UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

Přírodovědecká fakulta

Katedra organické chemie

Syntéza derivátů 1,6-anhydro-β-D-Glukosaminu

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Autor: Adéla Voová

Studijní obor: Bioorganická chemie a chemická biologie

Vedoucí práce: doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D.

Olomouc 2020

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že jsem diplomovou práci vypracovala samostatně pod vedením doc. RNDr. Petra Cankaře, Ph.D., a že jsem uvedla veškeré použité informační zdroje a literaturu. Tato práce nebyla využita pro získání jiného nebo obdobného druhu vysokoškolského vzdělání.

Souhlasím s tím, aby má práce byla zpřístupněna v knihovně Katedry organické chemie, Přírodovědecké fakulty, Univerzity Palackého v Olomouci.

V Olomouci dne 9. 6. 2020 ……..

Adéla Voová

Poděkování

Na prvním místě bych chtěla poděkovat svému vedoucímu práce, Doc. RNDr. Petru Cankařovi, Ph.D. za jeho odborné vedení, cenné rady a připomínky a za jeho čas, který mi v době vedení této diplomové práce věnoval. Také bych ráda poděkovala celé katedře organické chemie za vytvoření přátelského pracovního prostředí. A v neposlední řadě chci poděkovat Danielovi Tomanovi za podporu a pomoc, kterou mi poskytl během vykonávání mé diplomové práce. Diplomová práce byla podpořena vnitřním grantem Univerzity Palackého IGA_PrF_2020_012.

Bibliografické informace

Jméno a příjmení autora:	Adéla Voová
Název práce:	Syntéza derivátů 1,6-anhydro-β-D-glukosaminu
Typ práce:	Diplomová
Univerzita:	Univerzita Palackého v Olomouci
Pracoviště:	Katedra organické chemie
Školitel:	doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D
Rok obhajoby:	2020

Abstrakt:

Předložená diplomová práce se zabývá syntézou nových derivátů cukerných aziridinů připravených z D-glukosaminu a prozkoumáním jejich reaktivit s dusíkatými nukleofily. Samotný D-glukosamin je běžně se vyskytující látkou. Můžeme jej najít ve struktuře peptidoglykanu, kyseliny hyaluronové či chitinu. Jeho strukturní motiv nalezneme i v biomolekulách, které vykazují antibakteriální a antivirovou aktivitu. Teoretická část se věnuje reaktivitě aziridinů vůči nukleofilům. Popisuje požadavky pro úspěšné otevření aziridinového cyklu spolu s regioselektivitou a stereochemií. Důležitost těchto reakcí je demonstrována na příkladech totálních syntéz biologicky významných látek. Diskuze a výsledky jsou rozděleny do dvou částí. První část se věnuje syntéze samotných aziridinů, druhá část se zabývá jejich reaktivitou s nukleofily.

Klíčová slova:	1,6-andyro-β-D-glukosamin, D-glukosamin, aziridin
Počet stran:	74 (+ 13 příloha)
Jazyk:	čeština

Bibliographic informations

Author´s name:	Adéla Voová
Title:	The synthesis of 1,6-anhydro-β-D-glucosamine derivatives
Type of thesis:	Diploma´s
University:	Palacky University Olomouc
Department:	Department of Organic Chemistry
Advisor:	doc. RNDr. Petr Cankař, Ph.D
The year of presentation:	2020

Abstract:

The submitted Diplomas´s thesis is focused on synthesis of new sugar aziridines derivatives prepared from D-glucosamine and study of their reactivity with nitrogen nucleophiles. D-glucosamine alone is commonly occurring substance. It is found in a structure of peptidoglycan, hyaluronic acid and chitin. Its structural motif can also be found in biomolecules, which show antibacterial and antiviral activity. The theoretical part deals with the reactivity of aziridines towards nucleophiles. It describes the requirements for the successful opening of the aziridine cycle along with regioselectivity and stereochemistry. The importance of these reactions is demonstrated by examples of total syntheses of biologically important substances. The discussion and results are divided into two parts. The first part deals with the synthesis of aziridines themselves, the second part deals with their reactivity to nucleophiles.

Key words:	N-acetyl-D-glucosamine, D-glucosamine, aziridine
Pages:	74 (+ 13 appendixes)
Language:	Czech

Seznam zkratek

AcOH	Kyselina octová
ATP	Adenosin trifosfát
BnOH	Benzyl alkohol
BzCl	Benzoyl chlorid
Cbz-Cl	Benzyl chloroformát
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octan
DAST	Diethylaminosulfur trifluorid
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en
DCM	Dichlormethan
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylát
DMF	Dimethylformamid
DMP	Dess–Martin periodinan
DMPU	*N*,*N*′-Dimethylpropylenurea
DMSO	Dimethylsulfoxid
DNBS	2,4-dinitrobenzensulfonyl
Et_3N	Triethylamin
EDG	Elektrony poskytující skupina
EWG	Elektrony přitahující skupina
HIV	Virus lidské imunitní nedostatečnosti
HCMV	Lidský cytomegalovirus
HSV	Herpes simplex virus
LDA	Lithium diisopropylamid
Mesyl	Methansulfonát
MsCl	Methansulfonyl chlorid
MSH	Melanocyt stimulující hormon
NSFI	*N*-fluorbenzensulfonimid
Nosyl	*4*-nitrobenzensulfonát
PBu_3	Tributylfosfin
Pd_2dba_3	Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium
PhSH	Thiofenol
PPh_3	Trifenylfosfin
TBAF	Tetra-n-butylammonium fluorid

TBD	1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-en
TBDPS	*tert*-Butyldiphenylsilyl
TFA	Trifluoroctová kyselina
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Trimethylsilyl
TMSOTf	Trimethylsilyl trifluoromethanesulfonát
Tosyl	*P*-toluensulfonát
TsCl	4-toluensulfonyl chlorid
TsOH	*P*-toluensulfonová kyselina
XtalFluor-E	(Diethylamino) difluorosulfonium tetrafluoroborát
XtalFluor-M	Difluoro (morpholino) sulfonium tetrafluoroborát

Obsah

1. Úvod 10
2. Teoretická část 11
2.1. Reaktivita aziridinového cyklu. 13
2.1.1. Nukleofilní otevírání aziridinového cyklu. 13
2.1.1.1. Otevíraní uhlíkatým nukleofilem. 13
2.1.1.2. Otevírání síru obsahujícím nukleofilem 16
2.1.1.3. Otevírání aziridinu kyslíkovými nukleofily 18
2.1.1.4. Otevírání aziridinu halogeny 21
2.1.1.5. Otevírání aziridinů dusíkatými nukleofily 23
2.1.1.6. Otevírání aziridinu jinými způsoby 27
2.1.2. Použití aziridinů v syntéze heterocyklů 29
3. Výsledky a diskuze 40
3.1. Syntéza výchozího aziridinu 40
3.2. Otevírání aziridinového cyklu VII 44
3.3. Syntéza N-2,4-dinitrobenzensulfonyl aziridinu 45
3.4. Otevírání N-DNBS aziridinu 47
3.5. Syntéza volného aziridinu 49
3.6. Modifikace volného aziridinu XVII 50
3.7. Otevírání modifikovaných aziridinů 52
4. Experimentální část 54
4.1. Příprava aziridinu VII 54
4.2. Otevírání aziridinu VII 59
4.3. Syntéza aziridinu X 60
4.4. Syntéza aziridinu XIV 62
4.5. Syntéza aziridinu XVII 63
4.6. Modifikace aziridinu XVII 64

5. Závěr..... 67
6. Seznam literatury..... 68
7. Příloha – NMR spektra..... 75

1. Úvod

Sacharidy jsou ve své monomerní i polymerní podobě běžně vyskytující se biomolekuly. Můžeme je najít v molekule peptidoglykanu v buněčných stěnách bakterií[1], v chitinu, glykoproteinech, proteoglykanech a glykosaminglykanech. Některé cukerné deriváty vykazují biologickou aktivitu – zejména antibakteriální[2] a antivirální[3]. Aminoglykosidové antibiotika jsou schopná inhibovat proteosyntézu v bakteriálních buňkách navázáním na ribozom[4]. Pseudosacharidy působí jako glykosidázové a glykosyltransferázové inhibitory[5], zatímco některé přírodní polysacharidy jsou schopné potlačovat virové infekce blokací adsorpce viru na hostitelskou buňku (např. polysacharid Fucoidan vykazuje antivirovou aktivitu vůči HIV, HSV a HCMV) či přímou inhibicí virové transkripce a replikace (Karagenan)[6].

Cílem práce je příprava nových derivátů 2,3-diamino-D-glukopyranosidů, které mohou být významnými chirálními intermediáty pro syntézu dalších derivátů se zajímavými chemickými a biologickými vlastnostmi. Je známo, že otevírání aziridinů je řízeno Fürst-Plattnerovým pravidlem[7] a poskytuje přednostně jeden ze stereoizomerů. Byla proto navržena struktura výchozího aziridinu tak, aby po jeho otevření vznikl diaminopyranosid v konfiguraci D-gluko oproti konfiguraci D-altro, která je v přírodě méně zastoupena. Otevřením cyklu tak na C3 molekuly cukru zavedeme námi zvolený nukleofil.

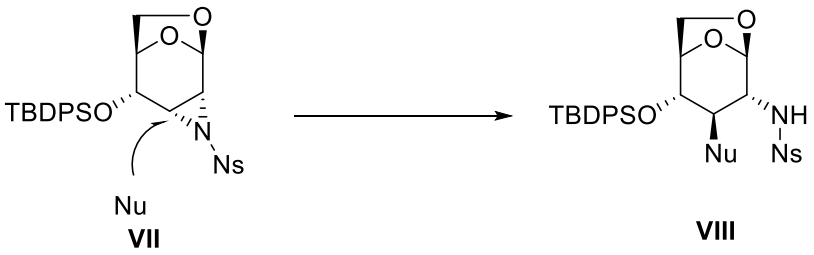
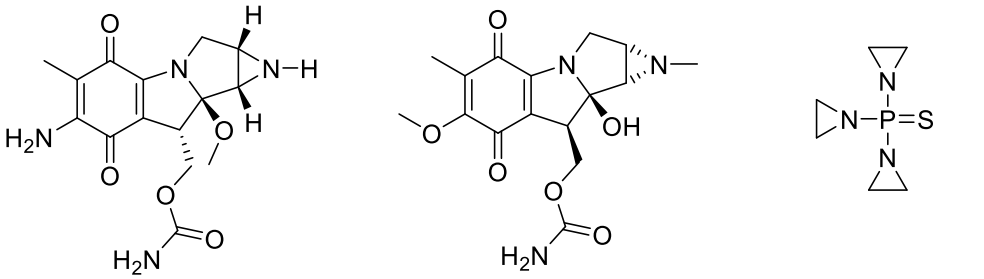


Schéma 1: Otevírání aziridinu

2. Teoretická část

Aziridin je zástupce jednoho z nejvýznamnějších tříčetných heterocyklů. Jedná se o skupinu s obrovským potenciálem jako stavební blok jak v organické tak medicinální chemii.[8] Vysoké pnutí cyklu u těchto molekul je spojované s jejich velkou reaktivitou, avšak neznamená, že by aziridiny nemohly být dostatečně stabilní. Jejich výskyt v organických molekulách není vzácný, spíše naopak. Díky jejich, dnes už známé, biologické aktivitě jsou aziridiny do molekul potenciálních léčiv zaváděny zcela záměrně.[9] Prvními takovými přírodními léčivy byla mitomycinová antineoplastická antibiotika produkovaná *Streptomyces caespitosus*. Jedná se o alkylační činidla schopná cross-linkovat molekulu DNA a tím inhibovat její replikaci.[10] Jiným příkladem je syntetická ThioTEPA, organofosfátová sloučenina obsahující tři aziridinové cykly, která je používána pro své protinádorové účinky už přes 50 let.[11]



Obrázek 1: Příklady biologicky aktivních látek obsahujících ve své molekule aziridinový cyklus

Zatím co mechanismus účinku aziridinů byl podrobně studován, jeho biosyntéza zůstavala dlouho záhadou. Jedna z teorií využívá podobnosti s oxiranem a kopíruje mechanismus jeho biosyntésy. Enzymatická tvorba oxiranu spočívá v inzerci atomu kyslíku do alkenu, nicméně takovýto mechanismu se u aziridinu zdá nepravděpodobný, neboť dusík je vůči elektrofilům poměrně nereaktivní. Fixace dusíku je ale možná u bakterií za využití enzymatického systému zahrnujícího nitrogenásu. Nicméně je tento proces ATP náročný a využívá kovové klastry, které lze kyslíkem rapidně inhibovat.[10] Naštěstí progres v genetice biosyntézy mitomycinu[12,13] nám přinesl spoustu nových informací a přinesl nás blíže k úplnému pochopení této problematiky.

Medicinální chemie nevyužívá aziridiny jen jako léčiva ale častěji je uplatňuje jako stavební bloky pro syntézu cílových biologicky aktivních molekul. Příkladem je syntéza pseudoefedrinu[14] (sympatomimetikum), ecopipanu[15] (antagonista dopaminových receptorů), tamiflu[16] (antivirotikum), (-) bestatinu[17] (inhibitor aminopeptidasy B) nebo epi-7-deoxypancratistatinu[18] (protinádorový).

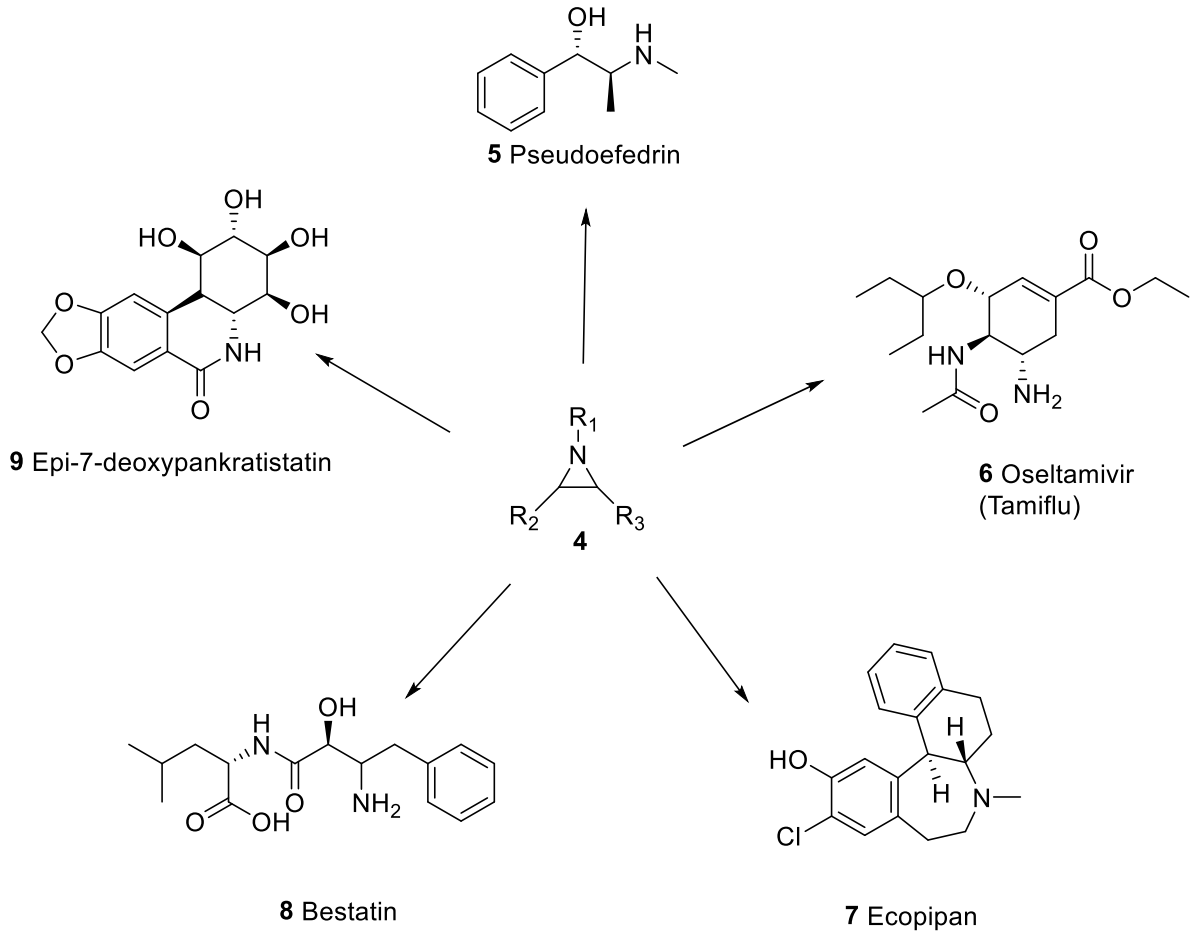


Schéma 2: Příklady využití aziridinového cyklu pro přípravu biologicky aktivních molekul.

Následující kapitoly teoretické části budou věnovány právě reaktivitě aziridinů. Ve stručnosti budou prezentovány jednotlivé metody otevírání aziridinu a jeho expanze na více-četné heterocykly. Důležitost aziridinů bude ukázána na příkladech totálních syntéz biologicky významných molekul.

2.1. Reaktivita aziridinového cyklu.

Vzhledem k velkému pnutí aziridinu a elektronegativitě heteroatomu je jeho reactivita téměř výhradně omezena na reakce vedoucí k otevření nebo rozšíření cyklu. Proto se běžně používá na syntézu důležitých molekul jako aminoalkoholy, diaminy, aminoethery, aminokyseliny nebo k syntéze vícečetných heterocyklů. V závislosti na povaze *N*-substituentu aziridinu jej dělíme do dvou skupin – aziridiny aktivované (EWG substituenty) a neaktivované (EDG substituenty). Aktivované aziridiny vykazují vysokou reaktivitu vůči nukleofilům zatím co u neaktivovaných bývá často zapotřebí použití katalyzátorů, nejčastěji se volí Lewisovy kyseliny pro *in situ* aktivaci aziridinu nebo báze pro zvýšení reaktivity nukleofilu.[19]

2.1.1. Nukleofilní otevírání aziridinového cyklu.

2.1.1.1. Otevíraní uhlíkatým nukleofilem.

Reaktivita aziridinu vůči uhlíkatým nukleofilům je obecně dost nízká a vyžaduje jak přítomnost aktivujícího *N*-substituentu, tak i stoichiometrické množství Lewisovy kyseliny. Otevírání se provádí použitím arenů, heteroarenů, arynů, aldehydů, esterů, indolů, nitrilů nebo pomocí organokovových sloučenin.

Ghorai a spol[20]. popsali efektivní S_n2 otevírání aktivovaných aziridinů elektronově bohatými areny a heteroareny za duální katalýzy Lewisovými kyselinami $Sc(OTf)_3$ (5 mol%) and $Zn(OTf)_2$ (5 mol%) (Schéma 2).

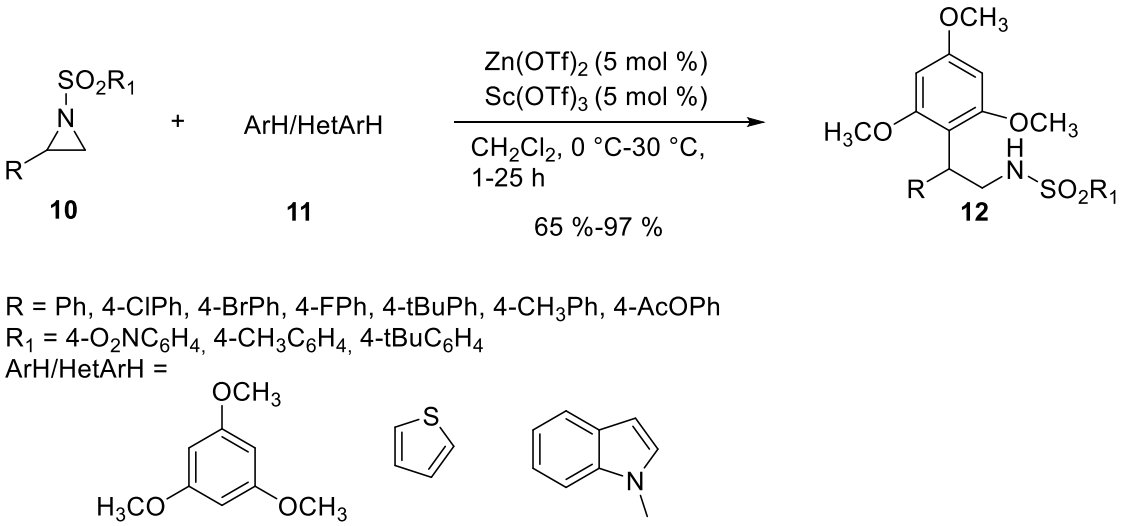


Schéma 3: Otevírání aziridinu C-nukleofilem – Lewisovy kyseliny

Dalšími často užívanými Lewisovými kyselinami jsou například $FeCl_3$, $InCl_3$, $Cu(OTf)_2$.[21]

Při syntéze β-aminoenonů lze uplatnit regioselektivní otevírání aziridinů pomocí enalů za katylýzy heterocyklickými karbeny (Schéma 3). Dochází zde k reakci karbonylové skupiny enalu a nesubstituovaného uhlíku N-tosyl-arylaziridinu za pokojové teploty. Autoři popisují vysoké výtěžky až 92 %.[22]

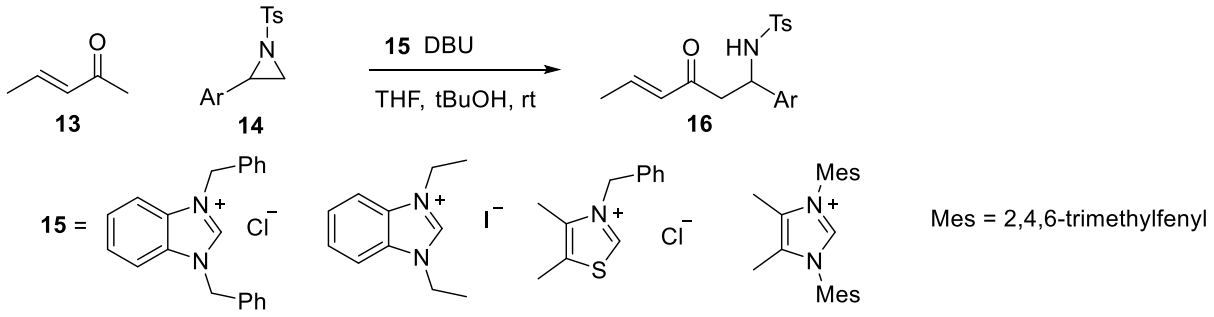


Schéma 4: Otevírání aziridinu C-nukleofilem - DBU

Dále za zmínku stojí otevírání prostřednictvím cross-couplingových reakcí. Příkladem může být cross-coupling N-tosyl-2-benzylaziridinu **17** s organozinečnatými činidly za katylýzy niklem ukázaný na schématu 4. Protokol vykazuje úplnou regioselektivitu na méně bráněnou C-N vazbu a poskytuje dobré výtěžky napříč široké škále různých substrátů.[23]

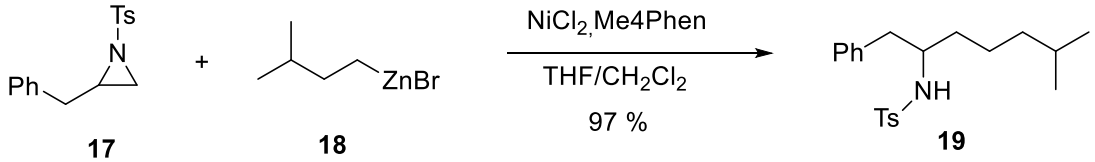


Schéma 5: Otevírání aziridinu C-nukleofilem – organozinečnatá činidla

Otevírání aziridinu **21** uhlíkatým nukleofilem bylo uplatněno při totální syntéze α-C-Mannosyltryptofanu (Schéma 5), přirozeně se vyskytující C-glykosyl aminokyseliny. Tato aminokyselina v organismu vzniká post-translační modifikací katalyzovanou C-mannosyltransferásou a je mnohem běžnější než se zpočátku myslelo. C-mannosylovavé aminokyseliny se vyskytují například v molekule interleukinu 12β[9]. Autoři uvádí nutnost katalýzy této reakce pomocí $Sc(ClO_4)_3$ a to z důvodu regioselektivity, které nebylo dosaženo při použití jiných katalyzátorů jako je například $Sc(OTf)_3$.[24]

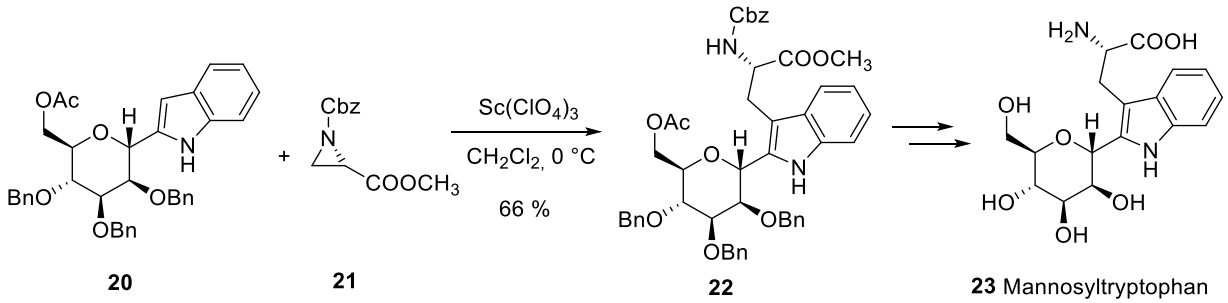


Schéma 6: Syntéza Mannosyltryptophanu

Organokovová činidla se pro otevírání aziridinů používají jako C-nukleofily snad nejčastěji. Organokupráty byly mezi prvními používanými organokovy pro tyto případy a dokázaly svou efektivitu na několika syntézách.[25] Hrály důležitou roli v prvních pokusech syntézy betalaktamových antibiotik popsaných v roce 1987 D. Tannerem (Schéma 6). Reakce spočívala v otevření chirálního *trans*-2,3-aziridino alkoholu **24** pomocí $LiEt_2Cu$ v dietyletheru za tvorby příslušného sulfonamido alkoholu **25** ve výtěžku 70 %. Vzniklý alkohol byl dále konvertován na betalaktamový kruh a sloužil jako prekurzor pro cílový (+)-PS-5.[26]

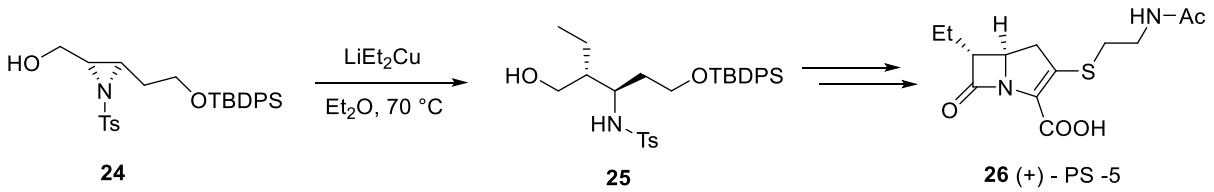


Schéma 7: Syntéza (+)-PS-5

Koniín je jedovatý piperidinový alkaloid izolovaný z rostliny bolehlav plamatý (*Conium maculatum).* Tato molekula působí jako antagonista nikotinových acetylcholinových receptorů a je pro člověka smrtelná (dávka 0,1 – 1g).[27] Při asymetrické syntéze této molekuly bylo uplatněno otevírání aziridinu **27** Grignardovým činidlem za katalýzy mědí. Strategií této syntézy popsané na schématu 7 je využití multikomponentní reakce zahrnující otevření aziridinu, alkylaci vzniklého metaloenaminu a diastereoselektivní redukci spojenou s in situ cyklizací za vzniku piperidinového derivátu.[28]

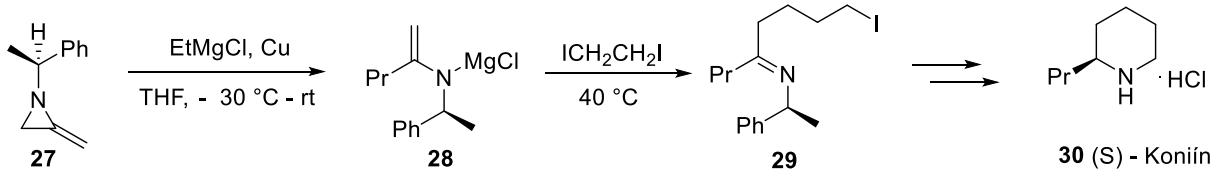


Schéma 8: Syntéza Koniinu

Nejen organoměďné a organohořečnaté ale i organolitné činidla jsou používána pro otevírání aziridinů při totálních syntézách biologicky aktivních látek. Příkladem je látka zvaná Lepadiformin, alkaloid izolovaný z mořských pláštěnců (*Clavelina lepadiformis a moluccensis*), který působí na kardiovaskulární systém a byl navrhnut jako potenciální antiarytmikum.[29] Nejdříve dojde k lithiaci metylfenylsulfonu a poté k otevření na méně substituovaném uhlíku aziridinu **31** vzniklým $PhSO_2CH_2Li$ což vede ke vzniku cílové molekuly **32**, která slouží jako prekurzor pro přípravu Lepadiforminu (Schéma 8).[30]

