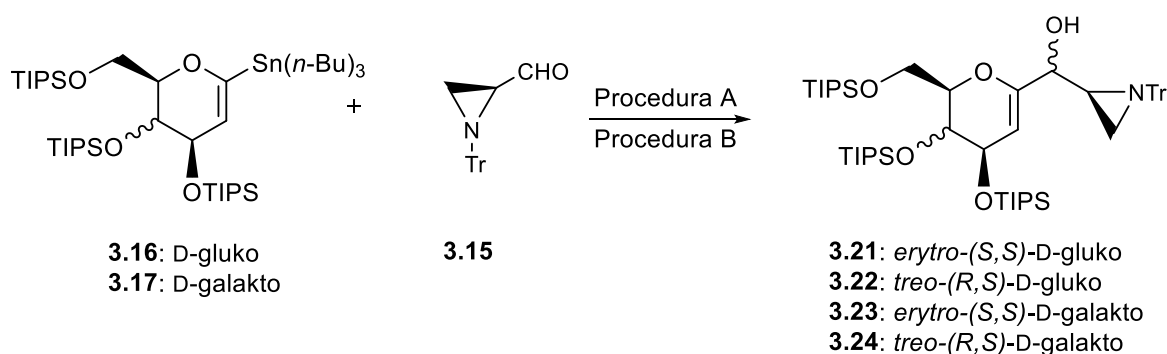
Schemat 3.5. Synteza cynowych pochodnych D-glukalu **3.16** i D-galaktału **3.17**; reagenty i warunki reakcji: a) *t*-BuLi, (n-Bu)₃SnCl, THF, -78-0°C, **3.16** - 82%, **3.17** - 85%.

W dostępnych bazach danych odnalazłam tylko jeden przykład otrzymywania C-glikozydów w reakcji cynowej pochodnej D-glukalu z aldehydem otrzymanym z diacetonu-D-glukozy. Jak donosi Whiting, w wyniku tej reakcji otrzymano izomeryczne C-disacharydy w stosunku 2,1:1 z 31% wydajnością (Schemat 3.6).¹⁴⁴



Schemat 3.6. Literaturowa synteza C-glikozydów **3.19** i **3.20** w reakcji cynowej pochodnej D-glukalu **3.8** z aldehydem; reagenty i warunki reakcji: a) *n*-BuLi, THF, -78°C , 2h, 31%.

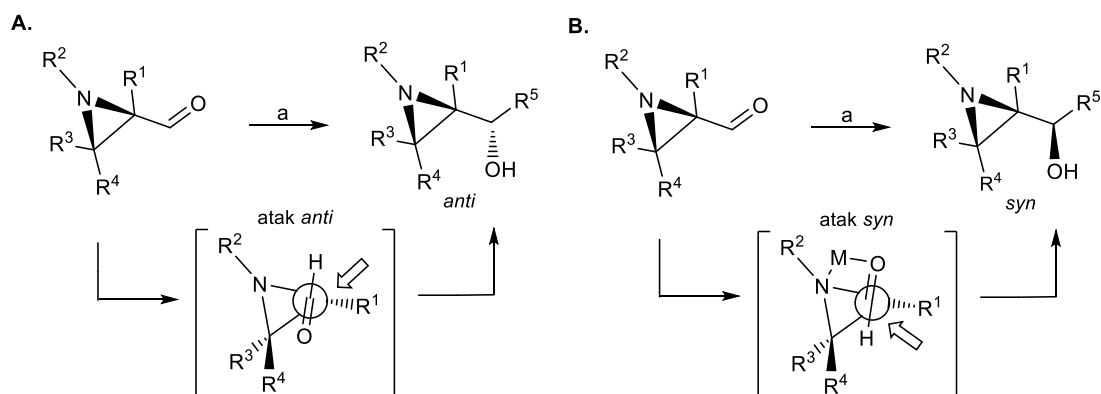
Zachęcona tymi wynikami postanowiłam w pierwszej kolejności cynową pochodną D-glukalu **3.16** poddać reakcji z estrem **3.13** w obecności związków litoorganicznych (MeLi, *n*-BuLi i *t*-BuLi). Reakcje te zakończyły się jednak niepowodzeniem i jedynymi wydzielonymi związkami były substraty użyte do reakcji oraz D-glukal **3.8**. Kolejne próby prowadziłam już z użyciem 1-trifenylometyloazirydino-2-karboaldehydu (**3.15**). Reakcja prowadzona w warunkach opracowanych przez Whitinga (Schemat 3.6),¹⁴⁴ w obecności *n*-BuLi w THF, w temperaturze -78°C przez 2h (Procedura A, Schemat 3.7) dała pożądane C-glikozydowe analogi **3.21-3.24** z zadowalającymi wydajnościami.



Schemat 3.7. Synteza C-glikozydów **3.21-3.24** w reakcji cynowych pochodnych D-glikali **3.16** i **3.17** z aldehydem **3.15**; reagenty i warunki reakcji: Procedura A: *n*-BuLi, THF, -78°C , 2h, 40-45%; Procedura B: *n*-BuLi, MgBr₂, THF, -78°C , 2h, 55-65%.

Interesującym wydawało się zbadanie zarówno stereochemii reakcji addycji związku metaloorganicznego do grupy aldehydowej optycznie czystej azyrydiny **3.15**, jak również określenie wpływu kationu metalu na stereochemię reakcji. W związku z tym kolejne eksperymenty przeprowadziłam także w obecności kationu magnezu (Procedura B, Schemat 3.7).¹⁵⁷

Selektywność reakcji addycji reagentów metaloorganicznych do azirydino-2-karboksyaldehydów została opisana dziesięć lat temu przez Jacksona i Borhana.¹⁵⁷ W takich reakcjach addycji generowane są nowe centra stereogeniczne, prowadzące do utworzenia *syn*- lub *anti*-adduktów w zależności od rodzaju użytego metalu. Te, które wykazują silne właściwości koordynujące, sprzyjają *syn* selektywności, co może być uzasadnione stanem przejściowym opartym na chelatacji (Schemat 3.8 B). Metale, które słabo koordynują lub zastosowane warunki prowadzenia reakcji nie sprzyjają chelatacji, prowadzą do powstawaniu *anti*-adduktów przewidywanych przez model Felkina-Anha (Schemat 3.8 A).^{157,158,159,160,161}



Schemat 3.8. Selektowność reakcji addycji reagentów metaloorganicznych do azirydino-2-karboksyaldehydów. A. Model Felkina-Anha; B. Model oparty na chelatacji¹⁵⁷, reagent: R^5M

Pierwszą przeprowadzoną reakcją była addycja cynowej pochodnej D-glukalu **3.16** do aldehydu **3.15**, w wyniku której otrzymałam mieszaninę diastereoizomerycznych

¹⁵⁷ A. Kulshrestha, J. M. Schomaker, D. Holmes, R. J. Staples, J. E. Jackson, B. Borhan, Selectivity in the Addition Reactions of Organometallic Reagents to Aziridine-2-carboxaldehydes: The Effects of Protecting Groups and Substitution Patterns, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 12326-12339.

¹⁵⁸ H. Urabe, O. O. Evin, F. Sato, Chelation-Controlled Addition of Dialkylzincs to trans- α,β -Epoxy Aldehydes, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2660-2661.

¹⁵⁹ N. T. Anh, Regio- and stereo-selectivities in some nucleophilic reactions, *Top. Curr. Chem.*, **1980**, *88*, 145-162

¹⁶⁰ G. Righi, S. Ronconi, C. Bonini, A Study on the "Non-Chelation Controlled" Organometallic Addition to trans α,β -Epoxy Aldehydes - A Straightforward Stereoselective Synthesis of the Abbot Amino Dihydroxyethylene Dipeptide Isoster, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1573-1577

¹⁶¹ H. Urabe, F. Sato, Diastereoselective Addition of Nucleophiles to Carbonyl Compounds and Imines Controlled by α,β -Epoxy Group and Its Application in Organic Synthesis, *J. Org. Chem. Jpn.*, **1993**, *51*, 14.

C-glikozydów w stosunku *erythro-3.21* : *treo-3.22* = 1:3 z sumaryczną wydajnością 40% (Tabela 3.1, pozycja 1).

Tabela 3.1. Reakcja tributylocynowej pochodnej glikali **3.16** i **3.17** z azirydynokarboaldehydem **3.15**, zgodnie ze schematem 3.7.

Lp.	Glikal	Procedura	Wydajność (%) ¹	<i>erythro</i> : <i>treo</i> ²
1	3.16	A	40	1:3
2	3.16	B	55	4:5
3	3.17	A	45	1:9
4	3.17	B	65	1:9

¹ Wydajność wyizolowanego produktu.

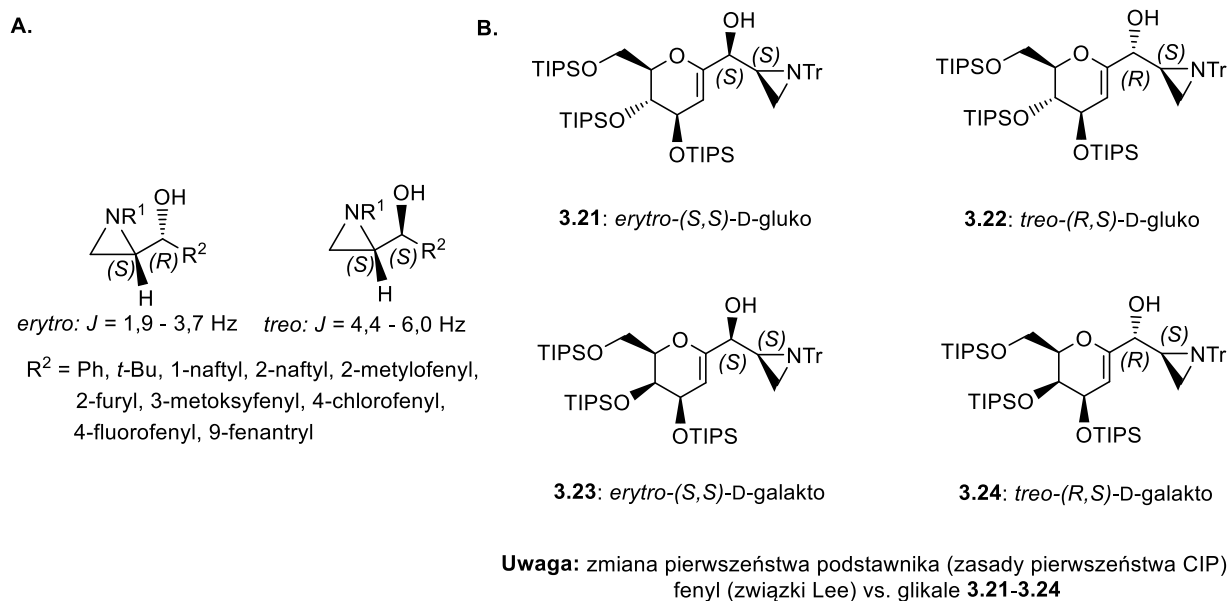
² Określono za pomocą analizy ¹H NMR.

Wprowadzenie kationu magnezu do środowiska reakcyjnego (Tabela 3.1, pozycja 2) skutkowało wzrostem wydajności do 55% i jednoczesnym spadkiem stereoselektywności (*erythro-3.21*: *treo-3.22* = 4:5). Co ważne, diastereoizomeryczne produkty **3.21** i **3.22** zostały z powodzeniem oczyszczone i rozdzielone metodą flash chromatografii, a wszystkie kolejne modyfikacje przeprowadziłam już na czystych stereoisomerach. Kolejny eksperyment przeprowadziłam z cynową pochodną D-galaktalu **3.17** (Tabela 3.1, pozycja 3). Proces tworzenia wiązania węgiel-węgiel w tych warunkach zachodził z nieco większą wydajnością (45%) i doskonałą stereoselektywnością, w porównaniu do analogicznej reakcji z pochodną D-glukalu. Ta sama reakcja przeprowadzona w obecności kationu magnezu dała C-glikozydy **3.23** i **3.24** w identycznym stosunku *erythro* : *treo* = 1:9 (Tabela 3.1, pozycja 4), ale ze znacznie większą wydajnością (sumaryczna wydajność - 65%). Niestety, rozdzielenie diastereoizomerycznych produktów **3.23** i **3.24** nie powiodło się, co sprawiło, że kolejne transformacje przeprowadzałam na ich mieszaninie.

Powyższe wyniki wskazują, że chelatacja jest mało znaczącym czynnikiem i wpływa w nieznacznym sposób na stereoselektywność prowadzonych reakcji. Dla pochodnych galaktalu, reakcje przebiegają głównie według modelu Felkina-Ahna (1:9), natomiast dla glukalu silniejsza koordynacja objawia się wzrostem udziału modelu chelatującego, jednak nie przekracza on 50%. Na obecnym etapie badań nie dysponuję odpowiednim materiałem eksperymentalnym, który pozwoliłby na dokonanie jakichkolwiek uogólnień.

Konfiguracje absolutne powstałych diastereoizomerów **3.21-3.24** określiłam za pomocą spektroskopii ¹H NMR. Zgodnie z danymi literaturowymi, przypisanie absolutnej stereochemii produktów dokonuje się poprzez pomiar stałej sprzężenia pomiędzy dwoma sąsiadującymi

protonami metinowymi, lub porównanie wartości przesunięć chemicznych protonu metinowego przy węglu połączonym z grupą hydroksylową.^{162,163,164,165} Jak podaje Lee,¹⁶² dla pochodnych o strukturze przedstawionej na poniższym rysunku (Rysunek 3.2 A), stała sprzężenia protonów metinowych izomerów *treo* (*anti* orientacja obu protonów) była zawsze większa ($J=4,4-6,0$ Hz) niż izomerów *erytro* ($J=1,9-3,7$ Hz), w których protony są zorientowane *syn*. Ponadto, przesunięcia chemiczne protonu metinowego przy węglu z grupą hydroksylową występowały zawsze przy wyższych wartościach pola dla izomerów *treo* (np. 4,23 ppm dla $R^1 = \text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$) niż te izomerów *erytro* (4,66 ppm dla $R^1 = \text{CH}(\text{Me})\text{Ph}$).



Rysunek 3.2. A. Stałe sprzężenia izomerów *erytro* i *treo* wg danych literaturowych,¹⁶²⁻¹⁶⁵ **B.** Konfiguracja *erytro* i *treo* otrzymanych izomerów **3.21-3.24**

Na podstawie powyższych doniesień określiłam konfigurację absolutną alkoholi **3.21-3.24**. Podobnie jak struktury opisane przez Lee, posiadają one konfigurację *S* asymetrycznego atomu węgla w pierścieniu azirydynowym, która nie ulega zmianie podczas reakcji z cynową pochodną D-glukalu **3.16** i D-galaktału **3.17**. Zarejestrowane dane spektroskopowe dla pochodnych D-glukalu **3.21** i **3.22** wskazują, że diastereoizomer **3.21**

¹⁶² G. -I. Hwang, J. -H. Chung, W. K. Lee, Efficient Synthesis of Ephedra Alkaloid Analogues Using an Enantiomerically Pure *N*-[(*R*)-(+)- α -Methylbenzyl]aziridine-2-carboxaldehyde, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6183-6188.

¹⁶³ B. Goument, L. Duhamel, R. Maugé, Synthesis of (*S*)-fenfluramine from (*R*) or (*S*) 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-2-ol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, *130*, 450-458.

¹⁶⁴ A. A. H. Van der Zeijden, A novel chiral cyclopentadienyl ligand based on ephedrine, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 913-918.

¹⁶⁵ J. B. Hyne, Preferred residence conformations of diastereoisomeric α - β amino alcohols: An, N.M.R. study of the ephedrine, *Can. J. Chem.*, **1961**, *39*, 2536-2542.

o mniejszej polarności ($R_f = 0,45$; eter naftowy/eter dietylowy, 15:1) posiada konfigurację *erythro*-(*S,S*) [4,40 ppm (d, $J=2,2$, CHOH)], natomiast drugi diastereoizomer **3.22** o wyższej polarności ($R_f = 0,34$; eter naftowy/eter dietylowy, 15:1) jest izomerem *treo* (*R,S*) [3,92 ppm (d, $J=5,8$, CHOH)] (Tabela 3.2). Stereochemia produktów reakcji cynowej pochodnej D-galaktału **3.17** z aldehydem **3.15** została określona w podobny sposób. Sygnał protonu metinowego przy atomie węgla z grupą hydroksylową dla stereoisomeru *treo* (*R,S*)-**3.21** znajdował się przy niższych wartościach ppm (3,91 ppm) i charakteryzował się wyższą stałą sprzężenia (5,8 Hz) (Tabela 3.2).

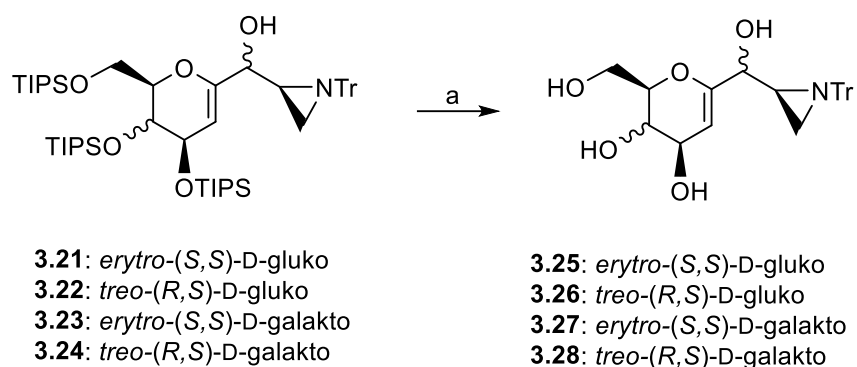
Tabela 3.2. Charakterystyczne stałe sprzężenia i wartości przesunięć chemicznych diastereoizomerów **3.21-3.24**

Lp.	Glikal	CHOH δ (ppm)	CHN-CHOH J (Hz)
1	<i>erythro</i> (<i>S,S</i>)- 3.21	4,40	2,2
2	<i>treo</i> (<i>R,S</i>)- 3.22	3,92	5,8
3	<i>erythro</i> (<i>S,S</i>)- 3.23	4,33	2,4
4	<i>treo</i> (<i>R,S</i>)- 3.24	3,91	5,8

Natomiast izomer *erythro* (*S,S*)-**3.23** dawał sygnał protonu ugrupowania CHOH, podobnie do izomeru *erythro* pochodnej gluko **3.16**, przy 4,33 ppm w postaci dubletu z małą stałą sprzężenia $J=2,4$ Hz (Tabela 3.2).

W kolejnym etapie przeprowadziłam deprotekcję grup hydroksylowych czystych diastereoizomerów **3.21** i **3.22** o konfiguracji D-gluko oraz mieszaniny *erythro* i *treo* pochodnych D-galaktału (**3.23:3.24** = 1:9). W wyniku reakcji prowadzonych w THF w temperaturze pokojowej w obecności fluorku tetrabutylamoniowego¹⁶⁶ otrzymałam C-glikozydy **3.25-3.28** z wolnymi grupami hydroksylowymi w pierścieniu cukrowym z wydajnościami odpowiednio: **3.25**: 95%, **3.26**: 95%, **3.27** i **3.28**: 96% (Schemat 3.9).

¹⁶⁶ J. C. Y. Cheng, U. Hacksell, G. D. Daves, Jr. Differentially Protected Ribofuranoid Glycals, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2778-2780.



Schemat 3.9. Odbezpieczanie grup hydroksylowych *C*-glikozydów **3.21-3.24**; reagenty i warunki reakcji:

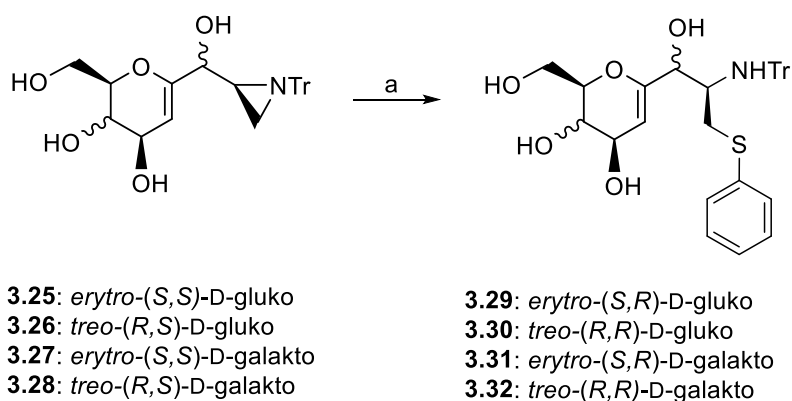
a) $n\text{-Bu}_4\text{NF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, THF, 95-96%.

Konfiguracje absolutne otrzymanych pochodnych *C*-glikozydowych **3.25-3.28** ustaliłam na podstawie zarejestrowanych danych spektroskopowych. Chociaż stałych sprzężenia pomiędzy dwoma sąsiadującymi protonami metinowymi nie udało się wyznaczyć (sygnały protonów z ugrupowania *CHOH* występowały jako poszerzone singlety), to wartości przesunięć chemicznych dla tych protonów metinowych potwierdziły przypisane konfiguracje. Sygnały izomerów *treo* **3.26** i **3.28** znajdowały się przy wyższych wartościach pola niż sygnały izomerów *erythro* **3.25** i **3.27** (Tabela 3.3).

Tabela 3.3. Charakterystyczne wartości przesunięć chemicznych diastereoizomerów **3.25-3.28**.

Lp.	Glikal	<i>CHOH</i> δ (ppm)
1	<i>erythro</i> (<i>S,S</i>)- 3.25	4,30
2	<i>treo</i> (<i>R,S</i>)- 3.26	3,94
3	<i>erythro</i> (<i>S,S</i>)- 3.27	4,28
4	<i>treo</i> (<i>R,S</i>)- 3.28	4,04

Ostatnim etapem zaplanowanej sekwencji przemian była reakcja nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą tiofenolu (Schemat 3.10).



Schemat 3.10. Otwarcie pierścienia azirydynowego C-glikozydów **3.25-3.28**; reagenty i warunki reakcji:
 a) PhSH (3 równ.), CH₂Cl₂, 67-72%.

Jak wiadomo, grupa tiolowa szczególnie łatwo otwiera pierścień azirydynowy, a co ważne, reakcja ta jest wysoce regioselektywna - atak następuje na mniej podstawiony atom węgla w azirydynie.^{108,116} Wszystkie reakcje otwarcia pierścienia prowadziłam w chlorku metylenu w temperaturze pokojowej, stosując trzykrotny nadmiar tiofenolu w stosunku do wyjściowych C-glikozydów **3.25-3.38** (Schemat 3.10).^{107,167} W takich warunkach prowadzenia reakcji otrzymałam produkty **3.29-3.32** z wydajnościami odpowiednio 67% dla **3.29**, 68% dla **3.30**, 72% dla **3.31** i **3.32**. Struktury otrzymanych C-glikozylo-aminoetylosiarczków **3.39-3.32** jednoznacznie potwierdziły zarejestrowane widma ¹H i ¹³C NMR, DEPT, ¹H-¹H COSY, ¹H-¹³C HMQC, a także wyniki spektrometrii mas.

3.2. Synteza cukrowych pochodnych Lakozamidu

Epilepsja jest jednym z najczęstszych schorzeń neurologicznych, z którym zmagają się blisko 50 milionów ludzi na świecie.⁴⁸ Obecnie leczenie pacjentów z tym zaburzeniem polega głównie na długotrwałym podawaniu leków przeciwdrgawkowych. Światowy rynek farmaceutyczny oferuje ponad 40 różnych terapii farmakologicznych, jednak u około 30% chorych leczenie wciąż nie przynosi oczekiwanych rezultatów. Dodatkowo, wśród osób zmagających się z napadami drgawkowymi, aż 40% doświadcza skutków ubocznych. Istnieje więc pilna potrzeba opracowania nowych, bardziej skutecznych środków.

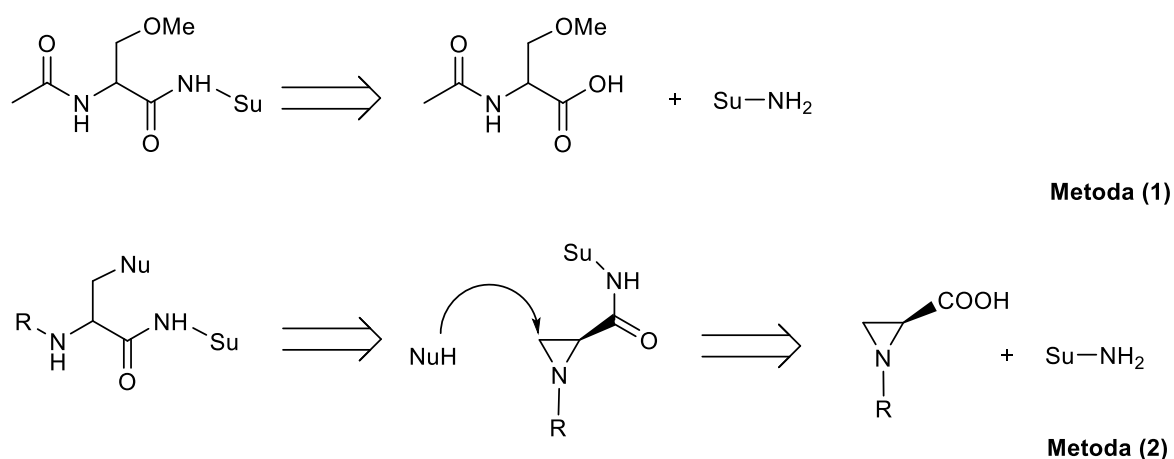
W 2008 roku na rynek wprowadzony został Lakozamid - nowy lek przeciwdrgawkowy. Mimo, że jest on lekiem najnowszej generacji, to nie jest skuteczny

¹⁶⁷ J. C. Powers, J. L. Asgian, O. D. Ekici, K. E. James, Irreversible inhibitors of serine, cysteine, and threonine proteases, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 4639-4750.

u wszystkich pacjentów. Również opisane w literaturze nieliczne modyfikacje Lakozamidu (Rozdział 2.5) nie przyniosły zadowalających efektów.

W niniejszej pracy zaproponowana została dotychczas nieznana modyfikacja Lakozamidu, polegająca na wprowadzeniu do jego cząsteczki, w miejsce podstawnika benzyłowego, fragmentu cukrowego. Jak wiadomo węglowodany biorą udział w wielu ważnych procesach biochemicznych i z tego powodu coraz częściej wykorzystywane są w syntezie nowych leków.

Zaplanowana synteza cukrowych pochodnych Lakozamidu obejmuje dwie ścieżki syntetyczne: (1) kondensację pochodnych aminoglukozy z kwasem (*S*)-2-acetamido-3-metoksypropanowym, a w razie jej niepowodzenia (2) kondensację pochodnych aminoglukozy z kwasem azirydynokarboksylowym, a następnie otwarcie pierścienia azirydynowego w otrzymanym amidzie za pomocą wybranych nukleofilu (Schemat 3.11).



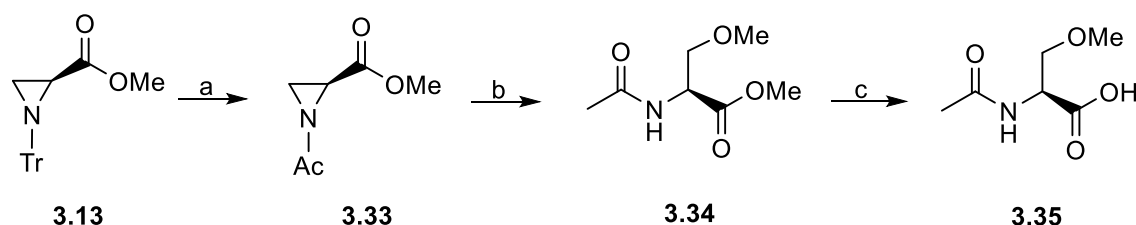
Schemat 3.11. Projekt syntezy cukrowych pochodnych Lakozamidu.

3.2.1. Synteza związków wyjściowych

3.2.1.1. Synteza kwasu (*S*)-2-acetamido-3-metoksypropanowego

Jako związek wyjściowy w syntezie kwasu (*S*)-2-acetamido-3-metoksypropanowego posłużył mi azirydynokarboksylan metylu **3.13**, którego sposób otrzymywania opisałam w rozdziale 3.1. Pierwszy etap syntezy polegał na zmianie podstawnika na atomie azotu azirydyny z trityłowego na acetylowy (Schemat 3.12). Reakcja polegała na usunięciu zabezpieczenia trityłowego za pomocą kwasu TFA, a następnie poddaniu niezabezpieczonej

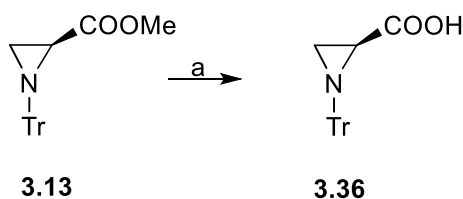
azirydyny reakcji z chlorkiem acetylu.¹⁶⁸ Pochodną **3.33** otrzymałam z 56% wydajnością, po czym dokonałam otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą metanolu w obecności kwasu Lewisa - $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.⁶¹ W ostatnim etapie ester **3.34** poddałam hydrolizie zasadowej, otrzymując pożądaną kwas z 51% wydajnością.⁶¹



Schemat 3.12. Synteza kwasu (*S*)-2-acetamido-3-metoksypropanowego (**3.35**); reagenty i warunki reakcji: a) TFA, Et_3N , DMAP, AcCl, MeOH/ CHCl_3 1:1, 0°C, 24h, 56%; b) MeOH (0,5-1M), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, 0°C-rt, 2h, 77%; c) I. $\text{LiOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$, THF/ H_2O 2:1, 2h; II. HCl_{aq} , rt, 0,5h, 51%.

3.2.1.2. Synteza kwasu (*S*)-1-trityloazirydino-2-karboksylowego

Kwas azirydynokarboksylowy **3.36** otrzymałam według znanej procedury literaturowej, poddając hydrolizie w środowisku zasadowym opisany wcześniej azirydynokarboksylan metylu **3.13** (Schemat 3.13).¹⁶⁹



Schemat 3.13. Synteza kwasu (*S*)-1-trityloazirydino-2-karboksylowego (**3.36**), reagenty i warunki reakcji: a) I. NaOH_{aq} (1,5 równ.), MeCN, 0°C, 24h; II. kwas cytrynowy (2 równ.), AcOEt, 0°C, 30 min., 60%.

Kwas **3.36** otrzymałam z 62% wydajnością, a jego strukturę potwierdziłam za pomocą spektroskopii NMR oraz stałych fizycznych. Zarówno zarejestrowane widmo ^1H NMR jak i wartości temperatury topnienia oraz skręcalności były zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶⁹

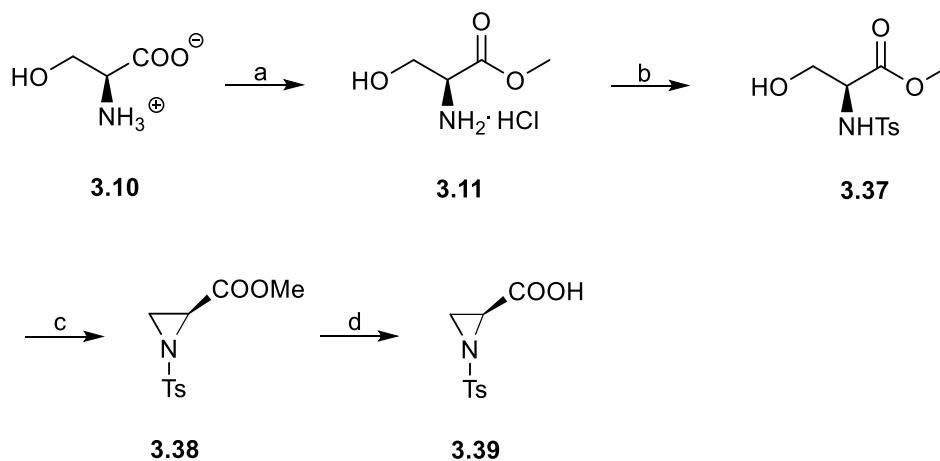
¹⁶⁸ Current Patent Assignee: UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA SYSTEM - WO2009/145816, 2009, A2.

¹⁶⁹ F. Polyak, T. Dorofeeva, R. Sturkovich, Y. Goldberg, A Novel Route to *N*-Alkylated Derivatives of Aziridine-2-Carboxylic Acid. an Alternative Synthesis of (*S,S*)-Bz-Azy-Val-OMe, *Synth. Commun.*, **1991**, 239-248.

3.2.1.3. Synteza kwasu (*S*)-1-tosyloazirydino-2-karboksylowego

Kolejnym kwasem azirydynokarboksylowym, który zamierzałam użyć w reakcji kondensacji z aminocukrami był kwas (*S*)-1-tosyloazirydino-2-karboksylowy (**3.38**). Jak wiadomo grupa tosyłowa jest podstawnikiem silnie aktywującym pierścień azirydynowy (rozdział 2.6), wpływa na stabilizację ładunku ujemnego na atomie azotu, co czyni ją lepszą grupą odchodzącą. W związku z tym kwas **3.38** wydawał się doskonałym substratem do reakcji kondensacji z aminocukrami, a następnie do reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego.