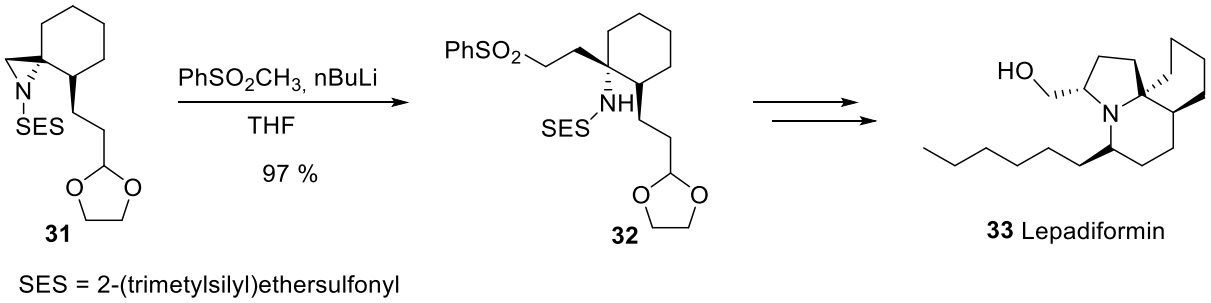


Schéma 9: Syntéza Lepadiforminu

2.1.1.2. Otevírání síru obsahujícím nukleofilem

Otevírání aziridinů sirným nukleofilem je obecně snadnější než u uhlíkatých nukleofilů a lze jej provést jak na aktivovaných, tak i neaktivovaných cyklech. Dusík na volných neaktivovaných aziridinech může sloužit jako báze a odebrat proton z thiolů, čímž vznikne labilní částice s kladným nábojem. Nukleofil deprotovaného thiolového aniontů poté snadno aziridin otevře. Nadruhou stranu aziridiny bez volného protonu vyžadují často aktivaci Lewisovou kyselinou.[8]

Ingebrigtsen popsal solvent-free otevírání NH aziridinu **34** aromatickými thioly. Navzdory očekávání autoři popsali vznik dithiolu **37** namísto amino thiolu, což bylo vysvětleno opětovnou cyklizací amino thiolu a následné otevření druhou molekulou thiolu, jak je ukázáno na schématu 9.[31]

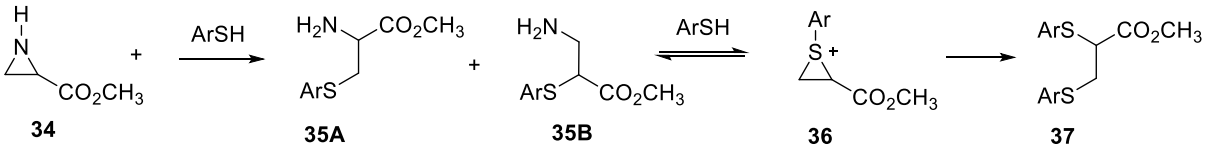


Schéma 10: Otevírání aziridinu S-nukleofilem – tvorba dithio-sloučenin

Efektivní otevírání bylo popsáno s thioly a thiofenoly za použití SO_2 jako rozpouštědla a Lewisovy kyseliny zároveň. Tento protokol poskytoval vysoké výtěžky a vykazoval výbornou regioselektivitu (Schéma 10).[32]

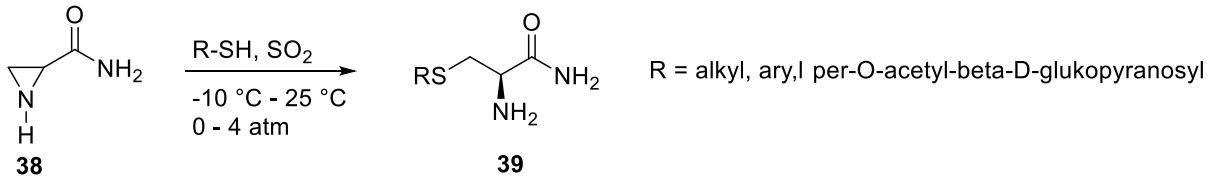


Schéma 11: Otevírání aziridinu S-nukleofilem – SO_2

Pro katalýzu lze mimo běžných Lewisových kyselin jako je $ZnCl_2$, BF_3, $Sc(OTf)_3$, $Zn(Otf)_2$, $InCl_3$ nebo $AlCl_3$ použít i DABCO. Metoda ilustrující jeho použití jako katalyzátoru pro reakce vedoucí k otevírání aziridinů je popsána na schématu 11.[33]

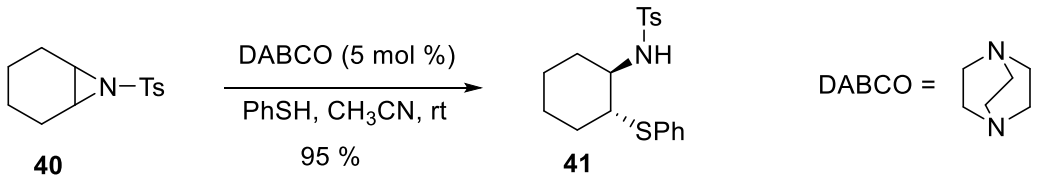


Schéma 12: Otevírání aziridinu S-nukleofilem - DABCO

Zajímavé produkty poskytuje otevírání aziridinů s benzyltriethylammonium tetrathiomolybdátem ($[BnEt_3N]_2MoS_4$). Reakce byla popsána na N-tosyl-1-isopropyl-2-methylaziridinu, kdy docházelo k otevření dvou cyklů a k jejich spojení přes disulfidickou vazbu. U těchto reakcí je nutné zajistit nepřítomnost jakýkoliv odstupujících skupin. V takových to případech dojde ke vzniku sirných heterocyklů jak je ukázáno na schématu 12.[34]

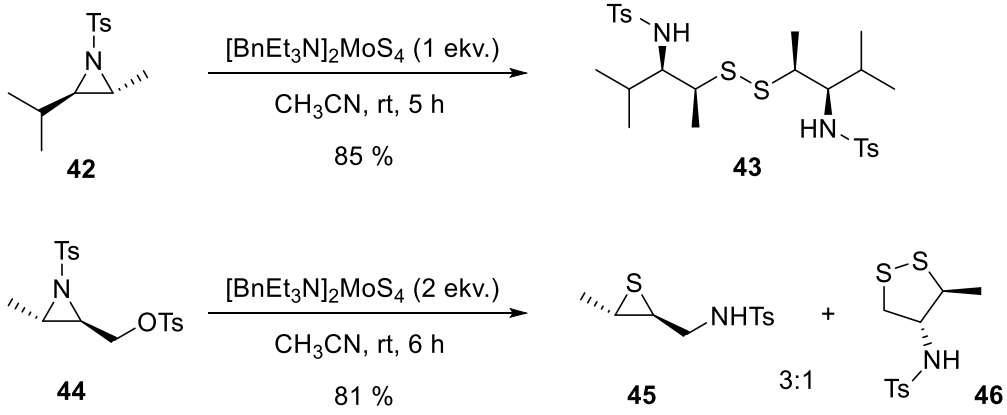


Schéma 13: Otevírání aziridinu S-nukleofilem – disulfidy vs S-heterocykly

2.1.1.3. Otevírání aziridinu kyslíkovými nukleofily

Reaktivita aziridinů vůči kyslíkovým nukleofilům není obecně moc vysoká, ikdyž se najde pár výjímek, většina reakcí vyžaduje aktivaci aziridinu Lewisovou kyselinou, EWG skupinou jako *N*-substituentu nebo jeho kombinací.[8] Literatura obsahuje velké množství článků, které popisují otevírání aziridinů kyslíkovými nukleofily a jejich aplikaci k syntéze biologicky významných molekul.

S cílem vyvinout nové antimalarika M. D'hooghe[35] a spol. využili otevírání aziridinů k přípravě sérii nových látek bez použití katalyzátoru. Připravili tak sérii různorodých derivátů aminoalkoholů a aminomethyletherů v závislosti na zvoleném nukleofilu (metanol vs voda) v poměrně dobrém výtěžku (Schéma 13).

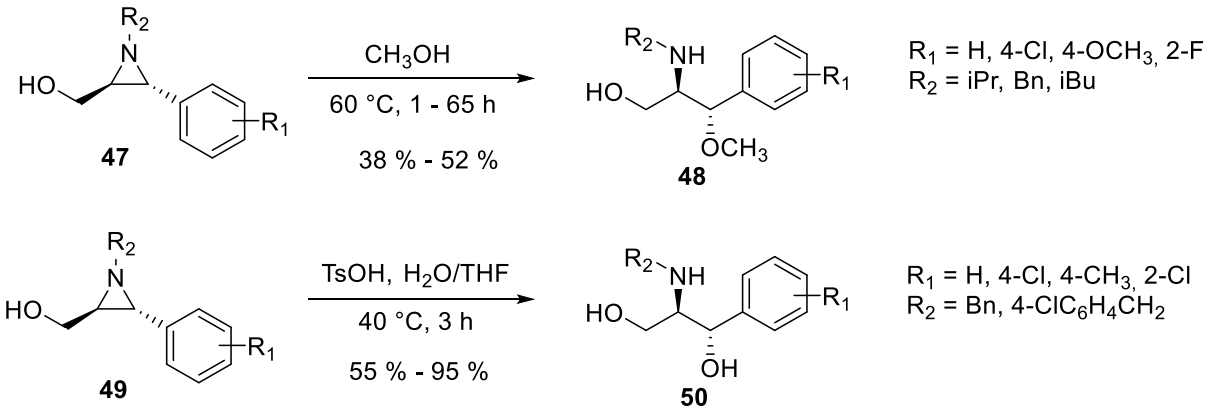


Schéma 14: Otevírání aziridinu O-nukleofilem – MeOH vs voda

Pro lepší reaktivitu se běžně používají jako katalyzátory karboxylové kyseliny jako je TFA nebo kyselina octová. Tohoto protokolu se drželi autoři[36] při syntéze (S)-Lacosamidu (obchodní název Vimpat) zobrazeném na schématu 14. Lacosamid je léčivo podávané proti záchvatům a používané také jako antiepileptikum.

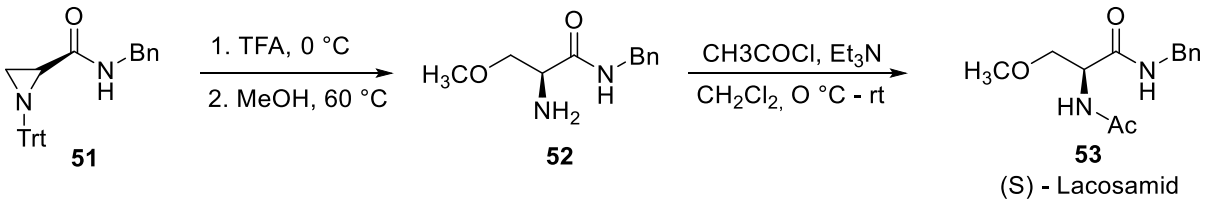


Schéma 15: Otevírání aziridinu O-nukleofilem - TFA

V případě, že se rozhodneme cyklus otevřít pouze v přítomnosti karboxylové kyseliny jako činidla i rozpoštědla, dojde ke vzniku esterů. Použijeme-li ale jako rozpouštědlo alkohol můžeme očekávat vznit etherů jak popsal H. Takeuchi ve své práci (Schéma 15).[37]

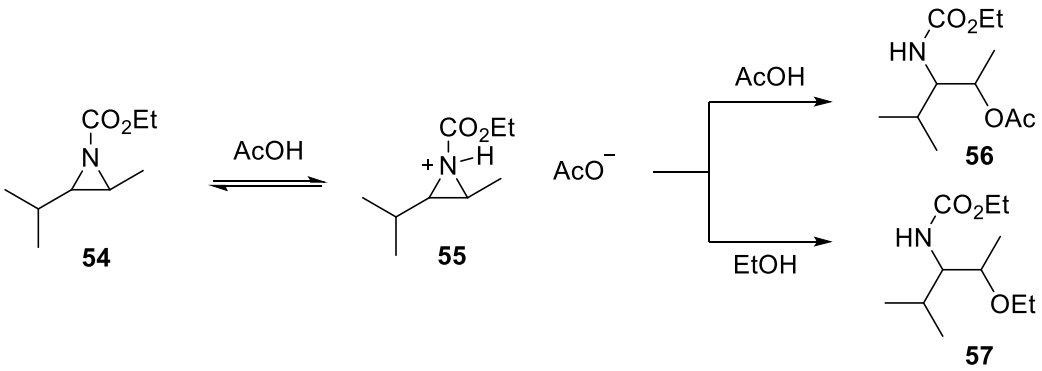


Schéma 16: Otevírání aziridinu O-nukleofily

Aziridiny podléhají hydrolýze jejich zahřátím ve vodě při teplotách vyšších než 60 °C. Voda zde má funkci slabě kyselého katalyzátoru, reaktantu a rozpouštědla jak je ukázáno na schématu 16.[38]

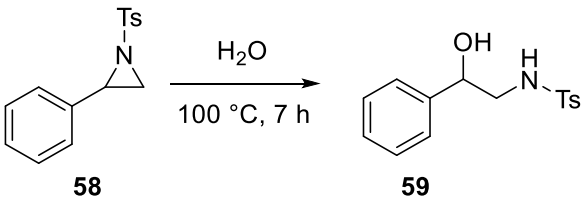


Schéma 17: Otevírání aziridinu vodou

Praktické uplatnění našel tento typ reakcí při totální syntéze Ustiloxinu D (Schéma 17). Jedná se o přirozeně se vyskytující cyklický peptid s potenciální antimykotickou aktivitou. Látka byla izolována z hub rodu *Ustilaginoidea virens* parazitujících na rýži a poprvé objevena v Japonsku.[39]

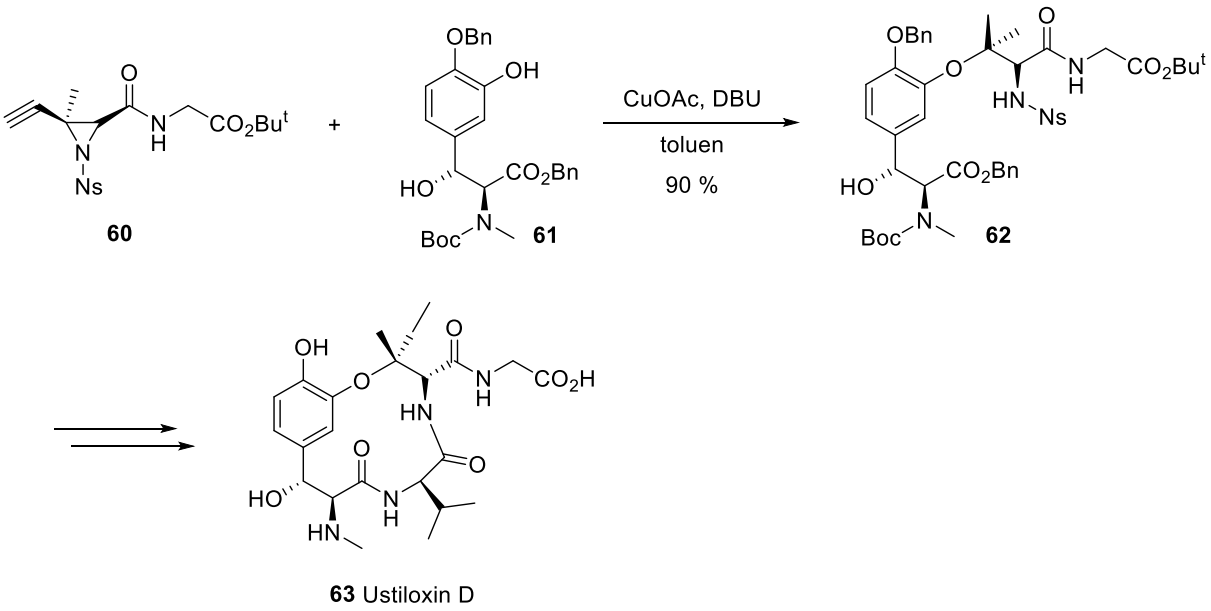


Schéma 18: Syntéza Ustiloxinu D

Zajímavý objev učinili C. Loncaric a W. D. Wulff. Zjistili, že při reakci *N*-benzhydryl aziridin-2-karboxylátu **64** s nadbytkem karboxylové kyseliny dojde nejen k otevření cyklu ale i k *in situ* deprotekci a transferu acetylu (Schéma 18). Takto vzniklý hydroxy acetamid **65** byl použit jako přímý prekurzor pro syntézu (-)-Chloramfenikolu, širokospertrálního antibiotika.[40]

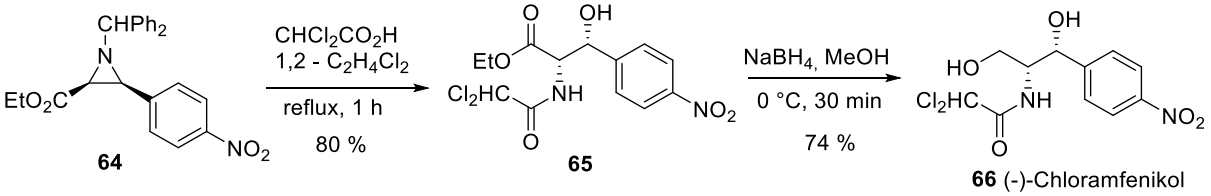


Schéma 19: Syntéza Chloramfenikolu

Dalším praktickým použitím je intermolekulární otevírání popsané v totální syntéze Ceanothinu D, cyklopeptidu nalezeného v keři *Ceanothus americanus* (známý také jako červený kořen nebo New Jersey tea plant). Tato rostlinka má dlouhou historii v alternativní medicíně, kde se používá proti srážení krve, na vysoký tlak, proti bolestem sliznice a podobně. Dokonce byla používána jako náhražka čajových lístků během americké války za nezávislost. Zásadním krokem pro syntézu této látky je stereoselektivní otevírání aziridinu **67** spojeného s makrocyklizací. V tomto případě se jedná o jednu z prvních makrocyklizačních reakcí, při které vzniký 14-ti členný cyklus. Klíčové je použití TBD (1,5,7-triazabicyklo[4.4.0]dec-5-en) namísto běžně používané Lewisovy kyseliny jako katalyzátoru.

TBD zde funguje jako bifunkční H-vazebná báze schopná zároveň i aktivovat aziridin pro otevírání. Výsledkem je vznik molekuly **68** ve výtežku 40 % (Schéma 19).[41]

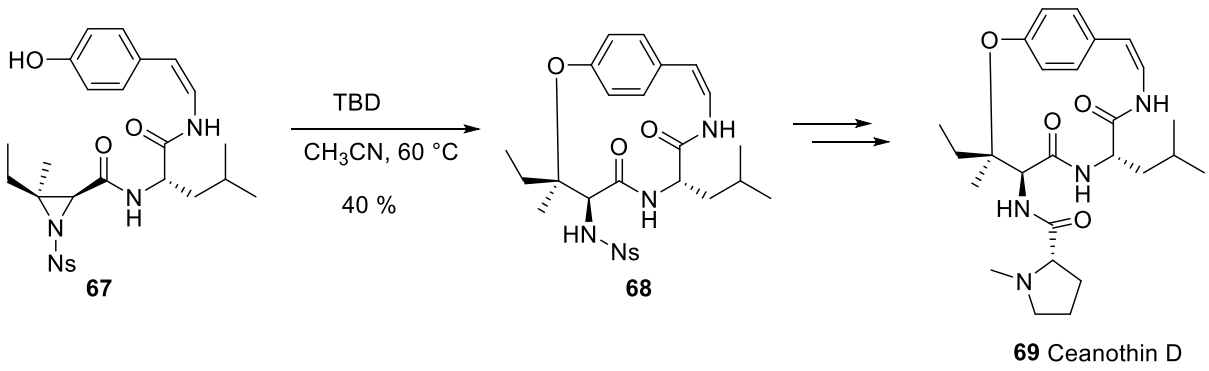


Schéma 20: Syntéza Ceanothinu D

2.1.1.4. Otevírání aziridinu halogeny

Halogeny se na otevírání aziridinu používají už více než 70 let. Zpočátku ale byly podmínky omezeny na halogenovodíkové kyseliny v kombinaci s bází jako je Et_3N nebo Na_2CO_3, později byly publikovány práce popisující otevírání s halogenidy, haloalkany a samotnými halogeny.

Jeden z prvních článků věnující se této problematice pochází z roku 1949 a popisuje přípravu aminochlor ketonů z aziridinu použitím HCl v Et_2O (Schéma 20).[42]

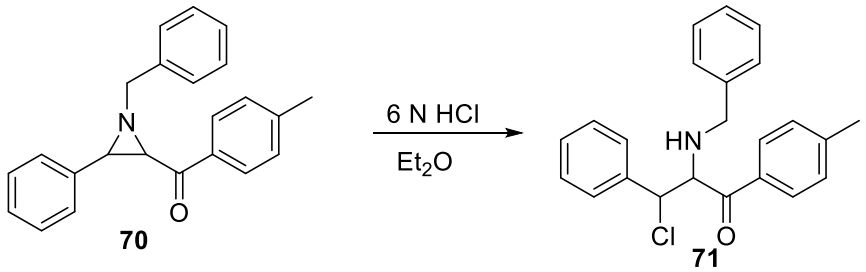


Schéma 21: Otevírání aziridinu Cl-nukleofilem

Později v roce 1958 bylo popsáno otevírání s methyliodidem za pokojové teploty, reakce trvala 10 dní a poskytovala velice nízké výtěžky (Schéma 21).[43]

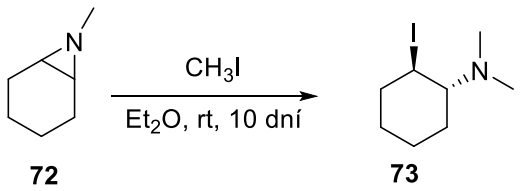


Schéma 22: Otevírání aziridinu I-nukleofilem

Povaha halogen-nukleofilu ovlivňuje regioselektivitu otevírání. V případě použití činidel jako HX či NaX dojde k navázání halogenu na C-2 *N*-ethoxykarbonyl aziridin-2-karboxylátu **74**, oproti tomu použití MgX_2 vede k vazbě halogenu na C-3 jak popisuje G. Righi.[44] Tato rozdílnost v regioselektivitě je popsána na schématu 22.

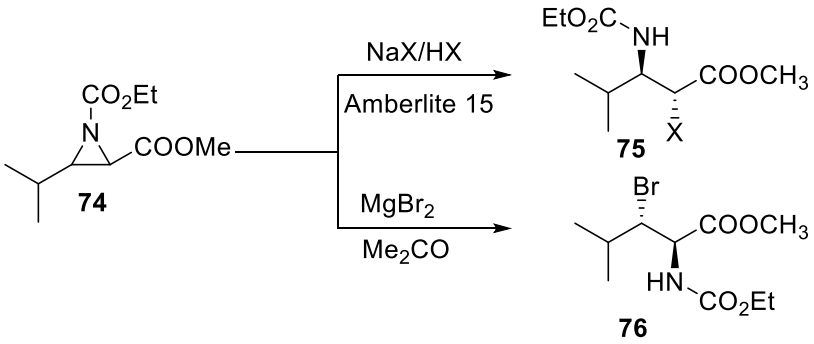


Schéma 23: Otevírání aziridinu halogenidy-regioselektivita

Vzhledem k nízkým výtěžkum v případě použití NaX solí, drsným podmínkám v případě HCl nebo vysokým teplotám potřebných při použití Bu_4NX and NH_4X (které, ale fungují pouze pokud X=Br) autoři zahájili pátrání po metodách otevírání aziridinů za mírných podmínek. Jeden z úspěchů popsal M. Kumar[45] v roce 2009. Zabýval se otevíráním jak aktivovaných, tak neaktivovaných aziridinů trifenylfosfin-halogenačním činidlem za pokojové teploty (Schéma 23). Reakce poskytovaly vysoké výtěžky a vykazovaly krátké reakční časy.

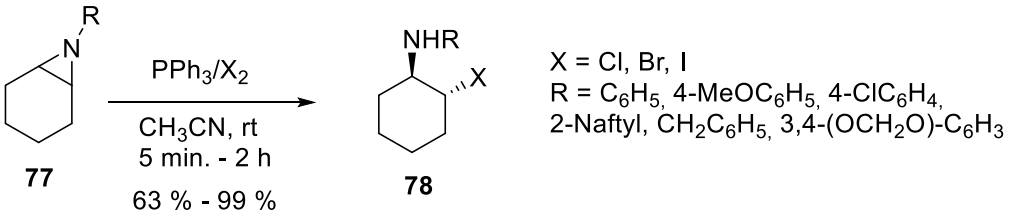


Schéma 24 Otevírání aziridinu X-nukleofilem

Otevírání aziridinů fluoridovými ionty není tak časté jako u ostatních halogenů, ale úplně zapomenuté také není. Dříve se bežně používala HF často v kombinaci s pyridinem či Et_3N, v dnešní době se volí spíše fluorační činidla jako je TBAF (tetrabutylamonium fluorid), DAST (diethylaminosulfurtrifluorid), NSFI (*N*-fluorbenzensulfonimid), DMPU-HF, deoxofluor nebo modernější XtalFluor-E a XtalFluor-M. Schéma 24 zobrazuje otevírání aziridinového cyklu s činidlem DMPU-HF.[46]

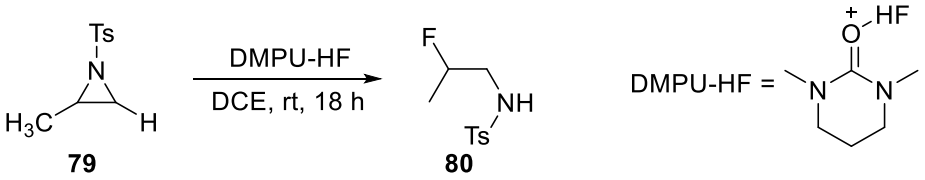


Schéma 25: : Otevírání aziridinu F-nukleofilem

Otevírání aziridinů halogeny se v totálních syntézách moc nevyskytuje, ale i navzdory tomu můžeme pár publikací najít. Jako příklad je možno uvést totální syntézu Virantmycinu, antibiotika tetrachinolinového typu, které je produkované bakteriemi *Streptomyces nitrosporeus*. Stereoselektivního otevření aziridinového cyklu **81** při této syntéze bylo dosaženo pomocí tetraetylamonium chloridu v kombinaci s trifluoroctovou kyselinou v dichlormetanu za chlazení na -15 °C (Schéma 25).[47]

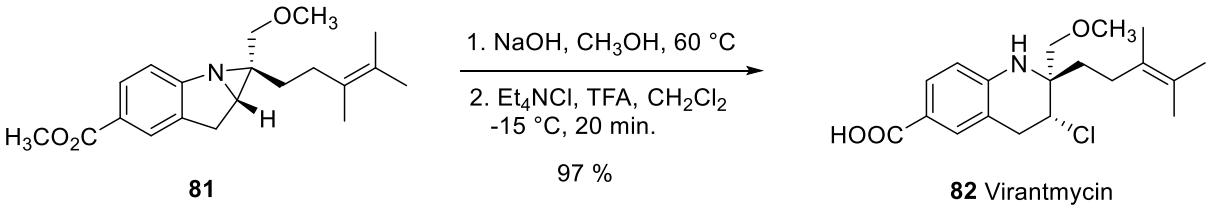


Schéma 26: Syntéza Virantmycinu

Druhým v praxi používaným příkladem je totální syntéza Chlorodysinosinu A. Chlorodysinosin A je metabolit mořských hub, který je schopný inhibovat serinovou proteásu trombin a tím inhibovat vznit fibrinu nutného pro koagulační procesy. Autoři popisují vznik N-Bus-3-chloroleucinolu otevřením aziridinu **83** pomocí $CeCl_3.7H_2O$ ve výtěžku 80 % s excelentní regioselektivitou, jak je ukázano na schématu 26.[48]

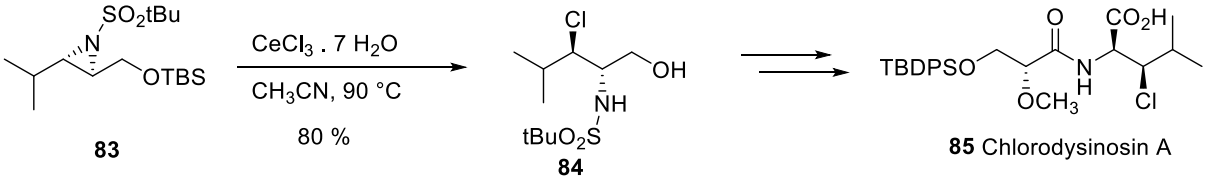


Schéma 27:Syntéza Chlorodysinosinu D

2.1.1.5. Otevírání aziridinů dusíkatými nukleofily

Otevírání aziridinů dusíkatými nukleofily jako jsou aminy či azidy je velmi časté, proto není divu, že literatura poskytuje velké množství různorodých reakčních podmínek. Je tomu tak právě díky narůstajícímů zájmu o diaminové sloučeniny v syntetické i medicinální chemii.

Aminy jsou dostatečně silnými nukleofily pro otevírání jak aktivovaných tak neaktivovaných aziridinů za mírných podmínek s použitím katalyzátorů i bez nich. V dnešní době existuje velké množství protokolů vykazujících vysoké výtěžky a dobrou regioselektivitu.[8]

Vznik 1,2-diaminu z příslušného aktivovaného aziridu lze zajistit reakcí s alkyl/aryl aminem bez nutnosti katalýzy. Příkladem je otevírání N-tosyl aziridinu **86** anilinem jako nukleofilem a reakčním médiem zároveň (Schéma 27). Reakce poskytuje výtěžek 85 %.[49]

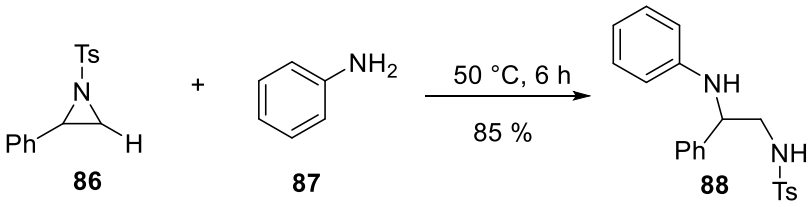


Schéma 28: Otevírání aziridinu aminem – bez katalýzy

Narozdíl od reakcí azidů s aziridiny, které jsou často efektivně katalyzované Lewisovými kyselinami, je mnohem méně metod pro otevírání aminy katalyzované Lewisovými kyselinami. A to převážně kvůli nekompatibilitě některých bazických aminů s těmito kyselinami za daných reakčních podmínek.[8] Jedna z možností jak lze tento typ otevírání provádět je pomocí β-cyklodextrinu jako katalyzátoru ve vodě za pokojové teploty, jako je znázorněné na schématu 28.[50]

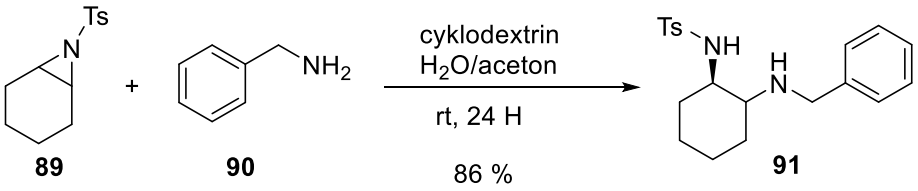


Schéma 29: Otevírání aziridinu aminem - cyklodextrin

Praktickým příkladem je totální syntéza Melanostatinu z roku 1990 (Schéma 29), ve které byl *N*-tosyl aziridin-2-karboxylát **92** otevřen L-histidinem v roztoku 1N NaOH v methanolu za vzniku příslušného produktu **93** ve výtěžku 46 %. Tento derivát histidinu byl poté ve třech krocí konvertován na Melanostatin, peptidový hormon produkovaný hypotalamem schopný inhibovat uvolňování MSH (melanocyte-stimulating hormone). Jeho účiněk připomíná Levodopu, není tedy divu, že vykazuje aktivitu jako léčivo proti Parkinsonově nemoci a proti depresím.[51]

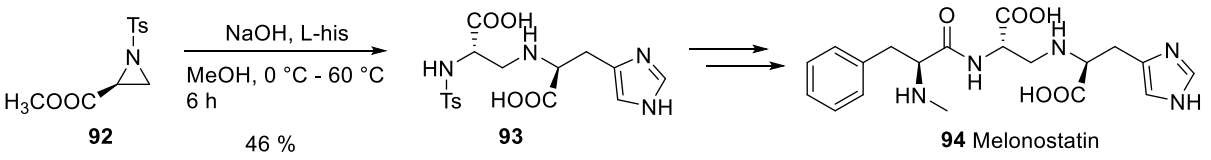


Schéma 30: Syntéza Melanostatinu

Další možnost jak se vyhnout Lewisovým kyselinám je použití některých Lewisových bází. Jako příklad je uveden PBu_3, který demonstruje svou schopnost usnadňovat reaktivitu aminů s aziridiny za pokojové teploty (Schéma 30). Tento způsob přípravy diaminů je vhodný jak pro aktivované tak i neaktivované aziridiny a poskytuje uspokojivé výtěžky.[8]

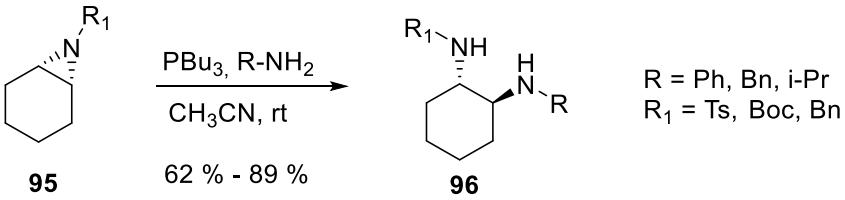


Schéma 31: Otevírání aziridinu aminem – PBu_3

Existuje pouze malé množství publikací, které popisují otevírání amidy. Jedna z těhto prací byla napsána J. Bernhardem a spol. a popisuje přípravu diamino inositolových derivátů, jejichž klíčovým krokem je otevírání aziridinu **97** p-toluenesulfonamidem v DMSO s dvěmi ekvivalenty TBAF (Schéma 31). Tato reakce trvá pár minut a poskytuje cílový bis-sulfonamid **98** ve výtěžku 95 %.[52]

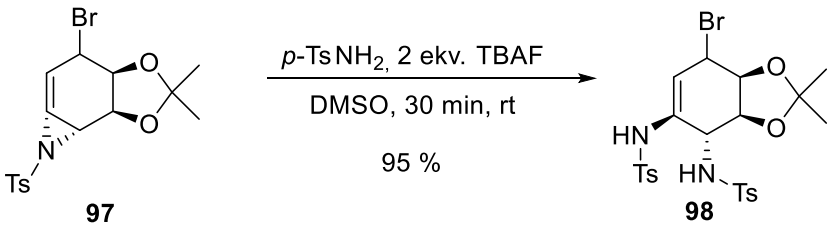


Schéma 32: Otevírání aziridinu amidy

Dostatečně silným nukleofilem je i samotný amoniak. Totoho bylo využito při totální syntéze L-Epicapreomycidinu-HBr, cyklické guanidino aminokyseliny izolované z hydrolyzátu proteásových inhibitorů jako jsou chymostatin a elastatinal. Otevírání *N*-tosyl aziridin-2-karboxylátu **99** bylo prováděno nasyceným roztokem methanolu amoniakem a probíhalo 4 dny při 30 °C (Schéma 32). Následovala Cbz deprotekce a izolace produktu **100** ve výtěžku 52 %.[53]

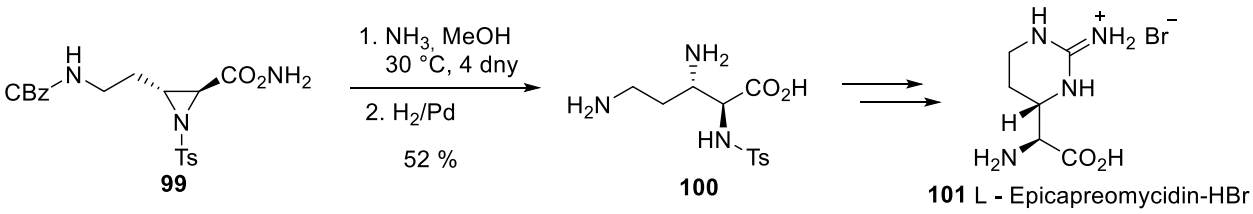


Schéma 33: Syntéza Epicapreomycidinu

Aktivované aziridiny lze snadno otevřít také azidy. Tohoto bylo využito například k syntéze Pactalaktamu, biologicky aktivního cyklopentitolu, který lze izolovat z bakterií rodu *Streptomyces pactum*. Tato látka a mnoho jejích derivátů vykazují antimikrobiální, antiprotozoální a protinádorovou aktivitu. Navzdory tomu ale nejsou v klinickém vývoji moc daleko a to z důvodu jejich vysoké toxicity. Otevírání aziridinu **102** bylo pro tento účel prováděno za katalýzy Lewisovou kyselinou $BiCl_3$ a jako činidlo bylo použito NaN_3 jak je demonstrováno na schématu 33. Reakční směs byla zahřívána na 80 °C, výtěžek činil 86 %. [54]

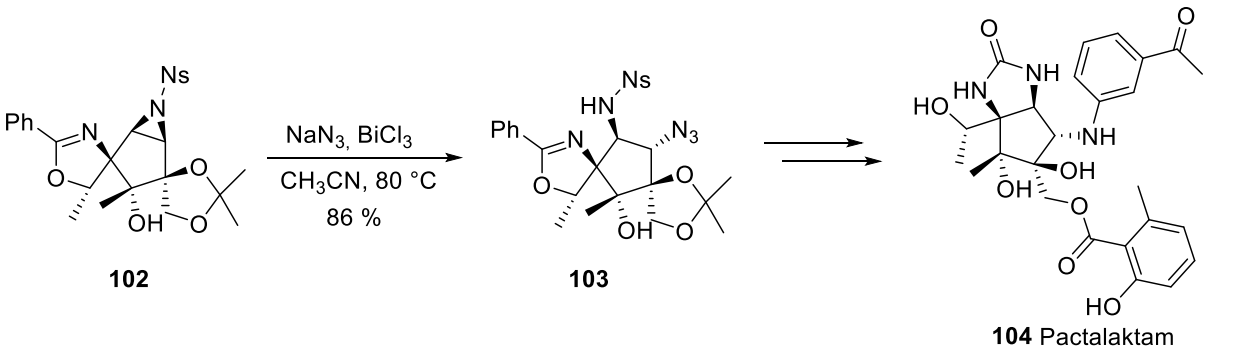


Schéma 34: Syntéza Pactalaktamu

Antibiotikum Edeine D (Schéma 34, **112**), neproteinogenní aminokyselina kyselina galantininová a protiplísňová látka Preussin nemají na první pohled nic společného. Jsou to látky s rozdílnou biologickou aktivitou a odlišnou chemickou strukturou. To jediné co je spojuje je jejich společný prekurzor aziridin **105**. Při syntéze Eidenu D je aziridin otevřen azidem sodným za katalýzy BF_3 a zahřátím na 50 °C. Tato reakce poskytla produkt **111** ve výtěžku 81 %. Kyselina galantininová vychází ze silylovaného ale jinak stejného aziridinu **106**, který je otevřen kyselinou octovou. Stejně tak i Preussin vychází z molekuly **106**, jeho cyklus je tentokrát otevřen Grignardovým činidlem s cílem vytvořit tak novou C-C vazbu (Schéma 34).[55]

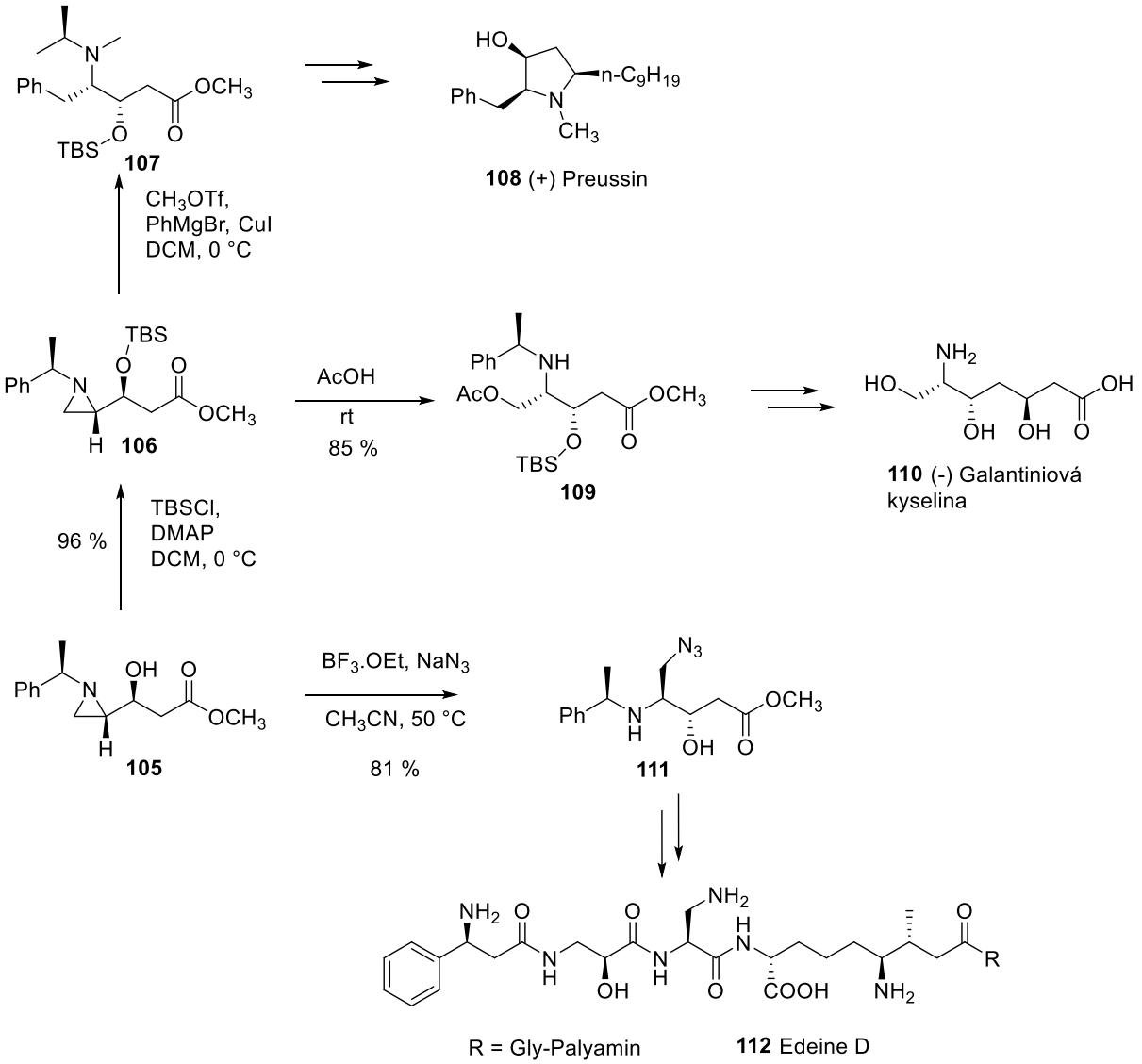


Schéma 35: Syntéza Preussinu, kys. Galantiniové a Edeinu D

2.1.1.6. Otevírání aziridinu jinými způsoby

V roce 2010 byla publikována práce[56] zabývající se stereoselektivní totální syntézou (+)-Lycoricidinu (Schéma 35). Jedná se o alkaloid izolovaný z cibulky narcisu, který vykazuje protinádorové účinky. Otevírání aziridinu **113** při tento syntéze je oxidativního charakteru provedena pomocí DMP (Dess-Martin Periodinan) a silikagelu.

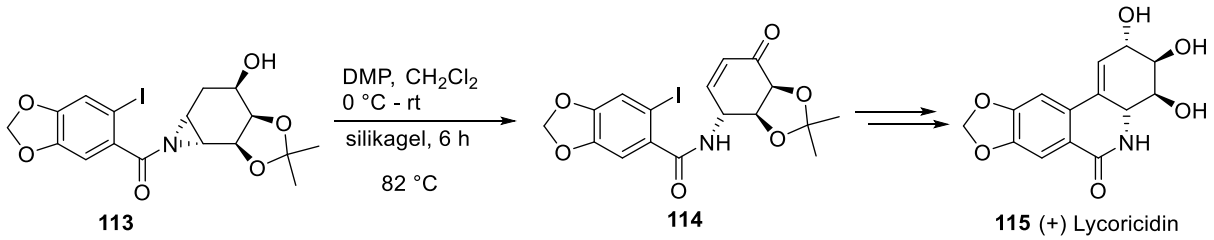


Schéma 36: Syntéza Lycoricidinu

Pokud se nám oxidativní otevírání pro naši syntézu nehodí, můžeme zvolit otevírání aziridinů katalytickou redukcí. V tomto případě hraje roli nukleofilu vodík. Z mnoha článků věnující se této problematice je na ukázku zvolena práce zaměřená na syntézu (*R*)-Mexiletinu (obchodní název Mexitil), látky dnes používané na léčbu abnormální srdeční arytmie, chronických bolestí a myotonie (zpomalená relaxace kosterního svalstva). Autoři popisují otevírání aziridinového cyklu molekuly **116** spojeného s deprotekcí benzylové skupiny redukcí vodíkem na Pd/C ukázané na schématu 36, která dává vznik produktu **117** s výtěžkem 73 %.[57]

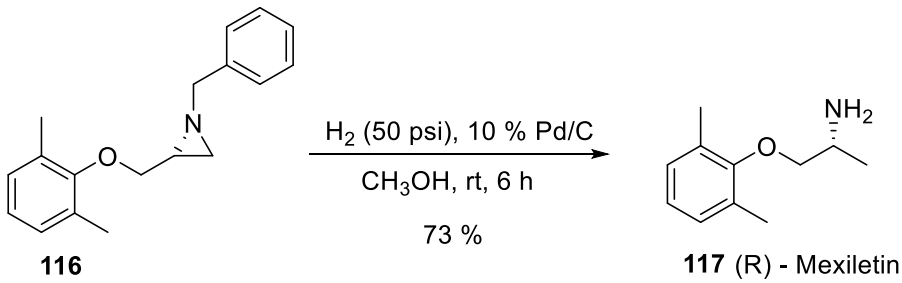


Schéma 37: Syntéza Mexiletinu

Kromě typických nukleofilů již dříve zmíněných lze na otevírání aziridinů použít i nukleofily selenu či teluru. *N*-tosyl-2-benzyl aziridin **120** reaguje s dialkyl/diaryl diselenidy v přítomnosti zinkového prášku a $AlCl_3$ za vzniku žádaného produktu **121** jak je znázorněno na schématu 37. Pro tuto reakci je esenciální přítomnost Lewisovy kyseliny, bez ní by reakce neprobíhala.[58]

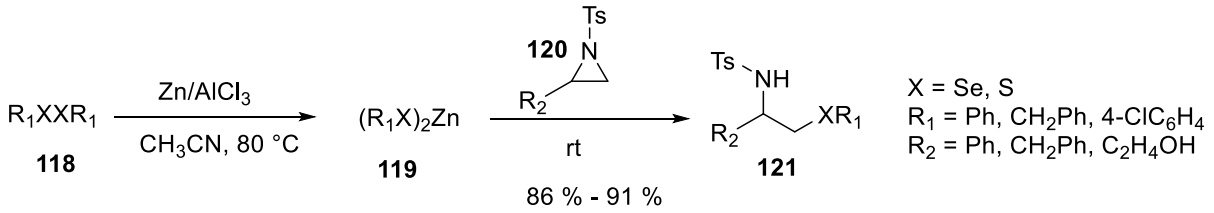
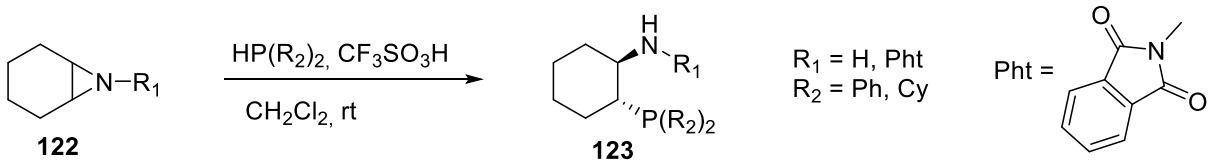


Schéma 38: Otevírání aziridinu S/Se-nukleofilem

Pouze malé množství informací ohledně otevírání aziridinů sloučeninami fosforu jako nukleofilu je obsaženo v literatuře. Asi nejvýraznější práce byla publikována v roce 2002 a

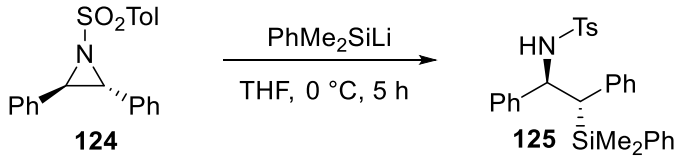
zabývala se otevíráním aziridinu na cyklohexanu dicyklofenyl/dicyklohexyl fosfinem. Autoři popisují nutnost použití trifluomethansulfonové kyseliny jako katalyzátoru. Zaměníme-li ji za kyselinu trifluoroctovou můžeme očekávat, že dojde k oxidaci na fosforovém centru. Reakce byly prováděné za laboratorní teploty a v závislosti na R substituentech poskytovaly výtěžky 30 % - 65 % (Schéma 38).[59]



122 123

Schéma 39: Otevírání aziridinu P-nukleofilem

Fleming a spol. popsali ve své práci reakci aziridinu s dimethylfenylsilyl lithiem. Otevření cyklu **124** vyžadovalo 3 ekvivalenty silylového činidla a poskytovalo β-silylethyl sulfonamid **125** s vysokou stereo a regioselektivitou ve výtěžku 56 % (Schéma 39). Jedná se o jednu z mála prací, která popisuje vznik C-Si vazby otevřením aziridinového cyklu.[60]



124 125

Schéma 40: Otevírání aziridinů Si-nukleofilem

2.1.2. Použití aziridinů v syntéze heterocyklů

Nedávné pokroky v chemii aziridinů se zabývaly z velké části i syntézou heterocyklických sloučenin. Většina dostupné literatury se zaměřuje na syntézu 5-ti a 6-ti členných cyklů, ale i transformace aziridinů v 4-, 7- a 8-mi členné cykly jsou poměrně běžné. V následující sekci teoretické části budou probrány základy těchto transformací a jejich význam bude ukázán na praktických příkladech zaměřených na syntézu biologicky aktivních molekul.

2.1.2.1. Syntéza 4-členných heterocyklů

Z aziridinů se mohou syntetizovat dva 4-členné heterocykly – azetidiny a 2-azetidinony.

Jako základní metoda se považuje protokol publikovaný De Kimpe a spol, který popisuje transformaci 2-brommethyl-2-methylaziridinu **126** na příslušný azetidin **128** (Schéma 40). Reakcí aziridinu s $NaBH_4$ vzniká bicyklický intermediát **127**, který je následně methanolem

převeden na cílový azetidin **128**. Cyklizace aziridinu **126** v bicyklický intermediát s volným uhlíkem C-2 byla interpretována jako Thorpe-Ingold[61] efekt vedoucí k více preferovanému geometrickému postavení nukleofilního atomu dusíku vůči halogenovanému uhlíku.[62]

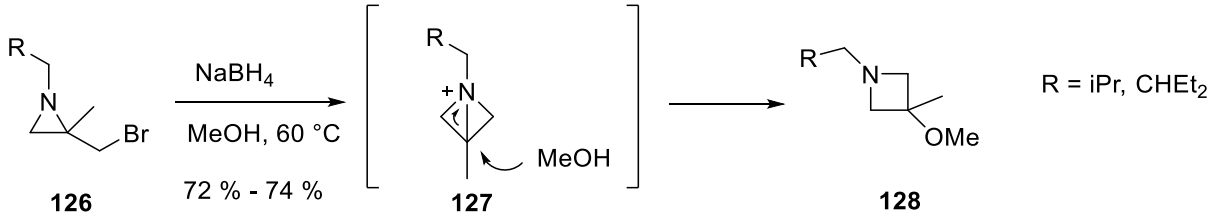


Schéma 41: Syntéza derivátů azetinidu

Už v předchozí sekci teoretické části byla zmiňována syntéza látky (+)-PS-5. Tato moleku ale byla syntetizována i jiným způsobem. Novější způsob zahrnuje tvorbu laktamového cyklu přímo Pd-katalyzovanou transformací vinyl aziridinu **129** pomocí CO ve výtěžku 46 % (Schéma 41).[63] Podobných výsledků karbonylace aziridinu lze dosáhnout i s použitím katalyzátorů obsahujících rhodium (I).[64]

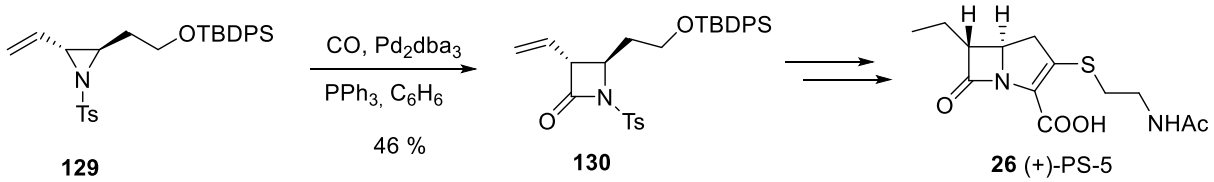


Schéma 42: Syntéza (+)-PS-5

2.1.2.2. Syntéza 5-členných heterocyklů

Pyrrolidinyjsou nejznámnějšími 5-člennými heterocykly, které lze elegantně připravit z aziridinu a jsou běžné v molekulách biologicky aktivních látek. V roce 2016 vyšla publikace, která popisuje reaktivitu 2-(2-kyanoethyl)aziridinů **131** s $LiAlH_4$ za katalýzy Lewisovými kyselinami zobrazený na schématu 42. Navržený reakční mechanismus zahrnuje počáteční redukci kyano skupiny na iminylový aniont, následuje regioselektivní otevření aziridinového cyklu na více bráněném uhlíku a konečná redukce cyklického imino intermediátu v cílový produkt **132**.[65]

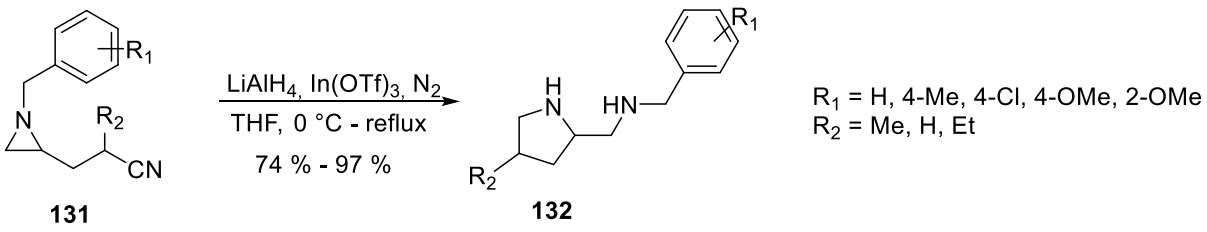


Schéma 43:Syntéza pyrrolidinových derivátů

Druhým přístupem, který je uveden pro přípravu pyrrolidinůje MgI_2 katalyzované S_n2 otevírání a následná cyklizace s Michaelovým akceptotem **134** za vzniku trisubstituovaného pyrrolidinu **135** (Schéma 43). Jedná se o metodu použitou pro totální syntézu (+)-allo-Kainové kyseliny. Kainové kyseliny jsou třídou přírodních neproteinogenních cyklických aminokyselin strukturálně podobné kyselině glutamové s tím rozdílem, že vykazují vysokou konformační rigiditu. Z tohoto důvodu byly testované na léčbu neurologických onemocnění jako jsou Alzheimer nebo Huntington.[66] Místo MgI_2 je možné použít i katalyzátory paladia.