Jako związek wyjściowy w syntezie kwasu (*S*)-1-tosyloazirydino-2-karboksylowego (**3.39**) ponownie posłużyła mi L-seryna. W pierwszym etapie moje postępowanie było analogiczne jak opisane w rozdziale 3.1., tj. serynę poddałam reakcji estryfikacji z metanolem w obecności chlorku tionylu.^{151,152} Otrzymany chlorowoderek (*S*)-2-amino-2-hydroksypropanianu metylu (**3.11**) poddałam następnie działaniu chlorku tosyłu, zabezpieczając w ten sposób grupę aminową podstawnikiem tosyłowym.¹⁷⁰ Otrzymany z 36% wydajnością aminoester **3.37** poddałam następnie reakcji cyklizacji, którą prowadziłam w obecności trifenylfosfiny oraz estru dietylowego kwasu azodikarboksylowego (DEAD) w THF w temperaturze 0°C.¹⁷¹ Azirydynokarboksylan metylu **3.38** otrzymałam z 67% wydajnością, po czym poddałam go hydrolizie w środowisku zasadowym (Schemat 3.14),¹⁷⁰ otrzymując pożądaną kwas (*S*)-1-tosyloazirydino-2-karboksylowy (**3.39**) z 62% wydajnością.



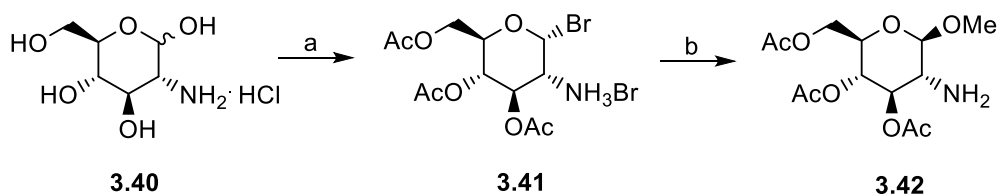
Schemat 3.14. Synteza pochodnych azirydiny; reagenty i warunki reakcji: a) SOCl_2 , MeOH, 24h, 99%; b) TsCl, Et_3N , DCM, 0°C, 12h, 36%; c) PPh_3 , DEAD, THF, 0°C-rt, 24h, 67%; d) 1. $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (1,1 równ.), 1,4-dioksan, 0°C, 15 minut, 2. 10% kwas cytrynowy, 62%.

¹⁷⁰ J. F. Baldwin, A. C. Spivey, C. J. Schofield, J. B. Sweeney, Amino acid synthesis via ring opening of *N*-sulphonyl aziridine-2-carboxylate esters with organometallic reagents, *Tetrahedron*, **1993**, 49, 6309-6330.

¹⁷¹ S. -H. Wan, S. -T. Liu, Functionalized pyrroles from vinylaziridines and alkynes via rhodium-catalyzed domino ring-opening cyclization followed by C=C bond migration, *Tetrahedron*, **2019**, 75, 1166-1170.

3.2.1.4. Synteza 3,4,6-tri-*O*-acetylo-2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozydu metylu

Jednym z aminocukrów, który postanowiłam poddać kondensacji z kwasami azirydynokarboksyłowymi był 3,4,6-tri-*O*-acetylo-2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozyd metylu (**3.42**). Otrzymałam go w dwuetapowej syntezie według znanych procedur literaturowych (Schemat 3.15).



Schemat 3.15. Synteza 3,4,6-tri-*O*-acetylo-2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozydu metylu; reagenty i warunki reakcji: a) AcBr, DCM, rt, 91%; b) pirydyna, MeOH, toluen, 82%.

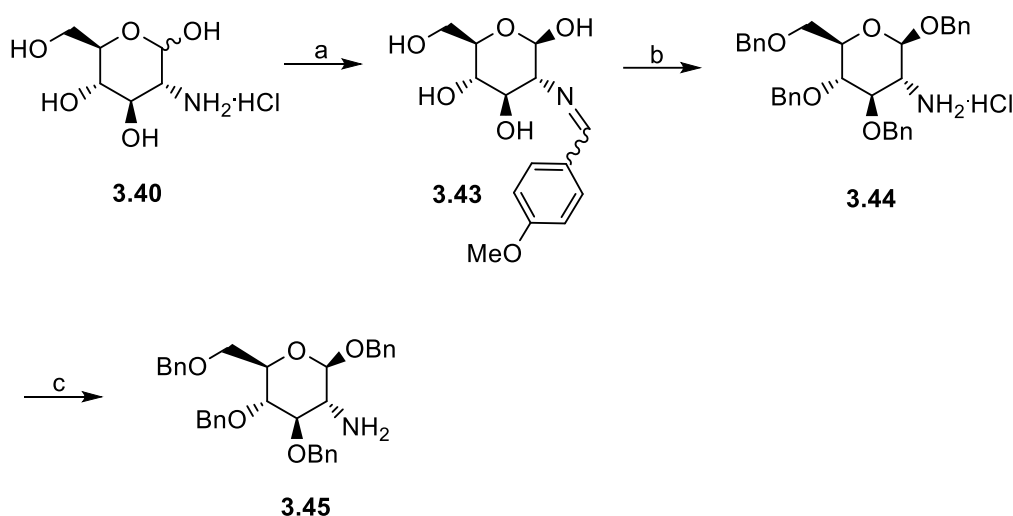
Jako związek wyjściowy w powyższej syntezie posłużył mi handlowo dostępny chlorowodorek D-glukozaminy **3.40**, który w pierwszym etapie poddałam reakcji z bromkiem acetylu.¹⁷² Strukturę otrzymanego bromowodorku 3,4,6-tri-*O*-acetylo-1-bromo- α -D-glukopiranozy (**3.41**) potwierdziłam za pomocą analizy widma $^1\text{H-NMR}$. Charakterystyczny sygnał protonu anomerycznego występował w postaci dubletu przy 7,09 ppm o stałej sprzężenia równej 3,6 Hz. Taka wartość stałej sprzężenia świadczy o ekwatorialno-aksjalnym położeniu protonów H-1 i H-2 względem siebie.

W kolejnym etapie α -bromopochodną **3.41** poddałam reakcji z metanolem w pirydynie, otrzymując w ten sposób β -glukopiranozyd metylowy **3.42**, posiadający w swojej strukturze wolną grupę aminową przy węglu C-2 pierścienia sacharydowego.¹⁷² Strukturę otrzymanego glikozydu jednoznacznie potwierdziło zarejestrowane widmo $^1\text{H-NMR}$, w którym sygnał protonów grupy metylowej występował przy wartości 3,59 ppm, natomiast sygnał protonu anomerycznego przy wyższych wartościach pola - 4,20 ppm. Wartość stałej sprzężenia protonów H-1 i H-2 wynosiła 8,0 Hz, co wskazywało na ich *trans*-diksjalne ułożenie, a tym samym świadczyło o zmianie konfiguracji podstawnika na węglu anomerycznym.

¹⁷² J. F. Billing, U. J. Nilsson, Cyclic peptides containing a δ -sugar amino acid - synthesis and evaluation as artificial receptors, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 863-874.

3.2.1.5. Synteza 2-amino-2-deoksy-1,3,4,6-tetra-*O*-benzylo- β -D-glukopiranozy

Syntezę 2-amino-*O*-benzylowej pochodnej glukopiranozy (**3.45**) przeprowadziłam według znanych procedur literaturowych, stosując jako związek wyjściowy handlowo dostępny chlorowodorek glukozaminy (**3.40**). Pierwszy etap, tej trzyetapowej syntezy polegał na zabezpieczeniu grupy aminowej, którą poddałam reakcji z 4-metoksybenzaldehydem (Schemat 3.16).¹⁷³ W ten sposób otrzymałam *N*-zabezpieczoną pochodną **3.43** z 94% wydajnością, której strukturę potwierdziłam za pomocą widma ¹H-NMR.



Schemat 3.16. Synteza 1,3,4,6-tetra-*O*-benzylo-2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozy (**3.45**); reagenty i warunki reakcji: a) 4-metoksybenzaldehyd, 1M NaOH_{aq}, 99%; b) I. BnBr, DMF, NaH, rt, 12h; II. 5M HCl_{aq}, tw, 1h, 82%; c) 1M Na₂CO₃, DCM, 80%.

Drugi etap syntezy polegał na zabezpieczeniu pozostałych grup hydroksylowych. Pochodną **3.43** poddałam reakcji z wodorkiem sodu, a następnie z bromkiem benzylu w DMF (Schemat 3.16).¹⁷⁴ Otrzymałam w ten sposób pochodną tetra-*O*-benzylową, którą następnie rozpuściłam w acetonie i potraktowałam 5M kwasem solnym. W ten sposób otrzymałam związek **3.44** z grupą aminową w postaci chlorowodoru. Reakcja przebiegała z dobrą wydajnością - 82%. Zarejestrowane widmo ¹H-NMR było zgodne z danymi literaturowymi i jednoznacznie potwierdzało tak przypisaną strukturę.¹⁷⁴

¹⁷³ K. Dąbrowa, P. Niedbała, J. Jurczak, Engineering Light-Mediated Bistable Azobenzene Switches Bearing Urea D-Aminoglucose Units for Chiral Discrimination of Carboxylates, *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 3576-3584.

¹⁷⁴ X.-J. Liu, L. Wang, L. Yin, F.-Ch. Cheng, H.-M. Sun, W.-W. Liu, D.-H. Shi, Z.-L. Cao, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Glycosyl-Containing 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors, *J. Chem. Res.*, **2017**, 41, 571-575.

z kwasem **3.35** w obecności tego odczynnika nie zaobserwowałam nawet śladów powstawania oczekiwanych amidów **3.46** i **3.47**. Wśród licznych wydzielonych związków, których nie udało mi się zidentyfikować, nie było również substratów użytych do reakcji.

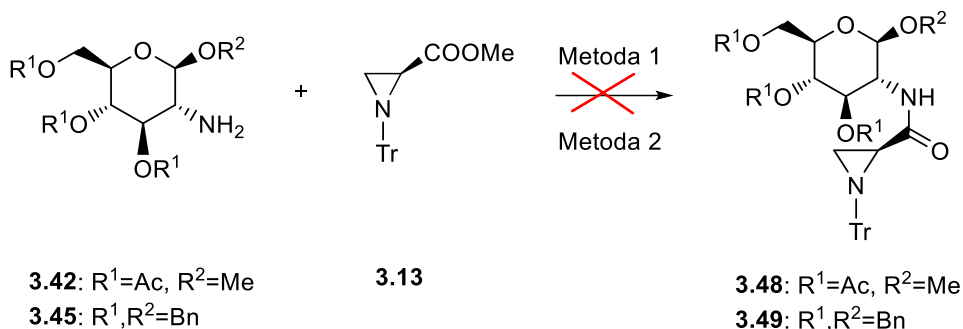
Kolejną próbę utworzenia wiązania amidowego postanowiłam przeprowadzić w obecności chloromrówczanu izobutyłu i *N*-metylomorfoliny, a więc warunkach stosowanych z powodzeniem w syntezie Lakozamidu (Rozdział 2.4.1, 2.4.5 i 2.4.6).^{57,64,66} Jednak i w tych reakcjach nie udało mi się wyizolować oczekiwanych amidowych pochodnych. Podobnie jak w reakcji opisanej powyżej zauważyłam jedynie produkty rozkładu substratów, choć w tym przypadku udało mi się częściowo odzyskać aminocukry użyte do reakcji.

Ostatnią próbę syntezy związków **3.46** i **3.47** przeprowadziłam w warunkach wykorzystanych przez zespół Sinou do syntezy *D*-glukozaminowych difenylarylofosfin i difenylalkilofosfin.¹⁷⁸ Reakcje 2-aminoglukopiranozy **3.42** i **3.45** z kwasem **3.35** w CH₂Cl₂/THF w obecności 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropyl)karbodiimidu (EDC) i 1-hydroksybenzotriazolu (HOBT) nie zakończyły się jednak sukcesem. Z mieszaniny reagentów udało mi się jedynie wyizolować i zidentyfikować nieprzereagowane aminocukry. Ponadto zauważyłam produkty rozkładu, których nie identyfikowałam.

3.2.3. Próby syntezy cukrowych pochodnych Lakozamidu z wykorzystaniem azirydynokarboksyłanu metylu 3.13

Z uwagi na fakt, że reakcje kondensacji pochodnych aminoglukozy z kwasem (*S*)-2-acetamido-3-metoksypropanowym (**3.35**) zakończyły się niepowodzeniem, postanowiłam aminocukry **3.42** i **3.45** poddać reakcji z azirydynokarboksyłanem metylu **3.13**, a następnie dokonać otwarcia pierścienia azirydynowego w otrzymanych amidach za pomocą wybranych nukleofilów. W pierwszym podejściu postanowiłam wykorzystać metodę tworzenia wiązania amidowego w obecności trimetyloglinu (Schemat 3.18).⁶⁰ Zastosowane warunki okazały się jednak zbyt drastyczne dla pochodnych węglowodanowych i jedynymi wydzielonymi związkami okazały się produkty rozkładu odpowiednio **3.42** i **3.45** oraz nieprzereagowany ester **3.13**.

¹⁷⁸ A. Konovets, K. Glegoła, A. Penciu, E. Framery, P. Jubault, C. Goux-Henry, M. Pietrusiewicz, J. -Ch. Quirion, D. Sinou, Influence on the enantioselectivity in allylic alkylation of the spacer between the amido group of *D*-glucosamine and the diphenylphosphino group, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3183-3187.



Schemat 3.18. Projekt reakcji kondensacji aminocukrów **3.42** i **3.45** z azirydynokarboksylanem metylu **3.13**; Metoda 1: AlMe₃, CH₂Cl₂, -10°C-rt, 96h; Metoda 2: K₃PO₄, *i*-PrOH, 60°C, 24h.

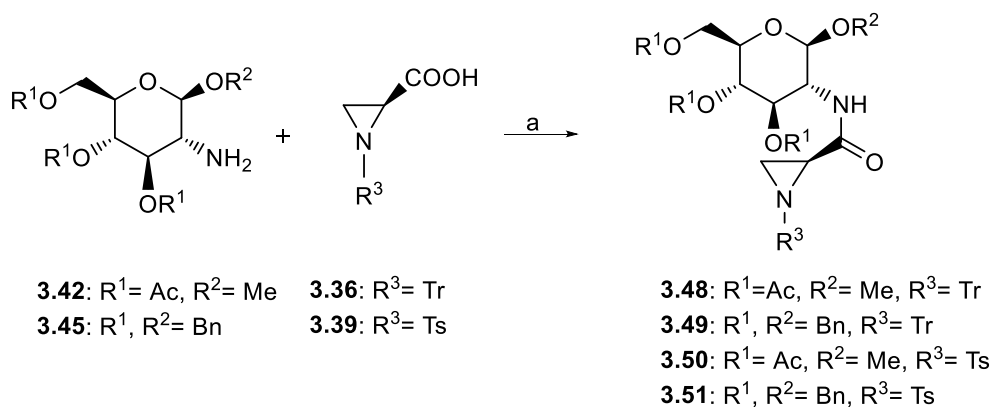
Kolejną podjętą próbą było sprzężanie w obecności fosforanu(V) potasu.¹⁷⁹ Jednak i w tym przypadku nie udało się otrzymać zamierzonych pochodnych **3.48** i **3.49**. Z mieszaniny reagentów wyizolowałam jedynie ester **3.13**, natomiast aminocukry **3.42** i **3.45** uległy w tych warunkach rozkładowi.

3.2.4. Synteza cukrowych pochodnych Lakozamidu z wykorzystaniem kwasów azirydino-2-karbosylowych **3.36** i **3.39**

Wzorując się na literaturowej procedurze tworzenia amidów¹⁸⁰, stosowanej także z powodzeniem w chemii węglowodanów,¹⁷⁸ postanowiłam przeprowadzić reakcje kondensacji aminocukrów **3.39** i **3.42** z kwasami azirydynokarbosyłowymi **3.36** oraz **3.39** w warunkach stosowanych dla kwasu **3.35**, tj. w obecności 1-hydroksybenzotriazolu oraz 1-etylo-3-(3-dimetyloaminopropylo)karbodiimidu. Reakcje prowadzone w mieszaninie rozpuszczalników DCM/THF (1:2) przez 24 godziny prowadziły do pożądaných produktów **3.43-3.46** z zadowalającymi wydajnościami od 41% do 76% (Schemat 3.19).

¹⁷⁹ N. Caldwell, C. Jamieson, I. Simpson, A. J. B. Watson, Development of a Sustainable Catalytic Ester Amidation Process, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2013**, *1*, 1339-1344.

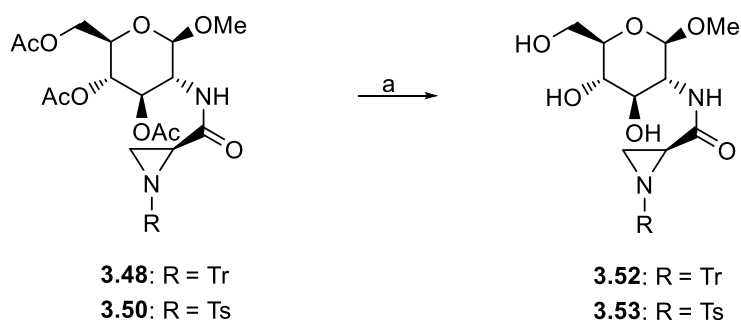
¹⁸⁰ L. Zhao, L. Tian, N. Sun, Y. Sun, Y. Chen, X. Wang, S. Zhao, X. Su, D. Zhao, M. Cheng, Design, synthesis, and structure-activity relationship studies of 1-amino alcohol derivatives as broad-spectrum antifungal agents, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *177*, 374-385.



Schemat 3.19. Synteza amidów **3.43-3.46**; reagenty i warunki reakcji: a) EDC·HCl, HOBT·xH₂O, DCM/THF 1:2, 24h, **3.48:** 66%, **3.49:** 41%, **3.50:** 76%, **3.51:** 62%.

Należy zauważyć, że reakcje kondensacji z kwasem (*S*)-1-tosyloaziridyno-2-karboksylovym (**3.39**) charakteryzowały się znacznie wyższymi wydajnościami.

Zbiór czterech amidów **3.48 - 3.51** postanowiłam wzbogacić o dwie kolejne pochodne. W tym celu związki **3.48** oraz **3.50** poddałam reakcji deacetylowania w warunkach Zempléna,¹⁸¹ otrzymując glukopiranozydy **3.52** i **3.53** z ilościowymi wydajnościami (Schemat 3.20).



Schemat 3.20. Reakcja deacetylowania grup hydroksylovych pochodnych **3.48** i **3.50**; reagenty i warunki reakcji: a) kat. MeONa, MeOH, 99%.

Struktury otrzymanych amidów **3.48 - 3.53** potwierdziłam za pomocą metod spektroskopowych (¹H, ¹³C-NMR, DEPT, ¹H-¹H COSY, 1H-¹³C HMQC), a najbardziej charakterystyczne wartości przesunięć chemicznych zamieściłam w tabeli 3.4.

¹⁸¹ Z. Wang, *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents, Zemplén Deacetylation*, **2010**, 691, 3123-3128.

Tabela 3.4. Dane spektroskopowe amidów **3.48-3.53**.

Nr związku	¹ H-NMR δ [ppm]		¹³ C-NMR δ [ppm]	
	H-1 (m)	CHNCH ₂ (m)	C-1	CHN
3.48	4,91 (d)	1,27-1,29 (m) 1,50 (d) 1,83 (d)	101,0	30,2 34,1
3.49	4,95 (d)	1,38 (d) 1,77 (d) 1,95 (d)	98,9	29,5 34,7
3.50	4,49 (d)	2,31 (d) 2,82 (d) 3,22 (dd)	101,5	33,6 37,9
3.51	4,57 (d)	2,07 (d) 2,68 (d) 3,17 (dd)	99,1	33,1 38,5
3.52	4,43 (d)	1,38(d) 1,89 (dd) 2,13 (d)	102,1	28,3 33,2
3.53	4,29 (d)	2,50 (d) 2,73 (d) 3,24-3,29 (m)	103,4	32,8 38,6

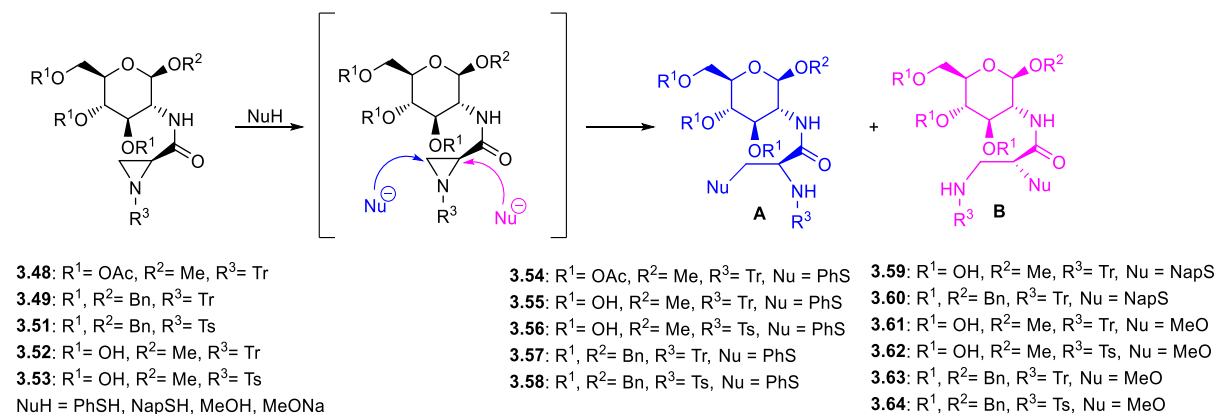
W ten sposób udało mi się otrzymać sześć różnych amidów **3.48-3.53**, różniących się zarówno fragmentem cukrowym, jak i azirydynowym, co może mieć szczególne znaczenie w dalszych reakcjach otwarcia pierścienia azirydynowego. Amidy zawierające fragment azirydynowy z grupą aktywującą (tosylową) powinny łatwiej ulegać reakcjom nukleofilowego otwarcia pierścienia, natomiast dla nieaktywowanych (z grupa tritylową) można założyć, konieczność użycia czynnika, który je zaktywuje, czyli silnego nukleofila bądź kwasowego katalizatora, do otwarcia pierścienia.

3.2.4.1. Reakcje nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego w amidach 3.48-3.53

Ostatnim etapem prowadzonych przeze mnie badań było otwarcie pierścienia azirydynowego w otrzymanych amidach. W dostępnych bazach danych można znaleźć wiele metod otwarcia pierścienia azirydynowego (Rozdział 2.6), jednak ze względu na obecność

części węglowodanowej ich wybór ogranicza się do tych prowadzonych w łagodnych warunkach.

Biorąc pod uwagę opisane w poprzednim rozdziale (Rozdział 3.1) pozytywne wyniki syntezy pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych, które otrzymałam w reakcjach nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą tiofenolu, postanowiłam pierwsze próby otwarcia pierścienia azirydynowego w pochodnych amidowych **3.48-3.53** przeprowadzić także za pomocą nukleofili tego typu. W kolejnych próbach postanowiłam użyć nukleofili tlenowych (MeOH, MeONa), tak aby wprowadzić grupę metoksyłową do docelowych pochodnych, jak ma to miejsce w cząsteczce Lakozamidu. Zaplanowane badania pozwolą także określić wpływ budowy fragmentu cukrowego oraz zabezpieczenia na atomie azotu części azirydynowej w amidach **3.48-3.48** i **3.51-3.53** na przebieg reakcji, regiochemię prowadzonych przemian oraz ich wydajność (Schemat 3.21).



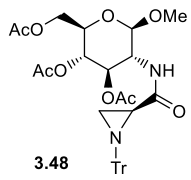
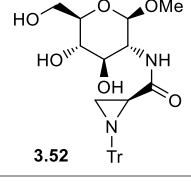
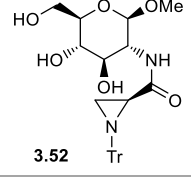
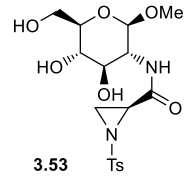
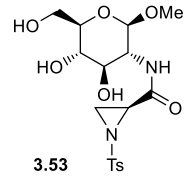
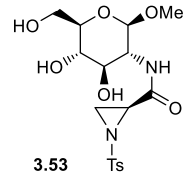
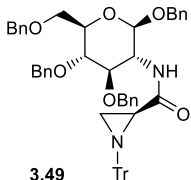
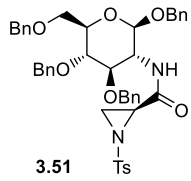
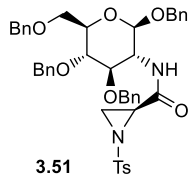
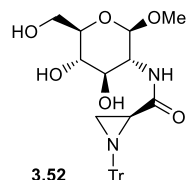
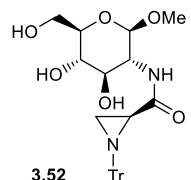
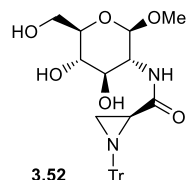
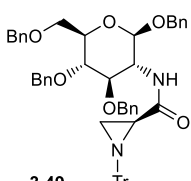
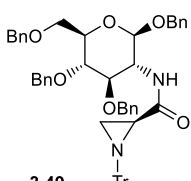
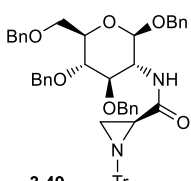
Schemat 3.21. Reakcja nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego w amidach **3.48-3.49** oraz **3.51-3.53**; reagenty: a) NuH (3 ekwiwalenty).

Wszystkie reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili siarkowych prowadziłam w chlorku metylenu, stosując trzykrotny nadmiar nukleofila w stosunku do wyjściowych amidów **3.48-3.48** i **3.51-3.53** (Schemat 3.21, Tabela 3.5). Jak wiadomo, tiole otwierają pierścień azirydynowy szczególnie łatwo, a co ważne, reakcja ta charakteryzuje się regioselektywnym przebiegiem, w którym preferowany jest atak nukleofila na mniej podstawiony atom węgla w azirydynie.

Pierwsza próba otwarcia pierścienia azirydynowego w acetylowej pochodnej **3.48** za pomocą tiofenolu zakończyła się jednak niepowodzeniem (Tabela 3.5, pozycja 1). W reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej, po zaledwie 1 godzinie otrzymałam skomplikowaną mieszaninę związków, co spowodowane było najprawdopodobniej reakcją tiofenolu także

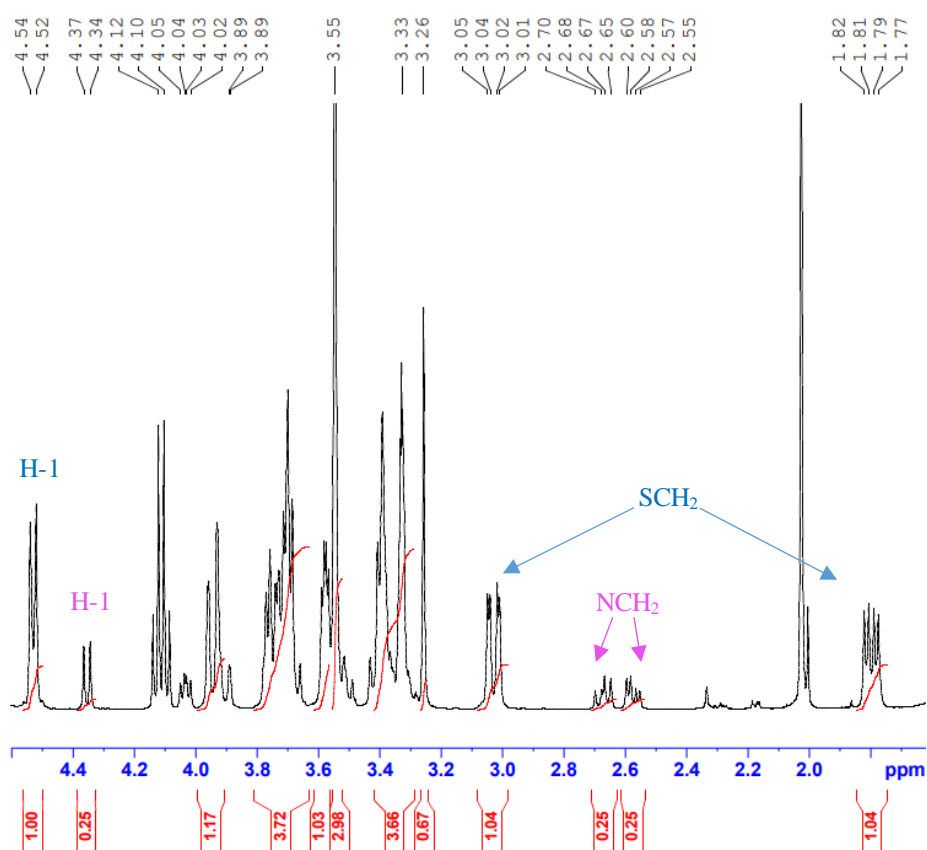
z podstawnikami acetylowymi części sacharydowej. Z tego powodu kolejne próby postanowiłam przeprowadzić z amidami zawierającymi niezabezpieczony fragment cukrowy, mianowicie wolne grupy hydroksylowe - **3.52** i **3.53**, bądź pochodnymi aminoglukozy z podstawnikami benzyłowymi: **3.49** i **3.51**.

Tabela 3.5 Reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili siarkowych.

Lp.	Substrat	Nukleofil	Produkt	T [° C]	Czas [h]	A:B	Wyd. [%]
1		PhSH	3.54	rt	1	-	0
2		PhSH	3.55	rt	2	4:1	80
3		PhSH		rt	24	4:1	82
4		PhSH	3.56	rt	24	5:3	49
5		PhSH		35	2	5:3	53
6		PhSH		35	24	5:3	61
7		PhSH	3.57	rt	1,5	1:0	95
8		PhSH	3.58	rt	24	1:0	29
9		PhSH		35	24	1:0	37
10		NapSH	3.59	rt	48	2:1	45
11		NapSH		35	24	2:1	51
12		NapSH		35	48	2:1	57
13		NapSH	3.60	rt	48	1:0	58
14		NapSH		35	24	1:0	69
15		NapSH		35	48	1:0	72

Następną próbę przeprowadziłam z amidem **3.52**, który poddany działaniu tiofenolu w temperaturze pokojowej prowadził do oczekiwanej pochodnej Lakozamidu **3.55A**, ale także do jej regioizomeru **3.55B** z sumaryczną wydajnością 80% już po 2 godzinach prowadzenia reakcji (Tabela 3.5, pozycja 2). Wydłużenie czasu reakcji do 24 godzin, skutkowało jedynie nieznacznym wzrostem wydajności (82%), przy czym zauważono na teście TLC pojawienie się dodatkowych związków, które okazały się produktami rozkładu (Tabela 3.5, pozycja 3). Nieseparowalne izomery **3.55A** i **3.55B** otrzymałam w stosunku 4:1, na korzyść izomeru będącego wynikiem ataku nukleofila na atom węgla pierścienia azirydynowego o mniejszym załoczeniu.

Struktury otrzymanych związków ustaliłam za pomocą metod spektroskopowych: ^1H -, ^{13}C -NMR, DEPT, ^1H - ^1H COSY oraz ^1H - ^{13}C HMQC. Stosunek izomerów **3.55A** do **3.55B** określiłam na podstawie widma ^1H NMR (Rysunek 3.1), biorąc pod uwagę sygnały pochodzące od protonów anomerycznych oraz diastereotopowych protonów grupy metylenowej w sąsiedztwie atomu siarki (izomer A) oraz w sąsiedztwie atomu azotu (izomer B).



Rysunek 3.1. Fragment widma ^1H NMR przedstawiający położenie charakterystycznych protonów dla regioizomerów **3.55A** (kolor niebieski) i **3.55B** (kolor różowy).

Następnym amidem poddanym reakcji z tiofenolem była *N*-tosylowa pochodna **3.53**. Zakładałam, że substrat zawierający fragment aktywowanej azirydyny będzie jeszcze łatwiej ulegał reakcji nukleofilowego otwarcia pierścienia. Wyniki reakcji związku **3.53** z tiofenolem w temperaturze pokojowej okazały się jednak zaskakujące, ze względu na zdecydowanie niższą reaktywność jak i regioselektywność tego procesu. W reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej przez 24 godziny otrzymałam mieszaninę regioizomerów **3.56A:3.56B** = 5:3 z sumaryczną wydajnością 49% (Tabela 3.5, pozycja 4). Podobnie jak dla *N*-tritylowej pochodnej **3.52**, ani podwyższenie temperatury reakcji do 35°C (Tabela 3.5, pozycja 5), ani wydłużenie czasu reakcji (Tabela 3.5, pozycja 6) nie wpłynęły na regiochemię reakcji, jak i znacząco na wydajność reakcji. Zauważyć należy jednak znaczący wpływ temperatury na szybkość reakcji - podwyższenie temperatury do 35°C skraca czas prowadzenia reakcji z 24 do 2 godzin (Tabela 3.5, pozycja 4 vs. 5). Z kolei wydłużenie czasu reakcji nie skutkuje wzrostem wydajności, a jedynie powstawaniem dodatkowych związków, będących prawdopodobnie produktami rozkładu substratu i/lub produktów reakcji.

Reakcje zarówno *N*-tritylo- jak i *N*-tosylo-tetra-*O*-benzylowych pochodnych, odpowiednio **3.49** i **3.51** z tiofenolem okazały się w pełni regioselektywne i jedynymi wydzielonymi związkami były pochodne Lakozamidu **3.57A** i **3.58A**, będące wynikiem ataku nukleofila siarkowego na pozycję mniej podstawioną pierścienia azirydynowego (Tabela 3.5, pozycje 7-9). Podobnie jak w eksperymentach opisanych powyżej, zaobserwowałam, że pochodna *N*-tritylowa **3.49** okazała się bardziej podatna na atak nukleofila i dała produkt z 95% wydajnością już po 1,5 godzinie prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej (Tabela 3.5, pozycja 7), podczas gdy *N*-tosylowa zaledwie z 29 % wydajnością po 24 godzinach prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej i 37% w 35°C (Tabela 3.5, pozycje 8-9).

W pełni regioselektywny przebieg reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego jedynie dla benzylowych pochodnych **3.49** i **3.51** tłumaczyć można zatłoczeniem sterycznym spowodowanym dużymi objętościowo podstawnikami benzylowymi, utrudniającymi atak nukleofila na bardziej podstawiony atom węgla pierścienia.

Kolejne próby otwarcia pierścienia azirydynowego celem uzyskania siarkowych pochodnych Lakozamidu postanowiłam przeprowadzić w obecności naftaleno-2-tiolu. Z uwagi na niższą reaktywność *N*-tosylowych pochodnych **3.51** i **3.53**, reakcji poddałam jedynie *N*-tritylowe substraty **3.49** i **3.52**. Uzyskane wyniki (Tabela 3.5, pozycje 10-15) są zgodne z wcześniejszymi spostrzeżeniami poczynionymi dla reakcji z tiofenolem. Reakcja nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego jest w pełni regioselektywna i prowadzi do pożądanego izomeru jedynie dla benzylowej pochodnej **3.49** (Tabela 3.5, pozycje 13 - 15).

Amid **3.52** posiadający fragment cukrowy z niezabezpieczonymi grupami hydroksylowymi daje mieszaninę regioizomerów **3.59A:3.59B** = 2:1 z niższą sumaryczną wydajnością (Tabela 3.5, pozycje 10-12). Ponadto reakcje z naftaleno-2-tiolem jako nukleofilem zachodzą z niższą szybkością, podwyższenie temperatury do 35°C skutkuje wzrostem szybkości i wydajności reakcji, choć znaczne wydłużenie czasu reakcji w podwyższonej temperaturze skutkuje całkowitym zużyciem substratu z równoczesnym tworzeniem się niepożądanych związków, będących najprawdopodobniej wynikiem rozkładu substratu i/lub produktu reakcji. Można stwierdzić, że temperatura 35°C i czas reakcji do 24 godzin, to optymalne warunki prowadzenia tego typu reakcji.

Zachęcona pozytywnymi wynikami reakcji otrzymywania cukrowych pochodnych Lakozamidu w reakcjach nukleofilowego otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili siarkowych, postanowiłam w ostatniej części badań skupić się na wykorzystaniu nukleofili tlenowych. Użycie metanolu bądź metanolanu sodu daje bowiem możliwość wprowadzenia ugrupowania metoksyłowego, które jak wiadomo jest integralną częścią Lakozamidu i wykazuje duży wpływ na jego aktywność biologiczną (Rozdział 2.5, Tabela 2.3). W pierwszej próbie postanowiłam benzyłową pochodną **3.49** poddać działaniu metanolu w obecności eteratu trifluorku boru (Tabela 3.6, pozycja 1). Jak donosi Singh,⁹⁴ w reakcji prowadzonej w acetonitrylu (MeOH/MeCN 1:9) w temperaturze 90°C dochodzi do otwarcia pierścienia azirydynowego z zadawalającymi wydajnościami. Ze względu na obecność fragmentu sacharydowego w moich azirydynowych pochodnych, zastosowanie tak wysokiej temperatury nie było możliwe. Postanowiłam zatem obniżyć temperaturę prowadzenia reakcji do 60°C. Zastosowane warunki okazały się jednak zbyt drastyczne i po 2 godzinach prowadzenia reakcji stwierdziłam jedynie obecność licznych produktów rozkładu. Eksperyment postanowiłam powtórzyć w temperaturze pokojowej, jednak i w tych warunkach reakcja zakończyła się niepowodzeniem. Co więcej, analiza TLC wykonana zaledwie po 5 minutach nie wykazała obecności użytego substratu **3.49**, za to liczne związki, których nie udało mi się zidentyfikować (Tabela 3.6, pozycja 2).

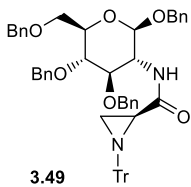
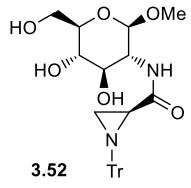
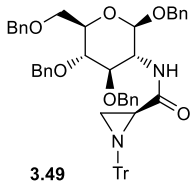
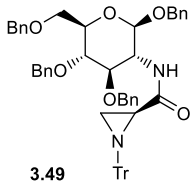
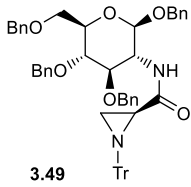
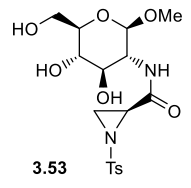
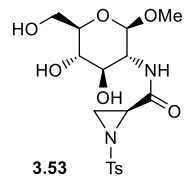
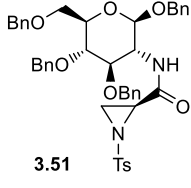
W poszukiwaniach innych warunków otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili tlenowych, niezmiernie pomoce okazały się doniesienia Gina¹⁸², dotyczące stereoselektywnej syntezy koniugatów α - i β -O-glikozylo-seryny z wykorzystaniem reakcji

¹⁸² D. A. Ryan, D. Y. Gin, Ring-Opening of Aziridine-2-Carboxamides with Carbohydrate C1-O-Nucleophiles. Stereoselective Preparation of α - and β -O-Glycosyl Serine Conjugates, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *46*, 15228-15229.

otwarcia pierścienia azirydyny za pomocą piranozowych C1-*O*-nukleofili w obecności wodorków metali alkalicznych - NaH i KH.

Wykorzystując tę metodologię postanowiłam w pierwszej kolejności *N*-tritylowe pochodne **3.49** i **3.52** poddać działaniu metanolanu sodu (Tabela 3.6, pozycje 3-8). Reakcje prowadziłam zarówno w metanolu jak i w DMF, stosując pięciokrotny nadmiar metanolanu sodu, w temperaturze pokojowej, 35°C, a nawet w 60°C. Niestety w takich warunkach prowadzenia reakcji, *N*-tritylowe pochodne okazały się zupełnie niereaktywne i w żadnej z przeprowadzonych prób nie zaobserwowałam powstawania produktu, wydzielając jedynie nieprzereagowany substrat.

Tabela 3.6. Reakcja otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili tlenowych.

Lp.	Substrat	Nukleofil	Rozp./Kat.	Produkt	T [°C]	Czas [h]	A:B	Wyd. [%]
1		MeOH	MeCN/BF ₃ ·OEt ₂	3.63	60	2	-	0 ^a
2	3.49	MeOH	CH ₂ Cl ₂ /BF ₃ ·OEt ₂		rt	5 min	-	0 ^a
3		MeONa	MeOH	3.61	rt	24	-	0 ^b
4	3.52	MeONa	MeOH		35	24	-	0 ^b
5		MeONa	MeOH	3.63	rt	48	-	0 ^b
6		MeONa	MeOH		35	48	-	0 ^b
7		MeONa	DMF		35	48	-	0 ^b
8	3.49	MeONa	MeOH		60	48	-	0 ^b
9		MeONa	MeOH	3.62	rt	24	nie określono	ślady
10		MeONa	MeOH		35	2	5:2	52 ^b
11	3.53	MeONa	MeOH		35	24	5:2	55
12		MeONa	MeOH	3.64	rt	24	1:0	0 ^b
13	3.51	MeONa	MeOH		35	48	1:0	27

a – zaobserwowano jedynie obecność produktów rozkładu

b – odzyskano nieprzereagowany substrat

Kiedy reakcji z metanolanem sodu w metanolu, w temperaturze pokojowej poddałam *N*-tosylową pochodną **3.53**, zauważyłam na teście TLC śladowe ilości związku, którego położenie (współczynnik R_f) wskazywało na możliwy produkt reakcji (Tabela 3.6, pozycja 9). Podwyższenie temperatury prowadzenia reakcji do 35°C okazało się dobrym posunięciem, gdyż w takich warunkach po 2 godzinach otrzymałam pożądaną produkt, będący mieszaniną regioizomerów **3.62A** i **3.62B** = 5:2 z sumaryczną wydajnością 52% (Tabela 3.6, pozycja 10). Ponieważ wydzieliłam także nieprzereagowany substrat, postanowiłam powtórzyć eksperyment, wydłużając czas reakcji do 24 godzin. Skutkowało to jedynie niewielkim wzrostem wydajności i nie miało wpływu na stosunek powstających izomerów, spośród których w przewodzie występował produkt ataku nukleofila na mniej podstawiony atom węgla pierścienia azirydynowego (Tabela 3.6, pozycja 11). *N*-Tosylowa pochodna zawierająca fragment cukrowy z podstawnikami benzyłowymi okazała się mniej reaktywna w tych warunkach i ulegała reakcji jedynie w podwyższonej temperaturze (Tabela 3.6, pozycje 12-13). Co istotne, podobnie jak w reakcjach z nukleofilami siarkowymi prowadziła wyłącznie do jednego izomeru **3.64A**.

4. PODSUMOWANIE

Celem niniejszej rozprawy doktorskiej było wykorzystanie naturalnych, łatwo dostępnych węglowodanów w syntezie nowych, oryginalnych produktów o potencjalnych aktywnościach biologicznych.

Pierwsza grupa syntezowanych związków, to pochodne C-glikozyloaminoetylosiarczkowe o potencjalnych interesujących właściwościach farmakologicznych. Druga, to cukrowe pochodne Lakozamidu - leku przeciwpadaczkowego. W syntezie obu klas związków, oprócz węglowodanów wykorzystałam optycznie czyste azirydyny, które poddane reakcji nukleofilowego otwarcia pierścienia prowadziły do pożądaných połączeń.

Prowadzone badania zaowocowały opracowaniem prostej regio- i stereoselektywnej metody syntezy pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych poprzez reakcję tributylcynowych pochodnych glikali **3.16** i **3.17** z azirydynokarbonydem **3.15**, a następnie regioselektywne otwarcie pierścienia chiralnej azirydyny za pomocą tiofenolu. Ponadto zbadalam stereochemię reakcji, jak również określiłam wpływu kationu metalu na jej przebieg. Konfiguracje absolutne powstałych diastereoizomerycznych produktów określiłam za pomocą spektroskopii ¹H NMR. Uzyskane wyniki wskazują, że chelatacja jest mniej istotnym czynnikiem wpływającym na stereoselektywność. Dla pochodnych D-galaktylu reakcje przebiegają głównie zgodnie z modelem Felkina-Anha, prowadząc w przeważającej mierze do produktu *treo*. Jednakże, dla pochodnych D-gluko, obserwowałam większy udział "kontrolowanego przez chelatację" tworzenia wiązań węgiel-węgiel, czyli cyklicznego modelu Crama, co skutkuje wzrostem ilości powstającego izomeru *erythro*. Na obecnym etapie badań nie dysponuję odpowiednim materiałem doświadczalnym, który pozwoliłby wyjaśnić wyższą diastereoselektywność pochodnej D-galaktosy **3.17** w porównaniu do D-gluko **3.16**.

W drugiej części badań skupiłam się na opracowaniu wydajnej metody syntezy węglowodanowych pochodnych Lakozamidu. Zaproponowane przeze mnie modyfikacje polegały na wprowadzeniu fragmentu cukrowego w miejsce podstawnika benzyłowego. Cel ten zrealizowałam, opracowując skuteczną metodę kondensacji pochodnych 2-amino-glukopiranozy **3.42**, **3.45** z kwasami azirydynokarbonyłowymi **3.36** i **3.39**, a następnie regioselektywne otwarcie pierścienia azirydynowego. Do badań użyłam dwie różne pochodne 2-aminoglukopiranozy: jedna z nich posiadała acetylowe grupy osłonowe, natomiast druga była tetra-O-benzyłową pochodną oraz dwa kwasy azirydyno-2-karbonyłowe: z grupą *N*-trityłową **3.36** oraz *N*-tosylową **3.39**.

W ten sposób otrzymałam z dobrymi wydajnościami (41-76%) cztery różne amidy **3.48-3.51**, różniące się zarówno fragmentem cukrowym, jak i azirydynowym. Dodatkowo pochodne **3.48** i **3.50** poddałam reakcji deacetylowania, otrzymując z ilościowymi wydajnościami dwa nowe amidy **3.52** i **3.53**. W kolejnym etapie przeprowadziłam reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofilów siarkowych (tiofenol, naftaleno-2-tiol) oraz tlenowych (metanol, metanolan sodu), otrzymując pożądane węglowodanowe pochodne Lakozamidu.

Jedynie reakcje tetra-*O*-benzylowych pochodnych, odpowiednio z nukleofilami siarkowymi jak i tlenowymi okazały się w pełni regioselektywne. Jedynymi wydzielonymi związkami były pochodne Lakozamidu, będące wynikiem ataku nukleofila na pozycję mniej podstawioną pierścienia azirydynowego. Amidy zawierające fragment cukrowy z wolnymi grupami hydroksylowymi w tych warunkach dawały nieseparowalną mieszaninę izomerów, będących wynikiem ataku nukleofila zarówno na atom węgla pierścienia azirydynowego o mniejszym jak i większym zatłoczeniu, ze znaczną przewagą pierwszego (od 4:1 do 5:3). W pełni regioselektywny przebieg reakcji otwarcia pierścienia azirydynowego jedynie dla pochodnych benzylowych tłumaczyć można zatłoczeniem sterycznym spowodowanym dużymi objętościowo podstawnikami benzylowymi, utrudniającymi atak nukleofila na bardziej podstawiony atom węgla pierścienia. Ponadto wykazałam, że amidy zawierające zabezpieczenia tritylowe na atomie azotu pierścienia azirydynowego, w porównaniu do ich *N*-tosylowych pochodnych, łatwiej ulegają reakcjom otwarcia pierścienia w obecności nukleofilów siarkowych, podczas gdy dla reakcji z użyciem nukleofilów tlenowych zaobserwowałam odwrotną zależność - reakcjom ulegały jedynie pochodne *N*-tosylowe.

Zaprezentowane wyniki wskazują, że założenia niniejszej pracy zostały pomyślnie zrealizowane, a opracowane metodologie syntezy nieznanymi dotychczas pochodnych *C*-glikozylo-aminoetylosiarczkowych jak i cukrowych pochodnych Lakozamidu, stanowią dobrą podstawę do dalszych optymalizacji i badań nad ich aktywnością biologiczną.

5. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

5.1. Procedura ogólna

Większość reakcji była prowadzona w atmosferze argonu oraz w bezwodnych rozpuszczalnikach, odtlenionych przy pomocy argonu, w specjalnie przystosowanej do tego typu reakcji aparaturze.

Komercyjnie dostępne substancje chemiczne użyte w tej pracy zostały zakupione od firmy Merck i były używane w postaci dostarczonej, bez dodatkowego oczyszczania.

Rozpuszczalniki używane do chromatografii kolumnowej były wcześniej destylowane.

Chromatografia cienkowarstwowa

Przebieg prowadzonych reakcji kontrolowano za pomocą chromatografii cienkowarstwowej. Używano do tego celu płytek z folii aluminiowej, pokrytych żelalem krzemionkowym firmy Merck (DC Alufolien Kiesegel 60 F254). Do wywoływania stosowano lampę UV, bądź 10% roztwór kwasu siarkowego(VI) w podwyższonej temperaturze.

Chromatografia kolumnowa

Otrzymane związki oczyszczano za pomocą chromatografii kolumnowej oraz chromatografii pod ciśnieniem (flash), używając jako wypełniacza żelu krzemionkowego firmy Merck SI60 (70-230 mesh oraz 230-400 mesh). Część z otrzymanych związków oczyszczano na aparaturze Reveleris ®X2.

Preparatywna chromatografia cienkowarstwowa

Otrzymane związki oczyszczano na płytach preparatywnych pokrytych żelalem krzemionkowym firmy Merck 60 PF₂₅₄.

Magnetyczny rezonans jądrowy ¹H-NMR

Widma ¹H-NMR rejestrowano na aparacie Bruker Avance III (600 MHz) w CDCl₃ stosując TMS jako wzorzec wewnętrzny bądź w DMSO-d₆, D₂O lub CD₃OD. Wartość przesunięć chemicznych określono w ppm, zaś stałe sprzężenie w hercach (Hz).

Magnetyczny rezonans jądrowy ^{13}C -NMR

Widma ^{13}C -NMR wykonano na aparacie Bruker Avance III (150 MHz).

Spektroskopia IR

Pomiarów widm IR dokonano dla cieczy w formie filmu na płytkach NaCl, a dla ciał stałych w formie pastylek (KBr), na aparacie Thermo Nicolet FT-IR Negus. Wartości przesunięć chemicznych określono w cm^{-1} .

Spektrometria mas

Widma masowe wykonano na aparacie Varian 500-MS LC Ion Trap. Pomiaru wysokorozdzielczej spektrometrii mas (HRMS) wykonano przy użyciu spektrometru mas Synapt G2-Si (Waters) wyposażonego w źródło ESI oraz kwadrupolowy analizator mas typu Time-of-Flight.

Skręcalność właściwa

Kąt skręcenia płaszczyzny światła spolaryzowanego $[\alpha]_D^T$ mierzono za pomocą polarymetru Anton Paar MCP 500 przy długości fali 589 nm, wykorzystując zależność:

$$[\alpha]_D^T = \frac{\alpha * 100}{c * l}$$

gdzie: α – kąt skręcenia odczytany z aparatu, c – stężenie [g/100 ml r-ru], l – długość kwety [dm]

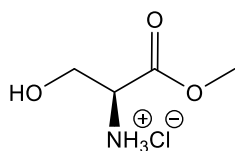
Temperatura topnienia

Temperatury topnienia badanych związków oznaczono na aparacie DigiMelt i nie korygowano.

5.2. Synteza pochodnych C-glikozylo-aminoetylosiarczkowych

5.2.1. Synteza (S)-1-trifenylometyloazirydno-2-karboaldehydu (3.15)

5.2.1.1. Chlorowodorek (S)-2-amino-3-hydroksypropanianu metylu (3.11)¹⁵¹



3.11

Do schłodzonej w łaźni wodno-lodowej do 0°C zawiesiny 5,6g (53,3 mmol) L-seryny w 30,0 ml metanolu dodano po kropli 4,5 ml (62,0 mmol) chlorku tionylu. Mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 24h. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano na wyparce uzyskując lekko żółte ciało stałe. Nadmiar HCl usunięto odparowując produkt rozpuszczony w metanolu (3x5,0 ml), a następnie w heksanie (3x5,0 ml). Otrzymany osad suszono na pompie próżniowej przez 24 godziny. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (9,14 g, wyd. 99%).

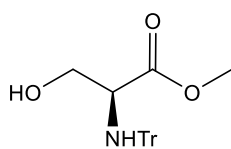
$R_f = 0,89$ (heksan/octan etylu, 7:3)

$[\alpha]_D^{20} = +1,84$ (c 0,5; CHCl_3), {Lit.¹⁵²: $[\alpha]_D^{20} = +3,9$ (c 1,1; CH_3OH)}

$T.t. = 160-162^\circ\text{C}$, {Lit.¹⁵²: $T.t. = 157-158^\circ\text{C}$ }

Zmierzone stałe fizyko-chemiczne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁵¹

5.2.1.2. (S)-3-Hydroksy-2-(N-trifenylometyloamino)propanian metylu (3.12)¹⁵³



3.12

Do schłodzonej do 0°C mieszaniny 9,14 g (76,1 mmol) estru 3.11 w 75,0 ml chlorku metylenu dodano kroplami 16,8 ml (0,12 mol) trietyloaminy, a następnie 16,6 g (59,5 mmol) chlorku tritylu rozpuszczonego w 25,0 ml dichlorometanu. Mieszanie kontynuowano przez 12 h w temp. 0°C. Po tym czasie zawartość kolby przefiltrowano przez lejek Schotta, a rozpuszczalnik usunięto na wyparce. Powstały osad rozpuszczono w octanie etylu i przemyto stosując kolejno: nasycony roztwór NaHCO_3 (20,0 ml), 10% kwas cytrynowy (20,0 ml) oraz wodę (20,0 ml). Całą procedurę powtórzono. Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, środek suszący odsączono, a przesącz zatężono na wyparce obrotowej. Otrzymany surowy produkt poddano krystalizacji z heksanu z 5% dodatkiem chlorku metylenu. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (15,5 g, wyd. 87%).

$R_f = 0,45$ (heksan/octan etylu, 7:3)

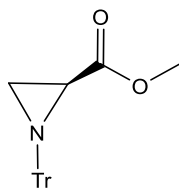
$[\alpha]_D^{20} = +3,55$ (*c* 1,1; CHCl_3), {Lit.¹⁵³: $[\alpha]_D^{20} = +3,60$ (*c* 1,0; CHCl_3)}

$T.t. = 145-146^\circ\text{C}$ {Lit.¹⁵⁴: $T.t. = 147^\circ\text{C}$ }

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.34$ (s, 3H, CH_3), 3.56 (dd, 1H, $J=9.9, 5.5$, CHN), 3.59 (dd, 1H, $J=10.4, 5.5$, CH_2OH), 3.73 (dd, 1H, $J=10.4, 4.3$, CH_2OH), 7.20-7.24 (m, 3H, C_6H_5), 7.28-7.32 (m, 6H, C_6H_5), 7.50-7.53 (m, 6H, C_6H_5)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁵³

5.2.1.3. (S)-1-Trifenyloametyloaziridyno-2-karboksylan metylu (3.13)¹⁵³



3.13

W kolbie okrągłodennej o pojemności 250 ml umieszczono 3,0 g (8,3 mmol) estru **3.12** oraz 50,0 ml suchego THF. Otrzymany roztwór schłodzony do 0°C , a następnie dodano kroplami 3,5 ml trietyloaminy (25,1 mmol) oraz 0,7 ml (9,17 mmol) chlorku mesylu, po czym mieszanie kontynuowano

przez 30 minut w tej temperaturze. Po tym czasie mieszaninę doprowadzono do temperatury pokojowej, zainstalowano chłodnicę z chlorkiem wapnia i mieszano przez 72h w 60°C . Następnie rozpuszczalnik usunięto na wyparce, a pozostałość rozpuszczono w octanie etylu i przemyto stosując kolejno: 10% kwas cytrynowy (3x20,0 ml), nasycony roztwór NaHCO_3 (3x20,0 ml), wodę (2x20,0 ml) i solankę (20,0 ml). Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przefiltrowano i zatężono na wyparce. Surowy produkt oczyszczano za pomocą flash chromatografii, stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 7:3. Otrzymano żółto-pomarańczowe ciało stałe (2,33 g, wyd. 81%).

$R_f = 0,83$ (heksan/octan etylu, 7:3)

$[\alpha]_D^{20} = -93,26$ (*c* 1,1; CHCl_3), {Lit.¹⁵³: $[\alpha]_D^{20} = -94,22$ (*c* 1,0; CHCl_3)}

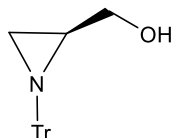
$T.t. = 128-130^\circ\text{C}$ {Lit.¹⁸³: $T.t. = 127-129^\circ\text{C}$ }

¹⁸³ A. R. Tyler, H. Mosaei, S. Morton, P. G. Waddell, C. Wills, W. McFarlane, J. Gray, M. Goodfellow, J. Errington, N. Allenby, N. Zenkin, M. J. Hall, Structural Reassignment and Absolute Stereochemistry of Madurastatin C1 (MBJ-0034) and the Related Aziridine Siderophores: Madurastatins A1, B1 and MBJ-0035, *J. Nat. Prod.*, **2017**, *80*, 1558-1562.

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.41 (dd, 1H, *J*=6.1, 1.4 CH₂N), 1.88 (dd, 1H, *J*=6.1, 2.8, CH₂N), 2.25 (dd, 1H, *J*=2.8, 1.4, CHN), 3.76 (s, 3H, CH₃), 7.19-7.23 (m, 3H, C₆H₅), 7.25-7.28 (m, 6H, C₆H₅), 7.48-7.51 (m, 6H, C₆H₅)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁵³

5.2.1.4. (*S*)-(1-Trifenylometyloazirydyn-2-ylo)metanol (**3.14**)¹⁵⁵



3.14

W kolbie Schlenka odważono 1,00 g estru **3.13** (2,9 mmol) i rozpuszczono w 11,0 ml suchego THF. Otrzymany roztwór schłodzony do -78°C i dodano po kropli 8,6 ml (48,25 mmol) DIBAL-H w atmosferze argonu. Mieszanie kontynuowano przez 2 godziny w temp. pokojowej. Po tym czasie mieszaninę ponownie schłodzony do -78°C i dodano 3,8 ml nasyconego roztworu NH₄Cl. Rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość rozpuszczono w chlorku metylenu (30,0 ml) i przemyto wodą (15,0 ml) oraz solanką (15,0 ml). Po wysuszeniu produktu nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu i usunięciu rozpuszczalnika, związek oczyszczono na kolumnie chromatograficznej, jako eluent używając mieszaniny heksan/octan etylu w stosunku objętościowym 8:2. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (0,76 g, wyd. 83%).

R_f = 0,51 (heksan/octan etylu, 8:2)

[α]_D²⁰ = +6,96 (*c* 1,1; CHCl₃), {Lit.¹⁸⁴: **[α]_D²⁰** = +7,1 (*c* 1,0; CHCl₃)}

T.t. = 117-121°C {Lit.¹⁸⁴: **T.t.** = 118-120°C}

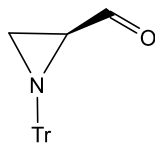
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.13 (d, 1H, *J*=6.2, CHNH), 1.51-1.52 (m, 1H, CHN), 1.86 (d, 1H, *J*=3.2, CHN), 2.16 (s, 1H, OH), 3.70 (d, 1H, *J*=10.6, CH₂), 3.88 (d, 1H, *J*=10.6, CH₂), 7.20-7.24 (m, 3H, C₆H₅), 7.25-7.30 (m, 6H, C₆H₅), 7.44-7.46 (m, 6H, C₆H₅)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.^{155,185}

¹⁸⁴ S. Jarzyński, S. Leśniak, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski, *N*-Trityl-aziridinyl alcohols as highly efficient chiral catalysts in asymmetric additions of organozinc species to aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, 26, 35-40.

¹⁸⁵ Y. -C. Wu, J. Zhu, Asymmetric Total Synthesis of (-)-Renieramycin M and G and (-)-Jorumycin Using Aziridine as a Lynchpin, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 5558-5561.

5.2.1.5. (S)-1-Trifenyloaziridyno-2-karboaldehyd (3.15)¹⁵⁶



3.15

W kolbie Schlenka umieszczono 0,54 ml (6,3 mmol) chlorku oksailu w 12,0 ml chlorku metylenu, w atmosferze argonu. Roztwór schłodzony do -78°C i dodano 0,87 ml (12,2 mmol) DMSO w 10,0 ml CH_2Cl_2 . Następnie 1,00 g (3,17 mmol) alkoholu **3.14** rozpuszczono w 5,0 ml DCM i dodano do kolby. Mieszanie kontynuowano przez 15 minut w temp. -78°C . Po tym czasie dodano trietyloaminę i mieszano kolejne 15 minut. Następnie mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury pokojowej i dodano 5,0 ml wody. Warstwę wodną ekstrahowano chlorkiem metylenu (5x5,0 ml). Połączone warstwy organiczne przemyto solanką i suszono nad bezw. MgSO_4 , a następnie przefiltrowano i odparowano na wyparce. Produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent heksan/octan etylu w stosunku objętościowym 8:2. Otrzymano lekko żółte ciało stałe (0,8 g, wyd. 81%).

$R_f = 0,87$ (heksan/octan etylu, 8:2)

$[\alpha]_D^{20} = -67,13$ (c 0,5; CHCl_3), {Lit.¹⁵⁶: $[\alpha]_D^{20} = -66,5$ (c 1,34; CHCl_3)}

$T.t. = 125-128^{\circ}\text{C}$ {Lit.¹⁵⁶: $T.t. = 124-126,5^{\circ}\text{C}$ }

IR (KBr): 3084, 3054, 3020 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{H}}$), 2954, 2923, 2853 ($\nu_{\text{C}-\text{H}}$), 2806, 2755 (ν_{CHO}), 1716 ($\nu_{\text{C}=\text{O}}$), 1595, 1487, 1448 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Car}}$)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.55$ (d, 1H, $J=6.2$, CHN), 1.93-1.97 (m, 1H, CHN), 2.32 (d, 1H, $J=2.1$, CHN), 7.20-7.30 (m, 9H, C_6H_5), 7.45 (d, 6H, $J = 7.6$, C_6H_5), 9.34 (d, 1H, $J=6.3$, CHO)

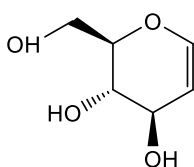
Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁵⁶

5.2.2. Synteza glikali – procedura ogólna

Glikale zostały zsyntezowane zgodnie z procedurą literaturową.¹⁴³

W kolbie okrągłodennej umieszczono tri-*O*-acetylo-D-glikal (2,5 g, 9,18 mmola) w metanolu (25,0 ml), po czym dodano katalityczną ilość MeONa (0,03 g, 0,57 mmola). Tak otrzymany roztwór mieszano w temperaturze pokojowej monitorując postęp reakcji za pomocą testów TLC. Po 30 minutach roztwór przesączono przez lejek Schotta przez warstwę żywicy (Amberlite® IR120) oraz celit. Po odparowaniu rozpuszczalnika organicznego otrzymano czysty produkt.

5.2.2.1 D-glukal (3.5)¹⁸⁷



3.5

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (1,67 g, wyd. 99%).

$R_f = 0,06$ (heksan/octan etylu, 7:3)

$[\alpha]_D^{20} = -7,6$ (*c* 0,9; CHCl₃), {Lit.¹⁸⁶: $[\alpha]_D^{20} = -8,0$ (*c* 1,19; H₂O)}

T.t.= 54-56°C, {Lit.¹⁸⁶}:**T.t.**= 58-60°C}

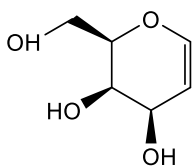
¹H NMR (600 MHz, D₂O): $\delta = 3.61$ (dd, 1H, *J*=9.0, 7.1, *H*-4), 3.72-3.86 (m, 3H, *H*-5, 2*H*-6), 4.17 (dt, 1H, *J*=7.1, 2.0, *H*-3), 4.73 (dd, 1H, *J*=6.0, 2.0, *H*-2), 6.35 (dd, 1H, *J*=6.0, 1.4, *H*-1)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁸⁷

¹⁸⁶ M. González, Z. Gándara, G. Pazos, G. Gómez, Y. Fall, Synthesis of (–)-Muricatacin from Tri-*O*-acetyl-D-glucal, *Synthesis*, **2013**, 45, 625-632.

¹⁸⁷ V. Di Bussolo, M. Caselli, M. Pineschi, P. Crotti, New Stereoselective β -Glycosylation via a Vinyl Oxirane Derived from D-Glucal, *Org. Lett.*, **2002**, 4, 3695-3698.

5.2.2.2. D-galaktal (3.6)¹⁴³



3.6

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano żółty olej (1,70 g, wyd. 99%).

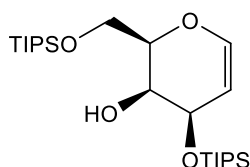
$R_f = 0,06$ (heksan/octan etylu, 7:3)

$T.t. = 90-92^\circ\text{C}$, {Lit.¹⁸⁸}: $T.t. = 89-91^\circ\text{C}$ }

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 3.72$ (d, 1H, $J=5.9$, H-4), 3.77 (dd, 1H, $J=11.6$, 5.2, H-6), 3.77-3.80 (m, 1H, H-5), 3.84 (dd, 1H, $J=11.6$, 5.9, H-6), 3.90-3.95 (m, 3H, 3OH), 4.34-4.38 (m, 1H, H-3), 4.64 (dd, 1H, $J=6.2$, 2.2, H-2), 6.36 (dd, 1H, $J=6.2$, 1.6, H-1)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.^{143,189}

5.2.2.3. 3,6-Di-O-(triizopropylsilylo)-D-galaktal (3.7)¹⁸⁹



3.7

Do roztworu 3,4,6-tri-O-acetylo-D-galaktalu (2,5 g, 9,19 mmol) w 16,0 ml suchego DMF dodano 6,1 g (89,5 mmol) imidazolu, 0,22 g (1,80 mmol) DMAPu i 8,70 ml (40,6 mmol) chlorku triizopropylsilylowego. Mieszanie kontynuowano przez 48 godzin w 60°C . Następnie dodano 25,0 ml wody i ca-

łość mieszano przez 30 minut. Otrzymany roztwór ekstrahowano octanem etylu (20,0 ml), a następnie warstwę organiczną przemyto wodą (20,0 ml) i solanką (15,0 ml). Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przesączono i usunięto rozpuszczalnik na wyparce próżniowej. Otrzymano bezbarwny olej (3.91 g, wyd. 93%).

$R_f = 0,79$ (heksan/octan etylu, 20:1)

$[\alpha]_D^{20} = -33,81$ (c 1,0; CHCl_3), {Lit.¹⁹⁰: $[\alpha]_D^{20} = -34,0$ (c 1,28; CHCl_3)}

¹⁸⁸ A. P. Kozikowski, J. Lee, A synthetic approach to the cis-fused marine pyranopyrans, (3E)-and (3Z)-dactomelyne. X-ray structure of a rare organomercurial, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 863-870.

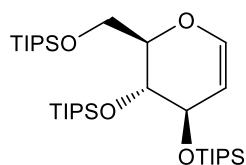
¹⁸⁹ P. W. Moore, J. K. Schuster, R. J. M. Stone, L. Rhia, P. H. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey, Divergent synthesis of 2-C-branched pyranosides and oxepines from 1, 2-gem-dibromo-cyclopropyl carbohydrates, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 7032-7043.

¹⁹⁰ P. Steunenberg, V. Jeanneret, Y. -H. Zhu, P. Vogel, P. C (1→4)-linked disaccharides through carbonylative Stille cross-coupling, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 337-346.