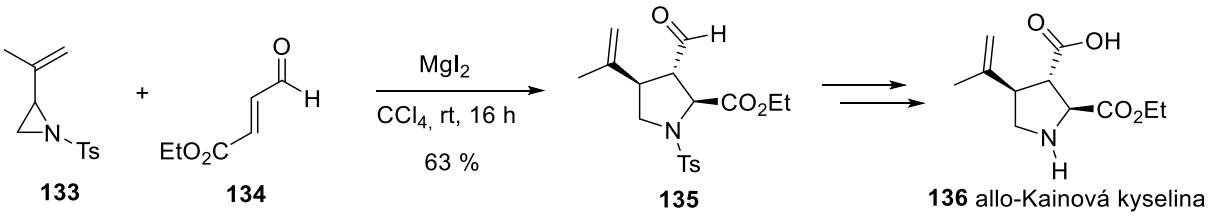


Schéma 44: Syntéza Kainové kyseliny

U sulfonylovaných aziridinů dochází k expanzi cyklu reakcí s malononitrilem za katylýzy Lewisovou kyselinou (Schéma 44). Tvorba výsledného produktu je vysvětlena pomocí S_n2. Malononitrilový anion, který vznikne odštěpením protonu tBuOK, atakuje aziridin **137** aktivovaný Lewisovou kyselinou. Dojde k otevření cyklu a okamžité cyklizaci za tvorby 5-četného cyklického intermediátu, konečná tautomerizace poskytne produkt **139**. Autoři popisují vysoké výtěžky spolu s vysokou enantioselektivitou reakce.[67]

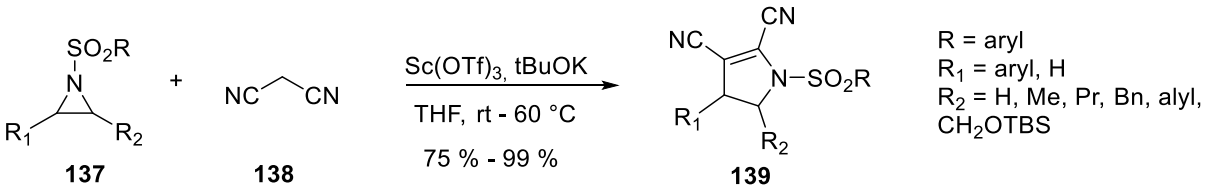


Schéma 45: Syntéza derivátů pyrrolidinonů

Vinyl aziridiny nepotřebují vždy přítomnost katalyzátoru, sami snadno podléhají termálnímu přesmyku (Schéma 45). Tohoto využil T. Hudlický pro přípravu různých heterocyklů jako jsou (±)-supinidin, (±)-isoretronekanol a (±)-trachelantamidin. [68]

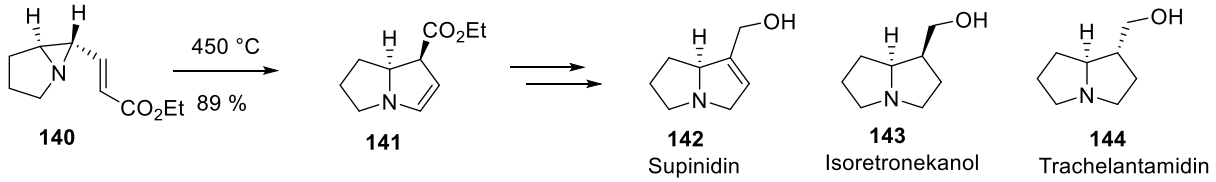


Schéma 46: Syntéza Supinidinu, Isoretronekanolu a Trachelantamidinu

Swainsonine je glykosid hydrolásový inhibitor izolovaný z rostlin rodu svensona (*Swainsona*) rostoucí v Austrálii či Novém Zélandu. Díky jeho zajímavé biologické aktivitě byla intenzivně zkoumána jeho totální syntéza. V roce 2013 byla vydána práce, ve které bylo využito aziridinu pro tvorbu 5-četného intermediátu **146** vedoucího k Swainsoninu. Výchozí aziridin-diol **145** byl ponechán reagovat s kyselinou octovou v dichlormethanu za pokojové teploty, vzniklá surová směs byla zahřáta v toluenu na 90 °C a dala tak vzniknout produktu **146** jak je ukázáno na schématu 46.[69]

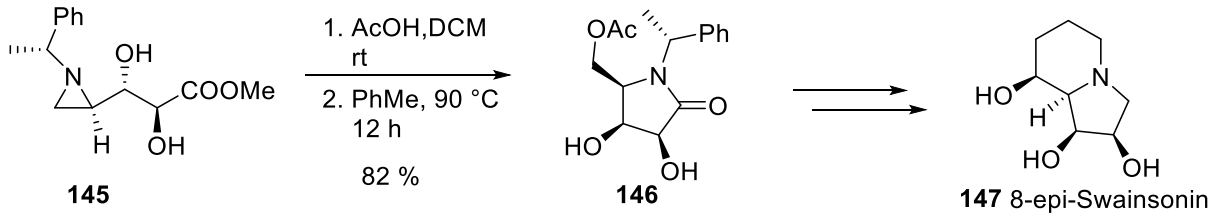


Schéma 47: Syntéza Swainsoninu

Syntéza imidazolu z aziridinu je možná například pomocí intermolekulární aza-Darzens reakcí ukázanou na schématu 47. Molekula aziridinu **148** prodělá termický přesmyk refluxem v acetonitrilu a poskytne produkt **149** ve velmi dobrém výtěžku.[70]

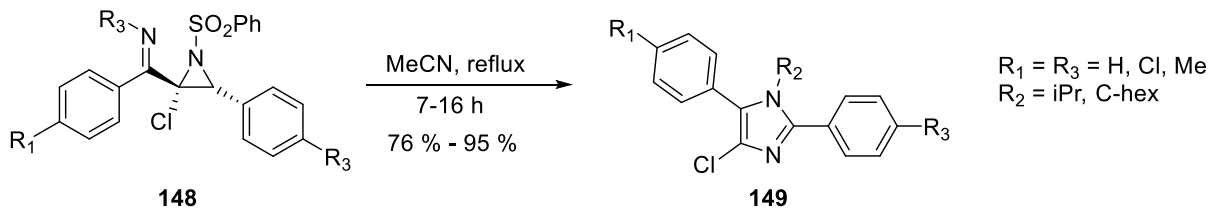


Schéma 48: Syntéza derivátů imidazolu

Z aziridinů lze připravit i heterocykly, které mimo hetoroatomu dusíku obsahují i atom kyslíku. Jako příklad uvádím syntézu oxazolu a oxazolidinu. Syntéza oxazolu (Schéma 48)

byla demonstrována na NH-ketoaziridinu **150**, který byl *in situ* transformován na *N*-Br-ketoaziridin **151** v přítomnosti NBS. Jeho zahřátím došlo ke konverzi v příslušný oxazol **152** ve výtěžku až 94 %. Podle autorů je pro štěpení C-C vazby nutné mít jako R_1 substituent skupinu přitahující elektrony (EWG) a jako R_2 substituent je vhodné volit skupinu schopnou elektrony dodávat (EDG).[71] Syntéza oxazolidinu je prováděna ve vodě za katalýzy AgOTf (Schéma 49). Aziridinový cyklus molekuly **153** se otevře nukleofilním atakem molekuly vody a dá vznik aminoalkoholu. Poté dojde ke spojení dvou aminoalkoholů etherovou vazbou a za katalyzy AgOTf je provedena cyklizace za tvorby příslušného oxazolidinu **154.**[72]

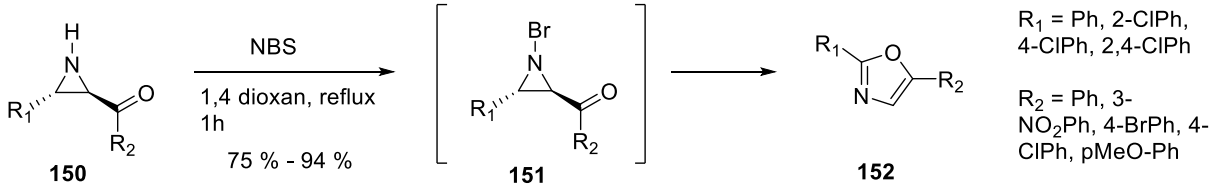


Schéma 49: Syntéza oxazolu

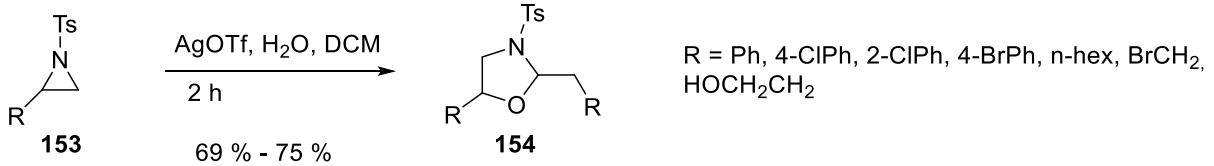


Schéma 50: Syntéza oxalidinu

Přesmyk *N*-acyl aziridinu katalyzovaný Lewisovou kyselinou dává vznik oxazolidin-2-onu **154** tak, jak je popsané ve schématu 50. Tohoto bylo využito k syntéze *threo*-fenylserinu popsané C. Tomasinim v roce 1999.[73]

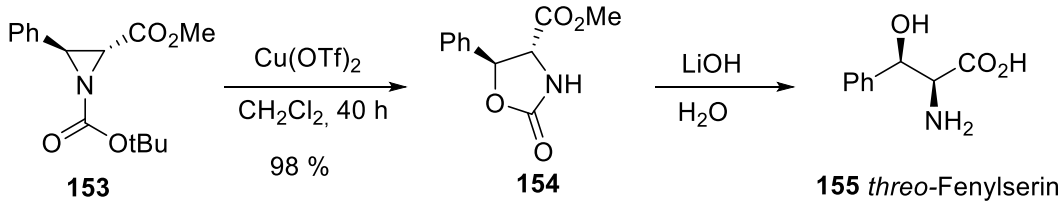


Schéma 51: Syntéza Fenylserinu

Efektivní syntézu popsali autoři v roce 2014. Jedná se o syntézu derivátů isoxazolidinonu z N-alkylaziridin karboxylátu **156** a hydroxylaminového aniontu generovaného z R_2NHOK bazí. Reakce zahrnuje tradiční nukleofilní otevírání aziridinového cyklu pomocí R_2NHO^-. Poté O-alkylovaný derivát hydroxylaminu **158** podstoupí spontální intramolekulární cyklizaci s dusíkem jako druhým nukleofilním centrem a poskytne tížený produkt **159** v dobrém výtěžku.[74]

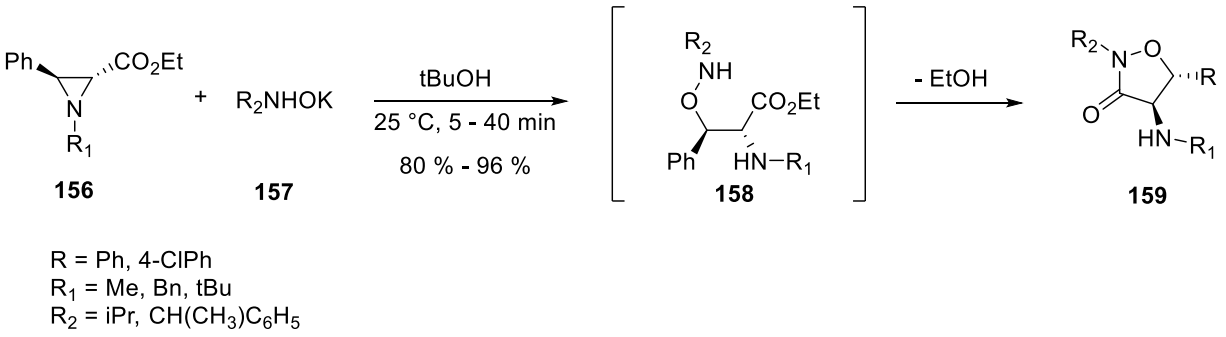


Schéma 52: Syntéza derivátu isoxazolidinonu

2.1.2.3. Syntéza 6-členných heterocyklů

Šesti-členných heterocyklů syntetizovaných z aziridinu jako výchozí molekuly je nezměrné množství počínaje od základních molekul jako jsou pyrimidiny, piperidiny, piperaziny, morfoliny atd. až po heterocykly typu chinolonů.

V předchozí sekci byla popsána reaktivita 2-(2-kyanoethyl)aziridinů s $LiAlH_4$, která dala vznik pyrrolidinům. Stejným způsobem lze připravit i piperidinové deriváty. J Dolfen zkoumal rozdílnou reaktivitu těchto kyanoethyl aziridinů a došel k závěru, že pro předpovědění regioselektivity otevření aziridinového cyklu je klíčový substituent na C3 aziridinu (R_1 = H, Ar). Tato rozdílnost je znázorněna na schématu 52.

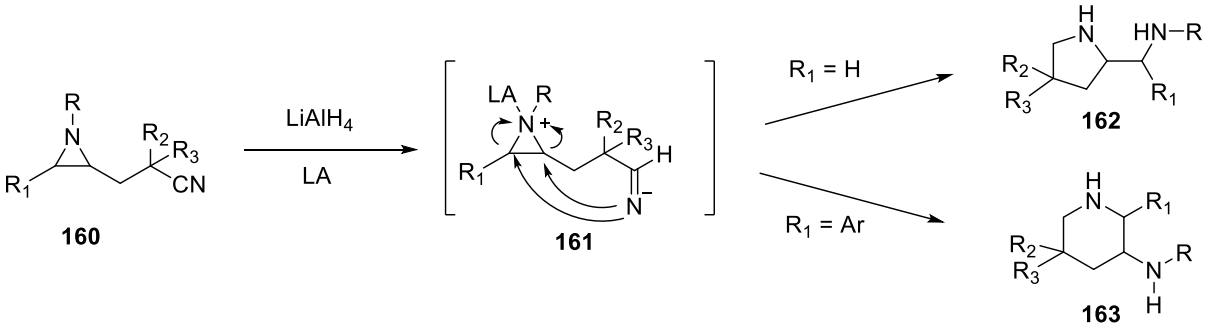


Schéma 53: Rozdílná reaktivita kyanoethyl aziridinů

2-aryl-3-(2-kyanoethyl)aziridiny **164** podléhají regioselektivnímu otevírání na benzylové pozici díky rezonanční stabilizaci vzniklého benzylového karbokationtu na C-2. Jeho následná cyklizace dává vznik piperidinového derivátu **165** jak je ukázáno na schématu 53.[75]

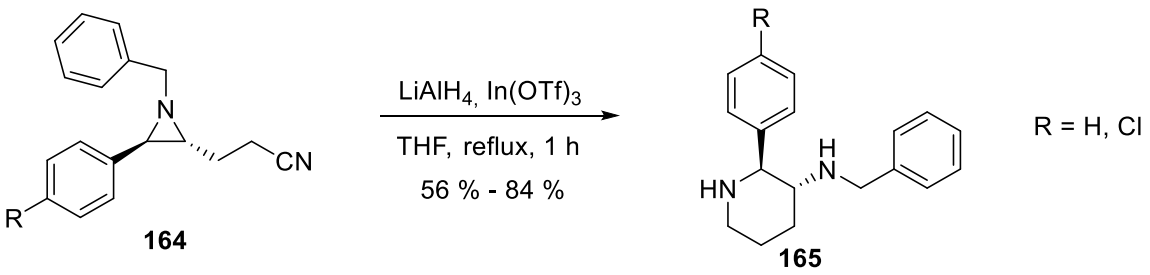


Schéma 54: Syntéza derivátů piperidinu

Účinný se ukázal být aza-[2,3]-Wittigův přesmyk[76] vinyl aziridinů. Tato metodika byla hojně užívána na přípravu některých přírodních látek jako jsou Indoliziny a Momorin. Jako příklad je uvedena příprava Indolizinu 209B z roku 1995 ukázanou na schématu 54. Jedná se o skupinu asi 20 alkaloidů obsažených v extraktu z kůže tropických obojživelníků především z žab rodu *Dendrobatidae*. Tyto látky vykazují slabou aktivitu jako muskarinový antagonisté. Reakce je prováděna v THF s LDA za teploty – 78 °C a poskytuje 98% výtěžek.[77]

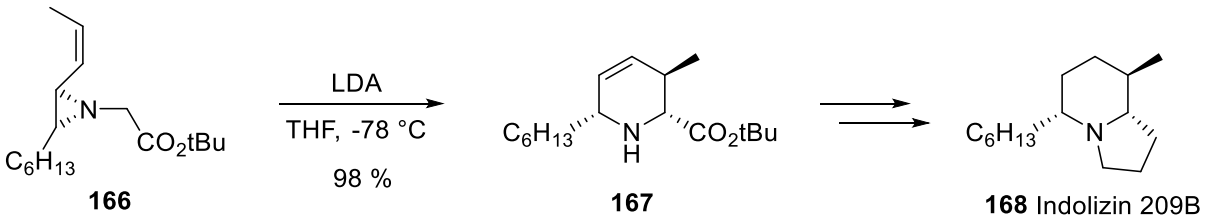


Schéma 55: Syntéza Indolizinu 209B

Dalším způsobem jak syntetizovat substituované piperidiny z aziridinů je pomocí cykloadičních reakcí, jejichž kombinace s aplikací katalyzátoru transitních kovů umožňuje lepší kontrolu nad efektivitou reakce a její selektivitou. Kromě známější [4+2] cykloadice (Diels-Alder) je možné použít i méně prostudovanou [3+3] cykloadici, které se budu v následujících řádcích zabývat. Příprava (S)-Pseudoconhydrinu z aziridinu byla popsána v roce 2001 a je zobrazena na schématu 55. Tato příprava je založená právě na Pd katalyzované [3+3] cykloadici. *N*-Tos-aziridiny **169** byly elegantně transformovány v příslušné piperidiny **171** reakcí s $Pd(OAc)_2$ a $P(OiPr)_3$ v poměru 1:6 s n-BuLi a zahřátím v THF na 65 °C. V závislosti na R1 substituentu reakce poskytovaly výtěžek 31 % - 82 % jednoho enantiomeru.[78]

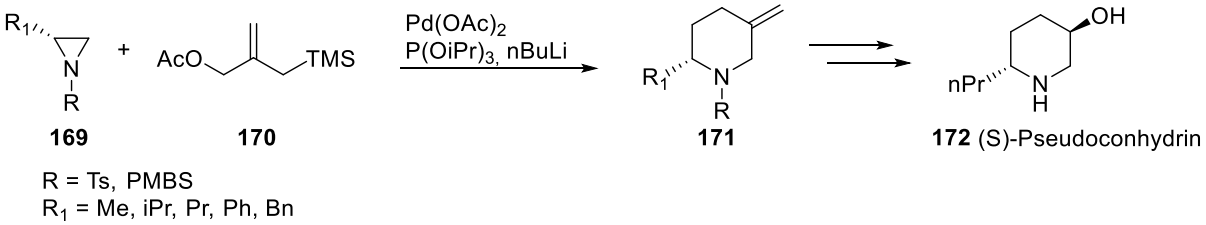


Schéma 56: Syntéza Pseudoconhydrinu

Stereospecifická syntéza tetrahydropyrimidinových derivátů byla nedávno publikována. Autoři popisují transformaci aktivovaných aziridinů **173** pomocí isokyanidů **174** za katalýzy Lewisovou kyselinou (Schéma 56). Reakce poskytuje výtěžky až 73 % s ee >99 %.[79]

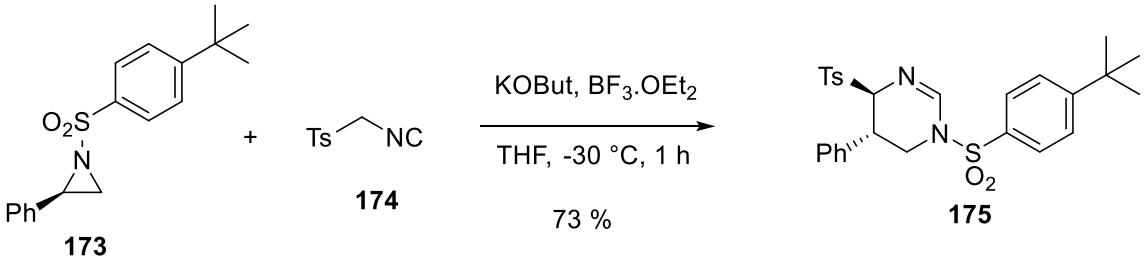


Schéma 57: Syntéza tetrahydropyrimidinových derivátů

Aktivované aziridiny lze reakcí s propargyl alkoholem **177** převést na morfolino deriváty podle schématu 57. Reakce vyžaduje přítomnost báze tBuOK[80], popřípadě je možné použít Au (I) katalyzátory.[81] Protokol je vhodný především na monosubstituované aziridiny s monosubstituentem alkylové povahy, přítomnost aromatické substituentu poskytuje ze sterických důvodů menší výtěžky. Substituent propargyl alkoholu nemá na reaktivitu vliv.

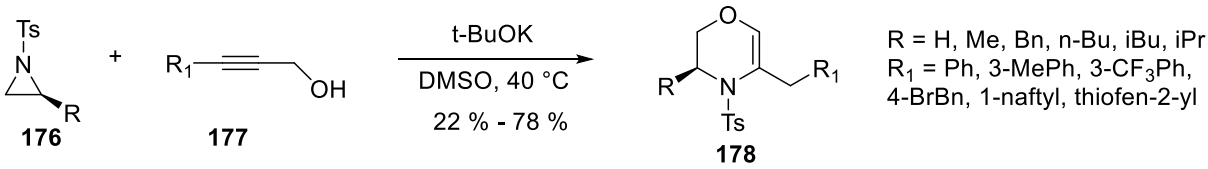


Schéma 58: Syntéza derivátů morfolinu

Protokol pro přípravu derivátů triazinů **181** zahrnuje reakci aktivovaných aziridinů **179** s *N*-tosyl hydrazony **180** (Schéma 58). Nejprve dochází ke stereoselektivnímu otevření cyklu štěpením C-N vazby aziridinu na benzylovém uhlíku hydrazonem za katalýzy Lewisovou kyselinou. Vzniklý aminohydrazon deprotonuje a termální aktivací se iniciuje jeho cyklizace za současného odštěpení dvou tosylových skupin. Nakonec dojde k oxidaci pomocí MnO_2 a vzniku 1,2,4-triazinů **181** s výtěžkem až 74 %.[82] Dále lze použít reakci aziridinu s chloretanolem či allyl alkoholem s následnou bazickou cyklizací.[67]

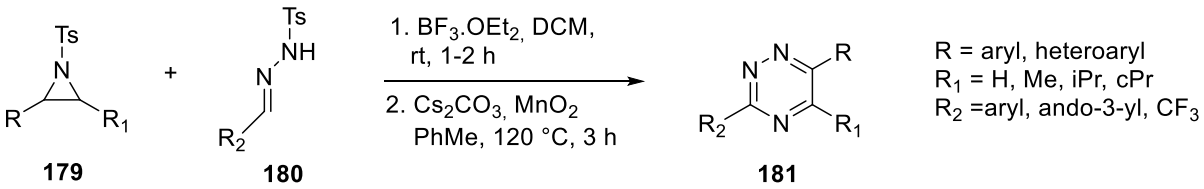


Schéma 59: Syntéza derivátů triazinů

2.1.2.4. Syntéza více-členných heterocyklů

Univerzální reakcí přípravy benzoxazepinů a benzodiazepinů popsal M. K. Ghorai ve svém článku. Protokol (Schéma 59) je založený na otevření aziridinového cyklu **182** hydroxyfenyl akrylátem (respektive aminofenyl akrylátem) **183** následovaný tvorbou C-N vazby Pd-katalyzovanou aza-Michaelovou reakcí. Reakce poskytuje dobré výtěžky u aryl-monosubstituovaných aziridinů s N-substituentem arylsulfonylové povahy.[83]

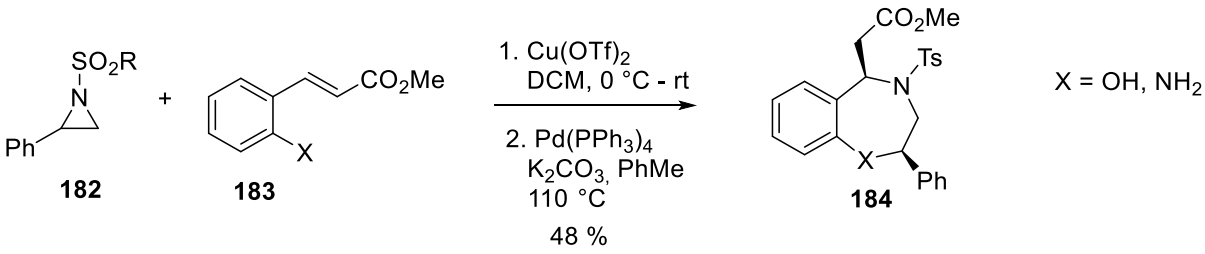


Schéma 60: Syntéza derivátů benzoxazepinů a benzodiazepinů

Pododná metoda znázorněná na schématu 60 byla publikována v roce 2014. Využívá stejného typu aziridinů **185** a jeho reakcí s 2-bromobenzyl alkoholem/thiolem/aminem **186** za katylýzy Lewisovou kyselinou a následnou cyklizaci za bazických podmínek Cu-katalyzovanou Ullmanovou reakcí. Reakce s alkoholem a thiolem dala vznik tetrahydrobenzoxazepinu a tetrahydrobenzothiazepinu **188**, lehce odlišný produkt než se původně očekávalo poskytla reakce s aminem, která dala vznik tetrahydrodibenzoimidazoazepinu **187**.[84]

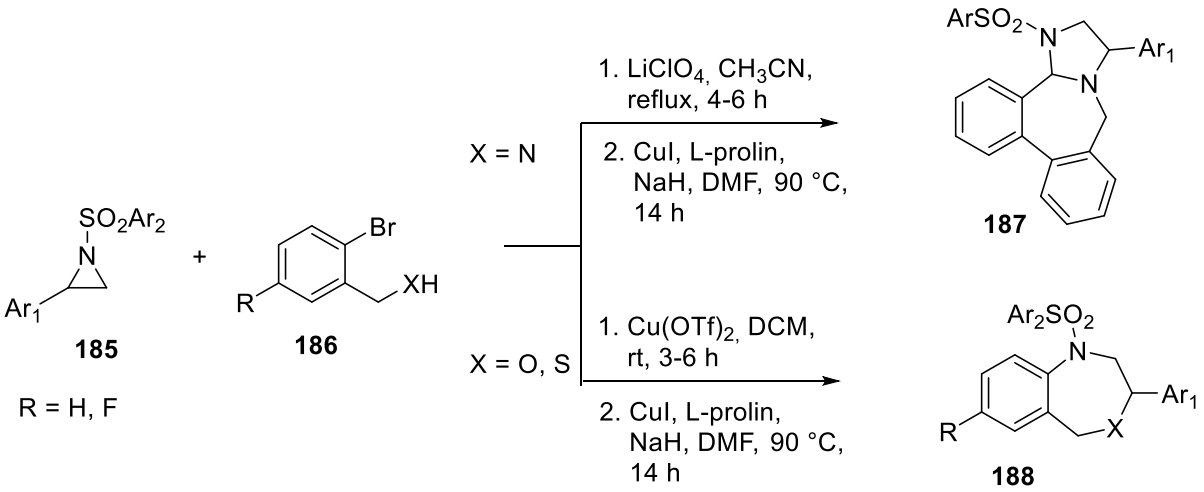


Schéma 61: Syntéza tetrahydrobenzoxazepinu a tetrahydrobenzothiazepinu

Jedna z prvních metod transformací podobného typu jsou termálně aktivované přesmyky některých vinyl aziridinů jako je například aziridin **189** zobrazený na schématu 61.[85]

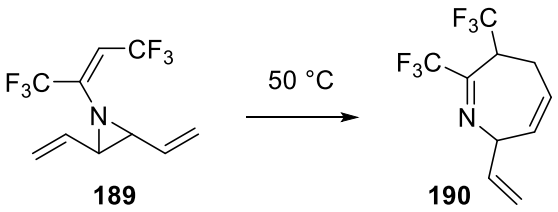


*Schéma 62: Termický přesmyk aziridinu **189***

Praktickému využití dostála transformace aziridinu v 7-četný cyklický sulfonamid **192** v syntéze Spisulosinu popsaná na schématu 62. Spisulosin je přírodní produkt schopný inhibovat buněčnou proliferaci, je tedy potenciální protinádorovou látkou. Reakce vychází z sulfonamido aziridinu **191**, který reaguje s BnOH za katalýzy Lewisovou kyselinou a poskytuje produkt **192** ve výtěžku 74 %.[86]

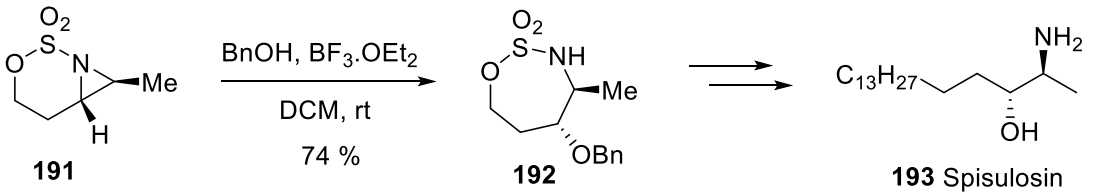


Schéma 63: Syntéza Spisulosinu

8-četný heterocyklus **195** lze z aziridinu připravit stejným principem jako menší heterocykly. Nejdříve se pomocí nukleofilu otevře aziridinový cyklus v závislosti na reaktivitě bez nebo s vhodným katalyzátorem. Déle následuje bazická cyklizace. V příkladě, který je uveden, zahrnuje bazická cyklizace ještě reakci s dibrombutanem (Schéma 63).[87]

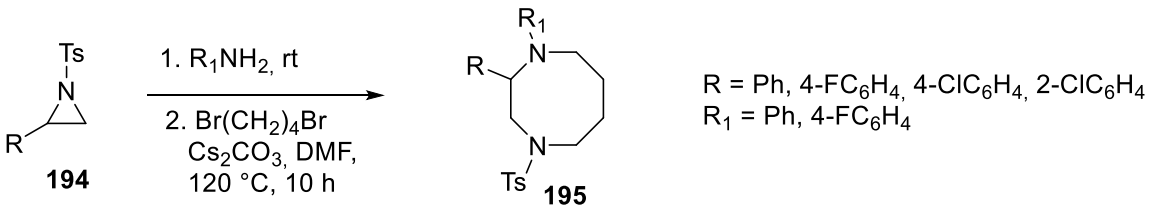


Schéma 64: Syntéza 8-četného heterocyklu

3. Výsledky a diskuze

Cílem této diplomové práce bylo syntetizovat cukerný 1,6-anhydro aziridin a následně otestovat jeho reaktivitu vůči dusíkatým nukleofilům. Výchozí struktura aziridinu byla navržena tak, aby po jeho otevření vznikl dominantně diamino produkt v konfiguraci gluko. Hlavní vodítkem pro návrh výchozí struktury byl předpoklad, že stereoselektivita otevírání je řízena Fürst-Plattnerovým pravidlem[7] popsaným v roce 1949. Dle tohoto pravidla mohou teoreticky vzniknout 2 stereoisomery. Preferenčně vzniká trans-diaxiálně substituovaný stereoisomer díky vyšší termodynamické stabilitě jeho tranzitního stavu. Tranzitní twist-boat konformace vznikající při trans-diekvatoriálním otevírání je energeticky méně výhodná (rozdíl cca 5 kcal). U cukerných aziridinů je Fürst-Plattnerovo pravidlo podmíněno nejen konfigurací výchozího aziridinu ale také jeho konformační rigiditou a povahou N-substituentu.[88]

Stereochemie tvorby aziridinového cyklu a jeho otevírání byla analyzována na základě Karplusovy rovnice ze vzájemné štěpící konstanty C_1-H a C_2-H, popřípadě doplněna o informace z pokročilých 2D NMR experimentů.