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.06-1.10 (m, 42H, TIPS-*H*), 1.55 (s, 1H, OH), 3.87 (dd, 1H, *J*=7.2, 5.7, *H*-5), 3.92 (dd, 1H, *J*=9.7, 5.9, *H*-6), 3.99-4.02 (m, 1H, *H*-4), 4.04 (dd, 1H, *J*=9.7, 7.4, *H*-6), 4.56-4.61 (m, 2H, *H*-2, *H*-3), 6.34 (d, 1H, *J*=4.9, *H*-1)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁸⁹

5.2.2.4. 3,4,6-Tris-*O*-(triizopropylsilylo)-*D*-glukal (3.8)¹⁹¹



3.8

W kolbie Schlenka umieszczono 1,0 g (6,48 mmol) *D*-glukalu, 3,35 g (49,2 mmol) imidazolu oraz 30,0 ml DMF. Następnie dodano po kropli 5,35 ml (25,0 mmol) chlorku triizopropylsilylu i całość ogrzano do 70-95°C. Mieszanie w tej temperaturze w atmosferze argonu kontynuowano przez 48 godzin. Po tym czasie mieszaninę schłodzono, dodano eter dietylowy (20,0 ml), a następnie całość przemyto wodą (20,0 ml) oraz solanką (20,0 ml). Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym MgSO₄, następnie roztwór przefiltrowano, a rozpuszczalnik usunięto na wyparce. Produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 25:1. Otrzymano bezbarwny olej (3,81 g, wyd. 75%).

R_f = 0,95 (heksan/octan etylu, 25:1)

[α]_D²⁰ = -17,77 (*c* 0,6; CHCl₃), {Lit.¹⁹¹: **[α]_D²⁰** = -21,4 (*c* 1,0; CHCl₃)}

IR (film): 3066 (ν_{C-H}), 2942, 2867 (ν_{C-H}), 1645 (ν_{C=C}), 1068 (ν_{C-O})

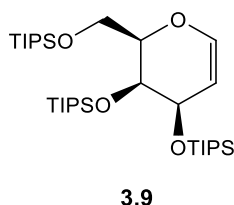
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.06 (s, 63H, TIPS-*H*), 3.82 (dd, 1H, *J*=11.3, 3.8, *H*-6), 3.95 (dt, 1H, *J*=5.2, 1.9, *H*-3), 4.04-4.08 (m, 2H, *H*-4, *H*-6), 4.22-4.25 (m, 1H, *H*-5), 4.80 (ddd, 1H, *J*=6.6, 5.3, 1.7, *H*-2), 6.35 (d, 1H, *J*=6.4, *H*-1)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 12.2, 12.5, 12.7 (CH), 18.1, 18.2, 18.3 (CH₃), 62.3 (C-6), 65.3 (C-3), 70.5 (C-4), 80.9 (C-5), 100.5 (C-2), 143.1 (C-1)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.^{144,191}

¹⁹¹ T. Linker, D. Schanzenbach, E. Elampanuthi, Remarkable Oxidation Stability of Glycols: Excellent Substrates for Cerium(IV)-Mediated Radical Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16003-16010.

5.2.2.5. 3,4,6-Tri-*O*-(triizopropylsilylo)-*D*-galaktal (**3.9**)¹⁹¹



W kolbie okrągłodennej umieszczono 1,5 g (3,3 mmol) związku **3.7** w 15,0 ml suchego DMF-u. Otrzymany w ten sposób roztwór schłodzony w łaźni wodno-lodowej do 0°C. Następnie dodano po kropli 0,75 ml (6,6 mmol) 2,6-lutydyny i 1,8 ml (6,6 mmol) TIPSOTf. Mieszani

nę ogrzano do 60°C i mieszano przez 48 godzin. Po tym czasie do kolby dodano 60,0 ml octanu etylu, a uzyskany roztwór przemyto kolejno wodą (2x50,0 ml) i solanką (2x50,0 ml). Warstwę organiczną suszono nad bezwodnym Na₂SO₄, następnie przesączono i odparowano rozpuszczalnik. Powstały związek oczyszczano na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę heksan/octan etylu 20:1. Otrzymano bezbarwny olej (1,5 g, wyd. 75%).

R_f = 0,95 (heksan/octan etylu, 20:1)

[α]_D²⁰ = -17,07 (*c* 0,6; CHCl₃)

IR (film): 3064, 3018 (ν_{C-H}), 2944, 2867 (ν_{C-H}), 1641 (ν_{C=C}), 1087 (ν_{C-O})

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.04-1.17 (m, 63H, TIPS-*H*), 4.02-4.40 (m, 5H, *H*-3, *H*-4, *H*-5, 2*H*-6), 4.80 (bs, 1H, *H*-2), 6.24 (d, 1H, *J*=6.1, *H*-1)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 11.9, 12.0, 12.2 (CH), 18.0, 18.1, 18.2, 18.4 (CH₃), 62.8 (*C*-6), 68.1 (*C*-3), 74.2 (*C*-4), 86.2 (*C*-5), 98.1(*C*-2), 142.9 (*C*-1)

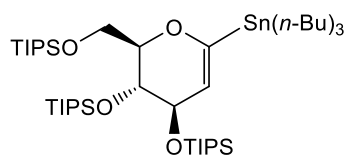
Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.^{189,191}

5.2.3. Synteza tributyllocynowych pochodnych glikali - procedura ogólna

Pochodne tributyllocynowe zostały zsyntezowane zgodnie z procedurą literaturową.¹⁴⁴ 3,4,6-Tris-*O*-(triizopropylsilylo)-*D*-glikal **3.8** lub **3.9** (1,0 g, 1,62 mmol) rozpuszczono w suchym THF (4 ml) w atmosferze argonu, a następnie schłodzono do -78°C po czym dodano *t*-BuLi w jednej porcji (*c* = 1,7 mol·dm⁻³, 3,82 ml, 6,5 mmol). Roztwór ogrzano do 0°C i mieszanie kontynuowano przez 1,5 h, po czym ponownie schłodzono do -78°C i dodano chlorek tributyllocyny (1,1 ml, 4,1 mmol). Roztwór ogrzano do 0°C i mieszano przez 45 min. Po tym czasie reakcję wygaszono przez dodanie wody (10 ml). Całość przelano do eteru dietylowego (10 ml), mieszano przez 10 min. po czym oddzielono fazę organiczną. Warstwę

wodną ekstrahowano eterem dietylowym, a połączone ekstrakty organiczne przemyto kolejno wodą (10 ml) i solanką (10 ml), osuszono nad bezwodnym $MgSO_4$ i odparowano. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (heksan/octan etylu, 25:1).

5.2.3.1. 1-(Tributylostannylo)-3,4,6-tris-*O*-(triizopropylsilylo)-*D*-glukal (3.16)¹⁴⁴



3.16

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwny olej (0,98 g, wyd. 85%).

$R_f = 0,94$ (heksan/octan etylu, 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -23,87$ (c 0,5; $CHCl_3$)

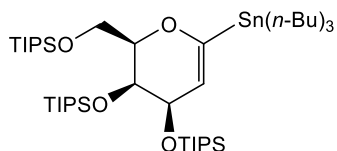
IR (film): 2942, 2867 (ν_{C-H}), 1654 ($\nu_{C=C}$), 1068 (ν_{C-O})

1H NMR (600 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 0.86-0.94$ (m, 15H, *n*-Bu), 1.06 (s, 63H, TIPS-*H*), 1.27-1.34 (m, 6H, *n*-Bu), 1.48-1.55 (m, 6H, *n*-Bu), 3.85 (dt, 1H, $J=5.0, 2.6$, *H*-3), 3.91 (dd, 1H, $J=11.3, 5.0$, *H*-6), 3.96 (dd, 1H, $J=11.3, 7.0$, *H*-6), 4.06-4.08 (m, 1H, *H*-4), 4.08-4.12 (m, 1H, *H*-5), 4.83 (dd, 1H, $J=5.2, 1.6$, *H*-2)

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9.7$ ($CH_2CH_2CH_2CH_3$), 12.3, 12.7, 12.8 ($CH(CH_3)_2$), 13.8 ($CH_3CH_2CH_2CH_2$), 18.2, 18.3, 18.4 ($CH(CH_3)_2$), 27.5 ($CH_3CH_2CH_2CH_2$), 29.1 ($CH_3CH_2CH_2CH_2$), 62.6 (*C*-6), 65.3 (*C*-3), 70.5 (*C*-4), 80.8 (*C*-5), 111.5 (*C*-2), 162.6 (*C*-1)

Dane spektralne 1H i ^{13}C NMR zgodne z danymi podanymi przez Whitinga.¹⁴⁴

5.2.3.2. 1-(Tributylostannylo)-3,4,6-tris-*O*-(triizopropylsilylo)-*D*-galaktal (3.17)



3.17

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwny olej (0,95 g, wyd. 82%).

$R_f = 0,95$ (heksan/octan etylu, 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -27,82$ (c 0,5; CHCl_3)

IR (film): 2942, 2867 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1641 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1072 ($\nu_{\text{C-O}}$)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.89-0.93$ (m, 15H, *n*-Bu), 1.05-1.13 (m, 63H, TIPS-*H*), 1.30-1.36 (m, 6H, *n*-Bu), 1.50-1.56 (m, 6H, *n*-Bu), 4.06-4.26 (m, 5H, *H*-3, *H*-4, *H*-5, 2*H*-6), 4.84 (bs, 1H, *H*-2)

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 9.7$ ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 12.2, 12.8 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 13.8 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 18.2, 18.5 ($\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 27.5 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 29.1 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$), 61.4 (*C*-6), 64.7 (*C*-3), 70.6 (*C*-4), 81.1 (*C*-5), 112.9 (*C*-2), 162.6 (*C*-1)

Analiza elementarna: $\text{C}_{45}\text{H}_{96}\text{O}_4\text{Si}_3\text{Sn}$ (904.56 g/mol) teoretyczna: C% 59.77, H% 10.70; oznaczona: C% 59.94, H% 10.86

5.2.4. Reakcje pochodnych glikali z aldehydem azirydynowym - procedura ogólna

Procedura A: W kolbie Schlenka, w atmosferze argonu umieszczono 0,25 g (0,28 mmol) pochodnej tributyllocyny **3.16** lub **3.17** w 1,3 ml suchego THF. Następnie roztwór schłodzony do -78°C i dodano po kropli *n*-BuLi (0,25 ml, 0,33 mmol). Mieszanie w tej temperaturze kontynuowano przez 15 min, po czym dodano 0,10 g (0,33 mmol) aldehydu azirydynowego **3.15**, uprzednio rozpuszczonego w 1,0 ml suchego THF. Mieszanie kontynuowano przez 1,5 h po czym reakcję wygaszono dodając 5,0 ml wody. Powstałą mieszaninę przelano do 10 ml chlorku metylenu. Oddzieloną fazę organiczną przemyto kolejno wodą ($3 \times 5,0$ ml) i solanką (5,0 ml), osuszono nad bezwodnym MgSO_4 , przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej.

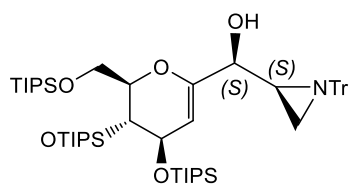
Procedura B: Przygotowanie MgBr_2 : W kolbie Schlenka, w atmosferze argonu umieszczono 0,049 g (12 mmol) wiórów magnezowych, następnie dodano 6,0 ml suchego THF oraz 0,17 ml (12 mmol) 1,2-dibromoetanu. Całość delikatnie ogrzewano, do momentu aż cały magnez uległ rozтворzeniu.

W kolbie Schlenka, w atmosferze argonu umieszczono 0,25 g (0,28 mmol) pochodnej tributyllocyny **3.16** lub **3.17** w 1,3 ml suchego THF. Następnie roztwór schłodzony do -78°C i dodano po kroplii *n*-BuLi (0,25 ml, 0,33 mmol). Mieszanie w tej temperaturze kontynuowano przez 15 min, a następnie dodano 1,0 ml (0,33 mmol) wcześniej przygotowanego roztworu

MgBr₂. Całość mieszano przez kolejne 15 min po czym dodano 0,10 g (0,33 mmol) aldehydu azirydynowego **3.15**, uprzednio rozpuszczonego w 1,0 ml suchego THF. Mieszanie kontynuowano przez 1,5 h, po czym reakcję wygaszono przez dodanie 5,0 ml wody. Powstałą mieszaninę przelano do 10 ml chlorku metylenu. Oddzieloną fazę organiczną przemyto kolejno wodą (3×5,0 ml) i solanką (5,0 ml), osuszono nad bezwodnym MgSO₄, przesączono i odparowano. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej.

Reakcja cynowej pochodnej D-gluko **3.16** i D-galakto **3.17** z aldehydem azirydynowym **3.15** dała mieszaninę diastereoizomerów *erythro*-(*S,S*) i *treo*-(*R,S*). Czyste stereoizomery D-glukalu wyizolowano metodą flash chromatografii na aparacie Reveleris®X2.

5.2.4.1. *erythro*-(*S*)-[3,4,6-Tris-*O*-(triizopropylsilylo)-D-glukal-1-ylo][(*S*)-1-trifenylo-metyloazirydyn-2-ylo]metanol (**3.21**)



3.21

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną A i B. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (*erythro* : *treo* = 1:3, wyd. 40% - procedura A; *erythro* : *treo* = 4:5, wyd. 55% - procedura B).

R_f = 0,45 (eter naftowy/eter dietylowy, 15:1)

[α]_D²⁰ = -13,04 (c 0,5; CHCl₃)

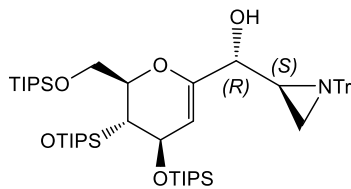
IR (KBr): 3479 (ν_{O-H}), 3058, 3018 (ν_{C-H}), 2925, 2865 (ν_{C-H}), 1596, 1469 (ν_{C_{Ar}-C_{Ar}}), 1099 (ν_{C-O})

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.87-0.93 (m, 21H, TIPS-*H*), 0.97 (d, 1H, *J*=6.4, CH₂N), 0.98-1.07 (m, 42H, TIPS-*H*), 1.84 (d, 1H, *J*=3.1, CH₂N), 1.92 (ddd, 1H, *J*=6.4, 3.1, 2.2, CHN), 3.50 (s, 1H, OH), 3.81 (dd, 1H, *J*=11.2, 4.1, *H*-6), 3.92-3.95 (m, 1H, *H*-3), 3.96 (dd, 1H, *J*=11.2, 7.6, *H*-6), 3.98-4.01 (m, 1H, *H*-4), 4.12-4.16 (m, 1H, *H*-5), 4.40 (d, 1H, *J*=2.2, CHOH), 4.96 (d, 1H, *J*=5.3, *H*-2), 7.18-7.23 (m, 3H, C₆H₅), 7.23-7.30 (m, 6H, C₆H₅), 7.40 (d, 6H, *J*= 7.6, C₆H₅)

¹³C HMR (150MHz, CDCl₃): δ = 12.2, 12.5, 12.5 (TIPS-C), 18.1, 18.2, 18.3, 18.4 (TIPS-C), 22.5 (CH₂N), 34.8 (CHN), 62.3 (C-6), 65.9 (C-3), 66.6 (CHOH), 70.2 (C-4), 74.1 (C(C₆H₅)₃), 81.2 (C-5), 94.5 (C-2), 127.0, 127.8, 129.4 (C₆H₅), 144.3 (C₆H₅), 152.5 (C-1)

HRMS (EI): teoretyczna dla C₅₅H₈₉NO₅Si₃ [M]⁺ 928.6127; oznaczona 928.6112.

5.2.4.2. *treo*-(*R*)-[3,4,6-Tris-*O*-(triizopropylsilylo)-*D*-glukal-1-ylo][(*S*)-1-trifenylo-metyloazirydyn-2-ylo]metanol (3.22)



3.22

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną A i B. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (*erythro* : *treo* = 1:3, wyd. 40% - procedura A; *erythro* : *treo* = 4:5, wyd. 55% - procedura B).

R_f = 0,34 (eter naftowy/eter dietylowy, 15:1)

[α]_D²⁰ = -17,29 (*c* 0,6; CHCl₃)

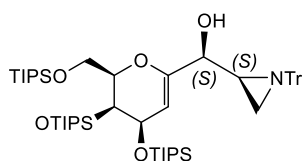
IR (KBr): 3457 (ν_{O-H}), 3058, 3020 (ν_{C-H}), 2943, 2866 (ν_{C-H}), 1675 (ν_{C=C}), 1520, 1464 (ν_{C_{Ar}-C_{Ar}}), 1062 (ν_{C-O})

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 0.95-1.04 (m, 63H, TIPS-*H*), 1.10 (d, 1H, *J*=6.4, CH₂N), 1.58 (ddd, 1H, *J*=6.4, 5.8, 3.0, CHN), 1.83 (d, 1H, *J*=3.0, CH₂N), 2.41 (s, 1H, OH), 3.80 (d, 2H, *J*=6.2, 2*H*-6), 3.92 (d, 1H, *J*=5.8, CHOH), 3.95-3.98 (m, 1H, *H*-3), 4.01-4.04 (m, 1H, *H*-4), 4.15-4.19 (m, 1H, *H*-5), 4.88 (d, 1H, *J*=4.4, *H*-2), 7.16-7.20 (m, 3H, C₆H₅), 7.22-7.27 (m, 6H, C₆H₅), 7.50 (d, 6H, *J*=7.6, C₆H₅)

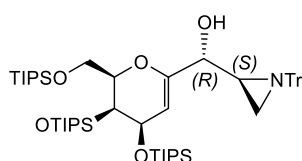
¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 12.1, 12.5, 12.6 (TIPS-*C*), 18.1, 18.2, 18.3, 18.4 (TIPS-*C*), 25.2 (CH₂N), 37.3 (CHN), 61.7 (*C*-6), 66.2 (*C*-3), 70.2 (*C*-4), 73.9 (C(C₆H₅)₃), 75.0 (CHOH), 81.0 (*C*-5), 96.6 (*C*-2), 126.8, 127.6, 129.7 (C₆H₅), 144.6 (C₆H₅), 151.9 (*C*-1)

HRMS (EI): teoretyczna dla C₅₅H₈₉NO₅Si₃ [M]⁺ 928.6127; oznaczona 928.6112

5.2.4.3. erythro-(S)-[3,4,6-Tris-O-(triizopropylsilylo)-D-galaktal-1-ylo][(S)-1-trifenylometyloazirydyn-2-ylo]metanol (3.23) i treo-(R)-[3,4,6-tris-O-(triizopropylsilylo)-D-galaktal-1-ylo][(S)-1-trifenylometyloazirydyn-2-ylo]metanol (3.24)



3.23



3.24

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną A i B. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (*erythro* : *treo* = 1:9, wyd. 45% - procedura A; *erythro* : *treo* = 1:9, wyd. 65% - procedura B).

$R_f = 0,47$ (heksan/octan etylu, 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -22,42$ (c 0,3; CHCl_3)

IR (KBr): 3457 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3058, 3018 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2927, 2865 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1672 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1596, 1436 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}}$), 1097 ($\nu_{\text{C-O}}$)

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 0.91-1.09$ (m, 63H, TIPS-H), 1.15 (d, 1H, $J=6.4$, CH_2N), 1.47 (ddd, 1H, $J=6.4, 5.8, 2.9$, CHN), 1.97 (bs, 1H, CH_2N), 2.02 (d, 1H, $J=3.1$, CH_2N , *erythro*), 2.38 (s, 1H, OH), 3.58 (s, 1H, OH, *erythro*), 3.91 (d, 1H, $J=5.8$, CHOH), 3.94-4.30 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, 2H-6), 4.33 (d, 1H, $J=2.4$, CHOH, *erythro*), 4.79 (bs, 1H, H-2), 4.90 (bs, 1H, H-2, *erythro*), 7.17-7.22 (m, 3H, C_6H_5), 7.23-7.30 (m, 6H, C_6H_5), 7.41 (d, $J=7.7$, C_6H_5 , *erythro*) 7.50 (d, 6H, $J=7.8$, C_6H_5)

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 12.1, 12.7$ (TIPS-C), 18.1, 18.2, 18.3, 18.4, 18.4 (TIPS-C), 29.9 (CH_2N), 37.4 (CHN), 61.0 (C-6), 64.3 (C-3), 70.2 (C-4), 73.6 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 73.8 (CHOH), 80.8 (C-5), 97.6 (C-2), 99.1 (C-2, *erythro*), 126.9, 127.0, 127.7, 127.8, 128.9, 129.4, 129.6, 131.0 (C_6H_5), 144.3 (C_6H_5 , *erythro*), 144.5 (C_6H_5), 152.7 (C-1)

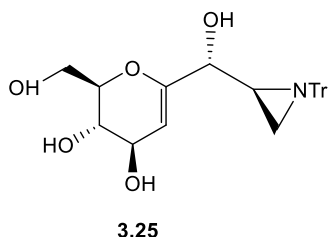
Analiza elementarna: $\text{C}_{55}\text{H}_{89}\text{NO}_5\text{Si}_3$ (928.56 g/mol) teoretyczna: C% 71.14, H% 9.66, N% 1.51; oznaczona: C% 71.08, H% 9.66, N% 1.48

5.2.5. Deprotekcja grup hydroksylowych - procedura ogólna

Pochodne hydroksylowe zostały zsyntezowane zgodnie z procedurą literaturową.¹⁶⁶ W kolbie okrągłodennej umieszczono 4 ekwiwalenty fluorku tetrabutylamoniowego, następnie kolbę zabezpieczono septum z rurką zawierającą CaCl_2 , po czym dodano 2,5 ml suchego THF. Do tak przygotowanego roztworu powoli dodano 1 ekwiwalent związku

3.21-3.24 rozpuszczonego uprzednio w 2,5 ml suchego THF. Mieszanie kontynuowano przez 18 godzin w temperaturze pokojowej. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość rozpuszczono w octanie etylu (15,0 ml), przemyto solanką (15,0 ml), a następnie osuszono nad bezwodnym MgSO₄. Po przesączeniu i odparowaniu rozpuszczalnika produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (octan etylu/metanol 25:1).

5.2.5.1. erythro-(S)-[D-Glukał-1-ylo][(S)-1-trifenylometyloaziryn-2-ylo]metanol (3.25)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną stosując związek **3.21** jako substrat. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (wyd. 95%).

R_f = 0,56 (octan etylu/metanol, 25:1)

[α]_D²⁰ = -10,13 (c 0,6; CHCl₃)

IR (KBr): 3450 (ν_{O-H}), 3052 (ν_{C-H}), 2970, 2855 (ν_{C-H}), 1627 (ν_{C=C}), 1592, 1466 (ν_{C_{Ar}-C_{Ar}}), 1067 (ν_{C-O})

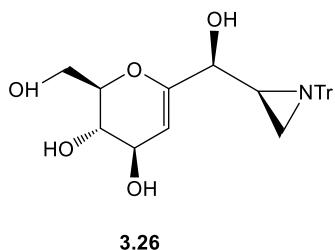
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.12 (d, 1H, *J*=5.2, CH₂N), 1.69 (m, 1H, CHN), 1.84 (d, 1H, *J*=2.4, CH₂N), 3.65-3.71 (m, 2H, *H*-4, *H*-5), 3.77 (d, 1H, *J*=11.7, *H*-6), 3.82 (d, 1H, *J*=11.7, *H*-6), 4.08-4.17 (m, 1H, *H*-3), 4.30 (d, 1H, *J*=3.1, CHOH), 4.74 (bs, 1H, *H*-2), 7.19 (t, 3H, *J*=7.2, C₆H₅), 7.22-7.27 (m, 6H, C₆H₅), 7.40 (d, 6H, *J*=7.7, C₆H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 29.8 (CHN), 34.4 (CHN), 61.2 (C-6), 67.9 (CHOH), 69.4 (C-4), 70.0 (C-3), 74.1 (C(C₆H₅)₃), 78.5 (C-5), 99.6 (C-2), 127.1, 127.8, 129.4 (C₆H₅), 144.1 (C₆H₅), 154.3 (C-1)

MS-EI *m/z*: 482.1 [M + Na]⁺

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₂₈H₂₉NO₅Na [M]⁺ 482.1943; oznaczona 482.1950

5.2.5.2. *treo*-(*R*)-[D-Glukal-1-ylo][(S)-1-trifenyloazyrydyn-2-ylo]metanol (3.26)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną stosując związek **3.22** jako substrat. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (wyd. 95%).

$R_f = 0,53$ (octan etylu/metanol, 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -7,62$ (c 0,4; CHCl_3)

IR (KBr): 3453 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3048 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2955, 2868 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1634 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1575, 1472 ($\nu_{\text{C-AR-CAR}}$), 1059 ($\nu_{\text{C-O}}$)

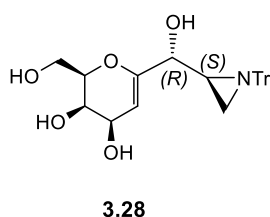
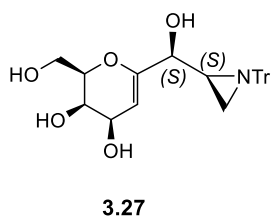
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.12$ (d, 1H, $J=5.3$, CH_2N), 1.62 (m, 1H, CHN), 1.79 (d, 1H, $J=2.3$, CH_2N), 3.48 (dd, 1H, $J=8.7, 7.2$, $H-4$), 3.58 (d, 1H, $J=11.6$, $H-6$), 3.63 (d, 4H, $J=9.6$, $H-5$), 3.74 (d, 1H, $J=11.6$, $H-6$), 3.94 (bs, 1H, CHOH), 4.11 (d, 1H, $J=7.2$, $H-3$), 4.80 (bs, 1H, $H-2$), 7.13 (t, 3H, $J=7.1$, C_6H_5), 7.17-7.23 (m, 6H, C_6H_5), 7.38 (d, 6H, $J=7.3$, C_6H_5)

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 32.1$ (CHN), 35.8 (CHN), 60.5 (C-6), 70.0 (C-3 , C-4), 70.7 (CHOH), 74.0 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 78.2 (C-5), 99.9 (C-2), 127.0, 127.7, 128.3, 128.9, 129.7, (C_6H_5), 144.2 (C_6H_5), 154.8 (C-1)

MS-EI m/z : 482.1 [$\text{M} + \text{Na}$] $^+$

TOF MS ES $^+$ teoretyczna dla $\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{Na}$ [M] $^{+}$ 482.1943; oznaczona 482.1942

5.2.5.3. *erythro*-(*S*)-[D-galaktal-1-ylo][(S)-1-trifenyloazyrydyn-2-ylo]metanol (3.27) i *treo*-(*R*)-[D-galaktal-1-ylo][(S)-1-trifenyloazyrydyn-2-yol]metanol (3.28)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną stosując mieszaninę związków **3.23** i **3.24** jako substrat. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (wyd. 96%).

$R_f = 0,54$ (octan etylu/metanol, 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -3,85$ (*c* 0,4; CHCl₃)

IR (KBr): 3477 (ν_{O-H}), 3063 (ν_{C-H}), 2975 (ν_{C-H}), 1653 (ν_{C=C}), 1543, 1491 (ν_{C_{Ar}-C_{Ar}}), 1068 (ν_{C-O})

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.27 (d, 1H, *J*=5.2, CH₂N), 1.66 (bs, 1H, OH), 1.89-1.94 (m, 1H, CHN), 1.97 (d, 1H, *J*=3.4, CHN), 2.20 (bs, 1H, OH), 2.37 (bs, 1H, OH), 3.38 (bs, 1H, OH), 3.77 (dd, 1H, *J*=12.5, 5.7, *H*-6), 3.82-3.86 (m, 2H, *H*-4, *H*-5), 3.87 (dd, 1H, *J*=12.5, 5.3, *H*-6), 4.04 (bs, 1H, CHOH), 4.28 (bs, 1H, CHOH, *erythro*), 4.29-4.34 (m, 1H, *H*-3), 4.79 (bs, 1H, *J*=4.5, *H*-2, *erythro*), 4.89 (dd, 1H, *J*=5.7, 1.6, *H*-2), 7.23 (t, 3H, *J*=7.2, C₆H₅), 7.29 (t, 6H, *J*=7.1, C₆H₅), 7.42 (d, *J*=7.8, C₆H₅, *erythro*), 7.46 (d, 6H, *J*=7.5, C₆H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 29.5 (CHN, *erythro*), 29.8 (CHN), 34.8 (CHN, *erythro*), 35.4 (CHN), 62.8 (C-6, *erythro*), 62.9 (C-6), 64.6 (C-3, *erythro*), 64.7 (C-3), 66.4 (C-4), 67.7 (CHOH), 68.4 (CHOH, *erythro*), 73.9 (C(C₆H₅)₃), 74.2 (C(C₆H₅)₃, *erythro*), 76.6 (C-5, *erythro*), 76.7 (C-5), 97.6 (C-2), 99.2 (C-2, *erythro*), 127.2, 127.7, 129.8 (C₆H₅), 127.8, 129.5 (C₆H₅, *erythro*), 144.0 (C₆H₅), 144.1 (C₆H₅, *erythro*), 154.2 (C-1, *erythro*), 155.7 (C-1)

MS-EI *m/z*: 482.1 [M + Na]⁺

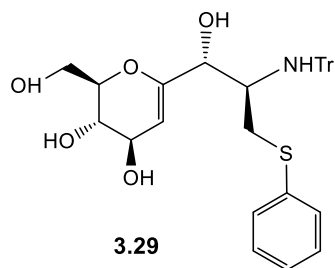
TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₂₈H₂₉NO₅Na [M]⁺ 482.1943; oznaczona 482.1952

5.2.6. Reakcja otwarcia pierścienia azirydyny - procedura ogólna

Pochodne C-glikozylo-aminoetylosiarczkowe zostały zsyntezowane zgodnie z procedurą literaturową.¹⁰⁷

W kolbie okrągłodennej umieszczono 1 ekwiwalent związku **3.25-3.28**, który następnie rozpuszczono w 1,0 ml chlorku metylenu. Do tak przygotowanego roztworu dodano 3 ekwiwalenty tiofenolu. Mieszanie kontynuowano w temperaturze pokojowej przez 2-6 h (przebieg reakcji kontrolowano za pomocą testów TLC). Surowy produkt rozpuszczono w chlorku metylenu i oczyszczono na płycie preparatywnej stosując jako eluent octan etylu i metanol (25:1).

5.2.6.1. erythro-(1*S*,2*R*)-1-[(1-Hydroksy-3-(fenylo)tio)-2-(trifenylometyloamino)propylo]-D-glukal (3.29)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną stosując związek **3.25** jako substrat. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (wyd. 67%).

$R_f = 0,58$ (octan etylu/metanol, 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -7,68$ (c 0,6; CHCl_3)

IR (KBr): 3385 ($\nu_{\text{O-H}}$), 3083, 3057, 3031 ($\nu_{\text{C-H}}$), 2923, 2852 ($\nu_{\text{C-H}}$), 1636 ($\nu_{\text{C=C}}$), 1594, 1576, 1521, 1447 ($\nu_{\text{C}_{\text{Ar}}-\text{C}_{\text{Ar}}}$), 644 ($\nu_{\text{C-S}}$)

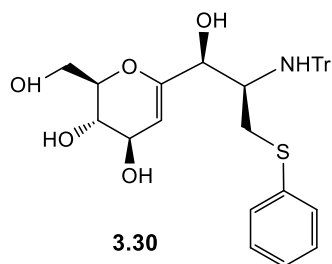
$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.06$ (bs, 4H, 4OH), 2.86-2.97 (m, 3H, CH_2S , CHN), 3.49-3.59 (m, 2H, H-4, H-5) 3.63-3.58 (m, 1H, H-3), 3.69 (d, 1H, $J=12.5$, H-6), 3.77 (d, 1H, $J=12.5$, H-6), 4.12 (d, 1H, $J=5.1$, CHOH), 4.70 (bs, 1H, H-2), 7.08 (d, 2H, $J=7.1$, C_6H_5), 7.11-7.23 (m, 13H, C_6H_5), 7.46 (d, 6H, $J=7.6$, C_6H_5)

$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 36.0$ (CH_2S), 54.1 (CHN), 61.3 (C-6), 69.8 (CHOH), 70.0 (C-3), 70.6 (C-4), 71.1 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 77.8 (C-5), 98.9 (C-2), 126.2, 126.5, 127.9, 128.8, 128.9, 129.9, 136.4 (C_6H_5), 146.3 (C_6H_5), 154.4 (C-1)

MS-EI m/z : 592.7 $[\text{M} + \text{Na}]^+$

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla $\text{C}_{34}\text{H}_{35}\text{NO}_5\text{NaS}$ $[\text{M}]^+$ 592.2134; oznaczona 592.2150

5.2.6.2. *treo*-(1*R*,2*R*)-1-[(1-Hydroksy-3-(fenylo)tio)-2-(trifenylometyloamino)propylo]-D-glukal (3.30)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną stosując związek **3.26** jako substrat. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (wyd. 68%).