3.1. Syntéza výchozího aziridinu

Výchozí aziridin **VII** byl syntetizován v 6ti respektive 7mi krocích a vycházel z komerčně dostupného glukosamin hydrochloridu.

V prvním reakčním kroku bylo nutné vhodně ochránit volnou amino skupinu. Byla zvolena Cbz skupina z důvodu jejího snadného zavedení a selektivní deprotekce. Přítomnost UV aktivní Cbz skupiny v jinak UV-neaktivní molekule glukosaminu umožnila snadnou detekci pod UV lampou. Jako činidlo byl vybrán benzyl chloroformát, který byl do molekuly vpraven podle postupu uvedeného v literatuře[89] ve výtěžku 89 % (Schéma 65).

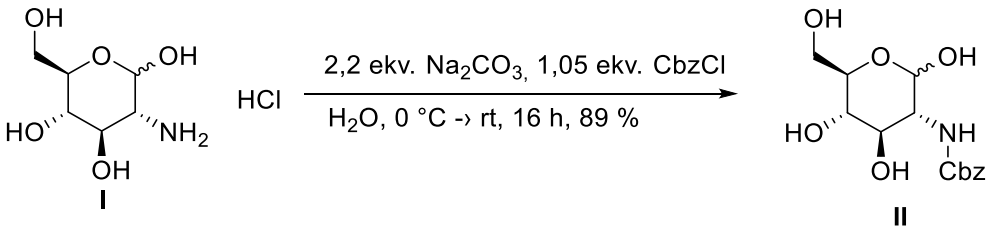


Schéma 65: Protekce aminoskupiny

Následně byla provedena 1,6 – cyklizace s cílem připravit cukr, jehož konformace bude dostatečně rigidní, aby podporovala Fürst-Plattnerovo pravidlo. Postup byl inspirován v literatuře[90] a přizpůsoben pro molekulu **II**. Reakce se skládá ze dvou kroků. Prvním krokem bylo zavedení dobře odstupující skupiny (v našem případě tosyl) na volný primární hydroxyl v poloze 6 v přítomnosti pyridinu jako rozpouštědla a báze. Následovala úprava pH reakční směsi vodným roztokem NaOH na hodnotu 9, při které došlo k tvorbě 1,6 – můstku za současného odstoupení tosylu. Přikapávání vodného roztoku NaOH do roztoku cukru v pyridinu bylo prováděno pomalu za intenzivního míchání, tak aby došlo k dostatečnému smísení rozpouštědel. Během úpravy pH došlo ke změně zbarvení ze žluté na tmavě červenou. Po ukončení cyklizace byla reakční směs naředěna ethyl-acetátem a promyta vodou a solankou. Po odpaření organické fáze byl produkt **III** krystalován z dichlormethanu jako pevná nažloutlá látka ve výtěžku 68 %.

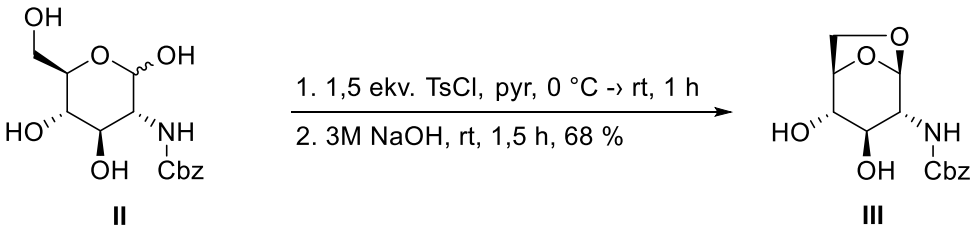


Schéma 66: 1,6 – cyklizace

Dále bylo nutné ochránit hydroxy skupinu v poloze 4. Pro tento účel byl zvolen TBDPS a to z důvodu zachování UV aktivity po následně plánované deprotekci Cbz skupiny. Dalším benefitem této protektivní skupiny je jeho stabilita v kyselém i bazickém prostředí a selektivita v jeho deprotekci. Objemnost této skupiny zajistila regioselektivitu reakce na hydroxylu v poloze 4. Podmínky pro ochránění byly inspirovány v literatuře[91] a zahrnují standardní použití tertbutyldifenylsilyl chloridu v kombinaci s imidazolem v bezvodém

dimetylformamidu. Po ukončení reakce byl produkt **IV** přečištěn extrakcí a následnou sloupcovou chromatografií. Vznikla bílá pevná látka ve výtěžku 77 %.

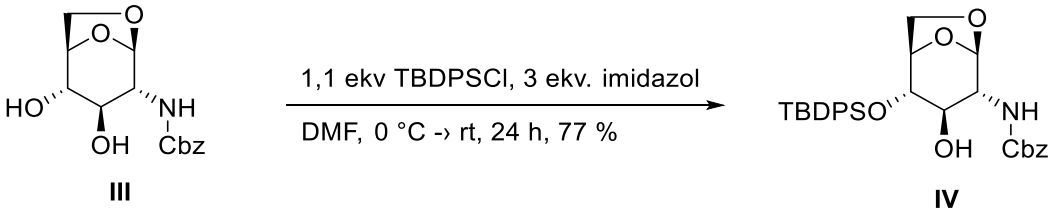


Schéma 67: Silylace hydroxy skupiny

V následujícím reakční kroku bylo nutné odchránit amino skupinu pro její následnou nosylaci a cyklizaci na aziridin. S ohledem na povahu molekuly bylo nejvhodnější zvolit redukční metodu vodíkem na Pd/C. Takto byla selektivně odchráněna Cbz skupina za vzniku látky **V** ve výtěžku 86 % bez nutnosti dalšího čištění.

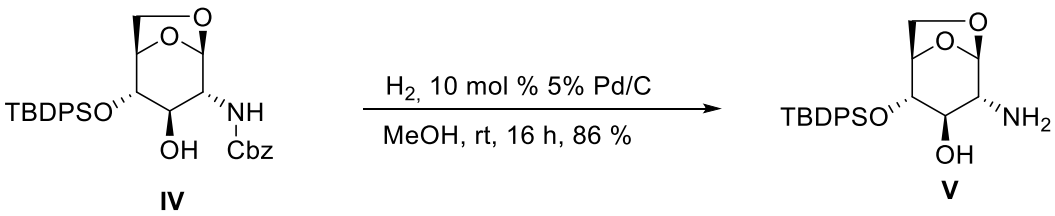


Schéma 68: Redukce vodíkem

Prvotním cílem nosylace[92] bylo ochránit amino skupinu v poloze 2 a rovněž zavést odstupující skupinu na hydroxyl v poloze 3 a vytvořit tak vhodné podmínky pro následnou cyklizaci na aziridin **VII**. Navzdory použití velkého nadbytku nosylačního činidla (až 4,2 ekv.), vyšších teplot i delšího reakčního času se dinosylovaný cukr nepodařilo připravit. K nosylaci docházelo pouze na amino skupině, hydroxyl v poloze 3 nereagoval pravděpodobně z důvodu sterické zábrany způsobené TBDPS skupinou v poloze 4. Z toho důvodu došlo ke změně strategie. Jedna ze dvou nových strategií zahrnuje mononosylaci s následnou mesylací volného hydroxylu a konečnou cyklizací na aziridin **VII**. Mononosylace byla prováděna za standardních podmínek reakcí s nosyl chloridem (počet ekv. snížen na 1,2) za přítomnosti pyridinu jako báze v dichlormethanu. Látka **VI** byla izolována pomocí sloupcové chromatografie ve výtěžku 68 %.

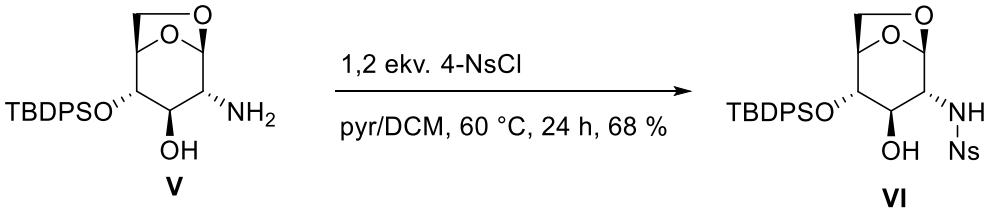


Schéma 69: Mononosylace

Jelikož se nepodařilo využít nosyl jako odstupující skupinu, byla navržena jeho mnohem menší alternativa – mesyl. Mesylovaný derivát **VIII** se podařilo připravit reakcí mesyl chloridu s látkou **VI** v přítomnosti pyridinu jako báze. Látka **VIII** byla bez čištění použita v následující reakci, ve které došlo k cyklizaci za tvorby aziridinu ve výtěžku 46 % po přečištění sloupcovou chromatografií.

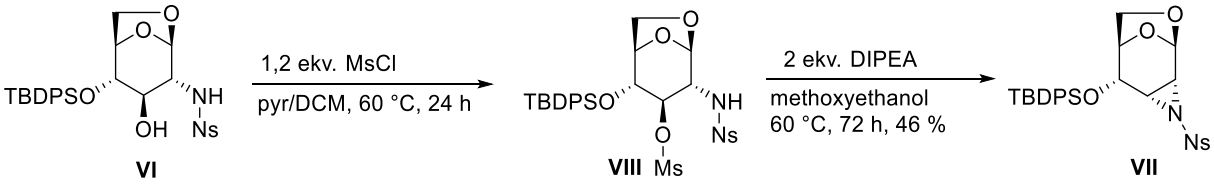


Schéma 70: Syntéza aziridinu VII – mesylační strategie

Druhou strategií pro přípravu aziridinu byla intramolekulární Mitsunobu reakce jejíž podmínky byly inspirované literaturou[93]. Nicméně původní podmínky v literatuře nebyly zcela optimální, neboť se reakční čas často pohyboval nad 72 hodin. Tahle drobná komplikace byla vyřešena použitím THF/tol = 1/1 namísto samotného THF. Vyzkoušeny byly i jiné poměry těchto dvou rozpouštědel a také použití samotného toluenu či DCM. Pro úspěšnost Mitsunobu reakce je zcela zásadní dodržení správného postupu, které zahrnuje pořadí jednotlivých reaktantů přidávaných do reakce a reakční teplotu. Klíčový je vznik bílé sraženiny komplexu PPh_3 s DIADem bez níž by nedošlo ke 100% konverzi. Po ukončení reakce byla rozpouštědla odpařena a odparek byl suspendován v methanolu. Došlo k vysrážení produktu **VII** ve vysoké NMR čistotě ve výtěžku 64 % bez nutnosti další purifikace.

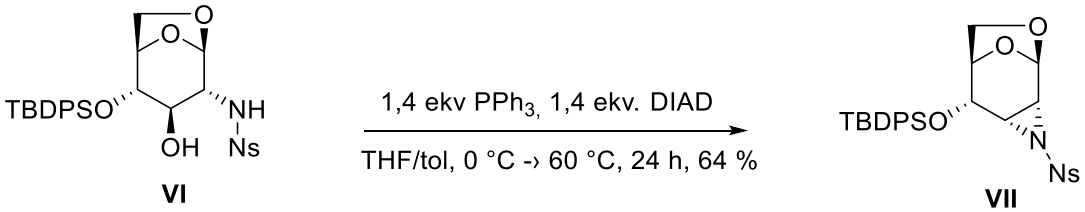


Schéma 71: Syntéza aziridinu VII – Mitsunobu reakce

3.2. Otevírání aziridinového cyklu VII

Aziridin **VII** byl podroben sérii testovacích reakcí za účelem prozkoumání jeho reaktivity vůči dusíkatým nukleofilům a snahou nalézt optimální podmínky pro otevření cyklu. Hledání těchto podmínek probíhalo na základě předběžných testů vždy se dvěma ekv. piperonylaminu. Testován byl vliv rozpouštědel DMSO a DMF spolu s katalyzátory různé povahy – Lewisovy kyseliny, báze i soli.

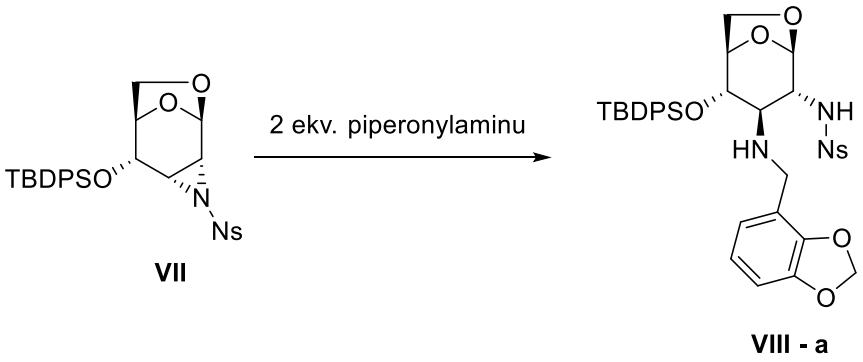


Schéma 72: Otevírání aziridinu VII

Souhrn nejrelevantnějších výsledků je shrnut v tabulce 1.

Rozpouštědlo	**Teplota [°C]**	**Čas [h]**	**Katalýza**	**Výchozí látka [%]***	**Produkt [%]***
DMF	60	25	-	17	11
DMF	80	10	-	0	19
DMF	100	8	-	0	13
DMSO	60	25	-	10	12
DMSO	80	7	-	0	21
DMSO	100	6	-	0	16
DMSO	80	24	NH_4Cl	1	10
DMSO	80	24	BF_3	10	0
DMSO	80	24	KOH	2	12
DMSO	80	24	PBu_3	0	24
DMSO	80	24	DIPEA	0	17
DMSO	80	24	$ZnCl_2$	71	0
DMSO	80	24	TMSOTF	4	0

Tabulka 1: Přehled testovaných podmínek pro otevírání aziridinu VII
**dle HPLC z celkové reakční směsi*

První testovanou proměnou byl vliv rozpouštědla DMSO a DMF při teplotách 60 °C, 80 °C a 100 °C. Z tabulky je patrné, že lepší konverze bylo dosaženo v DMSO při všech testovaných teplotách. Nejlépe si však vedl při 80 °C, za vyšších teplot docházelo ke vzniku většího počtu nečistot. Další testované reakce byly proto prováděny v DMSO při 80 °C. Přítomnost Lewisovy kyseliny v reakční směsi způsobovala částečnou hydrolýzu anhydro 1,6-acetalového můstku. Z toho důvodu byly všechny otevírací reakce prováděny za striktně bezvodých podmínek v atmosféře argonu. V případě použití BF_3, $ZnCl_2$ a TMSOTF nebyl v reakční směsi detekován žádný produkt. TMSOTF navíc snadno vytvářel komplex s piperonylaminem a pravděpodobně tak znemožňoval jeho reaktivitu. Přítomnost báze poskytovala lepší výsledky, ale s porovnáním s nekatalyzovanými experimenty poskytl mírné zlepšení konverze pouze PBu_3. Ani jedna z provedených reakcí nevykazovala čistou konverzi látky na produkt a ve směsi byly přítomny nečistoty. Tuhle nedostatečnou reaktivitu se pro nosylovaný aziridin nepodařilo vylepšit, a proto bylo rozhodnuto pro změnu N-substituentu aziridinu za reaktivnější 2,4-dinitrobenzensulfonyl.

3.3. Syntéza N-2,4-dinitrobenzensulfonyl aziridinu

Syntéza *N*-DNBS aziridinu vycházela z již připraveného prekurzoru **V** a podobně jako u *N*-nosyl aziridinu obsahovala sulfonylaci amino skupiny a následnou cyklizaci. Sulfonylace látky **V** byla provedena pomocí činidla DNBS-Cl za přítomnosti pyridinu jako báze. DNBS-Cl je mnohem reaktivnější než Ns-Cl, což bylo potvrzeno kratším reakčním časem i za použití menšího množství báze. Látka **IX** byla izolována pomocí sloupcové chromatografie ve výtěžku 69 %. Byl vyzkoušen i alternativní postup sulfonylace prováděný bez báze, která byla nahrazena práškovým zinkem. Myšlenkou této alternativy bylo zjednodušení izolace produktu ze směsi. Od téhle reakce se ale nakonec ustoupilo z důvodu nižší konverze.

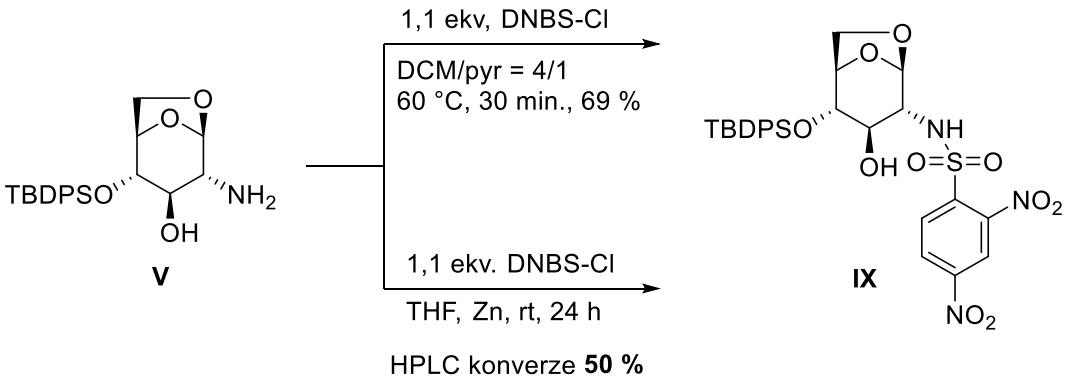


Schéma 73: Zavedení 2,4-dinitrobenzensulfonylové skupiny

Na volný hydroxyl látky **IX** byl zaveden mesyl jako odstupující skupina. Reakce probíhala za klasických podmínek s mesyl chloridem za přítomnosti pyridinu při 60 °C. Po ukončení reakce bylo rozpouštědlo s pyridinem odpařeno a látka **XI** byla bez dalšího čištění použita v následující reakci. Cyklizace látky **XI** na aziridin **X** avšak nebyla úspěšná. Bylo proto nutné najít jiný způsob přípravy aziridinu **X**. Na základě předchozích zkušeností bylo rozhodnuto vyzkoušet osvědčenou intramolekulární Mitsunobu reakci.

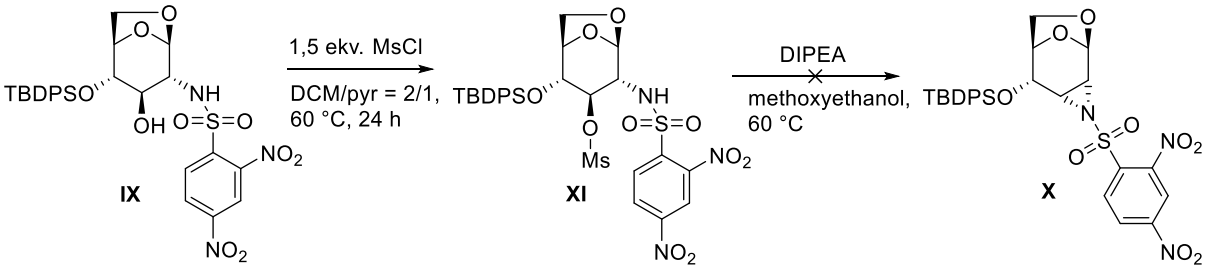


Schéma 74: Syntéza aziridinu X – mesylační strategie

Navzdory velkému očekávání pro Mitsunobu reakci se nepodařilo dosáhnout úplné konverze výchozí látky na produkt. Stejně jako u *N*-nosyl aziridinu i zde výrazně pomohlo použití THF/tol namísto samotného THF spolu s pečlivostí v provedení. I přes veškeré úsilí bylo ale dosaženo maximálně 80% konverze. Produkt **X** byl izolován sloupcovou chromatografií ve výtěžku jen 52 %.

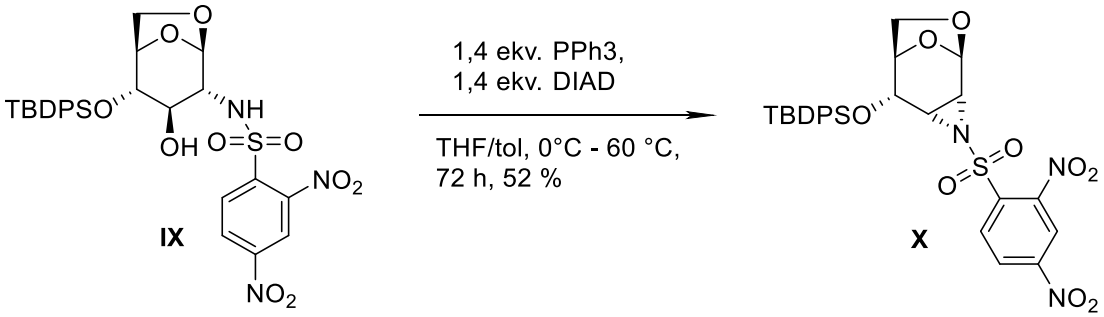


Schéma 75: Syntéza aziridinu X – Mitsunobu reakce

3.4. Otevírání N-DNBS aziridinu

Otevírání *N*-DNBS aziridinu bylo testováno reakcí se dvěma ekv. piperonylaminu v DMSO při 80 °C pro snadné srovnání reaktivit obou aziridinů.

Reakce piperonylaminu s aziridinem **X** byla mnohem rychlejší než se zprvu očekávalo, ale vzhledem k povaze *N*-substituentu to nebylo překvapivé. Překvapení nastalo až při identifikaci vzniklého produktu. Namísto otevření aziridinu došlo k odtržení 2,4-dinitrosulfonylové skupiny a k jeho spojení s piperonylaminem za vzniku sulfonamidu **XIII**, který byl izolován chromatograficky ve výtěžku 21 % a charakterizován pomocí NMR. Bylo tedy usouzeno, že reaktivita 2,4-dinitrobenzensulfonylové skupiny je příliš velká pro tento typ reakcí. Tato reakce nebyla z časových důvodů více studována.

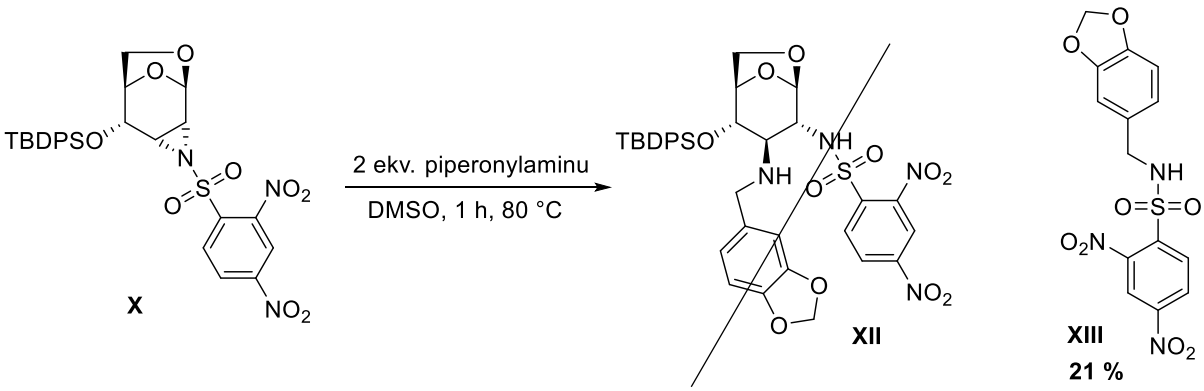
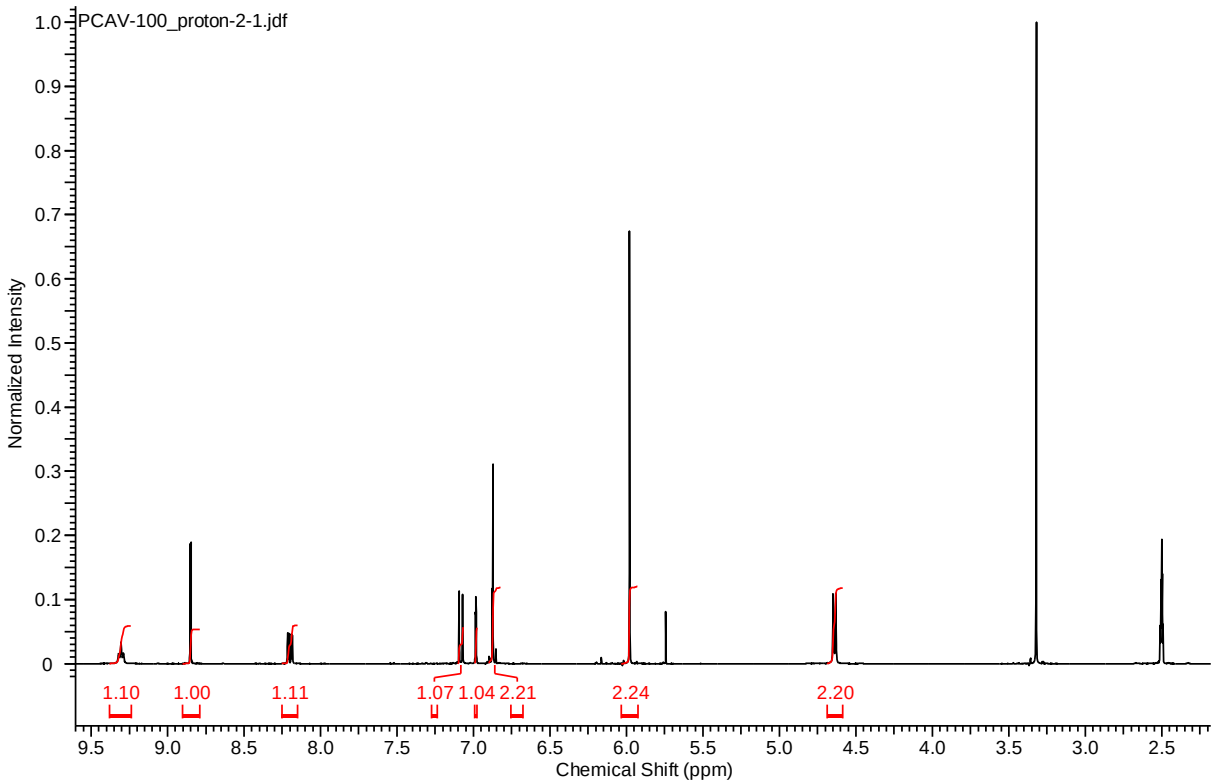


Schéma 76: Otevírání aziridinu X



Obrázek 2: 1H NMR spektrum látky XIII

Desilylační strategie

TBDPS skupina je velmi objemná a mohla by teoreticky bránit v přístupu nukleofilu do polohy 3. Z tohoto důvodu se rozhodlo vyzkoušet otevírání na cukerných aziridinech, které tuto skupinu neosahují. Pro přípravu těchto aziridinů byla zvolena nejjednodušší cesta, a to desilylace již dříve připravených aziridinů.