$R_f = 0,51$ (octan etylu/metanol, 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = +13,8$ (c 0,4; CHCl₃)

IR (KBr): 3382 (ν_{O-H}), 3079, 3043, 3031 (ν_{C-H}), 2918, 2843 (ν_{C-H}), 1642 (ν_{C=C}), 1589, 1571, 1520, 1437 (ν_{C_{Ar}-C_{Ar}}), 637 (ν_{C-S})

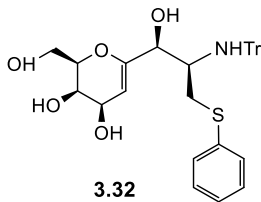
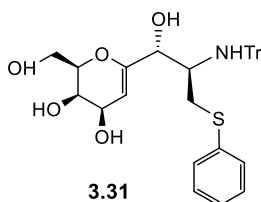
¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (bs, 4H, OH), 2.12 (dd, 1H, J=12.8, 6.2, CH₂S), 2.65 (dd, 1H, J=12.8, 1.7, CH₂S), 3.21 (t, 1H, J=5.9, CHN), 3.58-3.69 (m, 2H, H-5, H-6), 3.81 (t, 1H, J=9.4, H-4), 3.86-3.93 (m, 2H, H-6, CHOH), 4.12 (d, 1H, J=7.3, H-3), 4.65 (s, 1H, H-2), 7.07 (d, 2H, J=8.4, C₆H₅), 7.15-7.28 (m, 13H, C₆H₅), 7.48 (d, 6H, J=7.4, C₆H₅)

¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 36.5 (CH₂S), 54.3 (CHN), 60.6 (C-6), 68.3 (C-4), 69.7 (C-3), 71.2 (C(C₆H₅)₃), 73.0 (CHOH), 79.0 (C-5), 104.0 (C-2), 126.5, 126.9, 128.2, 129.0, 130.1, 136.7 (C₆H₅), 146.2 (C₆H₅), 151.9 (C-1)

MS-EI m/z: 529.2 [M + Na]⁺

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₃₄H₃₅NO₅NaS [M]⁺ 592.2134; oznaczona 592.2156

5.2.6.3. *erythro*-(1*S*,2*R*)-1-[(1-Hydroksy-3-(fenylotio)-2-(trifenyloamino)propylo)]-D-galaktal (3.31) i *treo*-(1*R*,2*R*)-1-[(1-hydroksy-3-(fenylotio)-2-(trifenyloamino)propylo)]-D-galaktal (3.32)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną stosując mieszaninę związków 3.27 i 3.28 jako substrat. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (wyd. 72%).

R_f = 0,58 (octan etylu/metanol, 25:1)

$[\alpha]_D^{20} = -3,67$ (c 0,6; CHCl₃)

IR (KBr): 3390 (ν_{O-H}), 3093, 3066, 3042 (ν_{C-H}), 2939, 2866 (ν_{C-H}), 1655 (ν_{C=C}), 1592, 1569, 1526, 1437 (ν_{C_{Ar}-C_{Ar}}), 651 (ν_{C-S})

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.97 (bs, 1H, OH, *treo*), 2.74 (s, 3H, 3OH, *treo*), 2.90 (dd, 1H, J=15.3, 10.3, CH₂S, *treo*), 3.14-3.19 (m, 2H, CH₂S, CHN, *treo*), 3.73 (dd, 1H, J=13.4, 3.4, H-6, *treo*), 3.86 (dd, 1H, J=13.4, 1.1, H-6, *treo*), 3.94-3.97 (m, 1H, H-5, *treo*), 4.02-4.05 (m, 1H, H-3, *treo*), 4.14 (t, 1H, J=4.1, H-4, *treo*), 4.20 (bs, 1H, CHOH, *treo*), 4.87 (d, 1H,

$J=4.7$, $H-2$, *erythro*), 5.05 (dd, 1H, $J=4.6$, 1.0, $H-2$, *treo*), 7.17 (t, 3H, $J=7.4$, C_6H_5 , *threo*), 7.19-7.27 (m, 17H, C_6H_5 , *treo*)

^{13}C NMR (150 MHz, $CDCl_3$): δ = 39.7 (CH_2S), 52.1 (CHN), 61.0 (C-6), 61.5 (C-3), 67.1 (C-4), 70.9 (CHOH), 76.2 (C-5), 82.2 ($C(C_6H_5)_3$), 98.0 (C-2), 127.0, 127.4, 129.0, 129.4, 130.3 (C_6H_5), 147.0 (C_6H_5), 155.0 (C-1)

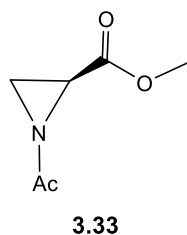
MS-EI m/z : 592.1 $[M + Na]^+$

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla $C_{34}H_{35}NO_5NaS$ $[M]^{\cdot+}$ 592.2134; oznaczona 592.2141

5.3. Synteza cukrowych pochodnych Lakoamidu

5.3.1. Synteza kwasu (S)-2-acetamido-3-metoksypropanowego (3.35)

5.3.1.1. (S)-1-acetyloaziridyno-2-karboksylan metylu (3.33)¹⁶⁸



W kolbie okrągłodennej umieszczono 1,0 g (2,93 mmol) związku **3.13** rozpuszczonego w 10,0 ml mieszaniny metanolu i chloroformu (1:1), w atmosferze argonu. Następnie roztwór schłodzony do 0°C i dodano kroplami 1,69 ml (21,97 mmol) kwasu trifluorooctowego. Mieszanie

kontynuowano przez 24h w temperaturze 0°C. Następnie rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość rozpuszczono w dichlorometanie (15,0 ml), ponownie schłodzony do 0°C i dodano kroplami 2,0 ml (14,65 mmol) trietyloaminy oraz katalityczną ilość DMAP. Następnie dodano 0,23 ml (3,22 mmol) chlorku acetylu (w dwóch porcjach, w przeciągu 5 min.). Mieszanie kontynuowano przez 1h. W kolejnym kroku warstwę organiczną przemyto wodnym nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu (10,0 ml) oraz solanką (10,0 ml). Połączone warstwy organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przefiltrowano i zagęszczono na wyparce obrotowej. Otrzymany związek oczyszczono na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 1:1. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (0,235 g, wyd. 56%).

R_f = 0,35 (heksan/octan etylu, 2:1)

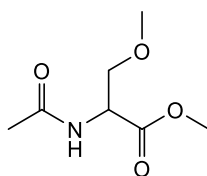
$[\alpha]_D^{20}$ = +82,9 (c 1,2; $CHCl_3$), {Lit.¹⁶⁸: $[\alpha]_D^{25}$ = +84,3 (c 1,2; $CHCl_3$)}

$T.t.$ = 40,2-40,9°C {Lit.¹⁶⁸: $T.t.$ = 39-40°C}

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.17 (s, CH₃CO), 2.52 (dd, 1H, *J*=1.8, 5.5, CHN), 2.59 (dd, 1H, *J*=1.8, 3.1, CHN), 3.18 (dd, 1H, *J*=3.1, 5.5, CHN), 3.82 (s, OCH₃)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶⁸

5.3.1.2. (*S*)-acetamido-3-metoksypropanian metylu (**3.34**)⁶¹



3.34

W kolbie okrągłodennej umieszczono 100,0 mg (0,70 mmol) związku **3.33** rozpuszczonego w 0,86 ml metanolu (0,5-1M), roztwór schłodzony do 0°C. Następnie dodano kroplami 0,096 ml (0,77 mmol) etaratu trifluorku boru. Mieszanie kontynuowano przez 1,5 h w temp. pokojowej. Po tym czasie

do mieszaniny dodano wodny nasycony roztwór wodorowęglanu sodu (5,0 ml) i pozostawiono do mieszania na 15 min. Następnie oddzielono warstwę organiczną, a warstwę wodną ekstrahowano przy użyciu dichlorometanu (10,0 ml) aż do całkowitego wymycia produktu (kontrolując jego obecność za pomocą testów TLC). Połączone warstwy organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przefiltrowano i zagęszczono na wyparce. Otrzymany produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 5:95. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (94,2 mg, wyd. 77%).

R_f = 0,4 (heksan/octan etylu, 5:95)

[α]_D²⁰ = +8,6 (*c* 1.0; MeOH), {Lit.¹⁹²: **[α]_D²³** = +7,8 (*c* 1.0; MeOH)}

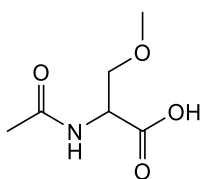
T.t. = 76,9-78,5°C {Lit.¹⁹²**T.t.** = 76-78°C}

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.07 (s, CH₃CO), 3.35 (s, OCH₃), 3.62 (dd, 1H, *J*=4.0, 9.3, CH₂OCH₃), 3.78 (s, OCH₃), 3.82 (dd, 1H, *J*=4.0, 9.3, CH₂OCH₃), 4.76 (dt, 1H, *J*=4.0, 7.8, CHCH₂), 6.75 (d, 1H, *J*=7.8 Hz, NH)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.⁶¹

¹⁹² S. V. Andurkar, J. P. Stables, H. Kohn, Synthesis and anticonvulsant activities of (*R*)-(*O*)-methylserine derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, 9, 3841-3854.

5.3.1.3. Kwas (S)-2-acetamido-3-metoksypropanowy (3.35)⁶¹



3.35

W kolbie okrągłodennej umieszczono 95,0 mg (0,54 mmol) związku **3.34** rozpuszczonego w 5,3 ml tetrahydrofuranu. Następnie dodano 22,6 mg (0,54 mmol) monohydratu wodorotlenku litu rozpuszczonego uprzednio w 2,6 ml wody. Mieszanie kontynuowano przez 2h. Po tym czasie warstwę wodną przemyto eterem dietylowym (5,5 ml). Odseparowaną warstwę wodną zakwaszono do pH = 1 dodając kroplami wodny roztwór kwasu solnego (5 M). Otrzymany roztwór nasycono solą (NaCl) i ekstrahowano octanem etylu (10,0 ml) aż do całkowitego wymycia produktu (jego obecność kontrolowano za pomocą testów TLC). Połączone warstwy organiczne suszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, przefiltrowano i zagęszczono na wyparce obrotowej. Otrzymano bezbarwne ciało stałe, które poddano dalszym przemianom bez oczyszczania (44,7 mg, wyd. 51%).

$R_f = 0,05$ (heksan/octan etylu, 5:95)

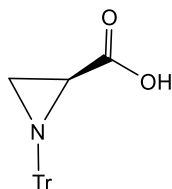
$[\alpha]_D^{20} = -21,5$ (*c* 1,0; MeOH), {Lit.¹⁹² $[\alpha]_D^{23} = -16,9$ (*c* 1,2; MeOH)}

T.t. = 109,4-109,9°C {Lit.⁶¹: T.t. = 108-109°C}

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.86$ (s, CH₃CO), 3.25 (s, OCH₃), 3.49 (dd, 1H, *J*=4.0, 10.0, CH₂OCH₃), 3.63 (dd, 1H, *J*=6.1, 10.0, CH₂OCH₃), 4.35-4.46 (m, CHCH₂), 8.20 (d, 1H, *J*=7.4 Hz, NH), 12.7 (s, CO₂H)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.⁶¹

5.3.2. Synteza kwasu (S)-1-trityloaziridyno-2-karboksyłowego (3.36)¹⁶⁹



3.36

W kolbie okrągłodennej umieszczono 400 mg (1,18 mmol) związku **3.13** rozpuszczonego w 5,0 ml acetonitrylu. Roztwór schłodzony do 0°C, następnie dodano 70,6 mg (1,75 mmol) wodorotlenku sodu rozpuszczonego w 5 ml wody. Mieszanie kontynuowano przez 16 h w temp. 0°C.

Następnie rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość rozpuszczono w wodzie (10,0 ml). Dodano 495 mg (2,36 mmol) 10% roztworu kwasu cytrynowego rozpuszczonego w 10,0 ml octanu etylu. Mieszanie kontynuowano przez 30 minut. W kolejnym kroku warstwę organiczną przemyto wodą i wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu. Roztwór przefiltrowano, a rozpuszczalnik odparowano na wyparce. Otrzymany związek oczyszczono na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 1:2. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (0,24 g, wyd. 62%).

$R_f = 0,10$ (heksan/octan etylu, 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -55,9$ (c 1,25; C_2H_2OH), {Lit.¹⁶⁹: $[\alpha]_D^{20} = -56,3$ (c 1,25; C_2H_2OH)}

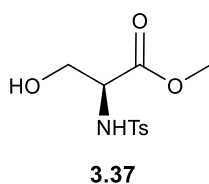
$T.t. = 144,5-145,9^\circ C$ {Lit.¹⁶⁹: $T.t. = 145^\circ C$ }

¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 1.26$ (dd, 1H, $J=6.1, 1.5$, CHN), 1.61 (dd, 1H, $J=6.1, 2.8$, CHN), 2.18 (dd, 1H, $J=2.8, 1.5$, CHN), 7.25-7.30 (m, 3H, C_6H_5), 7.32-7.36 (m, 6H, C_6H_5), 7.41-7.46 (m, 6H, C_6H_5), 12.6 (s, 1H, COOH)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁶⁹

5.3.3. Synteza kwasu (*S*)-*para*-toluenosulfonyloazirydino-2-karboksylowego (3.39)

5.3.3.1. (*S*)-3-hydroksy-2-(*N*-*para*-toluenosulfonyloamino)propanian metylu (3.37)¹⁷⁰



W kolbie okrągłodennej umieszczono 1,50 g (9,68 mmol) estru **3.11** rozpuszczonego w 15,0 ml dichlorometanu. Powstały roztwór schłodzono do 0°C i dodano kroplami 3,0 ml (21,78 mmol) trietyloaminy. Mieszanie kontynuowano przez 30 minut. Następnie dodano małymi porcjami (przez 10 minut) 1,84 g (9,68 mmol) chlorku tosyłu. Po tym czasie mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono do mieszania przez 12 h. Następnie zawartość kolby przefiltrowano przez lejek Büchnera, a przesącz odparowano na wyparce obrotowej, otrzymując bezbarwne ciało stałe. Tak otrzymany związek rozpuszczono w octanie etylu (15,0 ml) i ekstrahowano kolejno: wodnym roztworem wodorowęglanu sodu (10,0 ml, 1M), kwasem cytrynowym (10,0 ml, 10%), wodą (10,0 ml). Połączone warstwy organiczne

wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przefiltrowano, a rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (1,24 g, wyd. 36%).

$R_f = 0,75$ (heksan/octan etylu, 1:1)

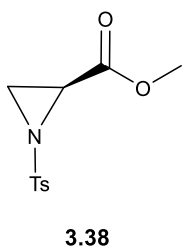
$[\alpha]_D^{20} = +11,8$ (c 1,0; CHCl_3), {Lit.¹⁷⁰: $[\alpha]_D^{20} = +12,2$ (c 0,83; CHCl_3)}

T. t. = 85,4-86,9°C {Lit.¹⁷⁰: **T. t.** = 84-85°C}

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.38$ (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$), 3.40 (s, 3H, OCH_3), 3.45-3.51 (m, 2H, CHN , OH), 3.79-3.83 (m, 1H, CH_2O), 5.02 (d, 1H, $J=5.9$, CH_2O), 7.36 (d, 2H, $J=8.1$, C_6H_4), 7.65 (d, 2H, $J=8.2$, C_6H_4), 8.11 (d, 1H, $J=8.7$, NH).

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁷⁰

5.3.3.2. (S)-1-*para*-toluenosulfonyloaziridyno-2-karboksylan metylu (**3.38**)^{155,171}



W kolbie Schlenka umieszczono 1,24 g (4,55 mmol) związku **3.37** rozpuszczonego w 7,0 ml suchego THF. Powstały roztwór schłodzony do 0°C i dodano 1,31 g (5,0 mmol) trifenylofosfiny oraz 0,79 ml (5,00 mmol) DEAD. Reakcję prowadzono w atmosferze argonu. Powstałą

mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i kontynuowano mieszanie przez 15 h. Otrzymany roztwór zagęszczono na wyparce obrotowej, a pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelą krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu, 2:1. Otrzymano bezbarwny olej (0,96 g, wyd. 82%).

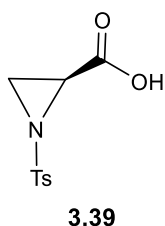
$R_f = 0,55$ (heksan/octan etylu, 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -53,5$ (c 1,0; CHCl_3), {Lit.¹⁷¹: $[\alpha]_D^{20} = -55,2$ (c 1,17; CHCl_3)}

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.48$ (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$), 2.59 (d, 1H, $J=4.1$, CH_2N), 2.78 (d, 1H, $J=7.1$, CH_2N), 3.37 (dd, 1H, $J=7.1$, 4.1, CHN), 3.76 (s, 3H, OCH_3), 7.38 (d, 2H, $J=8.0$, C_6H_4), 7.84 (d, 2H, $J=8.2$, C_6H_4)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁵⁵

5.3.3.3. Kwas (*S*)-1-*para*-toluenosulfonyloazirydino-2-karboksylowy (**3.39**)¹⁷⁰



W kolbie okrągłodennej umieszczono 0,91 g (3,57 mmol) estru **3.38** rozpuszczonego w 4,00 ml 1,4-dioksanu. Tak powstały roztwór schłodzony do 0°C, po czym dodano kroplami 0,16 g (3,92 mmol) monohydratu wodorotlenku litu uprzednio rozpuszczonego w 1,00 ml wody. Po upływie 15 minut rozpuszczalnik usunięto na wyparce obrotowej, a pozostałą warstwę wodną ekstrahowano za pomocą dichlorometanu (2x10,0 ml). Następnie fazę wodną zneutralizowano 10% roztworem kwasu cytrynowego, po czym przeprowadzono ponowną ekstrakcję dichlorometanem (3x10,0 ml). Połączone fazy organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przefiltrowano, a rozpuszczalnik odparowano na wyparce obrotowej. Otrzymano bezbarwny olej, który poddano dalszym przemianom bez oczyszczania (42,0 mg, wyd. 49%).

$R_f = 0,09$ (heksan/octan etylu, 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -51,9$ (c 1,0; CHCl_3), {Lit.¹⁹³: $[\alpha]_D^{27} = -52,3$ (c 1,0; CHCl_3)}

¹H-NMR (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.49$ (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$), 2.59 (d, 1H, $J=4.0$, CHN), 2.83 (d, 1H, $J=7.1$, CH_2N), 3.34 (dd, 1H, $J=7.1, 4.0$, CHN), 7.38 (d, 2H, $J=8.4$, C_6H_4), 7.82 (d, 2H, $J=8.3$, C_6H_4), 10.32 (bs, 1H, CO_2H)

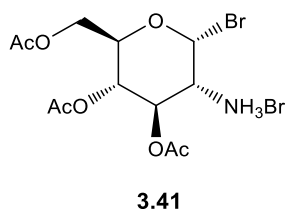
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ ($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_3$), 32.1 (CH_2N), 35.4 (CHN), 128.3, 130.1 (C_6H_4), 133.7, 145.7 (C_6H_4), 171.5 (CO_2H)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁷⁰

¹⁹³ N. J. Church, D. W. Young, Synthesis of the suicide substrate D-propargylglycine stereospecifically labelled with deuterium and investigation of its oxidation by D-amino acid oxidase, *J. Chem. Soc.*, **1998**, 9, 1475-1482.

5.3.4. Synteza 3,4,6-tri-*O*-acetylo-2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozydu metylu (3.41)

5.3.4.1. Bromowodorek 3,4,6-tri-*O*-acetylo-1-bromo- α -D-glukopiranozy (3.41)¹⁷²



Do 1 g (4,64 mmol) chlorowodoru glukozy (3.40) znajdującego się w kolbie okrągłodennej, umieszczonej w łaźni wodno-lodowej, dodano po kropli 4,0 ml (0,054 mmol) bromku acetylu. Mieszaninę ogrzano do temperatury pokojowej i pozostawiono do mieszania przez 3 dni.

Po upływie tego czasu zawartość kolby umieszczono na pompie pod zmniejszonym ciśnieniem (3h) w celu pozbycia się pozostałości bromku acetylu. Pozostałość rozpuszczono w 20,0 ml dichlorometanu. Wytrącony osad usunięto przez filtrację, a do przesączu dodano eter dietylowy (20,0 ml), co doprowadziło do wytrącenia osadu. Otrzymany osad odsączono, przemyto eterem dietylowym i suszono na pompie próżniowej. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (1,90 g, wyd. 91%).

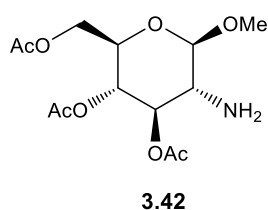
$[\alpha]_D^{20} = +132,7$ (c 1,0; C₃H₆O), {Lit.¹⁷²: $[\alpha]_D^{22} = +130$ (c 1,0; C₃H₆O)}

T.t. = 147,3-149,2 °C {Lit.¹⁷²: **T.t.** = 143-148 °C}

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 2,09$ (s, 3H, CH₃), 2,12 (s, 3H, CH₃), 2,25 (s, 3H, CH₃), 3,92 (dd, 1H, *J*=10,2; 3,6, *H*-2), 4,16 (d, 1H, *J*=10,8, *H*-6), 4,29-4,36 (m, 2H, *H*-5, *H*-6), 5,23 (dd, *J*=9,8, 9,6, *H*-4), 5,52 (dd, 1H, *J*=10,2, 9,8, *H*-3), 7,09 (d, 1H, *J*=3,6, *H*-1), 8,72 (s, 3H, NH₃)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁷²

5.3.4.2. 3,4,6-Tri-*O*-acetylo-2-amino-2-deoksy- β -D-glukopiranozyd metylu (3.42)¹⁷²



W kolbie okrągłodennej umieszczono 1,69 g (3,78 mmol) związku 3.41 rozpuszczonego w 36,0 ml metanolu. Następnie dodano 0,36 ml (4,47 mmol) pirydyny. Po upływie 1h do otrzymanej mieszaniny dodano 6,8 ml toluenu, po czym całość zagęszczono na wyparce obrotowej. Pozostałość rozpuszczono w 34,0 ml chloroformu i przemyto kolejno: 5% roztworem węglańu sodu (2x10,0 ml) oraz wodą (1x10,0 ml). Fazę organiczną wysuszono

nad bezwodnym siarczanem(VI) sodu, po czym rozpuszczalnik odparowano. Otrzymano bezbarwne ciało stałe, które poddano dalszym przemianom bez oczyszczania (0,98 g, wyd. 82%).

$[\alpha]_D^{20} = +14,2$ (c 1,0; MeOH), {Lit.¹⁹⁴: $[\alpha]_D^{27} = +15,0$ (c 1,0; MeOH)}

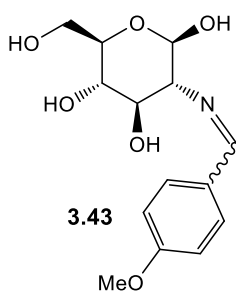
T.t. = 151,7-152,9 °C {Lit.¹⁹⁴: **T.t.** = 151-152 °C}

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): $\delta = 1,51$ (s, 2H, NH₂), 2,05 (s, 3H, CH₃), 2,10 (s, 3H, CH₃), 2,11 (s, 3H, CH₃), 2,94 (dd, 1H, $J=9.8, 8.0$, H-2), 3,59 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (ddd, 1H, $J=9.5, 4.6, 2.3$, H-5), 4,15 (dd, 1H, $J=12.3, 2.3$, H-6), 4,20 (d, 1H, $J=8.0$, H-1), 4,33 (dd, 1H, $J=12.3, 4.6$, H-6), 4,98-5,07 (m, 2H, H-3, H-4)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁹⁴

5.3.5. Synteza 2-amino-2-deoksy-1,3,4,6-tetra-O-benzylo- β -D-glukopiranozy (3.45)

5.3.5.1. 2-Deoksy-2-[[4-metoksyfenylo]metyleno]amino}- β -D-glukopiranoza (3.43)¹⁷³



W kolbie okrągłodennej umieszczono 3,50 g (16,2 mmol) chlorowodoru glukozaminy (3.40) rozpuszczonego w 17,5 ml 1M wodnego roztworu wodorotlenku sodu. Otrzymany roztwór schłodzony do 0°C. Następnie dodano 2,00 ml (16,2 mmol) *para*-metosybenzaldehydu. Mieszanie kontynuowano w temp. 0°C przez 12 h. Po tym czasie wytrącony osad odfiltrowano i przemyto zimną wodą (15,0 ml) oraz mieszaniną EtOH-Et₂O (1:1) (15,0 ml). Otrzymano bezbarwne ciało stałe, które poddano dalszym przemianom bez oczyszczania (4,53 g, wyd. 94%).

$[\alpha]_D^{20} = +28,0$ (c 1,0; DMSO), {Lit.¹⁷³ $[\alpha]_D^{20} = +29,0$ (c 1,0; DMSO)}

T.t. = 172,4-173,9 °C {Lit.¹⁷³: **T.t.** = 174 °C}

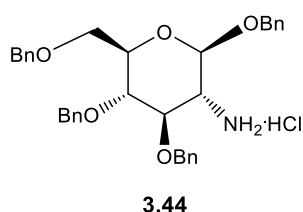
¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 2.79$ (t, 1H, $J=8.9$, CH), 3.10-3.18 (m, 1H, CH), 3.20-3.27 (m, 1H, CH), 3.40-3.53 (m, 2H, CH₂), 3.70-3.75 (m, 1H, CH), 3.80 (s, 3H, OCH₃),

¹⁹⁴ T. Yamasaki, Y. Kubota, T. Tsuchiya, S. Umezawa, Syntheses of 2-Amino-2,3-dideoxy-L- and -D-Ribohexose by Utilizing an O→N Acetyl Migration, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, 49, 3190-3192.

4.54 (t, 1H, $J=5.9$, OH), 4.70 (d, 1H, $J=7.2$, OH), 4.80 (d, 1H, $J=5.7$, OH), 4.90 (d, 1H, $J=5.2$, OH), 6.52 (d, 1H, $J=6.5$, CH), 6.97 (d, 2H, $J=8.8$, C_6H_4), 7.68 (d, 2H, $J=8.8$, C_6H_4), 8.12 (s, 1H, CH)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁷³

5.3.5.2. Chlorowodorek 2-amino-2-deoksy-1,3,4,6-tetra-*O*-benzylo- β -D-glukopiranozy (3.44)¹⁷⁴



W kolbie okrągłodennej umieszczono 4,50 g (15,2 mmol) związku **3.43**, rozpuszczonego w 50,0 ml DMF. Otrzymany roztwór schłodzony do 0°C. Następnie dodano porcjami 5,23 g (0,13 mol) wodoru sodu oraz 9,55 ml (80,5 mmol) bromku benzylnego. Zawartość kolby ogrzano do temperatury pokojowej i mieszano przez 12 h kontrolując postęp reakcji za pomocą testów TLC, po czym dodano 150 ml wody i rozpoczęto ekstrakcję przy użyciu chlorku metylenu (3x40,0 ml). Połączone frakcje organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przefiltrowano i odparowano na wyparce obrotowej. Otrzymano żółty olej, który następnie rozpuszczono w acetonie (80,0 ml) i potraktowano 7,5 ml 5M kwasu solnego. Całość ogrzewano do wrzenia przez 1 h pod chłodnicą zwrotną. Po tym czasie wytrącony osad odfiltrowano i przemyto acetonem. Otrzymano białe ciało stałe (7,15 g, wyd. 82%).

$R_f = 0,25$ (heksan/octan etylu, 7:3)

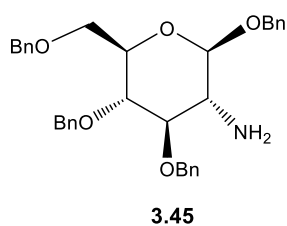
$[\alpha]_D^{20} = -46,0$ (c 0,5; $CHCl_3$)

$T.t. = 143,0-144,8$ °C {Lit.¹⁷⁴: $T.t. = 144-146$ °C}

¹H-NMR (600 MHz, DMSO- d_6): $\delta = 3.05$ (dd, 1H $J=9.8, 8.8$, $H-2$), 3.55-3.74 (m, 4H, 2H-6, $H-5$, $H-3$), 3.84 (dd, 1H, $J=9.9, 8.6$, $H-4$), 4.48-4.60 (m, 3H, $CH_2C_6H_5$), 4.62-4.71 (m, 2H, $CH_2C_6H_5$), 4.79-4.85 (m, 3H, $CH_2C_6H_5$), 4.81 (d, 1H, $J=9.8$, $H-1$), 7.15 (dd, 2H, $J=6.6, 3.0$, C_6H_5), 7.25-7.50 (m, 18H, C_6H_5), 8.42 (s, 3H, NH_3)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁷⁴

5.3.5.3. 2-Amino-2-deoksy-1,3,4,6-tetra-*O*-benzylo- β -D-glukopiranoza (**3.45**)¹⁹⁵



W kolbie okrągłodennej umieszczono 0,43 g (0,70 mmol) związku **3.44** rozpuszczonego w 7,30 ml dichlorometanu. Tak przygotowany roztwór potraktowano nadmiarem 1M wodnego roztworu węglanu sodu (30,0 ml). Całość mieszało przez 1 h do uzyskania klarownego roztworu, następnie ekstrahowano dichlorometanem (3x20,0 ml). Połączone warstwy organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przefiltrowano i odparowano na wyparce obrotowej. Otrzymano czysty produkt, który poddano dalszym przemianom bez oczyszczania. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (0,36 g, wyd. 80%).

$R_f = 0,15$ (heksan/octan etylu, 7:3)

$[\alpha]_D^{20} = -9,3$ (c 1,0; DMSO), {Lit.¹⁹⁶ $[\alpha]_D^{20} = -8,9$ (c 0,8; CHCl₃)}

$T.t. = 55,4-57,7$ °C

¹H-NMR (600 MHz, DMSO-d₆): $\delta = 1.58$ (s, 2H, NH₂), 2.68 (dd, 1H, $J=9.5, 8.1$, H-2), 3.40-3.76 (m, 5H, H-3, H-4, H-5, 2H-6), 4.32 (d, 1H, $J=7.9$, H-1), 4.51-4.63 (m, 4H, 2CH₂C₆H₅), 4.70-4.85 (m, 4H, 2CH₂C₆H₅), 7.21 (d, 2H, $J=6.7$, C₆H₅), 7.26-7.42 (m, 18H, C₆H₅)

Dane spektralne zgodne z danymi literaturowymi.¹⁹⁶

5.3.6. Reakcje kondensacji aminocukrów z kwasami i estrami

5.3.6.1. Próby reakcji kondensacji aminocukrów **3.42** i **3.45** z kwasem **3.35**

Procedura A:⁶¹ W kolbie Schlenka umieszczono 20,0 mg (0,124 mmol) kwasu **3.35** rozpuszczonego w 1,2 ml (~0,1 M) tetrahydrofuranu. Następnie dodano 1,15 mmol aminocukru **3.42/3.45** w temperaturze pokojowej. Mieszanie kontynuowano przez 5-10 min., aż do wytrącenia soli. Następnie dodano 41,0 mg (0,149 mmol) DMTMM w jednej porcji. Tak przygotowany roztwór pozostawiono do mieszania na 3h. Po tym czasie powstały osad odfiltrowano, przemyto tetrahydrofuranem (5,0 ml), a przesącz zagęszczono na wyparce

¹⁹⁵ N. N. Biswas, T. T. Yu, Ö. Kimyon, S. Nizalapur, C. R. Gardner, M. Manefield, N. Kumar, Synthesis of antimicrobial glucosamides as bacterial quorum sensing mechanism inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, 25, 1183-1194.

¹⁹⁶ J. Agarwal, R. K. Peddinti, Glucosamine-Based Primary Amines as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 3502-3505.

obrotowej. Pozostałość oczyszczano na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 6:4. Wśród licznych wydzielonych związków, których nie udało się zidentyfikować, nie było oczekiwanych produktów jak również substratów użytych do reakcji

Procedura B:⁶⁴ W kolbie Schlenka umieszczono 50,0 mg kwasu **3.35** (0,23 mmola) rozpuszczonego w suchym THF (1,0 ml) w atmosferze argonu. Tak przygotowany roztwór schłodzono do -78°C , następnie dodano 0,03 ml *N*-metylomorfoliny (0,27 mmola). Po upływie 5 minut dodano 0,04 ml chloromrówczanu izobutyli (0,27 mmol) i mieszano przez kolejnych 5 minut. Następnie dodano 0,274 mmol aminocukru **3.42/3.45**. Mieszaninę pozostawiono do ogrzania do temperatury pokojowej i mieszano przez 1 h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną przesączono przez warstwę celitu i przemyto octanem etylu (5,0 ml). Przesącz zagęszczono na wyparce obrotowej. Otrzymaną pozostałość oczyszczono za pomocą flash chromatografii stosując jako wypełnienie żel krzemionkowy, a jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 6:4. Wśród wydzielonych związków, których nie udało się zidentyfikować, nie było oczekiwanych produktów. Odzyskano niewielkie ilości aminocukrów użytych do reakcji.

Procedura C:¹⁷⁸ W kolbie Schlenka umieszczono 0,22 mmol aminocukru **3.42/3.45**, 0,25 mmol kwasu **3.35**, 0,23 mmol EDC·HCl, 0,23 mmol HOBT·x H₂O. Następnie dodano 3,5 ml suchego dichlorometanu oraz 7,0 ml suchego THF. Reakcję prowadzono w atmosferze argonu przez 24 h, kontrolując postęp reakcji za pomocą testów TLC. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość rozpuszczono w 15,0 ml chlorku metylenu i ekstrahowano 4,0 ml 5% roztworu wodorotlenku sodu oraz 4,0 ml 0,5M kwasu solnego. Połączone warstwy organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, a po odparowaniu rozpuszczalnika pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym, stosując jako element mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu, 6:4/7:3. Wyizolowano i zidentyfikowano jedynie niewielkie ilości nieprzereagowanych aminocukrów.

5.3.6.2. Próby reakcji kondensacji aminocukrów 3.42 i 3.45 z azirydynokarboksy- lanem metylu 3.13

Procedura A:⁶⁰ W kolbie Schlenka umieszczono 1,5 mmol związku 3.42/3.45 rozpuszczonego w bezwodnym dichlorometanie (5,0 ml), po czym całość schłodzono do -10°C. Następnie dodano kroplami 0,14 ml (1,5 mmol) trimetyloglinu w atmosferze argonu. Mieszanie kontynuowano przez 1h w temperaturze pokojowej. Następnie roztwór ponownie schłodzono do -10°C i dodano kroplami 170,0 mg (0,50 mmol) związku 3.13 rozpuszczonego uprzednio w 2,5 ml dichlorometanu. Po 96 h mieszania w temperaturze pokojowej otrzymany roztwór schłodzono do 0°C i dodano wodny nasycony roztwór wodorowęglanu sodu (10,0 ml), po czym prowadzono ekstrakcję eterem dietylowym (3x10,0 ml). Połączone warstwy organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, przefiltrowano i zagęszczono na wyparce obrotowej. Pozostałość oczyszczano na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 8:2. Wśród licznych wydzielonych związków, których nie udało się zidentyfikować, nie było oczekiwanych produktów jak również substratów użytych do reakcji.

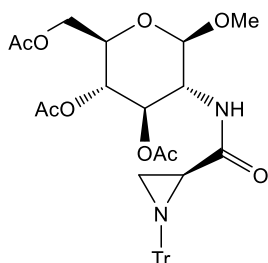
Procedura B:¹⁷⁹ W kolbie Schlenka, w atmosferze argonu, umieszczono 85,0 mg (0,25 mmol) związku 3.13, 0,25 mmol 3.42/3.45 oraz 15,9 mg (0,075 mmol) fosforanu(III) potasu. Następnie dodano 0,3 ml alkoholu izopropylowego (0,5 - 2M). Roztwór ogrzano do 60°C i pozostawiono do mieszania na 24h. Po tym czasie mieszaninę przesączono przez warstwę celitu. Przesącz zagęszczono na wyparce obrotowej, a pozostałość oczyszczano na kolumnie chromatograficznej stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 8:2. Z mieszaniny reagentów wyizolowano jedynie ester 3.13, natomiast aminocukry 3.42 i 3.45 uległy w tych warunkach rozkładowi.

5.3.6.3. Reakcje kondensacji aminocukrów 3.42 i 3.45 z kwasami azirydino-2- karboksylowymi 3.36 i 3.39 - procedura ogólna¹⁷⁸

W kolbie Schlenka umieszczono 0,22 mmol aminocukru 3.42/3.45, 0,25 mmol kwasu 3.36/3.39, 0,23 mmol EDC·HCl, 0,23 mmol HOBT·xH₂O. Następnie dodano 3,5 ml suchego dichlorometanu oraz 7,0 ml suchego THF. Reakcję prowadzono w atmosferze argonu przez 24 h, kontrolując jej przebieg za pomocą testów TLC. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość rozpuszczono w 15,0 ml chlorku metylenu i ekstrahowano 4,0 ml 5% roztworu wodorotlenku sodu oraz 4,0 ml 0,5M kwasu solnego. Połączone warstwy organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem(VI) magnezu, a po odparowaniu rozpuszczalnika

oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym, stosując jako element mieszaninę rozpuszczalników heksan/octan etylu 2:1/7:3/1:1.

5.3.6.3.1. 3,4,6-Tri-*O*-acetylo-2-deoksy-[(*S*)-1-trityloaziridyno-2-karboksyamido]- β -D-glukopiranozyd metylu (3.48)



3.48

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (66,0 mg, wyd. 66%).

$R_f = 0,44$ (heksan/octan etylu, 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -43,6$ (c 0,3; CHCl_3)

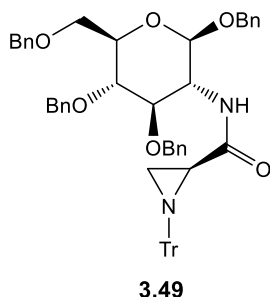
$T.t. = 154,2-155,6$ °C

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, DMSO-d_6): $\delta = 1.27-1.29$ (m, 1H, CHN), 1.50 (d, 1H, $J=6.8$, CHN), 1.83 (d, 1H, $J=2.5$, CHN), 2.04 (s, 3H, CH_3), 2.05 (s, 3H, CH_3), 2.12 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 3.69-3.77 (m, 1H, $H-2$), 3.83 (ddd, 1H, $J=10.4, 4.7, 2.4$, $H-5$), 4.20 (dd, 1H, $J=12.2, 2.4$, $H-6$), 4.34 (dd, 1H, $J=12.2, 4.7$, $H-6$), 4.91 (d, 1H, $J=8.2$, $H-1$), 5.12 (t, 1H, $J = 9.5$, $H-4$), 5.63 (dd, 1H, $J=10.4, 9.2$, $H-3$), 6.90 (d, 1H, $J=8.4$, NH), 7.24-7.34 (m, 9H, C_6H_5), 7.37-7.43 (m, 6H, C_6H_5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, DMSO): $\delta = 20.7$ (CH_3), 20.8 (CH_3), 20.9 (CH_3), 30.2 (CH_2N), 34.1 (CHN), 55.1 (C-2), 57.1 (OCH_3), 62.2 (C-6), 69.1 (C-4), 71.6 (C-3), 71.8 (C-5), 101.0 (C-1), 127.3, 127.8, 129.3, 143.2 (C_6H_5), 169.7, 170.2, 170.8, 171.5 (CO)

$\text{MS-ESI} : 653,5$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$

5.3.6.3.2. 1,3,4,6-Tetra-*O*-benzylo-2-deoksy-2-[(*S*)-1-trityloaziridyno-2-karboksy-amido]- β -D-glukopiranoza (3.49)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (76,2 mg, wyd. 41%).

R_f = 0,53 (heksan/octan etylu, 2:1)

[α]_D²⁰ = -46,2 (c 0,4, CHCl₃)

T.t. = 78,6-79,8 °C

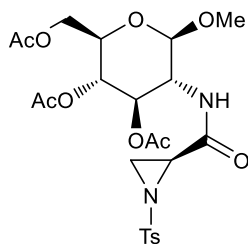
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.38 (d, 1H, *J*=6.8, CHN), 1.77 (d, 1H, *J*=2.5, CHN), 1.95 (dd, 1H, *J*=6.8, 2.5, CHN), 3.62-3.80 (m, 5H, *H*-2, *H*-4, *H*-5, 2*H*-6), 4.15 (dd, 1H, *J*=8.9, 7.7, *H*-3), 4.55 (d, 1H, *J*=11.9, CH₂C₆H₅), 4.57 (d, 1H, *J*=11.1, CH₂C₆H₅), 4.62 (d, 1H, *J*=12.2, CH₂C₆H₅), 4.63 (d, 1H, *J*=11.3, CH₂C₆H₅), 4.66 (d, 1H, *J*=11.9, CH₂C₆H₅), 4.76 (d, 1H, *J*=11.1, CH₂C₆H₅), 4.79 (d, 1H, *J*=11.3, CH₂C₆H₅), 4.93 (d, 1H, *J*=11.9, CH₂C₆H₅), 5.01 (d, 1H, *J*=7.7, *H*-1), 7.04 (d, 1H, *J*=8.0, NH), 7.14-7.19 (m, 11H, C₆H₅), 7.23-7.36 (m, 24H, C₆H₅)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 29.8 (CH₂N), 34.7 (CHN), 56.6 (C-2), 69.2 (C-6), 70.7 (CH₂C₆H₅), 73.6 (CH₂C₆H₅), 74.6 (CH₂C₆H₅), 74.6 (C(C₆H₅)₃), 75.0 (C-5), 78.3 (C-4), 81.0 (C-3), 98.9 (C-1), 127.2, 127.5, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 129.4, 137.7, 138.2, 138.4, 138.5, 143.3 (C₆H₅), 171.1 (CO)

MS-ESI : 873,7 [M+Na]⁺

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₅₆H₅₄N₂O₆Na [M]⁺ 873,3880; oznaczona 873,3876

5.3.6.3.3. 3,4,6-Tri-*O*-acetylo-2-deoksy-[(*S*)-1-*para*-tosyloaziridyno-2-karboksy-amido]- β -D-glukopiranozyd metylu (3.50)



3.50

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (90,8 mg, wyd. 76%).

$R_f = 0,35$ (heksan/octan etylu, 1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -49,8$ (0,3 c; CHCl_3)

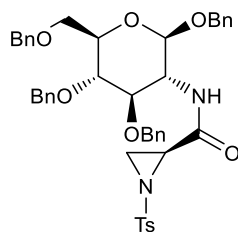
$T.t. = 186,0-186,6$ °C

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 1.92$ (s, 3H, CH_3), 2.01 (s, 3H, CH_3), 2.07 (s, 3H, CH_3), 2.31 (d, 1H, $J=4.1$, CHN), 2.47 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.82 (d, 1H, $J=7.7$, CHN), 3.22 (dd, 1H, $J=7.7$, 4.1, CHN), 3.41 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (ddd, 1H, $J=9.9$, 4.7, 2.5, $H-5$), 3.71-3.76 (m, 1H, $H-2$), 4.13 (dd, 1H, $J=12.3$, 2.5, $H-6$), 4.24 (dd, 1H, $J=12.3$, 4.7, $H-6$), 4.49 (d, 1H, $J=8.2$, $H-1$), 5.03 (dd, 1H, $J=9.9$, 9.4, $H-4$), 5.20 (dd, 1H, $J=10.7$, 9.4, $H-3$), 6.23 (d, 1H, $J=8.9$, NH), 7.39 (d, 2H, $J=8.0$, C_6H_4), 7.85 (d, 2H, $J=8.3$, C_6H_4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 20.5$ (CH_3), 20.7 (CH_3), 20.8 (CH_3), 21.8 ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 33.6 (CHN), 37.9 (CHN), 54.5 ($C-2$), 57.0 (OCH_3), 62.1 ($C-6$), 68.7 ($C-4$), 71.6 ($C-3$), 72.0 ($C-5$), 101.5 ($C-1$), 128.4, 130.2, 133.7, 145.6 (C_6H_4), 166.4, 169.5, 170.6, 170.7 (CO)

Analiza elementarna: $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_{11}\text{S}$ (542.56 g/mol) teoretyczna: C% 50.92, H% 5.57, N% 5.16, S% 5.91; oznaczona: C% 51.11, H% 5.46, N% 5.04, S% 6.24.

5.3.6.3.4. 1,3,4,6-Tetra-*O*-benzylo-2-deoksy-2-[(*S*)-1-tosyloazirydino-2-karboksy - amido]- β -D-glukopiranoza (3.51)



3.51

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (104,7 mg, wyd. 62%).

$R_f = 0,7$ (heksan/octan etylu, 7:3)

$[\alpha]_D^{20} = -55,6$ (0,2 c; CHCl_3)

$T.t. = 153,9-154,7$ °C

$^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.07$ (d, 1H, $J=4.2$, CHN), 2.24 (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 2.68 (d, 1H, $J=7.6$, CHN), 3.17 (dd, 1H, $J=7.6, 4.2$, CHN), 3.49 (ddd, 1H, $J=9.3, 4.5, 2.3$, H-5), 3.59 (dd, 1H, $J=9.1, 7.9$, H-3), 3.68-3.77 (m, 4H, H-2, H-4, 2H-6), 4.33 (d, 1H, $J=11.0$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.49-4.55 (m, 4H, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.57 (d, 1H, $J=7.6$, H-1), 4.60 (d, 1H, $J=12.1$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.69 (d, 1H, $J=11.0$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 4.82 (d, 1H, $J=12.1$, $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 6.18 (d, 1H, $J=8.3$, NH), 7.10-7.18 (m, 6H, $\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5$), 7.21-7.36 (m, 16H, C_6H_5), 7.72 (d, 2H, $J=8.2$, C_6H_4)

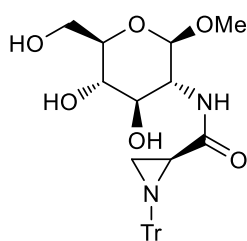
$^{13}\text{C NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.6$ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 33.1 (CHN), 38.5 (CHN), 56.1 (C-2), 69.1 (C-6), 70.6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 73.6 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 74.8 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 75.1 ($\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$), 75.2 (C-5), 78.3 (C-3), 81.8 (C-4), 99.1 (C-1), 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.4, 128.5, 128.6, 128.6, 130.1, 133.6, 137.4, 138.1, 138.2, 138.3, 145.7 ($\text{C}_6\text{H}_4, \text{C}_6\text{H}_5$), 165.9 (CO)

Analiza elementarna: $\text{C}_{44}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{S}$ (762.92 g/mol) teoretyczna: C% 69.27, H% 6.08, N% 3.67, S% 4.20; oznaczona: C% 69.27, H% 6.27, N% 3.40, S% 4.27.

5.3.6.4. Odbezpieczenie grup hydroksylowych w amidach 3.48 i 3.50 - procedura ogólna¹⁸¹

W kolbie okrągłodennej umieszczono 0,12 mmol amidu **3.48/3.50**, rozpuszczonego w 3,0 ml metanolu. Całość schłodzono do 0°C, a następnie dodano katalityczną ilość matanolanu sodu. Postęp reakcji kontrolowano za pomocą testów TLC. Po upływie 45 min. mieszaninę przesączono przez lejek Schotta wypełniony warstwą żywicy jonowymiennej (Amberlite® IR120) oraz celitu. Otrzymano czysty produkt, który poddano dalszym przemianom bez oczyszczania.

5.3.6.4.1. 2-Deoksy-2-[(S)-1-trityloazirydino-2-karboksyamido]-β-D-glukopiranozyd metylu (**3.52**)



3.52

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (57,0 mg, wyd. ilościowa).

$R_f = 0,53$ (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:1:1)

$[\alpha]_D^{20} = -54,8$ (c 0,4; CHCl_3)

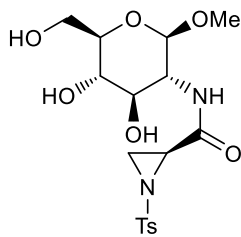
$T.t. = 134,1-135,6$ °C

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CD_3OD): $\delta = 1.38$ (d, 1H, $J=6.5$, CHN), 1.89 (dd, 1H, $J=6.5, 1.7$, CHN), 2.13 (d, 1H, $J=1.7$, CHN), 3.31-3.36 (m, 2H, H-3, H-5), 3.50 (s, 3H, OCH_3), 3.58 (dd, 1H, $J=10.3, 8.5$, H-4), 3.70 (dd, 1H, $J=11.9, 5.7$, H-6), 3.73 (dd, 1H, $J=10.4, 8.3$, H-2), 3.89 (dd, 1H, $J=11.9, 2.1$, H-6), 4.43 (d, 1H, $J=8.3$, H-1), 7.22-7.26 (m, 3H, C_6H_5), 7.28-7.33 (m, 6H, C_6H_5), 7.48-7.54 (m, 6H, C_6H_5)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CD_3OD): $\delta = 28.3$ (CH_2N), 33.2 (CHN), 55.6 (OCH_3), 55.7 (C-2), 61.4 (C-6), 71.1 (C-3), 74.2 (C-4), 74.6 ($\text{C}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$), 76.6 (C-5), 102.1 (C-1), 126.7, 127.3, 129.3, 142.3, 143.7 (C_6H_5), 170.4 (CO)

TOF MS ES^+ teoretyczna dla $\text{C}_{29}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_6\text{Na}$ $[\text{M}]^+ \cdot 527,2158$; oznaczona 527,2158

5.3.6.4.2. 2-Deoksy-2-[(S)-1-tosyloazirydino-2-karboksyamido]-β-D-glukopiranozyd metylu (3.53)



3.53

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe (48 mg, wyd. ilościowa)

$R_f = 0,4$ (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:2:1,5)

$[\alpha]_D^{20} = -41,8$ (0,3 c; CH₃OH)

T.t. = 152,8-153,4 °C

¹H NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 2.46 (s, 3H, *J*=5.3, C₆H₄CH₃), 2.50 (d, 1H, *J*=4.1, CHN), 2.73 (d, 1H, *J*=7.3, CHN), 3.24-3.29 (m, 3H, CHN, *H*-3, *H*-5), 3.45 (dd, 1H, *J*=10.3, 8.3, *H*-4), 3.61 (dd, 1H, *J*=10.4, 8.4, *H*-2), 3.68 (dd, 1H, *J*=11.9, 5.6, *H*-6), 3.86 (dd, 1H, *J*=11.9, 2.2, *H*-6), 4.29 (d, 1H, *J*=8.5, *H*-1), 7.45 (d, 2H, *J*=8.2, C₆H₄), 7.86 (d, 2H, *J*=8.2, C₆H₄)

¹³C NMR (150 MHz, CD₃OD): δ = 21.6 (C₆H₄CH₃), 32.8 (CH₂N), 38.6 (CHN), 57.1 (OCH₃), 57.4 (C-2), 62.8 (C-6), 72.2 (C-3), 75.7 (C-4), 78.0 (C-5), 103.4 (C-1), 129.3, 131.0, 135.6, 146.8 (C₆H₄), 168.5 (CO)

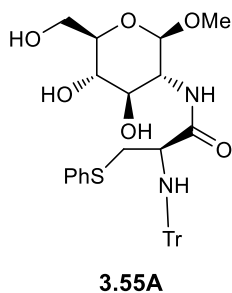
TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₁₇H₂₄N₂O₈SNa [M]⁺ 439,1158; oznaczona 439,1158

5.3.7. Reakcje otwarcia pierścienia azirydynowego

5.3.7.1. Otwarcie pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili siarkowych - procedura ogólna¹⁰⁷

W kolbie Schlenka umieszczono 0,11 mmol amidu **3.48-3.53** rozpuszczonego w 2,5 ml dichlorometanu. Następnie dodano 0,33 mmol tiofenolu/2-naftalenotiolu. Całość mieszano w temperaturze pokojowej 2-48 h, kontrolując postęp reakcji za pomocą testów TLC. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym, stosując jako eluent mieszaninę rozpuszczalników octan etylu/dichlorometan/metanol, bądź heksan/octan etylu.

5.3.7.1.1. 2-Deoksy-2-[3-(fenylotio)-(2*R*)-(trityloamino)propanoamido]-β-D-glukopiranozyd metylu (3.55A)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano nieseparowalną mieszaninę regioizomerów **3.55A** : **3.55B** = 4:1 w postaci bezbarwnego ciała stałego.

T [° C]	Czas [h]	3.55A : 3.55B	Wyd. [%]
rt	1	-	0
rt	2	4:1	80
rt	24	4:1	82

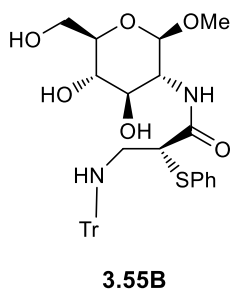
$R_f = 0,7$ (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:0,5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): $\delta = 1.79$ (dd, 1H, $J=18.9, 8.9$, SCH₂), 3.03 (dd, 1H, $J=18.9, 4.8$, SCH₂), 3.30-3.41 (m, 2H, H-3, H-5), 3.54 (s, 3H, OCH₃), 3.58 (dd, 1H, $J=8.9, 4.8$, CHN), 3.66-3.73 (m, 2H, H-2, H-4), 3.75 (dd, 1H, $J=18.2, 7.7$, H-6), 3.96 (dd, 1H, $J=18.2, 2.3$, H-6), 4.52 (d, 1H, $J=11.8$, H-1), 7.01-7.10 (m, 2H, C₆H₅), 7.14-7.30 (m, 10H, C₆H₅), 7.44-7.54 (m, 8H, C₆H₅), 8.41 (d, 1H, $J=11.1$, NH)

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): $\delta = 39.0$ (SCH₂), 57.3 (OCH₃), 57.6 (CHN), 57.9 (C-2), 62.7 (C-6), 72.3 (C-3), 73.1 (C(C₆H₅)₃), 75.6 (C-4), 77.8 (C-5), 103.5 (C-1), 125.8, 127.6, 128.7, 129.1, 131.7, 134.0, 146.9, 147.1 (C₆H₅), 175.8 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₃₅H₃₈N₂O₆SNa [M]⁺ 637,2348; oznaczona 637,2350

5.3.7.1.2. 2-Deoksy-2-[(2*S*)-(fenylotio)-3-(trityloamino)propanoamido]-β-D-glukopiranozyd metylu (3.55B)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano nieseparowalną mieszaninę regioizomerów **3.55A** : **3.55B** = 4:1 w postaci bezbarwnego ciała stałego.

T [° C]	Czas [h]	3.55A : 3.55B	Wyd. [%]
rt	1	-	0
rt	2	4:1	80
rt	24	4:1	82

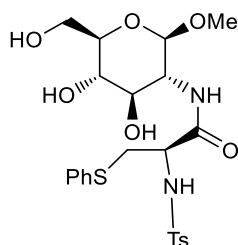
$R_f = 0,7$ (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:0,5:1)

¹H-NMR (400 MHz, CD₃OD): δ = 2.57 (dd, 1H, *J*=18.1, 7.7, NCH₂), 2.67 (dd, 1H, *J*=18.1, 12.3, NCH₂), 3.26 (s, 3H, OCH₃), 3.30-3.44 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.65-3.79 (m, 3H, *H*-2, *H*-4, *H*-6), 3.91 (dd, 1H, *J*=12.0, 2.1, *H*-6), 4.03 (dd, 1H, *J*=12.3, 7.7, SCH), 4.35 (d, 1H, *J*=12.5, *H*-1), 7.07-7.14 (m, 2H, C₆H₅), 7.14-7.30 (m, 10H, C₆H₅), 7.45-7.59 (m, 8H, C₆H₅)

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 47.1 (NCH₂), 54.0 (SCH), 56.7 (OCH₃), 57.1 (C-2), 62.6 (C-6), 71.9 (C(C₆H₅)₃), 72.3 (C-3), 75.6 (C-4), 77.8 (C-5), 103.3 (C-1), 126.2, 127.3, 129.0, 132.7, 134.0, 137.0, 146.9 (C₆H₅), 173.2 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₃₅H₃₈SN₂O₆Na [M]⁺ 637,2348; oznaczona 637,2350

5.3.7.1.3. 2-Deoksy-2-[3-(fenylotio)-(2*R*)-(tosyloamino)propanoamido]-β-D-glukopiranozyd metylu (3.56A)



3.56A

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano nieseparowalną mieszaninę regioizomerów **3.56A** : **3.56B** = 5:3 w postaci bezbarwnego ciała stałego.

T [° C]	Czas [h]	3.56A : 3.56B	Wyd. [%]
rt	24	5:3	49
35	2	5:3	53
35	24	5:3	61

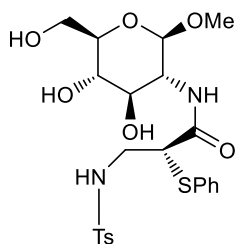
R_f = 0,6 (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:2:1,5)

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 2.35 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 2.95 (dd, 1H, *J*=14.3, 8.9, SCH₂), 3.26-3.36 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.35 (dd, 1H, *J*=14.3, 4.8, SCH₂), 3.47 (s, 3H, OCH₃), 3.51-3.66 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 3.70 (dd, 1H, *J*=12.0, 5.8, *H*-6), 3.86-3.92 (m, 2H, CHN, *H*-6), 4.40 (d, 1H, *J*=7.9, *H*-1), 7.04-7.07 (m, 1H, C₆H₅), 7.15-7.20 (m, 3H, C₆H₅), 7.34 (d, 2H, *J*=8.0, C₆H₄), 7.49 (d, 1H, *J*=7.0, C₆H₅), 7.64 (d, 2H, *J*=8.2, C₆H₄)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (C₆H₄CH₃), 35.6 (SCH₂), 57.3 (OCH₃), 57.1 (CHN), 57.8 (C-2), 62.8 (C-6), 72.2 (C-3), 75.9 (C-4), 78.0 (C-5), 103.4 (C-1), 124.0, 128.1, 128.2, 129.1, 129.5, 130.7, 134.1, 138.1, 138.5, 144.9 (C₆H₄, C₆H₅), 172.9 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₂₃H₃₀N₂O₈S₂Na [M]⁺ 549,1341 oznaczona 549,1329

5.3.7.1.4. 2-Deoksy-2-[(2*S*)-(fenylotio)-3-(tosyloamino)propanoamido]-β-D-glukopiranozyd metylu (3.56B)



3.56B

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano nieseparowalną mieszaninę regioizomerów **3.56A** : **3.56B** = 5:3 w postaci bezbarwnego ciała stałego.

T [° C]	Czas [h]	3.56A : 3.56B	Wyd. [%]
rt	24	5:3	49
35	2	5:3	53
35	24	5:3	61

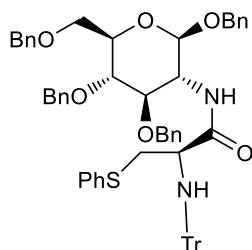
$R_f = 0,6$ (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:2:1,5)

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): $\delta = 2.42$ (s, 3H, C₆H₄CH₃), 3.15 (dd, 1H, $J=14.0, 5.5$, NCH₂), 3.25-3.34 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.38 (dd, 1H, $J=14.0, 8.8$, NCH₂), 3.42 (s, 3H, OCH₃), 3.51-3.66 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 3.69 (dd, 1H, $J=12.0, 6.4$, *H*-6), 3.90 (dd, 1H, $J=12.0, 2.1$, *H*-6), 3.97 (dd, 1H, $J=8.8, 5.5$, SCH), 4.35 (d, 1H, $J=8.3$, *H*-1), 7.14-7.18 (m, 1H, C₆H₅), 7.23-7.27 (m, 2H, C₆H₅), 7.33-7.35 (m, 1H, C₆H₅), 7.52 (d, 2H, $J=8.1$, C₆H₄), 7.60 (d, 1H, $J=7.9$, C₆H₅), 7.68 (d, 2H, $J=8.2$, C₆H₄)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): $\delta = 21.4$ (C₆H₄CH₃), 45.5 (NCH₂), 52.9 (SCH), 57.4 (OCH₃), 57.8 (*C*-2), 62.8 (*C*-6), 72.3 (*C*-3), 75.7 (*C*-4), 78.0 (*C*-5), 103.6 (*C*-1), 126.2, 127.8, 128.6, 129.4, 130.8, 132.6, 134.3, 136.5, 138.0, 144.9 (C₆H₄, C₆H₅), 172.1 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₂₃H₃₀N₂O₈S₂Na [M]⁺ 549,1341; oznaczona 549,1329

5.3.7.1.5. 1,3,4,6-Tetra-*O*-benzylo-2-deoksy-2-[3-(fenylotio)-(2*R*)-trityloamino]-propanoamido]-β-D-glukopiranozyd (3.57A)



3.57

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe.

T [° C]	Czas [h]	3.57A : 3.57B	Wyd. [%]
rt	1,5	1:0	95

R_f = 0,7 (heksan/octan etylu, 7:3)

[α]_D²⁰ = - 39,8 (0,3 c; CHCl₃)

T.t. = 44,2 - 44,8°C

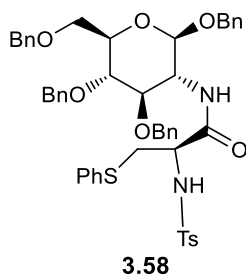
¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.54 (dd, 1H, *J*=12.6, 5.9, SCH₂), 3.06 (d, 1H, *J*=8.2, NH), 3.31 (dd, 1H, *J*=12.6, 2.7, SCH₂), 3.50-3.56 (m, 1H, CHN), 3.68-3.82 (m, 5H, *H*-2, *H*-3, *H*-5, *H*-6), 3.90 (dd, 1H, *J*=7.0, 6.8, *H*-4), 4.47 (d, 1H, *J*=12.1, CH₂C₆H₅), 4.52 (d, 2H, *J*=12.4, CH₂C₆H₅), 4.61 (d, 1H, *J*=11.8, CH₂C₆H₅), 4.66 (d, 1H, *J*=11.3, CH₂C₆H₅), 4.69 (d, 1H, *J*=11.3, CH₂C₆H₅), 4.83 (d, 1H, *J*=11.3, CH₂C₆H₅), 4.86 (d, 1H, *J*=11.8, CH₂C₆H₅), 5.00 (d, 1H, *J* = 6.9, *H*-1), 6.84-6.90 (m, 2H, C₆H₅), 7.00-7.09 (m, 9H, C₆H₅), 7.11-7.15 (m, 2H, C₆H₅), 7.19-7.38 (m, 27H, C₆H₅), 8.01 (d, 1H, *J*=7.8, NH)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 37.1 (SCH₂), 55.4 (C-2), 56,6 (CHN), 69.7 (C-6), 70.5 (CH₂C₆H₅), 71.9 (C(C₆H₅)₃), 73.4 (CH₂C₆H₅), 73.5 (CH₂C₆H₅), 73.8 (CH₂C₆H₅), 74.5 (C-5), 77.1 (C-3), 80.7 (C-4), 98.7 (C-1), 124.6, 126.9, 127.3, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.2, 128.3, 128.4, 128.5, 128.6, 130.1, 132.8, 137.2, 137.9, 138.3, 138.5, 138.7, 145.8 (C₆H₅), 172.6 (CO)

MS-ESI : 983,4 [M+Na]⁺

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₆₂H₆₀N₂O₆SNa [M]⁺ 983,4070; oznaczona 983,4060

5.3.7.1.6. 1,3,4,6-Tetra-*O*-benzylo-2-deoksy-2-[3-(fenylotio)-(2*R*)-tosyloamino]propanoamido]-β-*D*-glukopiranozyd (3.58A)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe.

T [° C]	Czas [h]	3.58A : 3.58B	Wyd. [%]
rt	24	1:0	29
35	24	1:0	37

R_f = 0,7 (heksan/octan etylu, 7:3)

[α]_D²⁰ = -15,6 (0,2 c; CHCl₃)

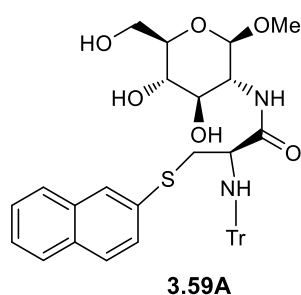
T.t. = 144,2-145,8°C

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.25 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 3.02 (dd, 1H, *J*=14.5, 6.4, SCH₂), 3.06 (dd, 1H, *J*=14.5, 6.8, SCH₂), 3.59-3.65 (m, 2H, CHN, *H*-5), 3.72 (dd, 1H, *J*=9.0, 7.9, *H*-3), 3.77 (dd, 1H, *J*=10.8, 4.6, *H*-6), 3.80 (dd, 1H, *J*=10.8, 2.4, *H*-6), 3.85-3.94 (m, 2H, *H*-2, *H*-4), 4.56-4.67 (m, 4H, CH₂C₆H₅), 4.69 (d, 1H, *J*=7.5, *H*-1), 4.71 (d, 1H, *J*=12.1, CH₂C₆H₅), 4.76 (d, 1H, *J*=11.3, CH₂C₆H₅), 4.79 (d, 1H, *J*=11.1, CH₂C₆H₅), 4.88 (d, 1H, *J*=12.1, CH₂C₆H₅), 5.41 (d, 1H, *J*=5.1, NH), 7.00 (d, 1H, *J*=8.5, C₆H₅), 7.04 (d, 2H, *J*=8.1, C₆H₄), 7.07-7.12 (m, 1H, C₆H₅), 7.16-7.25 (m, 4H, C₆H₅), 7.25-7.40 (m, 18H, C₆H₅), 7.46 (d, 2H, *J*=8.2, C₆H₄), 7.51 (dd, 1H, *J*=7.9, 1.0, C₆H₅)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (C₆H₄CH₃), 35.7 (SCH₂), 54.7 (CHN), 56.4 (C-2), 69.2 (C-6), 70.7 (CH₂C₆H₅), 73.6 (CH₂C₆H₅), 74.7 (CH₂C₆H₅), 74.8 (CH₂C₆H₅), 75.2 (C-5), 78.3 (C-3), 82.6 (C-4), 99.4 (C-1), 124.2, 127.4, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.3, 128.5, 128.6, 129.9, 133.3, 134.9, 135.1, 137.6, 138.2, 138.4, 144.2 (C₆H₄, C₆H₅), 169.1 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₅₀H₅₂N₂O₈S₂Na [M]⁺ 895,3063; oznaczona 895,3057

5.3.7.1.7. 2-Deoksy-2-[3-(naftalen-2-ylotio)-(2*R*)-(trityloamino)propanoamido]-β-D-glukopiranozyd metylu (3.59A)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano nieseparowalną mieszaninę regioizomerów **3.59A** : **3.59B** = 2:1 w postaci bezbarwnego ciała stałego.

T [° C]	Czas [h]	3.59A : 3.59B	Wyd. [%]
rt	48	2:1	45
35	24	2:1	51
35	48	2:1	57

R_f = 0,6 (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:0,5:0,5)

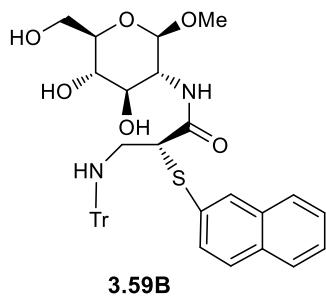
¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 2.09 (dd, 1H, *J*=13.0, 5.9, SCH₂), 3.02 (dd, 1H, *J*=13.0, 3.5, SCH₂), 3.32-3.40 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 3.56 (dd, 1H, *J*=7.0, 3.5, CHN), 3.59-3.75 (m, 3H, *H*-2, *H*-4, *H*-6), 3.91 (dd, 1H, *J*=12.0, 2.1, *H*-6), 4.50 (d, 1H, *J*=8.0, *H*-1), 7.11-7.21 (m, 10H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.36-7.42 (m, 6H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.42-7.50 (m, 2H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.63-7.83 (m, 4H, C₆H₅, C₁₀H₇)

¹³C-NMR (150 MHz, CD₃OD): δ = 38.2 (SCH₂), 55.9 (OCH₃), 56.6 (C-2), 57.4 (CHN), 61.5 (C-6), 71.1 (C-3), 71.7 (C(C₆H₅)₃), 74.4 (C-4), 76.6 (C-5), 102.1 (C-1), 125.7, 126.0, 126.3,

126.9, 127.3, 127.4, 127.7, 128.2, 128.3, 128.4, 128.9, 132.2, 133.3, 133.8, 145.8 (C₆H₅, C₁₀H₇), 174.8 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₃₉H₄₀N₂O₆SNa [M]⁺ 687,2505; oznaczona 687,2499

5.3.7.1.8. 2-Deoksy-2-[(2*S*)-(naftalen-2-ylotio)-3-(tosyloamino)propanoamido]-β-D-glukopiranozyd metylu (3.59B)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano nieseparowalną mieszaninę regioizomerów **3.59A** : **3.59B** = 2:1 w postaci bezbarwnego ciała stałego.