Pro desilylaci bylo zvoleno činidlo TBAF v tetrahydrofuranu. Reakce byla velice rychlá a při pokojové teplotě způsobovala vznik velkého počtu nežádoucích nečistot. Pro úspěšnost reakce je zde nutné chlazení na 0 °C a včasné ukončení reakce. Nedodržení těchto podmínek způsobí rozklad výchozí látky. Po ukončení reakce byl produkt okamžitě izolován sloupcovou chromatografií ve výtěžku 68 %. Reaktivita látky **XIV** pro otevírání byla testována za stejných podmínek jako předešlé aziridiny – 2 ekv. piperonylaminu, DMSO a 80 °C. Ukázalo se, že přítomnost TBDPS skupiny v molekule nijak nebránila průběhu reakce. Reaktivita byla dokonce mírně snížena, neboť produkt byl v reakční směsi detekován jen ze sedmi procent (7 % z celkové reakční směsi dle HPLC) po 25 hodinách.

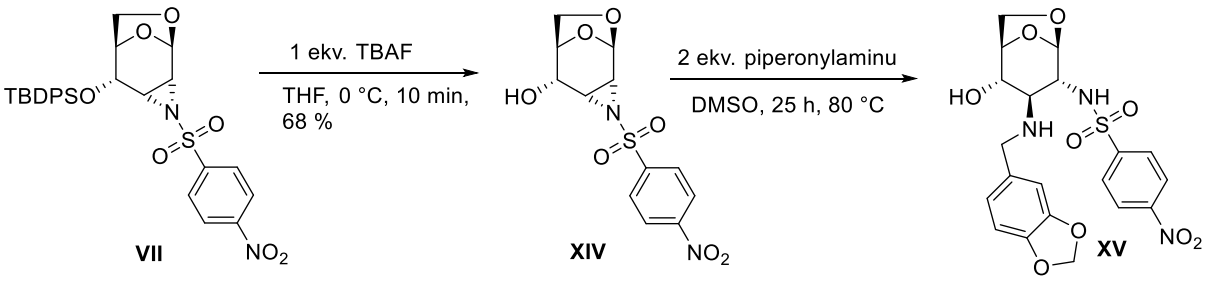


Schéma 77: Desilylace aziridinu VII a jeho otevření

Stejný přístup byl použit i v případě aziridinu X. DNBS skupina vykazuje příliš vysokou reaktivitu, která není kompatibilní s TBAF. Navzdory dodržení nízké reakční teploty docházelo k úplné degradaci výchozí látky.

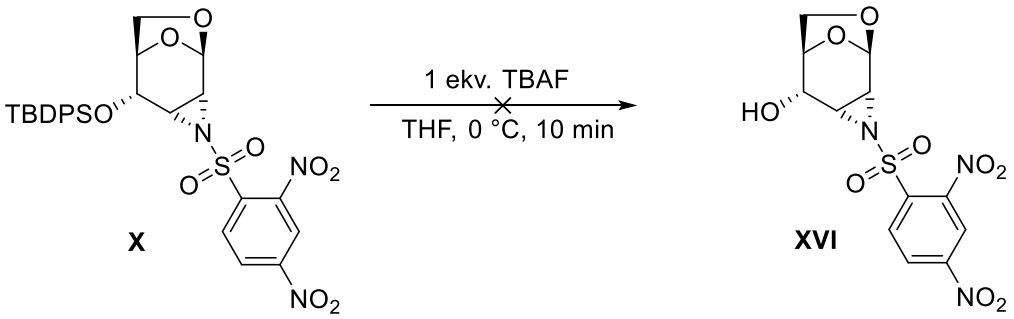


Schéma 78: Desilylace aziridinu X

3.5. Syntéza volného aziridinu.

Byla navržena nová strategie, která obnáší syntézu aziridinu bez *N*-substituentu. Myšlenkou bylo připravit volný aziridin, který by bylo možné následně jednokrokově modifikovat. Tento přístup by umožnil syntetizovat sérii libovolně *N*-substituovaných aziridinů a také by zjednodušil testování jejich reaktivit.

Nejdříve byly testovány podmínky z literatury[93], které popisují použití intramolekulární Mitsunobu reakce na alifatické systémy. Jeho převod do cyklického systému cukrů ale nebyl úspěšný.

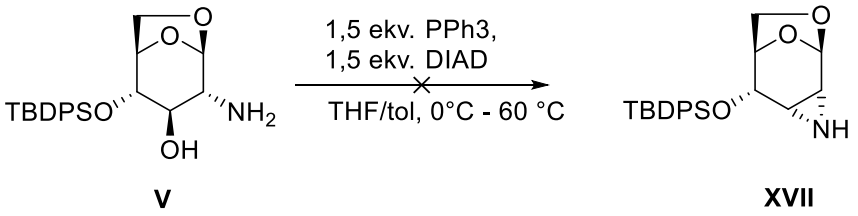


Schéma 79: Syntéza aziridinu XVII – Mitsunobu reakce

Aziridin **XVII** byl úspěšně připraven dvěma reakčními kroky z intermediátu **IV**. První krok zahrnoval zavedení mesylu jako odstupující skupiny na volný hydroxyl v poloze 3. Jako činidlo byl použit mesyl chlorid a jako báze pyridin. Reakce byla po 24 hodinách ukončena a produkt byl izolován sloupcovou chromatografií ve výtěžku 79 %. Vysoká čistota látky **XVIII** je nezbytným předpokladem pro hladký průběh následující reakce a snadnost izolace cílového aziridinu **XVII**. Finální krok pro syntézu aziridinu **XVII** zahrnuje deprotekci amino skupiny redukcí vodíkem na Pd/C. Po ukončení reakce je katalyzátor odfiltrován a filtrát je použit pro cyklizaci za odštěpení mesylu. Cyklizace probíhá při 50 °C po dobu 24 h. Bylo zjištěno, že další zvýšení reakční teploty zvýší reakční rychlost, ale také způsobí vznik nečistot. Látka **XVII** byla izolována odpařením rozpouštědla a bazickou extrakcí ve výtěžku 58 % jako žlutý gel.

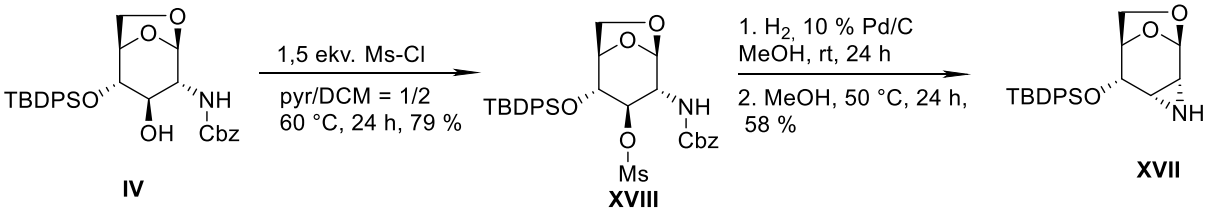


Schéma 80: Syntéza aziridinu XVII – mesylační strategie

3.6. Modifikace volného aziridinu XVII

Vyzkoušeny byly čtyři různé typy modifikací aziridinu **XVII**. První dvojice je znázorněna na schématu 81.

Jako první byl připraven aziridin **XX** s navázanou 2-nitrobenzensulfonylovou skupinou. Pro tuto reakci byly použity 2 ekv. 2-nitrobenzensulfonyl chloridu v DMSO. Aziridin **XX** byl po ukončení reakce izolován sloupcovou chromatografií ve výtěžku 53 %. Druhou modifikací

bylo zavedení acetylové skupiny. Acetylace byla zkoušena s acetyl chloridem i s acetanhydridem. Efektivnější se ukázal být acetanhydrid, který v kombinaci s trietylaminem poskytoval výtěžek 70 %.

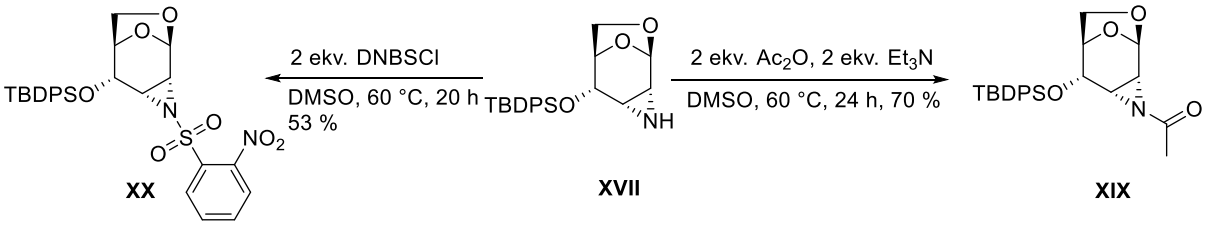


Schéma 81: Modifikace aziridinu XVII

Méně úspěšné byly pokusy modifikovat volný aziridin jeho převedením na amoniovou sůl nebo vytvoření soli s Lewisovou kyselinou.

Methylace volného aziridinu byla prováděna s methylačním činidlem CH_3I. Vyzkoušeny byly různé podmínky, ve kterých byly obměňovány rozpouštědla (DMSO, DCM, THF, toluen, MeOH), báze (K_2CO_3) i počet ekvivalentů CH_3I (1, 2, 5 ekv.) za různých teplot (rt, 60 °C, 80 °C). Navzdory úsilí se ale aziridin **XXI** připravit nepovedlo. Tento neúspěch byl vysvětlen jako důsledek pravděpodobné nízké stability této amoniové soli. Proto bylo rozhodnuto pro syntézu aziridinu **XXII**, u kterého se předpokládala dostatečně vysoká stabilita pro izolaci. Kvůli předchozím zkušenostem s Lewisovými kyselinami byly reakce pro přípravu aziridinu **XXII** prováděny ve striktně bezvodých podmínek, aby se minimalizovala možná hydrolýza 1,6-anhydro můstku. Z rozpouštědel byly vyzkoušeny DCM, THF, toluen a DMSO za různých teplot (rt, 60 °C, 80 °C). Nejlepších výsledků bylo dosaženo v THF při 60 °C za použití 2 ekv. $BF_3{\cdot}OEt_2$, ve kterých byly pozorována 55 % konverze (dle HPLC).

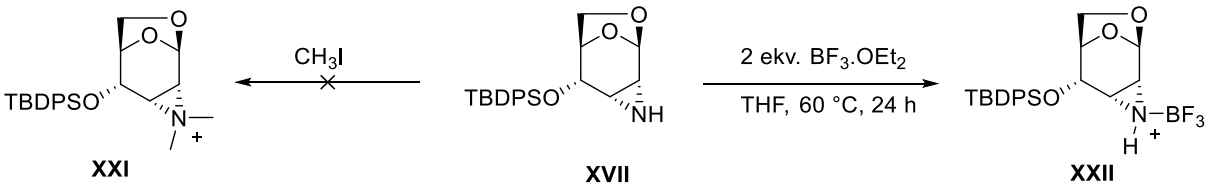


Schéma 82: Další modifikace aziridinu XVII

3.7. Otevírání modifikovaných aziridinů

Otevírání acetylovaného aziridinu **XIX** bylo testováno za standartních podmínek s piperonylaminem v DMSO při 80 °C v atmosféře argonu.

Celkem byly provedeny 4 testovací reakce: bez katalýzy, katalýza TMSOTF, PBu_3 a DIPEOU. U všech těchto reakcí docházelo k deacetylaci zpět na aziridin **XVII**.

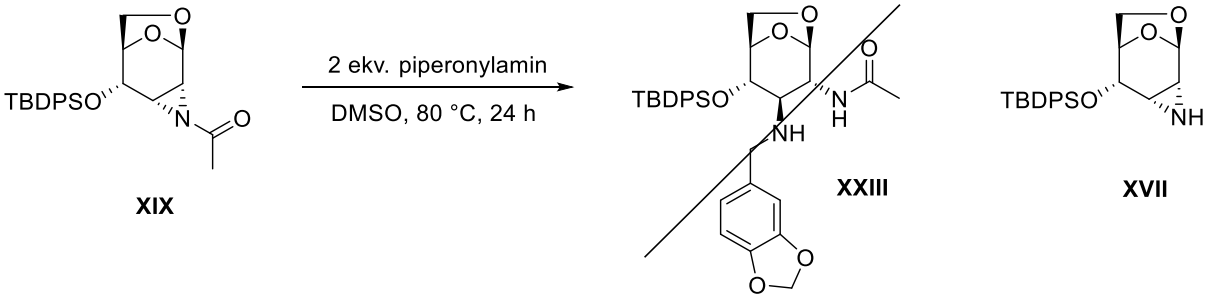


Schéma 83: Otevírání acetylovaného aziridinu

2-nosylovaný aziridin **XX** byl testován obdobným způsobem. Výsledky experimentů jsou znázorněny v tabulce 2.

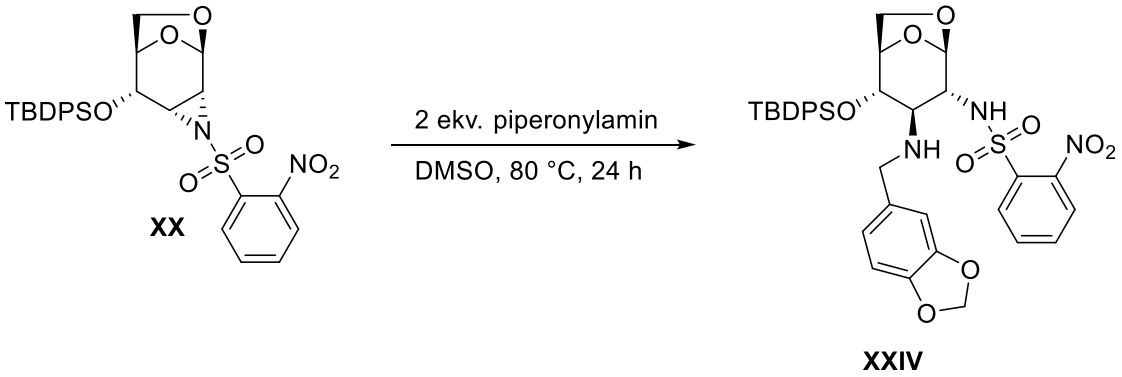


Schéma 84: Otevírání 2-nosyl aziridinu

Katalýza	**Výchozí látka [%]***	**Produkt [%]***
-	14	4
TMSOTF	21	0
PBu_3	0	3
DIPEA	13	7

Tabulka 2: Podmínky pro otevírání aziridinu XX.
**dle HPLC z celkové reakční směsi*

Podobně jako u 4-nosyl aziridinu **VII** nejlepších výsledků bylo dosaženo u reakcích prováděných bez katalýzy nebo za přítomnosti báze. Nicméně opět nebylo dosaženo optimální konverze a v reakční směsi bylo přítomno značné množství nečistot. Zatímco nečistoty vzniklé u reakcí bez katalýzy a u reakcí s DIPEA nebyly identifikovány, dominantní nečistotou v reakci s PBu_3 byl pravděpodobně analog aziridinu **XX**, u kterého došlo k redukci NO_2 skupiny nosylu (určení pouze na základě porovnání hmot MS spektra). Experimenty s Lewisovou kyselinou opět poskytovaly negativní výsledky.

4. Experimentální část

LC-MS analýzy byly měřeny na přístroji UHPLC-MS obsahující Accela chromatograf s trojitým kvadrupólovým hmotnostním detektorem TSQ Quantum Access (Thermo Scientific, CA, USA).

Systém: kapalinový chromatograf (Dionex UltiMate 3000, Thermo Fischer Scientific, MA, USA) a hmotnostní spektrometr Exactive Plus Orbitrap high-resolution (Thermo Fischer Scientific, MA, USA). Ionizační zdroj: elektrosprej nebo APCI

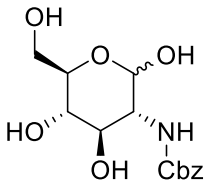
Teploty tání byly měřeny na Boetiově bodotávku.

NMR analýzy byly prováděny na NMR spektrometru JEOL 400H a JEOL 500H a referencovány na příslušná rozpouštědla.

Specifická rotace měřena na Automatickém polarimetru **„**ATAGO**“** AP-300. Vlnová délka 589 nm. Světelný zdroj: halogenová lampa.

4.1. Příprava aziridinu VII

Benzyl ((3*R*,4*R*,5*S*,6*R*)-2,4,5-trihydroxy-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2*H*-pyran-3-yl)karbamát



II

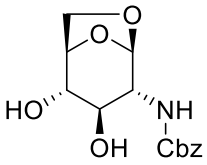
D-glukosamin hydrochlorid **I** (5 g; 23,28 mmol) byl rozpuštěn ve vodě (86 ml) a ochlazen ledovou lázní na 0 °C. Poté byl přidán Na_2CO_3 (5,41 g; 51,14 mmol) a po 5ti minutách míchání byl přikapán 1,05 ekv. Cbz-Cl (3,48 ml; 24,4 mmol). Reakční směs byla ponechána na míchačce za laboratorní teploty přes noc. Produkt **II**, který se z reakční směsi vysrážel byl zfiltrován a promyt ledovou vodou (50 ml), toluenem (25 ml) a DCM (50 ml). Po vysušení poskytoval výtěžek 89 % jako pevná bílá látka (6,45 g).

Teplota tání: 189 – 193 °C (změřeno po vysrážení bez další purifikace, teplota tání z literatury[94] : 205 – 207 °C)

HRMS: vypočteno pro $C_{14}H_{19}NO_7$ $[M+H]^+$ 314.1240, nalezeno 314,1234

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ + 43.50 (c 0,40; DMSO)

Benzyl ((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2,3-dihydroxy-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-4-yl)karbamát



III

Karbamát **II** (1,0 g; 3,19 mmol) byl rozpuštěn v bezvodém pyridinu (8 ml) a schlazen ledovou lázní na 0 °C. Do reakční směsi byl po částech přidán roztok tosyl chloridu (1,5 ekv.; 0,9 g; 4,728 mmol) v bezvodém pyridinu (3 ml). Poté byla reakční směs přivedena na laboratorní teplotu a ponechána reagovat 60 minut. Průběh reakce byl kontrolován pomocí TLC. Následně bylo pH reakce upraveno na hodnotu 9 opatrným přidání 3M roztoku NaOH za intenzivního míchání. Hodnota pH byla indikována pH papírky (přibližná indikace i vizuálně pozorováním změny zbarvení reakční směsi ze žluté na červenou barvu). Cyklizace při pH 9 probíhala 90 minut. Po ukončení reakce bylo pH reakční směsi upraveno přidáním roztoku HCl na hodnotu 7 (oranžová barva). Směs byla naředěna ethy-lacetátem (25 ml) a extrahována 3x vodou (20 ml) a 1x solankou (15 ml). Rozpouštědla byla odpařena a odparek byl rekrystalizován z DCM (20 ml). Bylo získáno 0,64 g (68 %) pevné mírně nažloutlé látky.

^{1}H NMR (400MHz ,DMSO-d_6) δ = 7.43 - 7.26 (m, 5 H), 6.75 (d, *J* = 9.8 Hz, 1 H), 5.21 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H), 5.19 - 5.15 (m, 2 H), 5.05 (s, 2 H), 4.38 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 4.01 (d, *J* = 7.0 Hz, 1 H), 3.53 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.42 (s, 1 H), 3.38 (dd, *J* = 7.3, 18.9 Hz, 2 H)

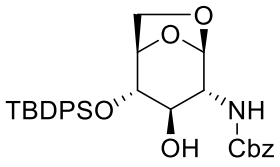
^{13}C NMR (101MHz ,DMSO-d_6) δ = 155.4, 136.9, 128.4, 127.9, 127.8, 101.0, 76.3, 72.0, 71.3, 65.6, 65.0, 54.1

Teplota tání: 144 – 146 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{14}H_{17}NO_6$ $[M+H]^+$ 296.1134, nalezeno 296.1129

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ -17.00 (c 0,40; CH_3OH)

Benzyl ((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-4-yl)karbamát



IV

Anhydroglukosamin **III** (2,0 g; 6,77 mmol) byl spolu s imidazolem (3 ekv.; 1,38 g; 20,2 mmol) rozpuštěn v bezvodém DMF (24 ml) a za chlazeni ledovou lázní byl do reakční směsi přikapán TBDPS-Cl (1,1 ekv.; 1,92 ml; 7,44 mmol). Směs byla míchána za laboratorní teploty po dobu 24 hodin. Poté byla směs naředěna DCM (30 ml) a extrahována 3x vodou (30 ml) a 1x solankou (15 ml). Po odpaření organické fáze byl produkt přečištěn sloupcovou chromatografií (mobilní fáze = DCM). Silylovaný cukr **IV** byl takto připraven ve výtěžku 77 % jako pevná bílá látka (2,79 g).

^{1}H NMR (500MHz ,DMSO-d_6) δ = 7.67 - 7.59 (m, 4 H), 7.51 - 7.24 (m, 11 H), 6.17 (d, *J* = 9.2 Hz, 1 H), 5.35 (d, *J* = 4.3 Hz, 1 H), 5.29 (s, 1 H), 5.13 - 5.00 (m, 2 H), 4.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 3.81 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.65 - 3.59 (m, 2 H), 3.44 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 3.37 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 1.01 (s, 9 H)

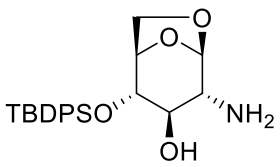
^{13}C NMR (126MHz ,DMSO-d_6) δ = 155.1, 136.8, 135.3, 135.2, 133.1, 132.4, 130.0, 128.3, 127.9, 127.9, 127.8, 127.5, 100.6, 75.8, 73.1, 71.4, 65.6, 64.6, 53.7, 26.6, 18.7

Teplota tání: 51 – 55 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{30}H_{35}NO_6Si$ $[M+H]^+$ 534.2312, nalezeno 534.2306

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ -9.25 (c 0,40; $CHCl_3$)

(1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-Amino-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]oktan-3-ol



V

Silylovaný cukr **IV** (1,0 g; 1,87 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (10 ml) a opatrně přidán do trojhrdlé baňky s 10 % 5% Pd/C (0,2 g). Baňka opatřená balónkem byla 3x profouknuta dusíkem a následně naplněna vodíkem. Po 16ti hodinách byla reakce ukončena, katalyzátor byl odfiltrován a filtrát vysušen. Vzniklá látka **V** byla izolována ve výtěžku 86 % jako pevná bílá látka (0,64 g) s vysokou NMR čistotou bez purifikace.

^{1}H NMR (400MHz ,CHLOROFORM-d) δ = 7.76 - 7.62 (m, 4 H), 7.50 - 7.31 (m, 6 H), 5.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 5.03 (br. s., 2 H), 4.16 (br. s., 1 H), 4.04 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.70 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.50 - 3.42 (m, 1 H), 3.34 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 1.10 (s., 9 H)

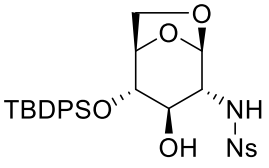
^{13}C NMR (101MHz ,CHLOROFORM-d) δ = 135.6, 133.0, 132.0, 130.0, 127.9, 101.0, 72.3, 71.9, 65.1, 53.3, 26.8, 19.1

Teplota tání: 75 – 80 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{22}H_{29}NO_4Si$ $[M+H]^+$ 400.1944, nalezeno 400,1939

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ -35.25 (c 0,40; $CHCl_3$)

N-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-4-yl)-4-nitrobenzenesulfonamid



VI

Cukr **V** (2g; 5,01 mmol) byl spolu s nosyl chloridem (1,2 ekv.; 1,32 g; 6,01 mmol) rozpuštěn ve směsi DCM/pyridin = 2/1 (80 ml/40 ml). Reakční směs byla míchána při 60 °C po dobu 24 hodin. Látka **VI** byla izolována sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: DCM/MeOH = 500/1) jako bílá pevná látka (1,99 g) ve výtěžku 68 %.

^{1}H NMR (400MHz ,DMSO-d_6) δ = 8.41 (d, *J* = 9.2 Hz, 2 H), 8.11 (d, *J* = 8.7 Hz, 2 H), 7.85 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 7.67 - 7.61 (m, 4 H), 7.51 - 7.38 (m, 6 H), 5.25 (d, *J* = 4.6 Hz, 1 H), 5.07 (s, 1 H), 4.18 (d, *J* = 5.0 Hz, 1 H), 3.65 - 3.58 (m, 2 H), 3.53 (s, 1 H), 3.28 (t, *J* = 6.6 Hz, 1 H), 2.97 (d, *J* = 3.7 Hz, 1 H)

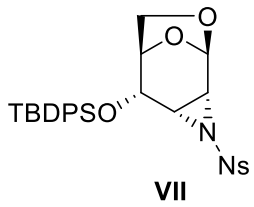
^{13}C NMR (101MHz ,DMSO-d_6) δ = 149.8, 146.6, 135.6, 133.5, 132.9, 130.2, 128.5, 128.1, 124.8, 100.8, 76.3, 74.0, 72.1, 65.0, 57.0, 27.0, 19.0

Teplota tání: 190 – 191 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{28}H_{32}N_2O_8SSi$ $[M-H]^+$ 583,1570, nalezeno 583,1565

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ +12.50 (c 0,40; $CHCl_3$)

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-((Tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-((4-nitrophenyl)sulfonyl)-8,9-dioxa-3-azatricyclo[4.2.1.02,4]nonan



VII

Mononosylovaný cukr **VI** (1 g, 1,71 mmol) byl rozpuštěn v DCM/pyridin = 2/1 (40 ml/20 ml). Poté byl přidán mesyl chlorid (1,2 ekv.; 0,16 ml; 2,05 mmol) a reakční směs se ponechala míchat při 60 °C pod zpětným chladičem po dobu 24 hodin. Po ukončení reakce se rozpouštědlo a pyridin odpařilo a surová reakční směs byla extrahována do 30 ml DCM a protřepána 3x roztokem 10% $NaHCO_3$ (30 ml), 1x vodou (30 ml) a 1x solankou (20 ml). Po odpaření organické fáze byl mesylovaný cukr **VIII** použit v následující reakci bez další purifikace.

1. **Způsob: Bazická cyklizace**

Mesylovaný cukr **VIII** (0,5 g; 0,75 mmol) byl rozpuštěn v methoxyethanolu (25 ml), do kterého byla následně přidána DIPEA (2 ekv.; 0,26 ml). Reakční směs byla zahřáta na 60 °C. Po 72 hodinách byla reakce ukončena a produkt **VII** byl izolován sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: DCM/MeOH = 30/1) ve výtěžku 46 % jako pevná žlutá látka (0,2 g).

2. **Způsob: Mitsunobu reakce**

V bezvodém THF/tol = 1/1 (30 ml/30 ml) byl rozpuštěn PPh_3 (1,4 ekv.; 1,04 g, 3,97 mmol) a směs byla ochlazena ledovou lázní na 5 °C. Poté byl přidán DIAD (1,4 ekv.; 0,86 ml, 3,97 mmol). Reakce se nechala za stálého chlazení míchat, dokud nedošlo ke vzniku bílé sraženiny. Následně byl do reakce přidán mononosylovaný cukr **VI** (2 g; 2,83 mmol)

v bezvodém THF/tol (10 ml/10 ml). Reakční směs byla pozvolna zahřívána na 60 °C a míchána 24 hodin. Po ukončení reakce byla rozpouštědla odpařena a odparek byl rekrystalizován v methanolu (30 ml). Takto byl izolován aziridin **VII** ve výtěžku 64 % jako pevná žlutá látka (1,24 g).

^{1}H NMR (400MHz ,DMSO-d_6) δ = 8.28 (dd, *J* = 1.4, 8.7 Hz, 2 H), 8.12 (dd, *J* = 1.4, 8.7 Hz, 2 H), 7.58 - 7.50 (m, 4 H), 7.50 - 7.37 (m, 6 H), 5.62 (s, 1 H), 4.08 - 4.01 (m, 2 H), 3.53 (d, *J* = 4.1 Hz, 2 H), 3.19 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.09 (d, *J* = 6.9 Hz, 1 H), 0.87 (s, 9 H)

^{13}C NMR (101MHz ,DMSO-d_6) δ = 150.1, 142.0, 134.9, 132.8, 132.4, 129.8, 129.3, 127.7, 124.5, 94.9, 76.5, 66.1, 64.2, 36.3, 26.3, 18.5

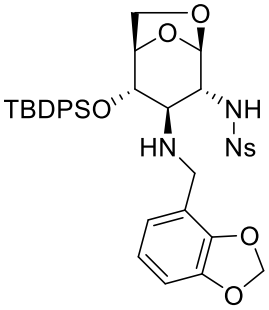
Teplota tání: 193 – 195 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{28}H_{30}N_2O_7SSi$ $[M+H]^+$ 567.1621, nalezeno 567.1616

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ +36.40 (c 0,50; $CHCl_3$)

4.2. Otevírání aziridinu VII

N-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-3-((benzo[d][1,3]dioxol-4-ylmethyl)amino)-2-((*tert*-butyldiphenylsilyl)oxy)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-4-yl)-4-nitrobenzenesulfonamid



IX

Aziridin **VII** (0,5 g; 0,88 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml DMSO a do reakční směsi byl přidán piperonylamin (2 ekv.; 1,76 mmol; 235 μl). Reakce byla míchána při 80 °C po dobu 3 dnů. Poté byla provedena extrakce do ethylacetátu, extrakt byl protřepán 3x vodou a 1x solankou. Cílová látka byla přečištěna sloupcovou chromatografiií (mobilní fáze: DCM/MeOH = 500/1).