T [° C]	Czas [h]	3.59A : 3.59B	Wyd. [%]
rt	48	2:1	45
35	24	2:1	51
35	48	2:1	57

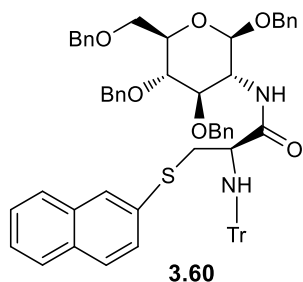
R_f = 0,6 (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:0,5:0,5)

¹H-NMR (600 MHz, CD₃OD): δ = 2.56 (dd, 1H, *J*=12.1, 5.4, NCH₂), 2.67 (dd, 1H, *J*=12.1, 8.0, NCH₂), 3.21 (s, 3H, OCH₃), 3.32-3.40 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.59-3.79 (m, 3H, *H*-2, *H*-4, *H*-6), 3.88 (dd, 1H, *J*=12.0, 2.3, *H*-6), 4.01 (dd, 1H, *J*=8.0, 5.4, SCH), 4.33 (d, 1H, *J*=8.3, *H*-1), 7.07-7.28 (m, 10H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.35-7.41 (m, 6H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.42-7.50 (m, 2H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.73-7.89 (m, 4H, C₆H₅, C₁₀H₇)

¹³C-NMR (100 MHz, CD₃OD): δ = 46.1 (NCH₂), 53.6 (SCH), 56.4 (OCH₃), 56.9 (C-2), 61.4 (C-6), 70.7 (C(C₆H₅)₃), 71.1 (C-3), 74.6 (C-4), 76.6 (C-5), 102.1 (C-1), 125.9, 126.2, 126.3, 127.2, 127.3, 127.5, 127.8, 128.2, 128.4, 128.8, 130.2, 131.5, 132.5, 145.7 (C₆H₅, C₁₀H₇), 172.5 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₃₉H₄₀N₂O₆SNa [M]⁺ 687,2505; oznaczona 687,2499

5.3.7.1.9. 1,3,4,6-Tetra-*O*-benzylo-2-deoksy-2-[3-(naftalen-2-ylotio)-(2*R*)-tritylo-amino]propanoamido]-β-*D*-glukopiranozyd (3.60A)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną. Otrzymano bezbarwne ciało stałe.

T [° C]	Czas [h]	3.60A : 3.60B	Wyd. [%]
rt	48	1:0	58
35	24	1:0	69
35	48	1:0	72

R_f = 0,75 (heksan/octan etylu, 7:3)

[α]_D²⁰ = -19,2 (0,2 c; CHCl₃)

T.t. = 47,7-48,3 °C

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 1.66 (dd, 1H, *J*=12.9, 5.8, SCH₂), 3.02 (d, 1H, *J*=8.5, NH), 3.44 (dd, 1H, *J*=12.9, 2.7, SCH₂), 3.56-3.60 (m, 1H, CHN), 3.72 (dd, 1H, *J*=10.5, 4.5, *H*-6), 3.78 (dd, 1H, *J*=10.5, 2.3, *H*-6), 3.79-3.83 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.85 (dd, 1H, *J*=13.6, 7.0, *H*-2), 3.94 (dd, 1H, *J*=7.0, 6.5, *H*-4), 4.48 (d, 2H, *J*=12.9, CH₂C₆H₅), 4.54 (d, 2H, *J*=11.9, CH₂C₆H₅), 4.66 (d, 1H, *J*=11.6, CH₂C₆H₅), 4.69 (d, 1H, *J*=11.6, CH₂C₆H₅), 4.83 (d, 1H, *J*=7.8, CH₂C₆H₅), 4.85 (d, 1H, *J*=8.2, CH₂C₆H₅), 4.95 (d, 1H, *J*=5.7, *H*-1), 7.02-7.09 (m, 10H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.12-7.17 (m, 3H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.22-7.33 (m, 16H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.35-7.44 (m, 10H, C₆H₅, C₁₀H₇), 7.55 (d, 1H, *J*=8.6, C₆H₅), 7.59 (d, 1H, *J*=8.0, C₆H₅), 7.69 (d, 1H, *J*=8.0, C₆H₅), 8.11 (d, 1H, *J*= 7.9, NH)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 36.8 (CH₂S), 54.8 (C-2), 56.9 (CHN), 69.8 (C-6), 70.4 (CH₂C₆H₅), 71.9 (C(C₆H₅)₃), 73.0 (CH₂C₆H₅), 73.5 (CH₂C₆H₅), 73.6 (CH₂C₆H₅), 74.3 (C-5), 76.8 (C-3), 80.1 (C-4), 98.8 (C-1), 125.9, 126.6, 128.8, 127.2, 127.5, 127.6, 127.7, 127.8, 127.9, 128.0, 128.3, 128.4, 128.5, 131.9, 133.0, 133.7, 137.9, 138.2, 138.4, 138.7, 145.8 (C₆H₅, C₁₀H₇), 172.8 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₆₆H₆₂N₂O₆SNa [M]⁺ 1033,4226; oznaczona 1033,4220

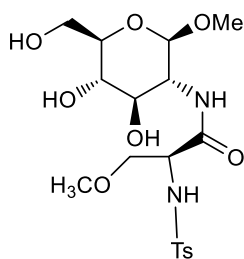
5.3.7.2. Otwarcie pierścienia azirydynowego za pomocą nukleofili tlenowych - procedura ogólna

Procedura A:⁶⁰ W kolbie Schlenka umieszczono 83,4 mg (0,098 mmol) amidu **3.49** rozpuszczonego w 1,0 ml mieszaniny MeCN/MeOH 9:1. Następnie dodano 0,02 ml (0,11 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, po czym mieszaninę reakcyjną ogrzano do temperatury 60°C. Mieszanie kontynuowano przez 2h. Po tym czasie roztwór schłodzono do temperatury pokojowej, przemyto nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu (5,0 ml) i ekstrahowano dichlorometanem (3x5,0 ml). Połączone warstwy organiczne wysuszono nad bezwodnym siarczanem(IV) sodu, przefiltrowano i zagęszczono na wyparce obrotowej. Analiza pozostałości wskazywała na obecność licznych związków, których nie udało się zidentyfikować, spośród których nie było oczekiwanych produktów jak również substratów użytych do reakcji.

Procedura B:⁶¹ W kolbie Schlenka umieszczono 83,4 mg (0,098 mmol) amidu **3.49** rozpuszczonego w mieszaninie 0,5 ml DCM oraz 0,1 ml MeOH [0,5-1M]. Następnie dodano 0,014 ml (0,108 mmol) $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Mieszanie kontynuowano przez 5 min (przebieg reakcji kontrolowano za pomocą testów TLC). Po tym czasie roztwór przemyto wodnym nasyconym roztworem wodorowęglanu sodu (5 ml) i ekstrahowano dichlorometanem (2x5,0 ml). Następnie warstwy organiczne połączono, wysuszono nad bezwodnym siarczanem(IV) sodu, przefiltrowano i zagęszczono na wyparce obrotowej. Analiza pozostałości wskazywała na obecność licznych związków, których nie udało się zidentyfikować, spośród których nie było oczekiwanych produktów jak również substratów użytych do reakcji.

Procedura C: W kolbie Schlenka umieszczono 0,02 mmol amidu **3.49 - 3.53**, rozpuszczonego w 1,5 ml metanolu. Następnie dodano 5,4 mg (0,10 mmol) metanolanu sodu. Reakcję prowadzono w temperaturze 35°C, a jej postęp kontrolowano za pomocą testów TLC. Po upływie 2-48 h mieszaninę przesączono przez lejek Schotta wypełniony warstwą żywicy jonowymiennej (Amberlite® IR120) oraz celitu. Tak otrzymany produkt oczyszczono na płycie preparatywnej stosując jako eluent mieszaninę octan etylu/dichlorometan/metanol lub heksan/octan etylu.

5.3.7.2.1. 2-Deoksy-2-[3-metoksy-(2*R*)-(tosyloamino)propanoamido]- β -D-glukopiranozyd metylu (3.62A)



3.62A

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną C. Otrzymano nieseparowalną mieszaninę regioizomerów **3.62A** : **3.62B** = 5:2 w postaci bezbarwnego ciała stałego.

T [° C]	Czas [h]	3.62A : 3.62B	Wyd. [%]
rt	24	nie określono	ślady
35	2	5:2	52
35	24	5:2	55

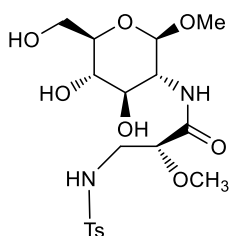
$R_f = 0,45$ (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:2:1,5)

$^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3): $\delta = 2.43$ (s, 3H, $\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 3.17 (s, 3H, OCH_3), 3.25-3.34 (m, 2H, $H-3$, $H-5$), 3.35 (dd, 1H, $J=10.0$, 4.9, OCH_2), 3.42 (s, 3H, OCH_3), 3.48-3.54 (m, 2H, $H-4$, OCH_2), 3.57-3.62 (m, 1H, $H-2$), 3.72 (dd, 1H, $J=12.0$, 5.6, $H-6$), 3.86-3.90 (m, 2H, CHN , $H-6$), 4.34 (d, 1H, $J=8.6$, $H-1$), 7.38 (d, 2H, $J=8.6$, C_6H_4), 7.76 (d, 2H, $J=8.3$, C_6H_4)

$^{13}\text{C-NMR}$ (150 MHz, CDCl_3): $\delta = 21.5$ ($\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$), 57.0 (OCH_3), 57.1 (C-2), 58.3 (CHN), 59.1 (OCH_3), 62.8 (C-6), 72.0 (C-3), 73.3 (C-4), 76.0 (OCH_2), 78.0 (C-5), 103.4 (C-1), 128.1, 128.3, 139.1, 144.9 (C_6H_4), 172.4 (CO)

TOF MS ES^+ teoretyczna dla $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_9\text{SNa}$ $[\text{M}]^+ 471,1413$; oznaczona 471,1413

5.3.7.2.2. 2-Deoksy-2-[(2*S*)-metoksy-3-(tosyloamino)propanoamido]- β -D-glukopiranozyd metylu (3.62B)



3.62B

Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną C. Otrzymano nieseparowalną mieszaninę regioizomerów **3.62A** : **3.62B** = 5:2 w postaci bezbarwnego ciała stałego.

T [° C]	Czas [h]	3.62A : 3.62B	Wyd. [%]
rt	24	nie określono	ślady
35	2	5:2	52
35	24	5:2	55

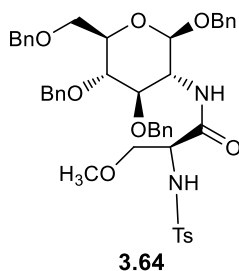
$R_f = 0,45$ (octan etylu/dichlorometan/metanol, 6:2:1,5)

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.43 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 3.05 (dd, 1H, *J*=13.7, 7.3, NCH₂), 3.26 (dd, 1H, *J*=13.7, 3.7, NCH₂), 3.25-3.34 (m, 2H, *H*-3, *H*-5), 3.32 (s, 3H, OCH₃), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 3.47-3.53 (m, 2H, *H*-4), 3.63-3.67 (m, 2H, *H*-2, OCH), 3.66 (dd, 1H, *J*=12.0, 6.5, *H*-6), 3.85-3.90 (m, 1H, *H*-6), 4.39 (d, 1H, *J*=8.4, *H*-1), 7.38 (d, 2H, *J*=8.6, C₆H₄), 7.74 (d, 2H, *J*=8.3, C₆H₄)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 21.4 (C₆H₄CH₃), 57.0 (OCH₃), 57.6 (C-2), 58.6 (OCH₃), 62.8 (C-6), 72.2 (C-3), 75.7 (C-4), 82.6 (C-5), 103.3 (C-1), 128.1, 128.3, 138.9, 144.7 (C₆H₄), 173.3 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₁₈H₂₈N₂O₉SNa [M]⁺ 471,1413 oznaczona 471,1413

5.3.7.2.3. 1,3,4,6-Tetra-*O*-benzylo-2-deoksy-2-[3-metoksy-(2*R*)-tosyloamino]propanoamido]-β-*D*-glukopiranozyd (3.64A)



Przygotowano zgodnie z procedurą ogólną C. Otrzymano bezbarwne ciało stałe.

T [° C]	Czas [h]	3.62A : 3.62B	Wyd. [%]
rt	24	1:0	0
35	48	1:0	27

R_f = 0,7 (heksan/octan etylu, 7:3)

[α]_D²⁰ = -12,7 (0,2 c; CHCl₃)

T.t. = 148,4-149,7°C

¹H-NMR (600 MHz, CDCl₃): δ = 2.26 (s, 3H, C₆H₄CH₃), 3.08 (dd, 1H, *J*=9.3, 7.3, CH₂O), 3.11 (s, 3H, OCH₃), 3.52-3.56 (ddd, 1H, *J*=9.4, 4.4, 2.3, *H*-5), 3.58-3.64 (m, 3H, CHN, CH₂O, *H*-3), 3.71 (dd, 1H, *J*=10.9, 2.3, *H*-6), 3.72-3.74 (m, 1H, *H*-2), 3.76 (dd, 1H, *J*=10.9, 4.4, *H*-6), 3.92 (dd, 1H, *J*=9.5, 8.7, *H*-4), 4.45 (d, 1H, *J*=11.0, CH₂C₆H₅), 4.52-4.57 (m, 3H, CH₂C₆H₅), 4.60 (d, 1H, *J*=10.9, CH₂C₆H₅), 4.61 (d, 1H, *J*=12.2, CH₂C₆H₅), 4.75 (d, 1H, *J*=11.1, CH₂C₆H₅), 4.76 (d, 1H, *J*=7.9, *H*-1), 5.53 (d, 1H, *J*=5.8, NH), 6.94 (d, 1H, *J*=8.2, C₆H₅), 7.15-7.20 (m, 6H, C₆H₄, C₆H₅), 7.23-7.35 (m, 16H, C₆H₄, C₆H₅), 7.65 (d, 1H, *J*=8.2, C₆H₅)

¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): δ = 21.6 (C₆H₄CH₃), 55.4 (C-2), 57.3 (CHN), 59.0 (OCH₃), 69.1 (C-6), 70.8 (CH₂C₆H₅), 71.8 (CH₂C₆H₅), 73.6 (CH₂C₆H₅), 74.7 (CH₂C₆H₅), 75.0 (CH₂O),

75.2 (C-5), 78.4 (C-3), 81.5 (C-4), 99.0 (C-1), 127.4, 127.6, 127.8, 127.9, 128.0, 128.1, 128.6, 130.0, 135.9, 138.3, 138.4, 138.5, 144.2 (C₆H₄, C₆H₅), 169.2 (CO)

TOF MS ES⁺ teoretyczna dla C₄₅H₅₀N₂O₉SNa [M]⁺ 817,3135; oznaczona 817,3137

6. BIBLIOGRAFIA

- [1] V. Farina, J. T. Reeves, C. H. Senanayake, J. J. Song, Asymmetric synthesis of active pharmaceutical ingredients, *Chem. Rev.*, **2006**, *106*, 2734-2793.
- [2] H. Caner, E. Groner, L. Levy, I. Agranat, Trends in the development of chiral drugs, *Drug Discov. Today.*, **2004**, *9*, 105-110.
- [3] A. Nag, Asymmetric Synthesis of Drugs and Natural Products, *CRC Press, Boca Raton*, **2018**, FL, USA.
- [4] A. Varki, R. Cummings, J. Esko, H. Freeze, G. Hart, J. Marth, Essentials of Glycobiology, *Cold Spring Harbor Laboratory Press*, **1999**, NY, USA.
- [5] C. -H. Wong, Carbohydrate-Based, *Drug Discov. Wiley - VCH*, **2003**, *1-5*, Weinheim, Germany.
- [6] A. Nuzzi, A. Massi, A. Dondoni, General Synthesis of C-Glycosyl Amino Acids via Proline-Catalyzed Direct Electrophilic α -Amination of C-Glycosylalkyl Aldehyde, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 4485-4488.
- [7] A. Schäfer, D. Henkensmeier, L. Kröger, J. Thiem, Aziridine ring opening as regio- and stereoselective access to O-glycosyl amino acids and their transformation into O-glycopeptide mimetics, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 902-909.
- [8] O. Seitz, Glycopeptide Synthesis and the Effects of Glycosylation on Protein Structure and Activity, *ChemBioChem.*, **2000**, *1*, 214-246.
- [9] P. Sears, C. -H. Wong, Carbohydrate Mimetics: A New Strategy for Tackling the Problem of Carbohydrate-Mediated Biological Recognition, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2301-2324.
- [10] A. Dondoni, A. Marra, A. Massi, Stereoselective synthesis of the C-linked analogue of β -D-galactopyranosyl-L-serine, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 2827-2832.
- [11] L. Lay, M. Meldal, F. Nicotra, L. Panza, G. Russo, Stereoselective synthesis of the C-analogue of β -D-glucopyranosyl serin, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1997**, 1469-1470.

- [12] S. D. Debenham, J. S. Debenham, M. J. Burk, E. J. Toone, Synthesis of Carbon-Linked Glycopeptides through Catalytic Asymmetric Hydrogenation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 9897-9898.
- [13] J. F. Fisher, A. W. Harrison, G. L. Bundy, K. F. Wilkinson, B. D. Bush, M. J. Ruwart, Peptide to glycopeptide: Glycosylated oligopeptide renin inhibitors with attenuated *in vivo* clearance properties, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 3140-3143.
- [14] L. Kröger, D. Henkensmeier, A. Schäfe, J. Thiem, Novel *O*-glycosyl amino acid mimetics as building blocks for *O*-glycopeptides act as inhibitors of galactosidases, *Bioorgan. Med. Chem. Lett.*, **2004**, *14*, 73-75.
- [15] B. Ernst, J. Magnani, From carbohydrate leads to glycomimetic drugs, *Nat. Rev. Drug. Disc.*, **2009**, *8*, 661-677.
- [16] D. E. Levy, C. Tang, The Chemistry of *C*-Glycosides, *Pergamon*, Oxford, UK, **1995**.
- [17] A. Dondoni, D. Mariotti, A. Marra, Synthesis of α - and β -Glycosyl Asparagine Ethylene Isosteres (*C*-Glycosyl Asparagines) via Sugar Acetylenes and Garner Aldehyde Coupling, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 4475-4486.
- [18] L. A. Marcaurelle, C. R. Bertozzi, New Directions in the Synthesis of Glycopeptide Mimetics, *Chem. Eur. J.*, **1999**, *5*, 1384-1390.
- [19] A. Schäfer, J. Thiem, Synthesis of Novel Donor Mimetics of UDP-Gal, UDP-GlcNAc, and UDP-GalNAc as Potential Transferase Inhibitors, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 24-29.
- [20] V. Wittmann, H. Kessler, Stereoselective Synthesis of *C*-Glycoside with a Glycosyl Dianio, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *105*, 1091-1093.
- [21] B. Westermann, A. Walter, U. Florke, H. -J. Altenbach, Chiral Auxiliary Based Approach Toward the Synthesis of *C*-Glycosylated Amino Acids, *Org. Lett.*, **2001**, *3*, 1375-1378.
- [22] H. Togo, W. He, Y. Waki, M. Yokoyama, *C*-Glycosidation Technology with Free Radical Reactions, *Synlett*, **1998**, *7*, 700-717.
- [23] D. E. Paterson, F. K. Griffin, M. -L. Alcaraz, R. J. K. Taylor, A Ramberg-Bäcklund Approach to the Synthesis of *C*-Glycosides, *C*-Linked Disaccharides, and *C*-Glycosyl Amino Acids, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, *7*, 1323-1336.

- [24] A. Dondoni, A. Marra, Methods for anomeric carbon-linked and fused sugar amino acid synthesis: The gateway to artificial glycopeptides, *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 4395-4422.
- [25] X. Xu, G. Fakha, D. Sinou, Stereoselective synthesis of C-glycosyl analogues-phenylalanine, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 7539-7544.
- [26] X. Li, H. Takahashi, H. Ohtake, S. Ikegami, Synthesis of ketosyl spiro-isoxazolidine by 1,3-dipolar cycloaddition of 1-methylenesugars with nitrones-A new access to C-glycosyl amino acids, *Heterocycles*, **2003**, *59*, 547-571.
- [27] T. Gustafsson, M. Saxin, J. Kihlberg, Synthesis of a C-Glycoside Analogue of β -D-Galactosylthreonine, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 2506-2509.
- [28] A. Dondoni, P. P. Giovannini, A. Massi, Assembling heterocycle-tethered C-glycosyl and α -amino acid residues via 1,3-dipolar cycloaddition reactions, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2929-2932.
- [29] M. H. D. Postema, J. L. Piper, Synthesis of Some Biologically Relevant β -C-Glycoconjugates, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 1721-1723.
- [30] D. J. Chambers, G. R. Evans, A. J. Fairbanks, Synthesis of C-glycosyl amino acids: Scope and limitations of the tandem Tebbe/Claisen approach, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 45-55.
- [31] A. Dondoni, A. Massi, M. Aldhoun, Hantzsch-Type Three-Component Approach to a New Family of Carbon-Linked Glycosyl Amino Acids. Synthesis of C-Glycosylmethyl Pyridylalanines, *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 7677-7687.
- [32] G. McGarvey, T. Benedum, F. Schmidtmann, Development of Co- and Post-Translational Synthetic Strategies to C-Neoglycopeptides, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3591-3594.
- [33] I. Frappa, B. Kryczka, P. Lhoste, S. Porwański, D. Sinou, A. Zawisza, Palladium(0)-Mediated Synthesis of Acetylated Unsaturated 1,4-Disaccharides, *J. Carbohydr. Chem.*, **1998**, *17*, 1117-1130.
- [34] A. Zawisza, B. Kryczka, P. Lhoste, S. Porwański, D. Sinou, Efficient Palladium(0)-Catalyzed Synthesis of Alkenyl 1-Thioglycosides and Thiodisaccharides, *J. Carbohydr. Chem.*, **2000**, *19*, 795-804.

- [35] S. Jarosz, K. Szewczyk, A. Zawisza, Synthesis and thermal stability of secondary sugar allyltin derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 1715-1723.
- [36] I. Szulc, R. Kołodziuk, B. Kryczka, A. Zawisza, New phosphine-imine ligands derived from D-gluco- and D-galactosamine in Pd-catalysed asymmetric allylic alkylation, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 4740-4743.
- [37] A. Kubiak, R. Kołodziuk, S. Porwański, A. Zawisza, Palladium(0)-catalysed synthesis of 2,3- and 3,4-unsaturated aryl β -O-glycosides, *Carbohydr. Res.*, **2015**, *417*, 34-40.
- [38] B. Janasik, A. Zawisza, B. Malachowska, W. Fendler, M. Stanislawski, R. Kuras, W. Wąsowicz, Relationship between arsenic and selenium in workers occupationally exposed to inorganic arsenic, *J. Trace Elem. Med. Biol.*, **2017**, *42*, 76-80.
- [39] I. Szulc, R. Kołodziuk, A. Zawisza, New phosphine-imine and phosphine-amine ligands derived from D-gluco-, D-galacto- and D-allosamine in Pd-catalysed asymmetric allylic alkylation, *Tetrahedron*, **2018**, *74*, 1476-1485.
- [40] J. Robak, K. Koselak, A. Zawisza, S. Porwański, Studies on the influence of saccharide fragment of urea organocatalysts on the yield and enantioselectivity of aza-Henry reaction, *Arkivoc*, **2020**, *8*, 150-160.
- [41] S. Leśniak, M. Rachwalski, E. Sznajder, P. Kiełbasiński, New Highly Efficient Aziridine-functionalized Tridentate Sulfinyl Catalysts for Enantioselective Diethylzinc Addition to Carbonyl Compounds, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2311-2314.
- [42] M. Rachwalski, S. Jarzyński, S. Leśniak, Aziridine Ring-containing Chiral Ligands as Highly Efficient Catalysts in Asymmetric Synthesis, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 421-425.
- [43] M. Rachwalski, S. Jarzyński, M. Jasiński, S. Leśniak, Mandelic Acid Derived α -Aziridinyl Alcohols as Highly Efficient Ligands for Asymmetric Additions of Zinc Organyls to Aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2013**, *24*, 689-693.
- [44] A. Buchcic, A. Zawisza, S. Leśniak, J. Adamczyk, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski, Enantioselective Mannich Reaction Promoted by Chiral Phosphinoyl-Aziridines, *Catalysts*, **2019**, *9*, 837.

- [45] Z. Wujkowska, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski, Phosphinoyl-aziridines as a New Class of Chiral Catalysts for Enantioselective Michael Addition, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 230-235.
- [46] A. Buchcic, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski, Asymmetric Friedel-Crafts Alkylation of Indoles Catalyzed by Chiral Aziridine-Phosphines, *Catalysts*, **2020**, *10*, 971-980.
- [47] A. Buchcic-Szychowska, J. Adamczyk, L. Marciniak, A. M. Pieczonka, A. Zawisza, S. Leśniak, M. Rachwalski, Efficient Asymmetric Simmons-Smith Cyclopropanation and Diethylzinc Addition to Aldehydes Promoted by Enantiomeric Aziridine-Phosphines, *Catalysts*, **2021**, *11*, 968-978.
- [48] K. Kamiński, M. Zagaja, J. J. Łuszczki, A. Rapacz, M. Andres-Mach, G. Latacz, K. Kieć-Kononowicz, Design, Synthesis, and Anticonvulsant Activity of New Hybrid Compounds Derived from 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl) propanamides and 2-(2,5-Dioxopyrrolidin-1-yl) butanamides, *J. Med. Chem.*, **2015**, *58*, 5274-5286.
- [49] Y. Wang, K. D. Park, Ch. Salomé, S. M. Wilson, J. P. Stables, R. Liu, R. Khanna, H. Kohn, Development and characterization of novel derivatives of the antiepileptic drug lacosamide that exhibit far greater enhancement in slow inactivation of voltage-gated sodium channels, *ACS Chem. Neurosci.*, **2011**, *2*, 90-106.
- [50] A. M. King, Ch. Salomé, J. Dinsmore, E. Salomé-Grosjean, M. De Ryck, R. Kaminski, A. Valade, H. Kohn, Primary Amino Acid Derivatives: Compounds with Anticonvulsant and Neuropathic Pain Protection Activities, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 4815-4830.
- [51] P. Doty, D. Hebert, F.-X. Mathy, W. Byrnes, J. Zackheim, K. Simontacchi, Development of lacosamide for the treatment of partial-onset seizures, *Ann. NY Acad. Sci.*, **2013**, *1291*, 56-68.
- [52] P. Morieux, Ch. Salomé, K. Duk Park, J. P. Stables, H. Kohn, The Structure-Activity Relationship of the 3-Oxy Site in the Anticonvulsant (*R*)-*N*-Benzyl 2-Acetamido-3-methoxypropionamide, *Med. Chem.*, **2010**, *53*, 5716-5726.
- [53] NFZ o zdrowiu. Padaczka, Centrala Narodowego Funduszu Zdrowia, *Departament Analiz i Innowacji*, **2020**, ISBN: 978-83-956980-0-2, Warszawa.

- [54] E. K. Aratikatla, A. K. Bhattacharya, A Short Review of Synthetic Routes for the Antiepileptic Drug (*R*)-Lacosamide, *Org. Process Res. Dev.*, **2020**, *24*, 17-24.
- [55] <https://www.gdziepolek.pl/substancje/lacosamide>
- [56] <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/69226,Vimpat-roztwor-do-infuzji>
- [57] S. Choi, J. P. Stables, H. Kohn, Synthesis and Anticonvulsant Activities of *N*-Benzyl-2-Acetamidopropionamide Derivatives, *J. Med. Chem.*, **1996**, *39*, 1907-1916.
- [58] M.-D. Chen, A.-J. Yang, Z. Li, F.-F. Hu, J.-T. Yang, S.-H. Gao, F.-L. Zhang, Ch. -J. Zhao, Concise Synthesis of Lacosamide with High Chiral Purity, *ACS Omega*, **2019**, *4*, 6546-6550.
- [59] A. Yang, F. Hu, Z. Li, M. Chen, J. Cai, L. Wang, Tao Zhang, Ch. Zhao, F. Zhang, Improved Synthesis and Impurity Identification of (*R*)-Lacosamide, *Org. Process Res. Dev.*, **2019**, *23*, 818-824.
- [60] H. Jeong, N. N. Yadav, H.-J. Ha, Synthesis of Lacosamide (Vimpat) and Its Derivatives from Aziridine-(2*R*)-carboxylate, *Synthesis*, **2017**, *49*, 1264-1272.
- [61] P. Morieux, J. P. Stables, H. Kohn, Synthesis and anticonvulsant activities of *N*-benzyl (2*R*)-2-acetamido-3-oxysubstituted propionamide derivatives, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, *16*, 8968-8975.
- [62] E. Kuyil-Yeheskiely, C. M. Dreef-Tromp, G. A. van der Marel, J. H. van Boom, An expeditious in situ preparation of benzyl (*S*)-2-aziridinecarboxylate, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas*, **1989**, *108*, 314-316.
- [63] I. Mathieu-Pelta, S. A. Evans, Alkyl substitution should lead to a downfield shift, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2234-2237.
- [64] E. K. Aratikatla, A. K. Bhattacharya, Chiral pool approach for the synthesis of functionalized amino acids: synthesis of antiepileptic drug (*R*)-lacosamide, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 5802-5803.
- [65] A. Dondini, D. Perrone, Synthesis of *N*-(tert-Butoxycarbonyl)-*N,O*-Isopropylidene Serinal from Serine Methyl Ester by a Reduction-Oxidation Sequence, *Synthesis*, **1997**, 527-529.
- [66] S. Stecko, Total Synthesis of Lacosamide, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 6342-6346.

- [67] Ch. Salomé, E. Salomé-Grosjean, K. D. Park, P. Morieux, R. Swendiman, E. DeMarco, J. P. Stables, H. Kohn, Synthesis and Anticonvulsant Activities of (*R*)-*N*-(4'-Substituted)benzyl 2-Acetamido-3-methoxypropionamides, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 1288-1305.
- [68] Ch. Salomé, E. Salomé-Grosjean, J. P. Stables, H. Kohn, Merging the Structural Motifs of Functionalized Amino Acids and α -Aminoamides: Compounds with Significant Anticonvulsant Activities, *J. Med. Chem.*, **2010**, *53*, 3756-3771.
- [69] K. D. Park, P. Morieux, Ch. Salomé, S. W. Cotten, O. Reamtong, C. Eyers, S. J. Gaskell, J. P. Stables, R. Liu, H. Kohn, Lacosamide Isothiocyanate-Based Agents: Novel Agents To Target and Identify Lacosamide Receptors, *J. Med. Chem.*, **2009**, *52*, 6897-6911.
- [70] A. M. King, Ch. Salomé, E. Salomé-Grosjean, M. D. Ryck, R. Kaminski, A. Valade, J. P. Stables, H. Kohn, Primary Amino Acid Derivatives: Substitution of the 4'-*N'*-Benzylamide Site in (*R*)-*N'*-Benzyl 2-Amino-3-methylbutanamide, (*R*)-*N'*-Benzyl 2-Amino-3,3-dimethylbutanamide, and (*R*)-*N'*-Benzyl 2-Amino-3-methoxypropionamide Provides Potent Anticonvulsants with Pain-Attenuating Properties, *J. Med. Chem.*, **2011**, *54*, 6417-6431.
- [71] X. E. Hu, Nucleophilic ring opening of aziridines, *Tetrahedron*, **2004**, *60*, 2701-2743.
- [72] R. Akhtar, S. A. R. Naqvi, A. F. Zahoor, S. Saleem, Nucleophilic ring opening of aziridines, *Mol. Divers.*, **2018**, *22*, 447-501.
- [73] A. Hassner, A. Kascheres, Competitive attack of nucleophiles at ring carbon vs carbonyl. Reactions of aziridinecarbamates, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, *11*, 4623-4626.
- [74] M. J. Eis, M. B. Ganem, BF₃-etherate promoted alkylation of aziridines with organocopper reagents: a new synthesis of amines, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 1153-1156.
- [75] J. E. Baldwin, R. M. Adlington, I. A. O'Neill, C. Schofield, A. C. Spivey, J. B. Sweeney, The ring opening of aziridine-2-carboxylate esters with organometallic reagents, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1852-1854.
- [76] A. N. Jarvis, A. B. McLaren, H. M. I. Osborn, J. Sweeney, Preparation and ring opening reactions of *N*-diphenylphosphinyl vinyl aziridines, *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, *9*, 852-859.
- [77] X. E. Hu, N. K. Kim, B. Ledoussal, A. O. Colson, Regio- and stereo-controlled copper organometallic addition to a piperidin aziridine: synthesis of trans 3-amino-4-alkyl-piperidines, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 4289-4293.

- [78] P. Müller, P. Nury, Copper-Catalyzed Desymmetrization of *N*-Sulfonylaziridines with Methylmagnesium Halides, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 439-441.
- [79] K. L. Jensen, E. A. Standley, T. F. Jamison, Highly regioselective nickel-catalyzed cross coupling of *N*-tosylaziridines and alkylzinc reagents, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 11145-11152.
- [80] M. K. Ghorai, D. P. Tiwari, N. Jain, Lewis acid catalyzed S_N2- type ring opening of *N*-activated aziridines with electron rich arenes/heteroarenes, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 7121-7130.
- [81] X. Li, S. Yu, F. Wang, B. Wan, X. Yu, Rhodium(III)-catalyzed C-C coupling between arenes and aziridines by C-H activation, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 2577-2580.
- [82] K. Gao, R. Paira, N. Yoshikai, Cobalt-catalyzed *ortho*-C-H alkylation of 2-arylpyridines via ring opening of aziridines, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 1486-1490.
- [83] P. Chaudhari, S. Bari, An efficient synthesis of *N*-Sulphonyl β-arylmethylalaninates from serine via ring opening of *N*-sulphonyl aziridine-2-carboxylate, *Synth. Commun.*, **2015**, *45*, 391-402.
- [84] I. Tirota, N. L. Fifer, J. Eakins, C. A. Hutton, Synthesis of tryptophans by Lewis acid promoted ring opening of aziridine-2-carboxylates: optimization of protecting group and Lewis acid, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 618-620.
- [85] F. Kurosato, T. Ishikawa, Y. Yamada, T. Hanamoto, Convenient synthesis of *N*-Tosyl-2-(difluoromethyl)aziridine and its application to the preparation of difluoromethyl-β-tryptamine analogues, *Synlett*, **2015**, *26*, 1827-1830.
- [86] K. Hirotaki, Y. Yamada, T. Hanamoto, Diethylzincpromoted synthesis of trifluoromethyl-containing tryptamine analogues from indoles and 2-trifluoromethyl-*N*-(4-toluenesulfonyl)-aziridine, *Asian J. Org. Chem.*, **2014**, *3*, 285-288.
- [87] K. Hirotaki, K. Yamaguchi, T. Hanamoto, Base-free synthesis of CF₃-containing β-tryptamine derivatives from *N*-Nosyl - 2-CF₃-aziridine and indoles, *Synlett*, **2016**, *27*, 2846-2850.
- [88] T. Nishikawa, M. Ishikawa, K. Wada, M. Isobe, Total synthesis of α-*C*-Mannosyltryptophan, a Naturally Occurring *C*-Glycosyl Amino Acid, *Synlett*, **2001**, 945-947.

- [89] J. Wu, X.-L. Hou, L.-X. Dai, Effective Ring-Opening Reaction of Aziridines with Trimethylsilyl Compounds: A Facile Access to β -Amino Acids and 1,2-Diamine Derivatives, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 1344-1348.
- [90] S. Matsubara, T. Kodama, K. Utimoto, Yb(CN)₃-catalyzed reaction of aziridines with cyanotrimethylsilane. A facile synthesis of optically pure β -aminonitriles, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 6379-6380.
- [91] B. Wu, J. C. Gallucci, J. R. Parquette, T. V. Rajan-Babu, Enantioselective Desymmetrization of *meso*-Aziridines by TMSN₃ and TMSCN Catalyzed by Discrete Yttrium Complexes, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 1126-1129.
- [92] J. Lee, J. E. Lee, H. J. Ha, S. I. Son, W. K. Lee, N-Methylative aziridine ring opening: asymmetric synthesis of hygroline, pseudohygroline, and hygrine, *Tetrahedron Lett.*, **2015**, *56*, 856-858.
- [93] Y. Sogihara, S. Limura, J. Nakayama, Aza-pinacol rearrangement of aziridines to imines, *Chem. Commun.*, **2002**, 134-135.
- [94] B. A. B. Prasad, G. Sekar, V. K. Singh, An efficient method for the cleavage of aziridines using hydroxyl compounds, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 4677-4679.
- [95] X. -L. Hou, R. -X. Fan, L. -X. Dai, Tributylphosphine: A Remarkable Promoting Reagent for the Ring-Opening Reaction of Aziridines, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 5295-5300.
- [96] B. T. Kelley, P. Carroll, M. M. Joullie, Possible reason for the unusual regioselectivity in nucleophilic ring opening of trisubstituted aziridines under mildly basic conditions, *J. Org. Chem.*, **2014**, *79*, 5121-5133.
- [97] S. P. Chavan, L. B. Khairnar, K. P. Pawar, P. N. Chavan, S. A. Kawale, Enantioselective syntheses of (*R*)-pipercolic, (*2R,3R*)-3- hydroxypipercolic acid, β -(+)-conhydrine and (-)-swainsonine using aziridine derived common chiral synthon, *RSC Adv.*, **2015**, *5*, 50580-50590.
- [98] J. M. Concellon, E. Riego, Ring Opening of Nonactivated 2-(1-Aminoalkyl) Aziridines: Unusual Regio- and Stereoselective C-2 and C-3 Cleavage, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 6407-6410.
- [99] C. S. Park, H. G. Choi, H. Lee, W. K. Lee, H. -J. Ha, Stereoselective synthesis of protected threo- β -hydroxy-L-glutamic acid using a chiral aziridine, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 3283-3292.

- [100] S. -K. Choi, J. -S. Lee, W. K. Lee, Efficient Syntheses of (1*R*,2*R*)- and (1*S*,2*S*)-2-Amino-1-alkyl(or aryl)-1,3-propanediols by Regioselective Ring Opening of Aziridine-2-methanols, *J. Org. Chem.*, **1997**, *62*, 742-745.
- [101] L. Dubois, A. Metha, E. Tourette, R. H. Dodd, Preparation of β -substituted tryptophan derivatives: comparison of the reactivity of *N*-methylindole toward aziridine-2-lactones and aziridine-2-carboxylic esters and interpretation of results using MNDO calculations, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 434-441.
- [102] R. -H. Fan, X. -L. Hou, Tributylphosphine-catalyzed ring-opening reaction of epoxides and aziridines with acetic anhydride, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 4411-4413.
- [103] H. Mao, G. J. Joly, K. Peeters, G. J. Hoornaert, F. Compennolle, Synthesis of 1-deoxymannojirimycin analogues using *N*-tosyl and *N*-nosyl activated aziridines derived from 1-amino-1-deoxyglucitol, *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 6955-6967.
- [104] F. Zhang, H. Chang, W. Wei, KOH-oriented ring openings of *N*-tosylaziridines with carboxylic acids in DMSO, *J. Heterocycl. Chem.*, **2015**, *52*, 284-295.
- [105] D. G. I. Petra, P. C. J. Kamer, A. L. Spek, H. E. Schoemaker, P. W. N. M. van Leeuwen, Aminosulf(ox)ides as Ligands for Iridium(I)-Catalyzed Asymmetric Transfer Hydrogenation, *J. Org. Chem.*, **2000**, *65*, 3010-3017.
- [106] V. K. Aggarwal, R. A. Stenson, R. V. H. Jones, R. Fieldhouse, J. Blacker, A novel procedure for the synthesis of aziridines: application of Simmons-Smith reagents to aziridination, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 1587-1589.
- [107] J. H. Bae, S. -H. Shin, C. S. Park, W. K. Lee, Preparation of cysteinol derivatives by highly regioselective ring opening of nonactivated chiral aziridines by thiols, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 10041-10046.
- [108] B. Crousse, S. Narizuka, D. Bonnet-Delpon, J.-P. Begue, First Stereoselective Synthesis of cis 3-CF₃-Aziridine-2-carboxylates. A Route to New (Trifluoromethyl) α -Functionalised β -Amino Acids, *Synlett*, **2001**, *5*, 679-681.
- [109] J. Wu, X. -L. Hou, L. -X. Dai, An efficient procedure for cleavage of aziridines with various thiols promoted by ZnCl₂, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 1314-1317.
- [110] C. Xiong, W. Wang, C. Cai, V. J. Hruby, Regioselective and Stereoselective Nucleophilic Ring Opening Reactions of A Phenyl-Substituted Aziridine: Enantioselective Synthesis

of β -Substituted Tryptophan, Cysteine, and Serine Derivatives, *J. Org. Chem.*, **2002**, *67*, 1399-1402.

[111] T. Cytlak, M. Saweliew, M. Kubicki, H. Koroniaka, Synthesis of trifluoromethyl γ -aminophosphonates by nucleophilic aziridine ring opening, *Org. Bio. Chem.*, **2015**, *13*, 10050-10059.

[112] M. Sayyad, Y. Nanaji, M. K. Ghorai, A synthetic route to 2-alkyl indoles *via* thiophenol-mediated ring opening of *N*-tosylaziridines followed by copper powder-mediated C-N cyclization/aromatization, *J. Org. Chem.*, **2015**, *80*, 12659-12667.

[113] R. -H. Fan, X. L. Hou, Efficient Ring-Opening Reaction of Epoxides and Aziridines Promoted by Tributylphosphine in Water, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 726-730.

[114] J. R. Vale, F. Siopa, P. S. Branco, A. M. Afonso, Ring opening of 6-azabicyclo[3.1.0]hex-3-en-2-ols in water under mild conditions, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, 2048-2053.

[115] P. G. Danica, W. A. van der Donk, D. Y. Gin, Site-Selective Conjugation of Thiols with Aziridine-2-Carboxylic Acid-Containing Peptides, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12712-12713.

[116] J. Lugiņina, J. Uzuleņa, D. Posevins, M. Turks, Ring-Opening of Carbamate-Protected Aziridines and Azetidines in Liquid Sulfur Dioxide, *Eur. J. Org. Chem.*, **2016**, *9*, 1760-1771.

[117] Y. -M. Cao, F. -T. Zhang, F. -F. Shen, R. Wang, Catalytic enantioselective ring opening reaction of *meso*-aziridines with α -isothiocyanato imides, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 9476-9480.

[118] S. Nakamura, M. Ohara, M. Koyari, M. Hayashi, K. Hyodo, N. R. Nabisaheb, Y. Funahashi, Desymmetrization of mesoaziridines with TMSNCS using metal salts of novel chiral imidazoline-phosphoric acid catalysts, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 4452-4455.

[119] K. O'Brien, O. Proinsias, F. Kelleher, Synthesis of orthogonally protected azalanthionines (lanazanines) by sequential ring opening of *N*-substituted aziridine 2-carboxylates, *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 2395-2397.

[120] K. O'Brien, O. Proinsias, F. Kelleher, Studies on the synthesis of orthogonally protected azalanthionines, and of routes towards β -methyl azalanthionines, by ring opening of *N*-activated aziridine-2-carboxylates, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 5082-5092.

- [121] M. Waki, T. Katagiri, K. Matsuno, H. Miyachi, Synthesis of β -amino- α -trifluoromethyl- α -amino acids exhibiting intramolecular interaction of CF_3 with $\text{NH}\beta$, *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55*, 6915-6918.
- [122] T. K. Chakraborty, A. Ghosh, T. V. Raju, Efficient Ring Opening Reactions of *N*-Tosyl Aziridines with Amines and Water in Presence of Catalytic Amount of Cerium(IV) Ammonium Nitrate, *Chem. Lett.*, **2003**, *32*, 82-83.
- [123] S. Peruncheralathan, S. Aurich, H. Teller, C. Schneider, The Ti-BINOLate-catalyzed, enantioselective ring opening of mesoaziridines with amines, *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11*, 2787-2803.
- [124] M. K. Ghorai, C. K. Shahi, A. Bhattacharyya, M. Sayyad, A. Mal, I. A. Wani, N. Chauhan. Syntheses of tetrahydrobenzodiazepines via $\text{S}_{\text{N}}2$ -type ring opening of activated aziridines with 2-bromobenzylamine followed by copper-powder-mediated C-N bond formation, *Asian J. Org. Chem.*, **2015**, *4*, 1103-1111.
- [125] M. A. Reddy, L. R. Reddy, N. Bhanumathi, K. R. Rao, An Efficient Biomimetic Cleavage of Aziridines with Nucleophiles Catalyzed by β -Cyclodextrin in Water, *Chem. Lett.*, **2001**, 246-247.
- [126] J. S. Yavad, B. V. S. Reddy, K. V. Rao, K. S. Raj, A. R. Prasad, Indium Tribromide Catalyzed Aminolysis of Aziridines: An Efficient Synthesis of vicinal-diamines, *Synthesis*, **2002**, *8*, 1061-1064.
- [127] N. R. Swamy, Y. Venkateswarlu, Mild and Efficient Method for Regioselective Ring Opening of Aziridines with Amines by Bismuth Trichloride, *Synth. Commun.*, **2003**, *33*, 547-554.
- [128] I. D. G. Watson, A. K. Yudin, Ring-Opening Reactions of Nonactivated Aziridines Catalyzed by Tris(pentafluorophenyl)borane, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5160-5167.
- [129] J. Cossy, V. Bellosta, V. Alauze, J. -R. Desmurs, Lithium Bistrifluoro methane-sulfonimidate-Mediated Regioselective Ring Opening of Aziridines by Amines, *Synthesis*, **2002**, 2211-2214.
- [130] B. J. Paul, E. Hobbs, P. Buccino, T. Hudlicky, Opening of a Vinyl Aziridine with *p*-Toluenesulfonamide under TBAF Catalysis: Synthesis of 3,4-Diamino-3,4-dideoxy-L-chiro-inositol, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 6433-6435.

- [131] L. -L. Chiang, I. -J. Tseng, P. -Y. Lin, S. -Y. Sheu, C. -T. Lin, Y. -H. Hsieh, Y. -J. Lin, H. -L. Chen, M. -H. Lin, Synthesis of canthardin sulfanilamides and their acid anhydride analogues *via* a ring opening reaction of activated aziridines and their associated pharmacological effects, *Molecules*, **2016**, *21*, 100-111.
- [132] G. Sabitha, R. S. Babu, M. Rajkumar, J. S. Yadav, Cerium(III) Chloride Promoted Highly Regioselective Ring Opening of Epoxides and Aziridines Using NaN_3 in Acetonitrile: A Facile Synthesis of 1,2-Azidoalcohols and 1,2-Azidoamines, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 343-345.
- [133] J. S. Yavad, B. V. S. Reddy, G. M. Kumar, C. V. S. R. Murthy, Indium Trichloride Promoted regioselective Ring Opening of Aziridines with TMS Azides, *Synth. Commun.*, **2002**, *32*, 1797-1802.
- [134] J. S. Yadav, B. V. S. Reddy, G. Parimala, P. V. Reddy, Lithium perchlorate catalyzed regioselective ring opening of aziridines with sodium azide and sodium cyanide, *Synthesis*, **2002**, *16*, 2383-2386.
- [135] Z. Li, M. Fernandez, E. N. Jacobsen, Enantioselective Ring Opening of Meso Aziridines Catalyzed by Tridentate Schiff Base Chromium(III) Complexes, *Org. Lett.*, **1999**, *1*, 1611-1613.
- [136] S. W. May, R. S. Phillips, Asymmetric sulfoxidation by dopamine beta-hydroxylase, an oxygenase heretofore considered specific for methylene hydroxylation, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 5981-5983.
- [137] S. W. May, R. S. Phillips, P. W. Mueller, H. H. Herman, Dopamine beta-hydroxylase. Comparative specificities and mechanisms of the oxygenation reaction, *J. Biol. Chem.*, **1981**, *256*, 8470-8475.
- [138] S. R. Padgett, H. H. Herman, J. H. Han, S. H. Pollock, S. W. May, Antihypertensive Activities of Phenyl Aminoethyl Sulfides, a Class of Synthetic Substrates for Dopamine β -Hydroxylase, *J. Med. Chem.*, **1984**, *27*, 1354-1357.
- [139] H. H. Herman, P. A. Husain, J. E. Colbert, M. M. Schweri, S. H. Pollock, L. C. Fowler, S. W. May, The Enantiomeric Specificity of the Antihypertensive Activity of 1-(Phenylthio)-2-aminopropane, a Synthetic Substrate Analogue for Dopamine β -Monooxygenase, *J. Med. Chem.*, **1991**, *34*, 1082-1085.

- [140] S. R. Kandalkar, P. A. Ramaiah, M. Joshi, A. Wavhal, Y. Waman, A. A. Raje, A. Tambe, S. Ansari, S. De, V. P. Palle, et al., Modifications of flexible nonyl chain and nucleobase head group of (+)-erythro-9-(2'-s-hydroxy-3'-nonyl)adenine [(+)-EHNA] as adenosine deaminase inhibitors, *Bioorgan. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 5799-5819.
- [141] H. Tucker, J. F. Coope, β -Adrenergic blocking agents. 18. 1-(Aryloxy)-3-(arylthioalkylamino)propan-2-ols and 1-substituted alkylthioamino-3-(aryloxy)propan-2-ols, *J. Med. Chem.*, **1978**, *21*, 769-773.
- [142] A. Erdmann, Y. Menon, C. Gros, N. Molinier, N. Novosad, A. Samson, J. -M. Gregoire, C. Long, F. Ausseil, L. Halby, et al., Design and synthesis of new non nucleoside inhibitors of DNMT3A, *Bioorgan. Med. Chem.*, **2015**, *23*, 5946-5953.
- [143] M. J. Bartlett, C. A. Turner, J. E. Harvey, Pd-Catalyzed Allylic Alkylation Cascade with Dihydropyrans: Regioselective Synthesis of Furo[3,2-c]pyrans, *Org. Lett.*, **2013**, *15*, 2430-2433.
- [144] J. R. Bearder, M. L. Dewis, D. A. Whiting, Short synthetic route to congeners of the undecose antibiotic herbicidin, *J. Chem. Soc.*, **1995**, 227-233.
- [145] S. Zhang, Y. -H. Niu, X. -S. Ye, General Approach to Five-Membered Nitrogen Heteroaryl C-Glycosides Using a Palladium/Copper Cocatalyzed C-H Functionalization Strategy, *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 3608-3611.
- [146] S. Hnnesian, M. Martin, R. Desai, Formation of C-Glycosides by Polarity Inversion at the Anomeric Centre, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, 926-927.
- [147] K. C. Nicolaou, C. -K. Hwang, M. E. Duggan, Stereospecific Synthesis of 1,1-Dialkylglycosides, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1986**, *12*, 925-926.
- [148] P. Lesimple, J. -M. Beau, G. Jaurand, P. Sinaÿ, Preparation and use of lithiated glycals: Vinylic deprotonation versus tin-lithium exchange from 1-tributylstannyl glycals, *Tetrahedron Lett.*, **1986**, *27*, 6201-6204.
- [149] D. Crich, T. J. Ritchie, Preparation and reactions of some cyclic orthoester derivatives, *Tetrahedron*, **1988**, *44*, 2319-2328.
- [150] R. W. Friesen, C. F. Sturino, A. K. Daljeet, A. Kolaczewska, Observation of α -silyl carbanions in the metalation of 3,4,6-tri-O-(tert-butyltrimethylsilyl)-D-glucal, *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 1944-1947.

- [151] G. R. Vaswani, A. R. Chamberlin, Stereocontrolled Total Synthesis of (-)-Kaitocephalin, *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 1661-168.
- [152] E. Richmond, K. B. Ling, N. Duguet, L. B. Manton, N. Çelebi-Ölçüm, Y. -H. Lam, S. Alsancak, A. M. Z. Slawin, K. N. Houk, A. D. Smith, An asymmetric pericyclic cascade approach to 3-alkyl-3-aryloxindoles: generality, applications and mechanistic investigations, *Org. Biom. Chem.*, **2015**, *13*, 1807-1817.
- [153] H. Liu, V. R. Pattarbiraman, J. C. Vederas, Stereoselective Synthesis of 4-Oxa Diaminopimelic Acid and Its Protected Derivatives via Aziridine Ring Opening, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 4211-4214.
- [154] C. Gros, N. Boulègue, G. Galéotti, P. J. Niel, Stereochemical control in the preparation of α -amino-*N*-methylthiazolidine masked aldehydes used for peptide aldehydes synthesis, *Tetrahedron*, **2002**, *58*, 2673-2680.
- [155] Z. Na, S. Pan, M. Uttamchandani, S. Q. Yao, Discovery of Cell-Permeable Inhibitors That Target the BRCT Domain of BRCA1 Protein by Using a Small-Molecule Microarray, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 8421-8426.
- [156] I. Utsunomiya, M. Fuji, T. Sato, M. Natsume, Preparation of Alkyl-Substituted Indoles in the Benzene Portion. Part 9. Synthesis of (1*a**S*, 8*b**S*)-1-*tert*-Butyloxycarbonyl-8-formyl-1, 1*a*, 2,8*b*-tetrahydroazirino[2',3':3,4]pyrrolo[1,2- α]indole. Model Study for the Enantiospecific Synthesis of Aziridinomitosenes, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41*, 854-860.
- [157] A. Kulshrestha, J. M. Schomaker, D. Holmes, R. J. Staples, J. E. Jackson, B. Borhan, Selectivity in the Addition Reactions of Organometallic Reagents to Aziridine-2-carboxaldehydes: The Effects of Protecting Groups and Substitution Patterns, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 12326-12339.
- [158] H. Urabe, O. O. Evin, F. Sato, Chelation-Controlled Addition of Dialkylzincs to trans- α,β -Epoxy Aldehydes, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2660-2661.
- [159] N. T. Anh, Regio- and stereo-selectivities in some nucleophilic reactions, *Top. Curr. Chem.*, **1980**, *88*, 145-162.
- [160] G. Righi, S. Ronconi, C. Bonini, A Study on the "Non-Chelation Controlled" Organometallic Addition to trans α,β -Epoxy Aldehydes - A Straightforward Stereoselective

Synthesis of the Abbot Amino Dihydroxyethylene Dipeptide Isoster, *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 1573-1577.

[161] H. Urabe, F. Sato, Diastereoselective Addition of Nucleophiles to Carbonyl Compounds and Imines Controlled by α , β -Epoxy Group and Its Application in Organic Synthesis, *J. Org. Chem. Jpn.*, **1993**, *51*, 14.

[162] G. -I. Hwang, J. -H. Chung, W. K. Lee, Efficient Synthesis of Ephedra Alkaloid Analogues Using an Enantiomerically Pure *N*-[(*R*)-(+)- α -Methylbenzyl]aziridine-2-carboxaldehyde, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 6183-6188.

[163] B. Goument, L. Duhamel, R. Maugé, Synthesis of (*S*)-fenfluramine from (*R*) or (*S*) 1-[3-(trifluoromethyl)phenyl]propan-2-ol, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1993**, *130*, 450-458.

[164] A. A. H. Van der Zeijden, A novel chiral cyclopentadienyl ligand based on ephedrine, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, *6*, 913-918.

[165] J. B. Hyne, Preferred residence conformations of diastereoisomeric α - β amino alcohols: An, N.M.R. study of the ephedrines, *Can. J. Chem.*, **1961**, *39*, 2536-2542.

[166] J. C. Y. Cheng, U. Hacksell, G. D. Daves, Jr. Differentially Protected Ribofuranoid Glycals, *J. Org. Chem.*, **1985**, *50*, 2778-2780.

[167] J. C. Powers, J. L. Asgian, O. D. Ekici, K. E. James, Irreversible inhibitors of serine, cysteine, and threonine proteases, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 4639-4750.

[168] Current Patent Assignee: UNIVERSITY OF NORTH CAROLINA SYSTEM - WO2009/145816, **2009**, A2.

[169] F. Polyak, T. Dorofeeva, R. Sturkovich, Y. Goldberg, A Novel Route to *N*-Alkylated Derivatives of Aziridine-2-Carboxylic Acid. an Alternative Synthesis of (*S,S*)-Bz-Azy-Val-OMe, *Synth. Commun.*, **1991**, 239-248.

[170] J. F. Baldwin, A. C. Spivey, C. J. Schofield, J. B. Sweeney, Amino acid synthesis via ring opening of *N*-sulphonyl aziridine-2-carboxylate esters with organometallic reagents, *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 6309-6330.

[171] S. -H. Wan, S. -T. Liu, Functionalized pyrroles from vinylaziridines and alkynes via rhodium-catalyzed domino ring-opening cyclization followed by C=C bond migration, *Tetrahedron*, **2019**, *75*, 1166-1170.

- [172] J. F. Billing, U. J. Nilsson, Cyclic peptides containing a δ -sugar amino acid - synthesis and evaluation as artificial receptors, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 863-874.
- [173] K. Dąbrowa, P. Niedbała, J. Jurczak, Engineering Light-Mediated Bistable Azobenzene Switches Bearing Urea D-Aminoglucose Units for Chiral Discrimination of Carboxylates, *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 3576-3584.
- [174] X. -J. Liua, L. Wanga, L. Yina, F. -Ch. Chengb, H. -M. Suna, W.-W. Liua, D. -H. Shia, Z. -L. Caoa, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Glycosyl-Containing 1,2,4-Triazolo[3,4-b][1,3,4]Thiadiazole Derivatives as Acetylcholinesterase Inhibitors, *J. Chem. Res.*, **2017**, *41*, 571-575.
- [175] W. -Ch. Shieh, Z. Chen, S. Xue, J. McKenna, R. -M. Wang, K. Prasad, O. Repič, Synthesis of sterically-hindered peptidomimetics using 4-(4,6-dimethoxy-1,3,5-triazine-2-yl)-4-methylmorpholinium chloride, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 5359-5362.
- [176] M. D'Este, D. Eglin, M. Alini, A systematic analysis of DMTMM vs EDC/NHS for ligation of amines to Hyaluronan in water, *Carbohydr. Polym.*, **2014**, *108*, 239-246.
- [177] P. Farkas, S. Bystricky, Efficient activation of carboxyl polysaccharides for the preparation of conjugates, *Carbohydr. Polym.*, **2007**, *68*, 187-190.
- [178] A. Konovets, K. Glegoła, A. Penciu, E. Framery, P. Jubault, C. Goux-Henry, M. Pietrusiewicz, J. -Ch. Quirion, D. Sinou, Influence on the enantioselectivity in allylic alkylation of the spacer between the amido group of D-glucosamine and the diphenylphosphino group, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3183-3187.
- [179] N. Caldwell, C. Jamieson, I. Simpson, A. J. B. Watson, Development of a Sustainable Catalytic Ester Amidation Process, *ACS Sustainable Chem. Eng.*, **2013**, *1*, 1339-1344.
- [180] L. Zhao, L. Tian, N. Sun, Y. Sun, Y. Chen, X. Wang, S. Zhao, X. Su, D. Zhao, M. Cheng, Design, synthesis, and structure - activity relationship studies of l-amino alcohol derivatives as broad-spectrum antifungal agents, *Eur. J. Med. Chem.*, **2019**, *177*, 374-385.
- [181] Z. Wang, Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents, *Zemplén Deacetylation*, **2010**, *691*, 3123-3128.
- [182] D. A. Ryan, D. Y. Gin, Ring-Opening of Aziridine-2-Carboxamides with Carbohydrate C1-O-Nucleophiles. Stereoselective Preparation of α - and β -O-Glycosyl Serine Conjugates, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *46*, 15228-15229.

- [183] A. R. Tyler, H. Mosaei, S. Morton, P. G. Waddell, C. Wills, W. McFarlane, J. Gray, M. Goodfellow, J. Errington, N. Allenby, N. Zenkin, M. J. Hall, Structural Reassignment and Absolute Stereochemistry of Madurastatin C1 (MBJ-0034) and the Related Aziridine Siderophores: Madurastatins A1, B1 and MBJ-0035, *J. Nat. Prod.*, **2017**, *80*, 1558-1562.
- [184] S. Jarzyński, S. Leśniak, A. M. Pieczonka, M. Rachwalski, *N*-Trityl-aziridinyll alcohols as highly efficient chiral catalysts in asymmetric additions of organozinc species to aldehydes, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2015**, *26*, 35-40.
- [185] Y. -C. Wu, J. Zhu, Asymmetric Total Syntheses of (–)-Renieramycin M and G and (–)-Jorumycin Using Aziridine as a Lynchpin, *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 5558-5561.
- [186] M. González, Z. Gándara, G. Pazos, G. Gómez, Y. Fall, Synthesis of (–)-Muricatacin from Tri-*O*-acetyl-D-glucal, *Synthesis*, **2013**, *45*, 625-632.
- [187] V. Di Bussolo, M. Caselli, M. Pineschi, P. Crotti, New Stereoselective β -Glycosylation via a Vinyl Oxirane Derived from D-Glucal, *Org. Lett.*, **2002**, *4*, 3695-3698.
- [188] A. P. Kozikowski, J. Lee, A synthetic approach to the cis-fused marine pyranopyrans, (3*E*)-and (3*Z*)-dactomelyne. X-ray structure of a rare organomercurial, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 863-870.
- [189] P. W. Moore, J. K. Schuster, R. J. M. Stone, L. Rhia, P. H. Teesdale-Spittle, J. E. Harvey, Divergent synthesis of 2-*C*-branched pyranosides and oxepines from 1, 2-gemdibromocyclopropyl carbohydrates, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 7032-7043.
- [190] P. Steunenbergh, V. Jeanneret, Y. -H. Zhu, P. Vogel, P. C (1 \rightarrow 4)-linked disaccharides through carbonylative Stille cross-coupling, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 337-346.
- [191] T. Linker, D. Schanzenbach, E. Elamparuthi, Remarkable Oxidation Stability of Glycals: Excellent Substrates for Cerium(IV)-Mediated Radical Reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16003-16010.
- [192] S. V. Andurkar, J. P. Stables, H. Kohn, Synthesis and anticonvulsant activities of (*R*)-(*O*)-methylserine derivatives, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 3841-3854.
- [193] N. J. Church, D. W. Young, Synthesis of the suicide substrate D-propargylglycine stereospecifically labelled with deuterium and investigation of its oxidation by D-amino acid oxidase, *J. Chem. Soc.*, **1998**, *9*, 1475-1482.

- [194] T. Yamasaki, Y. Kubota, T. Tsuchiya, S. Umezawa, Syntheses of 2-Amino-2,3-dideoxy-L- and -D-Ribohexose by Utilizing an O→N Acetyl Migration, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1976**, *49*, 3190-3192.
- [195] N. N. Biswas, T. T. Yu, Ö. Kimyon, S. Nizalapur, C. R. Gardner, M. Manefield, N. Kumar, Synthesis of antimicrobial glucosamides as bacterial quorum sensing mechanism inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, **2017**, *25*, 1183–1194.
- [196] J. Agarwal, R. K. Peddinti, Glucosamine-Based Primary Amines as Organocatalysts for the Asymmetric Aldol Reaction, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 3502-3505.

7. SUPPLEMENT

Wykaz publikacji bezpośrednio związanych z tematyką rozprawy doktorskiej:

1. A. Tracz, M. Malinowska, S. Leśniak, A. Zawisza
Aziridine ring opening as regio- and stereoselective access to C-glycosyl-aminoethyl sulfide derivatives, *Molecules*, **2022**, 27, 1764.
2. A. Tracz, S. Leśniak, A. Zawisza
Synthesis of carbohydrate derivatives of Lacosamide - praca wysłana do recenzji.

Wykaz wystąpień konferencyjnych bezpośrednio związanych z tematyką rozprawy:

1. A. Jabłońska, A. Zawisza, S. Leśniak
Węglowodany w syntezie oryginalnych bloków budulcowych, V Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, Łódź 11-12.05.2017, P-36
2. A. Jabłońska, M. Malinowska, A. Zawisza, S. Leśniak
Węglowodany w syntezie nowych C-glikozydowych bloków budulcowych, *Pomiędzy Naukami 2017*, Chorzów 15.09.2017, P-31
3. A. Jabłońska, M. Malinowska, A. Zawisza, S. Leśniak
Azyrydyny jako związki przejściowe w syntezie glikozylo-aminokwasów, 60 Zjazd PTChem, Wrocław 17-21.09.2017, S01P37
4. A. Jabłońska, M. Malinowska, A. Zawisza, S. Leśniak
Carbohydrates in the synthesis of original building blocks, XX International Symposium "Advances in the chemistry of heteroorganic compounds", Łódź 23-24.11.2017, P-091
5. A. Jabłońska, M. Malinowska, A. Zawisza, S. Leśniak
Węglowodany w syntezie oryginalnych bloków budulcowych, VI Łódzkie Sympozjum Doktorantów Chemii, Łódź 10-11.05.2018, P-86
6. A. Tracz, M. Malinowska, A. Zawisza, S. Leśniak
Wykorzystanie azyrydyn w syntezie C-glikozyloaminokwasów, *Pomiędzy Naukami 2018*, Chorzów 14.09.2018, P-61
7. M. Malinowska, A. Tracz, A. Zawisza, S. Leśniak
Azyrydyny jako kluczowe związki w syntezie C-glikozydów, 61 Zjazd PTChem, Kraków 17-21.09.2018, S02P40
8. M. Malinowska, A. Tracz, A. Zawisza, S. Leśniak
Aziridines as key compounds for the synthesis of C-glycosides, XXI International Symposium "Advances in the chemistry of heteroorganic compounds, Łódź 23.11.2018, P-101.
9. M. Malinowska, A. Tracz, A. Zawisza, S. Leśniak
Aziridines as key compounds for the synthesis of C-glycosides, 63RD International Conference for Students of Physics and Natural Sciences, OPEN READINGS 2020, Wilno, 17-20.03.2020, P1-15

Doniesienia niezwiązane bezpośrednio z tematem rozprawy:

1. B. Olszewska, A. Jabłońska, A. Zawisza
Diastereoselective synthesis of 2-vinylpyrrolidines and 2-vinylpiperidines by the palladium-catalysed cyclization of amino-allylic carbonates containing a chiral protecting group, *Arkivoc*, **2018**, 2018(5), 254-271.
2. A. Jabłońska, B. Olszewska, A. Zawisza
Diastereoselective synthesis of 2-vinylpyrrolidines and 2-vinylpiperidines by palladium-catalysed cyclisation of amino allylic carbonates, XIX International Symposium "Advances in the chemistry of heteroorganic compounds", Łódź 25.11.2016, P-049
3. A. Jabłońska, S. Porwański, A. Zawisza
Mocznikowe organokatalizatory, pochodne glukozy i galaktozy, 60 Zjazd PTChem, Wrocław 17-21.09.2017, S01P38
4. A. Tracz, B. Olszewska, A. Zawisza
Katalizowana kompleksami Pd(0) cyklizacja amino węglanów allylowych zawierających chiralną grupę zabezpieczającą, 61 Zjazd PTChem, Kraków 17-21.09.2018, S02P76

Udział w projektach badawczych:

1. „Badania nad syntezą nowych związków heteroatomowych” - projekt finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (201536/E-345/M/2017)
2. „Wykorzystanie optycznie czystych azirydyn w syntezie pochodnych aminokwasów” - projekt finansowany przez Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (201536/E-345/M/2018)