^{1}H NMR (500MHz ,DMSO-d_6) δ = 8.34 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 8.09 (d, *J* = 8.9 Hz, 2 H), 7.64 - 7.60 (m, 2 H), 7.56 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 2 H), 7.50 - 7.35 (m, 6 H), 6.71 (d, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 6.57 (s, 1 H), 6.47 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 5.94 (d, *J* = 2.3 Hz, 2 H), 5.14 (s, 1 H), 4.24 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 3.78 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.59 (s, 1 H), 3.35 - 3.31 (m, 1 H), 3.24 - 3.09 (m, 3 H), 2.58 (br. s., 1 H), 1.00 (s, 9 H)

^{13}C NMR (126MHz ,DMSO-d_6) δ = 149.5, 147.0, 146.4, 145.7, 135.4, 134.1, 133.1, 132.5, 130.0, 128.1, 127.8, 124.5, 120.6, 108.0, 107.6, 100.6, 76.2, 72.0, 64.9, 60.9, 54.7, 50.6, 26.7, 18.7

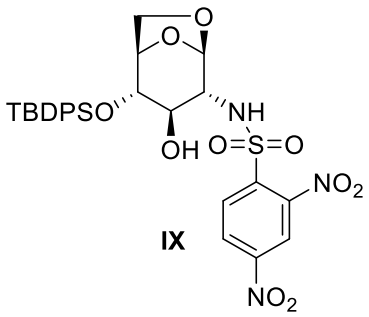
Teplota tání: 72 – 74°C

HRMS: vypočteno pro $C_{36}H_{39}N_3O_9SSi$ $[M+H]^+$ 718.2255, nalezeno 718.2249

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ +15.05 (c 0,40; $CHCl_3$)

4.3. Syntéza aziridinu X

N-((1*R*,2*S*,3*R*,4*R*,5*R*)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-hydroxy-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-4-yl)-2,4-dinitrobenzenesulfonamid



IX

Silylovaný cukr **V** (0,5 g; 1,25 mmol) byl spolu s 2,4-dinitrobenzensulfonyl chloridem (1,2 ekv.; 0,4 g; 1,5 mmol) rozpuštěn v DCM/pyridin = 4/1 (20 ml/5 ml). Reakční směs byla zahřívána na 60 °C po dobu 30 minut. Poté byla reakční směs protřepána s 3x vodou (20 ml) a 1x solankou (15 ml). Organická vrstva byla odpařena a odparek přečištěn sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: DCM/MeOH = 500/1). Cukr **IX** byl izolovaný jako pevná bílá látka (0,54 g) ve výtěžku 69 %.

^{1}H NMR (500MHz ,DMSO-d_6) δ = 8.89 (d, *J* = 2.3 Hz, 1 H), 8.65 (dd, *J* = 2.3, 8.9 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1 H), 7.66 (ddd, *J* = 1.4, 7.9, 11.2 Hz, 4 H), 7.51

- 7.39 (m, 6 H), 5.39 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 5.17 (s, 1 H), 4.19 (d, *J* = 5.2 Hz, 1 H), 3.72 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 3.63 (d, *J* = 7.2 Hz, 1 H), 3.34 - 3.28 (m, 1 H), 3.19 (dd, *J* = 2.1, 7.9 Hz, 1 H), 1.06 (s, 9 H)

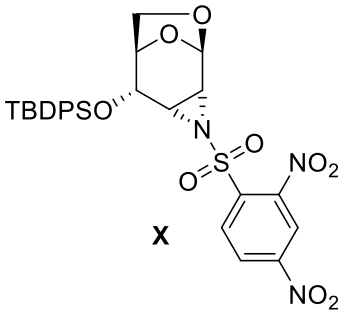
^{13}C NMR (126MHz ,DMSO-d_6) δ = 149.7, 147.5, 135.4, 133.2, 132.6, 131.6, 130.0, 127.8, 127.5, 120.3, 100.4, 76.2, 73.8, 72.2, 64.9, 57.0, 26.7, 18.7

Teplota tání: 80 – 83 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{28}H_{31}N_3O_{10}SSi$ $[M-H]^+$ 628.1421, nalezeno 628.1416

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ -36.60 (c 0,40; $CHCl_3$)

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-((Tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-((2,4-dinitrophenyl)sulfonyl)-8,9-dioxa-3-azatricyklo[4.2.1.02,4]nonan



X

PPh_3 byl rozpuštěn v bezvodém THF/tol = 1/1 a ochlazen na 0 °C. Do ochlazeného roztoku byl přidán DIAD. Reakční směs byla za stálého chlazení míchána do vzniku bílé sraženiny. Poté byl přidán sulfonylovaný cukr IX v THF/tol = 1/1. Směs byla postupně zahřáta na 60 °C a při této teplotě ponechána míchat 72 hodin. Po ukončení reakce byly rozpouštědla odpařena a odparek byl přečištěn sloupcovou chromatografií. Látka X byla izolována ve výtěžku 52 %.

^{1}H NMR (400MHz ,DMSO-d_6) δ = 8.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1 H), 8.49 (dd, *J* = 2.3, 8.7 Hz, 1 H), 8.37 (d, *J* = 8.9 Hz, 1 H), 7.63 - 7.57 (m, 4 H), 7.51 - 7.37 (m, 6 H), 5.65 (s, 1 H), 4.09 (d, *J* = 6.1 Hz, 1 H), 4.05 (t, *J* = 4.4 Hz, 1 H), 3.56 (d, *J* = 4.9 Hz, 2 H), 3.46 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.20 (dd, *J* = 1.2, 7.0 Hz, 1 H), 0.93 (s, 9 H)

^{13}C NMR (126MHz ,DMSO-d_6) δ = 150.5, 147.9, 135.4, 135.1, 134.5, 133.0, 132.5, 132.5, 130.0, 127.8, 127.3, 120.5, 95.0, 76.7, 67.4, 66.1, 64.4, 38.7, 26.6, 18.7

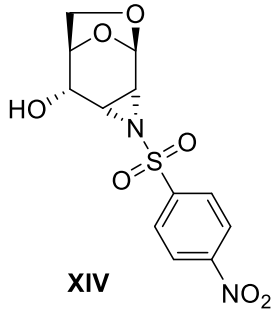
Teplota tání: 81 – 83 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{28}H_{29}N_3O_9SSi$ $[M+H]^+$ 612.1472, nalezeno 612.1467

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ -44.50 (c 0,40; $CHCl_3$)

4.4. Syntéza aziridinu XIV

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-3-((4-Nitrophenyl)sulfonyl)-8,9-dioxa-3-azatricyclo[4.2.1.02,4]nonan-5-ol



XIV

Aziridin **VII** (1 g; 1,76 mmol) byl rozpuštěn v 40 ml bezvodého THF a ochlazen na 0 °C. Poté byl do reakční směsi přidán 1 ekv. TBAF · 3 H_2O (0,56 g; 1,76 mmol). Reakce byla po 10 minutách míchání ukončena. THF bylo odpařeno a produkt byl okamžitě izolován sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: DCM/MeOH = 20/1). Desilylovaný cukr **XIV** (0,39 g) byl izolován jako pevná žlutá látka ve výtěžku 68 %.

^{13}C NMR (126MHz ,DMSO-d_6) δ = 150.4, 142.6, 129.4, 124.5, 95.1, 77.2, 65.0, 64.0, 39.3, 37.3

^{1}H NMR (500MHz ,DMSO-d_6) δ = 8.46 - 8.42 (m, 2 H), 8.27 - 8.24 (m, 2 H), 5.58 (s, 1 H), 5.15 (d, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 4.20 (td, *J* = 0.9, 6.7 Hz, 1 H), 3.71 (dd, *J* = 6.7, 7.6 Hz, 2 H), 3.65 (dd, *J* = 2.1, 8.2 Hz, 1 H), 3.27 - 3.23 (m, 1 H), 3.12 (dd, *J* = 1.1, 6.9 Hz, 1 H)

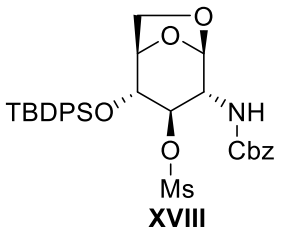
Teplota tání: 186 – 189 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{12}H_{12}N_2O_7S$ $[M+H]^+$ 327,0287, nalezeno 327.0281

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ +30.75 (c 0,40; DMSO)

4.5. Syntéza aziridinu XVII

(1*R*,2*R*,3*R*,4*R*,5*R*)-4-(((Benzyloxy)carbonyl)amino)-2-((tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-6,8-dioxabicyclo[3.2.1]octan-3-yl methanesulfonát



XVIII

Cukr **V** (5 g; 9,37 mmol) byl rozpuštěn v DCM/pyr = 2/1 (100 ml/50 ml) a do vzniklého roztoku byl přidán 1,5 ekv. MsCl (1,1 ml, 14,05 mmol). Reakční směs byla pod zpětným chladičem zahřívána na 60 °C po dobu 24 hodin. Po ukončení reakce byl pyridin s DCM odpařen, následně byla provedena extrakce do DCM (70 ml), extrakt byl protřepán 3x 5% $NaHCO_3$ (70 ml), 3x 5% HCl (70 ml), 1x vodou (70 ml) a 1x solankou (40 ml). Organická fáze byla odpařena. Vzniklý mesylovaný cukr **XVIII** byl takto připraven ve výtěžku 79 % jako pevná žlutá látka (4,53 g), která byla bez dalšího čištění použita v další reakci.

^{1}H NMR (400MHz ,DMSO-d_6) δ = 7.74 - 7.69 (m, 2 H), 7.65 - 7.61 (m, 2 H), 7.50 - 7.29 (m, 11 H), 5.47 (s, 1 H), 5.10 (d, *J* = 2.4 Hz, 2 H), 4.65 (s, 1 H), 4.23 (d, *J* = 5.5 Hz, 1 H), 3.85 (d, *J* = 0.9 Hz, 1 H), 3.76 (d, *J* = 7.9 Hz, 1 H), 3.60 (d, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.45 (dd, *J* = 5.6, 7.8 Hz, 1 H), 3.23 (s, 3 H), 0.99 (s, 9 H)

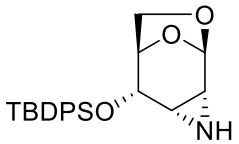
^{13}C NMR (126MHz ,DMSO-d_6) δ = 155.7, 136.5, 135.4, 135.3, 132.9, 131.6, 130.2, 130.0, 128.3, 127.9, 127.8, 127.7, 99.3, 77.6, 75.0, 70.5, 65.9, 64.4, 51.9, 37.7, 26.5, 18.7

Teplota tání: 55 – 57 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{31}H_{37}NO_8SSi$ $[M+H]^+$ 612.2087, nalezeno 612.2082

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ -29.59 (c 0,24; $CHCl_3$)

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-((Tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-8,9-dioxa-3-azatricyclo[4.2.1.02,4]nonan



XVII

Mesylovaný cukr **XVIII** (5 g, 8,17 mmol) byl rozpuštěn v methanolu (150 ml) a opatrně nalit na 10 molárních % 5% Pd/C (1,33 g) ve trojhrdlé baňce. Baňka byla 3x profouknuta dusíkem a poté naplněna vodíkem. Reakce byla po 24 hodinách ukončena, katalyzátor byl odfiltrován a filtrát odpařen. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu a následně byla provedena bazická extrakce 10 % $NaHCO_3$ (3x 100 ml) a 1x solankou (50 ml). Vzniklá látka **XVII** byla izolována jako žlutý gel (1,8 g) ve výtěžku 58 %.

^{1}H NMR (500MHz ,DMSO-d_6) δ = 7.72 - 7.69 (m, 2 H), 7.67 - 7.64 (m, 2 H), 7.50 - 7.41 (m, 6 H), 5.59 (s, 1 H), 4.26 (d, *J* = 5.4 Hz, 1 H), 3.86 (t, *J* = 2.9 Hz, 1 H), 3.62 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H), 3.52 (dd, *J* = 2.3, 8.0 Hz, 1 H), 1.92 - 1.87 (m, 2 H), 1.05 (s, 9 H)

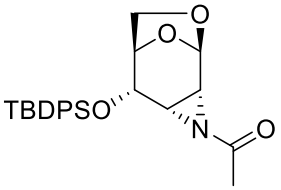
^{13}C NMR (126MHz ,DMSO-d_6) δ = 135.2, 133.2, 129.9, 127.8, 97.1, 77.9, 67.6, 64.3, 26.7, 18.9

HRMS: vypočteno pro $C_{22}H_{27}NO_3Si$ $[M+H]^+$ 382.1838, nalezeno 382.1833

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ +28.25 (c 0,40; $CHCl_3$)

4.6. Modifikace aziridinu XVII

1-((1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-((Tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-8,9-dioxa-3-azatricyclo[4.2.1.02,4]nonan-3-yl)ethan-1-on



XIX

Volný aziridin **XVII** (400 mg; 1,05 mmol) byl rozpuštěn ve 20 ml DMSO. Následně byl do reakční směsi přidán 2 ekv. Et_3N (300 µl; 2,1 mmol) a 2 ekv. acetanhydridu (200 µl, 2,1 mmol). Směs byla míchána při 60 °C po dobu 24 hodin. Po ukončení reakce byla provedena extrakce z DCM (20 ml) 3x vodou (20 ml) a 1x solankou (15 ml), organická fáze byla odpařena a produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: DCM/MeOH = 190/1). Produkt **XIX** byl izolován jako pevná bílá látka (0,31 g) ve výtěžku 70 %.

^{1}H NMR (500MHz ,DMSO-d_6) δ = 7.76 - 7.72 (m, 2 H), 7.70 - 7.66 (m, 2 H), 7.50 - 7.40 (m, 6 H), 5.63 (s, 1 H), 4.06 (td, *J* = 1.1, 6.6 Hz, 1 H), 3.91 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.53 (dd, *J* = 6.9, 8.0 Hz, 1 H), 3.48 (dd, *J* = 2.3, 8.0 Hz, 1 H), 2.89 (dt, *J* = 0.9, 6.0 Hz, 1 H), 2.67 (dd, *J* = 1.1, 6.0 Hz, 1 H), 2.01 (s, 3 H), 1.05 (s, 9 H)

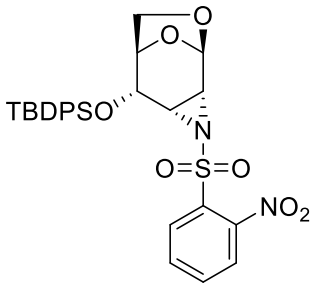
^{13}C NMR (126MHz ,DMSO-d_6) δ = 181.1, 135.6, 133.2, 130.3, 128.2, 96.5, 77.3, 67.6, 64.8, 34.9, 34.5, 27.0, 23.4, 19.1

Teplota tání: 102 – 103 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{24}H_{29}NO_4Si$ $[M+H]^+$ 424.1944, nalezeno 424.1939

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ +25.50 (c 0,40; $CHCl_3$)

(1*R*,2*R*,4*S*,5*S*,6*R*)-5-((Tert-butyldiphenylsilyl)oxy)-3-((2-nitrophenyl)sulfonyl)-8,9-dioxa-3-azatricyclo[4.2.1.02,4]nonan



XX

Volný aziridin **XVII** (400 mg; 1,05 mmol) byl rozpuštěn v DCM/pyridin = 2/1 (20 ml/10 ml). Následně byl do reakční směsi přidán 2 ekv. 2-nitrobenzensulfonyl chlorid (0,46 g; 2,1 mmol). Směs byla míchána při 60 °C po dobu 20 hodin. Po ukončení reakce byla provedena extrakce z DCM (20 ml) 3x vodou (20 ml) a 1x solankou (15 ml), organická fáze byla

odpařena a produkt byl přečištěn sloupcovou chromatografií (mobilní fáze: DCM/MeOH = 500/1). Produkt **XX** byl izolován jako pevná bílá látka (0,31 g) ve výtěžku 53 %.

^{1}H NMR (500MHz ,DMSO-d_6) δ = 8.16 (dd, *J* = 1.3, 7.9 Hz, 1 H), 8.07 (dd, *J* = 1.1, 8.0 Hz, 1 H), 7.94 (dt, *J* = 1.4, 7.7 Hz, 1 H), 7.84 (dt, *J* = 1.3, 7.8 Hz, 1 H), 7.64 - 7.59 (m, 4 H), 7.51 - 7.39 (m, 6 H), 5.64 (s, 1 H), 4.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 1 H), 3.98 (dd, *J* = 2.4, 6.2 Hz, 1 H), 3.56 - 3.49 (m, 2 H), 3.39 (t, *J* = 6.4 Hz, 1 H), 3.08 (dd, *J* = 1.1, 6.9 Hz, 1 H), 0.92 (s, 9 H)

^{13}C NMR (126MHz ,DMSO-d_6) δ = 147.9, 135.7, 135.2, 133.2, 132.9, 132.5, 130.7, 130.0, 129.8, 127.8, 124.8, 95.1, 76.6, 66.1, 64.3, 38.4, 26.5, 18.6

Teplota tání: 54 – 58 °C

HRMS: vypočteno pro $C_{28}H_{30}N_2O_7SSi$ $[M+H]^+$ 567.1621, nalezeno 567.1616

Specifická rotace: $[\alpha]_D^{20}$ -42.00 (c 0,40; $CHCl_3$)

5. Závěr

Celkem bylo syntetizováno 14 látek z toho 6 různých cukerných aziridinů vycházejících z D-glukosaminu, které obsahují 1,6-anhydro můstek. Všechny aziridiny byly izolovány v dobrém výtěžku a plně charakterizovány pomocí HRMS, NMR, bodu tání a specifické rotace. Syntetická cesta zahrnovala 6 respektive 7 reakčních kroků. Jednotlivé kroky byly optimalizovány a poskytovaly uspokojivé výtěžky.

Otevírání aziridinových cyklů bylo testováno s piperonylaminem jako referenčním nukleofilem. Byla testována širší škála reakčních podmínek, která zahrnovala reakční teplotu, vliv rozpouštědla a vliv povahově odlišných katalyzátorů (Lewisova kyselina, Lewisova báze a soli). Nejlepších výsledků bylo dosaženo otevíráním aziridinu **VII** v DMSO při 80 °C bez použití katalyzátorů, popřípadě s Lewisovou bazí. Lewisovy kyseliny vytváří komplex s piperonylaminem a tak pravděpodobně snižují jeho reaktivitu. Při nedodržení bezvodých podmínek a při delší reakční době způsobují Lewisovy kyseliny hydrolýzu 1,6-anhydro můstku. Byl zkoumán i vliv sterické náročnosti blízkých funkčních skupin na průběh otevíracích reakcí. Pro tento účel byl připraven desilylovaný analog aziridinu **VII** a byla porovnána jejich reaktivita. Navzdory očekávání se ukázalo, že přítomnost objemné TBDPS skupiny reaktivitě spíše napomáhá. Otevíráním aziridinu s *N*-DNBS došlo k transferu DNBS skupiny na piperonylaminu za tvorby sulfonamidu. V případě acetylovaného aziridinu byla pozorována deacetylace za vzniku volného aziridinu. Pouze otevírání aziridinů **VII** a **XX** vedlo ke tvorbě 2,3-diaminopyranosidů, avšak nebylo dosaženo optimální konverze.

Stereochemie otevírání byla studována na 4-nosylovaném aziridinu, který se podařilo otevřít piperonylaminem v dostatečné konverzi pro izolaci. Z časových důvodů se nepodařilo optimalizovat reakční podmínky pro snadné otevření aziridinového cyklu. Předběžné výsledky NMR spekter naznačují, že se pravděpodobně jedná o D-gluko konfiguraci.

6. Seznam literatury

(1) Vollmer, W. Peptidoglycan. In *Molecular Medical Microbiology*; Elsevier, 2015; pp 105–124.

(2) Horton, D. Carbohydrate Antibiotics. In *Encyclopedia of Biophysics*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2013; pp 213–214.

(3) Chen, L.; Huang, G. The Antiviral Activity of Polysaccharides and Their Derivatives. *Int. J. Biol. Macromol.* **2018**, *115*, 77–82.

(4) Krause, K. M.; Serio, A. W.; Kane, T. R.; Connolly, L. E. Aminoglycosides: An Overview. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* **2016**, *6* (6).

(5) Kroutil, J.; Buděšínský, M. Preparation of Diamino Pseudodisaccharide Derivatives from 1,6-Anhydro-β-d-Hexopyranoses via Aziridine-Ring Cleavage. *Carbohydr. Res.* **2007**, *342* (2), 147–153.

(6) Wang, W.; Wang, S.-X.; Guan, H.-S. The Antiviral Activities and Mechanisms of Marine Polysaccharides: An Overview. *Mar. Drugs* **2012**, *10* (12), 2795.

(7) Fürst, A.; Plattner, P. A. Über Steroide Und Sexualhormone. 160. Mitteilung. 2α, 3α- Und 2β, 3β-Oxido-Chlolestane; Konfiguration Der 2-Oxy-Cholestane. *Helv. Chim. Acta* **1949**, *32* (1), 275–283.

(8) Hu, X. E. Nucleophilic Ring Opening of Aziridines. *Tetrahedron* **2004**, *60* (12), 2701–2743.

(9) Singh, G. S. Advances in Synthesis and Chemistry of Aziridines. *Adv. Heterocycl. Chem.* **2019**, *129*, 245–335.

(10) Lowden, P. A. S. Aziridine Natural Products - Discovery, Biological Activity and Biosynthesis. In *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, FRG, 2006; pp 399–442.

(11) Maanen, M. J. va.; Smeets, C. J. M.; Beijnen, J. H. Chemistry, Pharmacology and Pharmacokinetics of N,N′,N″ -Triethylenethiophosphoramide (ThioTEPA). *Cancer Treat. Rev.* **2000**, *26* (4), 257–268.

(12) Hornemann, U.; Cloyd, J. C. Studies on the Biosynthesis of the Mitomycin Antibiotics by Streptomyces Verticillatus. *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1971**, No. 7, 301.

(13) KIRSCH, E. J.; KORSHALLA, J. D. INFLUENCE OF BIOLOGICAL METHYLATION ON THE BIOSYNTHESIS OF MITOMYCIN A. *J. Bacteriol.* **1964**, *87*, 247–255.

(14) Sabir, S.; Kumar, G.; Verma, V. P.; Jat, J. L. Aziridine Ring Opening: An Overview of Sustainable Methods. *ChemistrySelect* **2018**, *3* (13), 3702–3711.

(15) Sukanta Bar; Saumen Hajra. Synthesis of Ecopipam. *Synfacts* **2012**, *8* (07), 0704–0704.

(16) Rohloff, J. C.; Kent, K. M.; Postich, M. J.; Becker, M. W.; Chapman, H. H.; Kelly, D. E.; Lew, W.; Louie, M. S.; McGee, L. R.; Prisbe, E. J.; et al. Practical Total Synthesis of the Anti-Influenza Drug GS-4104. *J. Org. Chem.* **1998**, *63* (13), 4545–4550.

(17) McMills, M. C.; Bergmeier, S. C. Aziridines and Azirines: Fused-Ring Derivatives. In

Comprehensive Heterocyclic Chemistry III; Elsevier, 2008; pp 105–172.

(18) Rinner, U.; Siengalewicz, P.; Hudlicky, T. Total Synthesis of *e Pi* -7-Deoxypancratistatin via Aza-Payne Rearrangement and Intramolecular Cyclization. *Org. Lett.* **2002**, *4* (1), 115–117.

(19) Akhtar, R.; Naqvi, S. A. R.; Zahoor, A. F.; Saleem, S. Nucleophilic Ring Opening Reactions of Aziridines. *Mol. Divers.* **2018**, *22* (2), 447–501.

(20) Ghorai, M. K.; Tiwari, D. P.; Jain, N. Lewis Acid Catalyzed S $_N$ 2-Type Ring Opening of *N* -Activated Aziridines with Electron-Rich Arenes/Heteroarenes. *J. Org. Chem.* **2013**, *78* (14), 7121–7130.

(21) Singh, G. S. Advances in Synthesis and Chemistry of Aziridines; 2019; pp 245–335.

(22) Yadav, L. D. S.; Rai, V. K.; Singh, S.; Singh, P. NHC-Catalyzed Efficient Synthesis of B′-Amino Enones via Carbonyl Umpolung Reaction of Enals with Aziridines. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51* (13), 1657–1662.

(23) Jensen, K. L.; Standley, E. A.; Jamison, T. F. Highly Regioselective Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of *N* -Tosylaziridines and Alkylzinc Reagents. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (31), 11145–11152.

(24) Nishikawa, T.; Ishikawa, M.; Wada, K.; Isobe, M. Total Synthesis of α-C-Mannosyltryptophan, a Naturally Occurring C-Glycosyl Amino Acid. *Synlett* **2001**, *2001* (Special Issue), 0945–0947.

(25) Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K. *Heterocycles in Natural Product Synthesis*; Wiley-VCH, 2011.

(26) Tanner, D.; Somfai, P. From Aziridines to Carbapenems via a Novel β-Lactam Ring Closure. *Tetrahedron* **1988**, *44* (2), 619–624.

(27) Meriney, S. D.; Fanselow, E. E. Ionotropic Receptors. In *Synaptic Transmission*; Elsevier, 2019; pp 215–243.

(28) Hayes, J. F.; Shipman, M.; Twin, H. Asymmetric Synthesis of 2-Substituted Piperidines Using a Multi-Component Coupling Reaction: Rapid Assembly of (S)-Coniine from (S)-1-(1-Phenylethyl)-2-Methyleneaziridine. *Chem. Commun.* **2001**, No. 18, 1784–1785.

(29) Jugé, M.; Grimaud, N.; Biard, J.-F.; Sauviat, M.-P.; Nabil, M.; Verbist, J.-F.; Petit, J.-Y. Cardiovascular Effects of Lepadiformine, an Alkaloid Isolated from the Ascidians Clavelina Lepadiformis (Müller) and C. Moluccensis (Sluiter). *Toxicon* **2001**, *39* (8), 1231–1237.

(30) Caldwell, J. J.; Craig, D. Sulfone-Mediated Total Synthesis of (±)-Lepadiformine. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2007**, *46* (15), 2631–2634.

(31) Ingebrigtsen, T.; Lejon, T. Ring Opening of Aziridines by Aromatic Thiols Followed by Amino-Substitution. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47* (23), 3949–3951.

(32) Lugiņina, J.; Turks, M. Regioselective Ring Opening of N-H-Aziridines with Sulfur Nucleophiles in Liquid SO2. *Synlett* **2016**, *28* (08), 939–943.

(33) Wu, J.; Sun, X.; Li, Y. DABCO: An Efficient Organocatalyst in the Ring-Opening Reactions of Aziridines with Amines or Thiols. *European J. Org. Chem.* **2005**, *2005*

(20), 4271–4275.

(34) Sureshkumar, D.; Koutha, S. M.; Chandrasekaran, S. Chemistry of Tetrathiomolybdate: Aziridine Ring Opening Reactions and Facile Synthesis of Interesting Sulfur Heterocycles. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (37), 12760–12761.

(35) D'hooghe, M.; Vandekerckhove, S.; Mollet, K.; Vervisch, K.; Dekeukeleire, S.; Lehoucq, L.; Lategan, C.; Smith, P. J.; Chibale, K.; De Kimpe, N. Synthesis of 2-Amino-3-Arylpropan-1-Ols and 1-(2,3-Diaminopropyl)-1,2,3-Triazoles and Evaluation of Their Antimalarial Activity. *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7* (1), 1745–1752.

(36) Jarzyński, S.; Leśniak, S.; Rachwalski, M. Synthesis of Enantiomerically Pure 2-(N-Aryl, N-Alkyl-Aminomethyl)Aziridines: A New Class of Ligands for Highly Enantioselective Asymmetric Synthesis. *Tetrahedron: Asymmetry* **2017**, *28* (12), 1808–1816.

(37) Takeuchi, H.; Koyama, K. Ring-Opening Reactions of Some 1-Ethoxycarbonylaziridines with Acetic Acid in Cyclohexane. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1981**, No. 1, 121.

(38) Wang, Z.; Cui, Y.-T.; Xu, Z.-B.; Qu, J. Hot Water-Promoted Ring-Opening of Epoxides and Aziridines by Water and Other Nucleopliles. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (6), 2270–2274.

(39) Li, P.; Evans, C. D.; Joullié, M. M. A Convergent Total Synthesis of Ustiloxin D via an Unprecedented Copper-Catalyzed Ethynyl Aziridine Ring-Opening by Phenol Derivatives. *Org. Lett.* **2005**, *7* (23), 5325–5327.

(40) Loncaric, C.; Wulff, W. D. An Efficient Synthesis of (−)-Chloramphenicol via Asymmetric Catalytic Aziridination: A Comparison of Catalysts Prepared from Triphenylborate and Various Linear and Vaulted Biaryls. *Org. Lett.* **2001**, *3* (23), 3675–3678.

(41) Lee, J.; Joullié, M. M. Total Synthesis of the Reported Structure of Ceanothine D *via* a Novel Macrocyclization Strategy. *Chem. Sci.* **2018**, *9* (9), 2432–2436.

(42) Cromwell, N. H.; Hoeksema, H. Ethylene Imine Ketones. IV. [1] Isomerism and Absorption Spectra [2]. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71* (2), 708–711.

(43) Taguchi, T.; Eto, M. Thermal Behavior of Dl-Trans- and Dl-Cis-2-Iodo-N,N-Dimethylcyclohexylamines [1]. *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80* (15), 4075–4079.

(44) Righi, G.; D'Achille, R.; Bonini, C. Regioselective Opening of 3-Substituted N-Ethoxycarbonyl Aziridine-2-Carboxylates with Metal Halides toward the Preparation of α and β-Amino Acids. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (38), 6893–6896.

(45) Kumar, M.; Pandey, S. K.; Gandhi, S.; Singh, V. K. PPh3/Halogenating Agent-Mediated Highly Efficient Ring Opening of Activated and Non-Activated Aziridines. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50* (3), 363–365.

(46) Nonn, M.; Kiss, L.; Haukka, M.; Fustero, S.; Fülöp, F. A Novel and Selective Fluoride Opening of Aziridines by XtalFluor-E. Synthesis of Fluorinated Diamino Acid Derivatives. *Org. Lett.* **2015**, *17* (5), 1074–1077.

(47) Morimoto, Y.; Matsuda, F.; Shirahama, H. Synthetic Studies on Virantmycin. 1. Total Synthesis of (±)-Virantmycin and Determination of Its Relative Stereochemistry.

Tetrahedron **1996**, *52* (32), 10609–10630.

(48) Hanessian, S.; Del Valle, J. R.; Xue, Y.; Blomberg, N. Total Synthesis and Structural Confirmation of Chlorodysinosin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (32), 10491–10495.

(49) Huang, Y.-Y.; Lv, Z.-C.; Yang, X.; Wang, Z.-L.; Zou, X.-X.; Zhao, Z.-N.; Chen, F. Nucleophilic Ring Opening of Aziridines with Amines under Catalyst- and Solvent-Free Conditions. *Green Chem.* **2017**, *19* (4), 924–927.

(50) Reddy, M. A.; Reddy, L. R.; Bhanumathi, N.; Rao, K. R. An Efficient Biomimetic Cleavage of Aziridines with Nucleophiles Catalyzed by β-Cyclodextrin in Water. *Chem. Lett.* **2001**, *30* (3), 246–247.

(51) IMAE, K.; KAMACHI, H.; YAMASHITA, H.; OKITA, T.; OKUYAMA, S.; TSUNO, T.; YAMASAKI, T.; SAWADA, Y.; OHBAYASHI, M.; NAITO, T.; et al. Synthesis, Stereochemistry, and Biological Properties of the Depigmenting Agents, Melanostatin, Feldamycin and Analogs. *J. Antibiot. (Tokyo).* **1991**, *44* (1), 76–85.

(52) Paul, B. J.; Hobbs, E.; Buccino, P.; Hudlicky, T. 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* (37), 6433–6435.

(53) Teshima, T.; Konishi, K.; Shiba, T. Synthesis of L-Epicapreomycidine. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53* (2), 508–511.

(54) Kim, T.; Matsushita, S.; Matsudaira, S.; Doi, T.; Hirota, S.; Park, Y.-T.; Igarashi, M.; Hatano, M.; Ikeda, N.; Ham, J.; et al. Total Synthesis of Pactalactam, an Imidazolidinone-Type Pactamycin Analogue. *Org. Lett.* **2019**, *21* (10), 3554–3557.

(55) Mao, H.; Jeong, H.; Yang, J.; Ha, H.-J.; Yang, J. W. Preparation of Chiral Contiguous Epoxyaziridines and Their Regioselective Ring-Opening for Drug Syntheses. *Chem. - A Eur. J.* **2018**, *24* (10), 2370–2374.

(56) Yadav, J. S.; Satheesh, G.; Murthy, C. V. S. R. Synthesis of (+)-Lycoricidine by the Application of Oxidative and Regioselective Ring-Opening of Aziridines. *Org. Lett.* **2010**, *12* (11), 2544–2547.

(57) Viswanadh, N.; Velayudham, R.; Jambu, S.; Sasikumar, M.; Muthukrishnan, M. Chiral Aziridine Ring Opening: Facile Synthesis of (R)-Mexiletine and (R)-Phenoxybenzamine Hydrochloride. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56* (38), 5269–5271.

(58) Movassagh, B.; Morovat, E. S. Regioselective Ring-Opening of Aziridines with Diselenides and Disulfides Using the Zn/$AlCl_3$ System. *J. Sulfur Chem.* **2011**, *32* (2), 117–122.

(59) Caiazzo, A.; Dalili, S.; Yudin, A. K. Design and Development of Cyclohexane-Based P,N-Ligands for Transition Metal Catalysis. *Org. Lett.* **2002**, *4* (15), 2597–2600.

(60) Fleming, I.; Frackenpohl, J.; Ila, H. Cleavage of Sulfonamides with Phenyldimethylsilyllithium. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1998**, No. 7, 1229–1236.

(61) Beesley, R. M.; Ingold, C. K.; Thorpe, J. F. CXIX.—The Formation and Stability of Spiro-Compounds. Part I. Spiro-Compounds from Cyclohexane. *J. Chem. Soc., Trans.* **1915**, *107* (0), 1080–1106.

(62) Stanković, S.; Catak, S.; D'hooghe, M.; Goossens, H.; Abbaspour Tehrani, K.; Bogaert, P.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N. Synthesis of 3-

Methoxyazetidines via an Aziridine to Azetidine Rearrangement and Theoretical Rationalization of the Reaction Mechanism. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (7), 2157–2167.

(63) Tanner, D.; Somfai, P. Palladium-Catalyzed Transformation of a Chiral Vinylaziridine to a β-Lactam. An Enantioselective Route to the Carbapenem (+)-PS-5. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1993**, *3* (11), 2415–2418.

(64) Pitts, C. R.; Lectka, T. Chemical Synthesis of β-Lactams: Asymmetric Catalysis and Other Recent Advances. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (16), 7930–7953.

(65) Dolfen, J.; Vervisch, K.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. $LiAlH_4$ -Induced Selective Ring Rearrangement of 2-(2-Cyanoethyl)Aziridines toward 2-(Aminomethyl)Pyrrolidines and 3-Aminopiperidines as Eligible Heterocyclic Building Blocks. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (14), 4945–4951.

(66) Arena, G.; Chen, C. C.; Leonori, D.; Aggarwal, V. K. Concise Synthesis of (+)- *Allo* -Kainic Acid *via* MgI_2 -Mediated Tandem Aziridine Ring Opening–Formal [3 + 2] Cycloaddition. *Org. Lett.* **2013**, *15* (16), 4250–4253.

(67) Singh, G. S.; Sudheesh, S.; Keroletswe, N. Recent Applications of Aziridine Ring Expansion Reactions in Heterocyclic Synthesis. *Arkivoc* **2017**, *2018* (1), 50–113.

(68) Hudlicky, T.; Frazier, J. O.; Seoane, G.; Tiedje, M.; Seoane, A.; Kwart, L. D.; Beal, C. Topological Selectivity in the Intramolecular [4 + 1] Pyrroline Annulation. Formal Total Stereospecific Synthesis of (.+-.)-Supinidine, (.+-.)-Isoretronecanol, and (.+-.)-Trachelanthamidine. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108* (13), 3755–3762.

(69) Lee, B. K.; Choi, H. G.; Roh, E. J.; Lee, W. K.; Sim, T. Stereoselective Synthesis of (−)-8-Epi-Swainsonine Starting with a Chiral Aziridine. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54* (6), 553–556.

(70) Colpaert, F.; Mangelinckx, S.; Giubellina, N.; De Kimpe, N. Transformations of 3-Aryl-2-Chloro-2-Imidoylaziridines: Novel Entries to 4-Chloro-2,5-Diaryl-1H-Imidazoles and 2-Chloro-2-Acylaziridines. *Tetrahedron* **2011**, *67* (6), 1258–1265.

(71) Samimi, H.; Dadvar, F. N-Bromosuccinimide as a Brominating Agent for the Transformation of N-H (or N-Benzyl) Ketoaziridines into Oxazoles. *Synthesis (Stuttg).* **2015**, *47* (13), 1899–1904.

(72) Ghosal, N. C.; Santra, S.; Zyryanov, G. V.; Hajra, A.; Majee, A. Conversion of Aziridines to Oxazolidines through Geminal Difunctionalization of Vinyl Arenes or by Tandem Ring-Opening/Closing Reaction of Aziridine Itself. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57* (31), 3551–3555.

(73) Tomasini, C.; Vecchione, A. Novel Synthesis of 4-Carboxymethyl 5-Alkyl/Aryl Oxazolidin-2-Ones by Rearrangement of 2-Carboxymethyl 3-Alkyl/Aryl *N* - *Tert* -Butoxycarbonyl Aziridines. *Org. Lett.* **1999**, *1* (13), 2153–2156.

(74) Tabarki, M. A.; Besbes, R. Regioselective Ring Opening of β-Phenylglycidate and Aziridine-2-Carboxylates with N-Alkylhydroxylamines: Synthesis of Isoxazolidinones. *Tetrahedron* **2014**, *70* (5), 1060–1064.

(75) Dolfen, J.; Vervisch, K.; De Kimpe, N.; D'hooghe, M. $LiAlH_4$ -Induced Selective Ring Rearrangement of 2-(2-Cyanoethyl)Aziridines toward 2-(Aminomethyl)Pyrrolidines and 3-Aminopiperidines as Eligible Heterocyclic Building Blocks. *Chem. - A Eur. J.* **2016**, *22* (14), 4945–4951.

(76) Åhman, J.; Somfai, P. A Novel Rearrangement of N-Propargyl Vinylaziridines. Mechanistic Diversity in the Aza-[2,3]-Wittig Rearrangement. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37* (14), 2495–2498.

(77) Ahman, J.; Somfai, P. Enantioselective Total Synthesis of (−)-Indolizidines 209B and 209D via a Highly Efficient Aza-[2,3]-Wittig Rearrangement of Vinylaziridines. *Tetrahedron* **1995**, *51* (35), 9747–9756.

(78) Hedley, S. J.; Moran, W. J.; Prenzel, A. H. G. P.; Price, D. A.; Harrity, J. P. A. Synthesis of Functionalised Piperidines Through a [3 + 3] Cycloaddition Strategy. *Synlett* **2001**, *2001* (10), 1596–1598.

(79) Bhattacharyya, A.; Shahi, C. K.; Pradhan, S.; Ghorai, M. K. Stereospecific Synthesis of 1,4,5,6-Tetrahydropyrimidines via Domino Ring-Opening Cyclization of Activated Aziridines with α-Acidic Isocyanides. *Org. Lett.* **2018**, *20* (10), 2925–2928.

(80) Wang, L.; Liu, Q.-B.; Wang, D.-S.; Li, X.; Han, X.-W.; Xiao, W.-J.; Zhou, Y.-G. Tandem Ring-Opening/Closing Reactions of *N* -Ts Aziridines and Aryl Propargyl Alcohols Promoted by *t* -BuOK. *Org. Lett.* **2009**, *11* (5), 1119–1122.

(81) Zhang, S.; Shan, C.; Zhang, S.; Yuan, L.; Wang, J.; Tung, C.-H.; Xing, L.-B.; Xu, Z. Breaking Aziridines to Construct Morpholines with a Gold(i)-Catalyzed Tandem Ring-Opening and Cycloisomerization Reaction. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14* (46), 10973–10980.

(82) Crespin, L.; Biancalana, L.; Morack, T.; Blakemore, D. C.; Ley, S. V. One-Pot Acid-Catalyzed Ring-Opening/Cyclization/Oxidation of Aziridines with *N* -Tosylhydrazones: Access to 1,2,4-Triazines. *Org. Lett.* **2017**, *19* (5), 1084–1087.

(83) Shahi, C. K.; Bhattacharyya, A.; Nanaji, Y.; Ghorai, M. K. A Stereoselective Route to Tetrahydrobenzoxazepines and Tetrahydrobenzodiazepines via Ring-Opening and Aza-Michael Addition of Activated Aziridines with 2-Hydroxyphenyl and 2-Aminophenyl Acrylates. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (1), 37–47.

(84) Ghorai, M. K.; Sahoo, A. K.; Bhattacharyya, A. Syntheses of Imidazo-, Oxa-, and Thiazepine Ring Systems via Ring-Opening of Aziridines/Cu-Catalyzed C–N/C–C Bond Formation. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (14), 6468–6479.

(85) Stogryn, E. L.; Brois, S. J. The Valence Isomerization of 1,2-Divinylaziridines. Synthetic and Kinetic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89* (3), 605–609.

(86) Malik, G.; Estéoule, A.; Retailleau, P.; Dauban, P. Aziridines from Intramolecular Alkene Aziridination of Sulfamates: Reactivity toward Carbon Nucleophiles. Application to the Synthesis of Spisulosine and Its Fluoro Analogue. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (18), 7438–7448.

(87) Pradhan, S.; Shahi, C. K.; Bhattacharyya, A.; Chauhan, N.; Ghorai, M. K. Divergent and Stereospecific Routes to Five to Eight-Membered 1,3- and 1,4-Di-Aza-Heterocycles via Ring-Opening Cyclization of Activated Aziridines with Aryl Amines. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (1), 550–556.

(88) Kroutil, J.; Trnka, T.; Buděšínský, M.; Černý, M. Aziridine Ring Cleavage by Nucleophiles in Epimino Derivatives of 1,6-Anhydro-β-D-Hexopyranoses. *European J. Org. Chem.* **2002**, *2002* (15), 2449.

(89) Brumsted, C. J.; Carpenter, E. L.; Indra, A. K.; Mahmud, T. Asymmetric Synthesis and

Biological Activities of Pactamycin-Inspired Aminocyclopentitols. *Org. Lett.* **2018**, *20* (2), 397–400.

(90) Š, H.; L, Č. Š.; P, C.; J, S.; K, K.; R, H.; I, C.; M, D.; J, K. Synthesis and in Vitro Cytotoxicity of Acetylated 3-Fluoro, 4-Fluoro and 3,4-Difluoro Analogs of D-Glucosamine and D-Galactosamine. *Beilstein J. Org. Chem.* **2016**, *12*, 750–759.

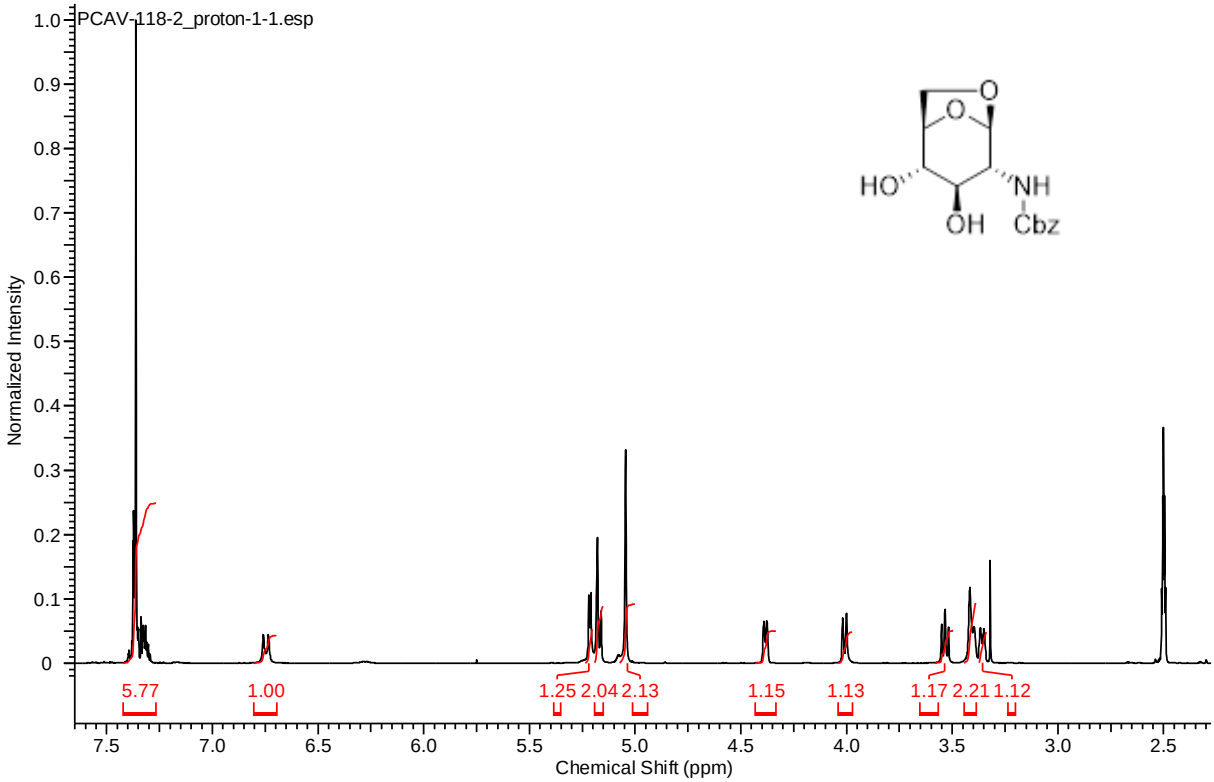
(91) Li, T.; Ye, H.; Cao, X.; Wang, J.; Liu, Y.; Zhou, L.; Liu, Q.; Wang, W.; Shen, J.; Zhao, W.; et al. Total Synthesis of Anticoagulant Pentasaccharide Fondaparinux. *ChemMedChem* **2014**, *9* (5), 1071–1080.

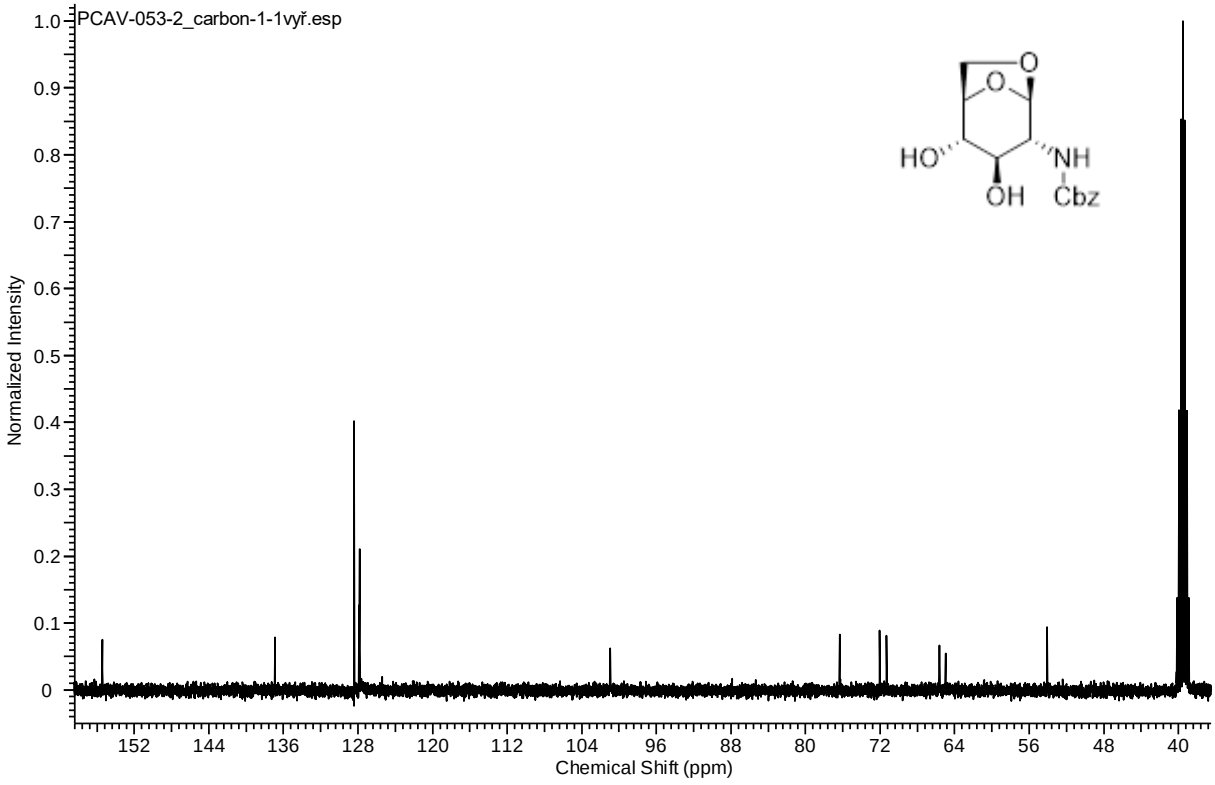
(92) Ručil, T.; Trávníček, Z.; Cankař, P. Ring-Opening Reactions of the *N* -4-Nosyl Hough–Richardson Aziridine with Nitrogen Nucleophiles. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (1), 723–730.

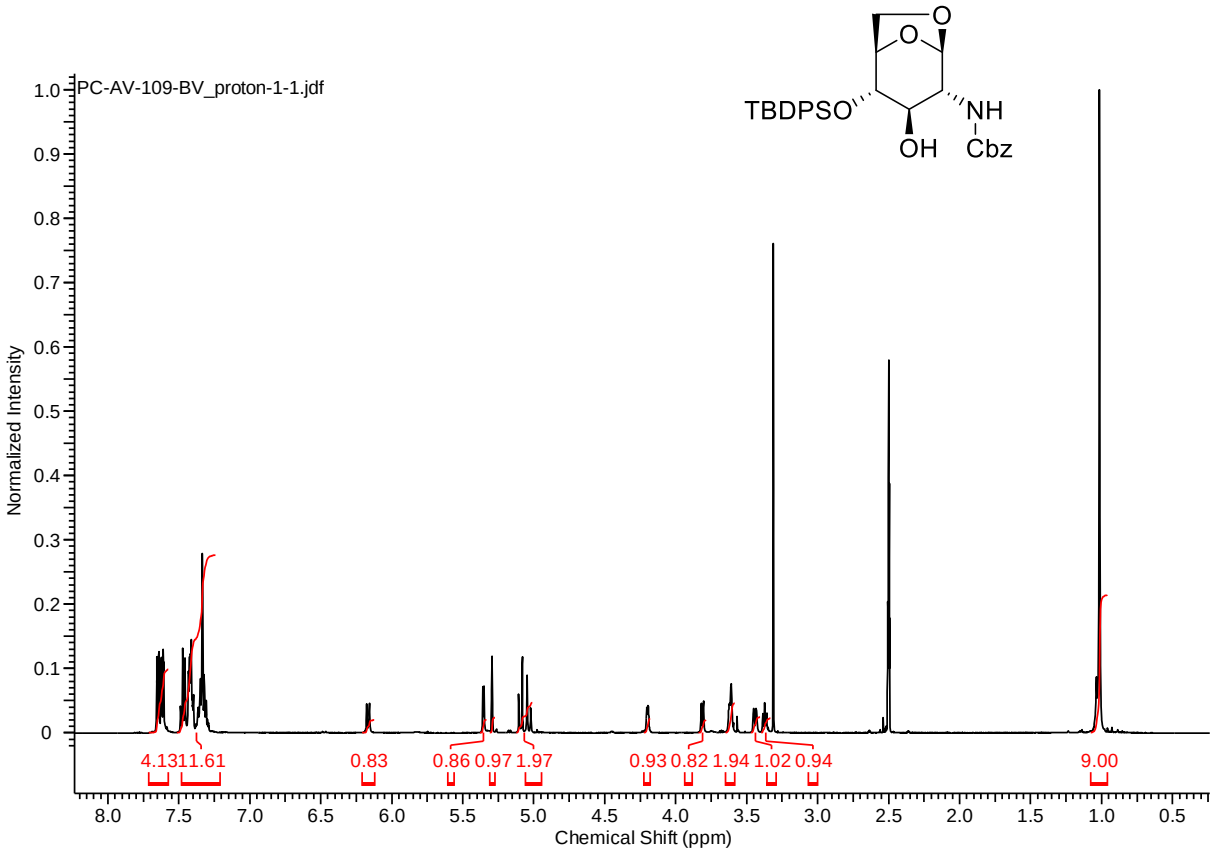
(93) Olofsson, B.; Wijtmans, R.; Somfai, P. Synthesis of N–H Vinylaziridines: A Comparative Study. *Tetrahedron* **2002**, *58* (30), 5979–5982.

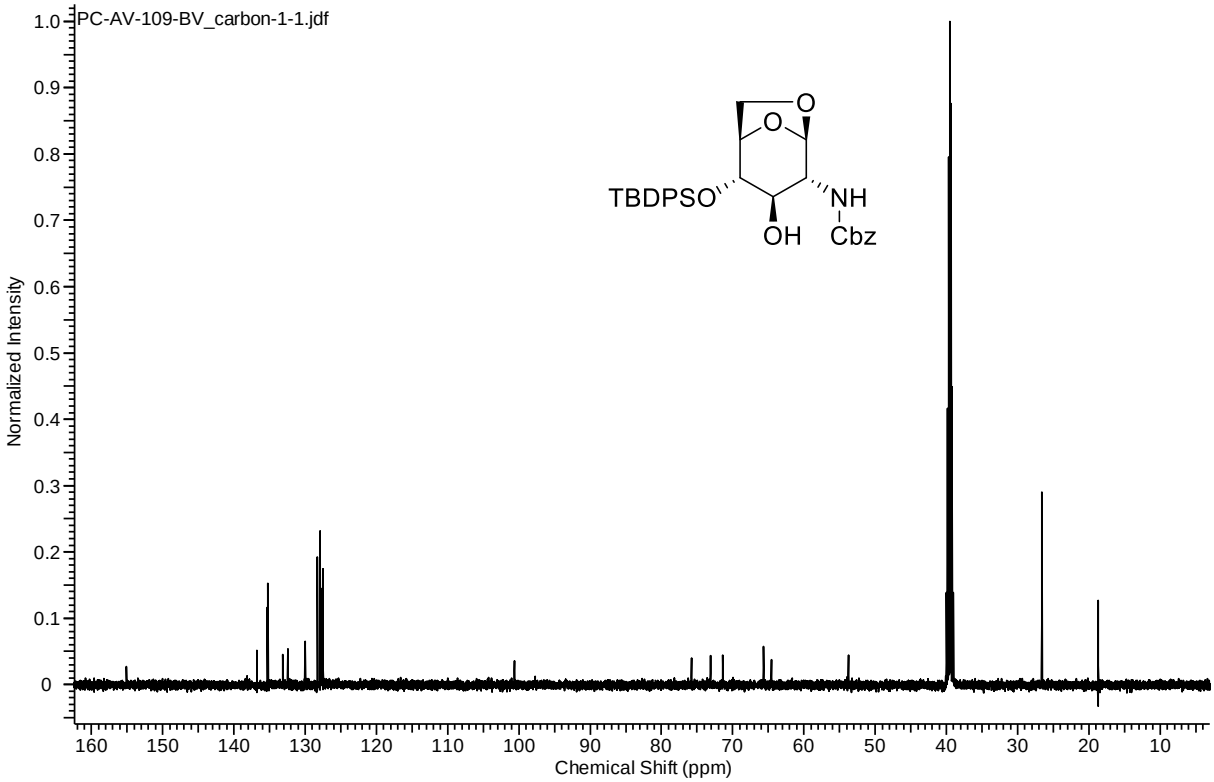
(94) Janiak, A. M.; Hoffmann, M.; Milewska, M. J.; Milewski, S. Hydrophobic Derivatives of 2-Amino-2-Deoxy-d-Glucitol-6-Phosphate: A New Type of d-Glucosamine-6-Phosphate Synthase Inhibitors with Antifungal Action. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11* (8), 1653–1662.

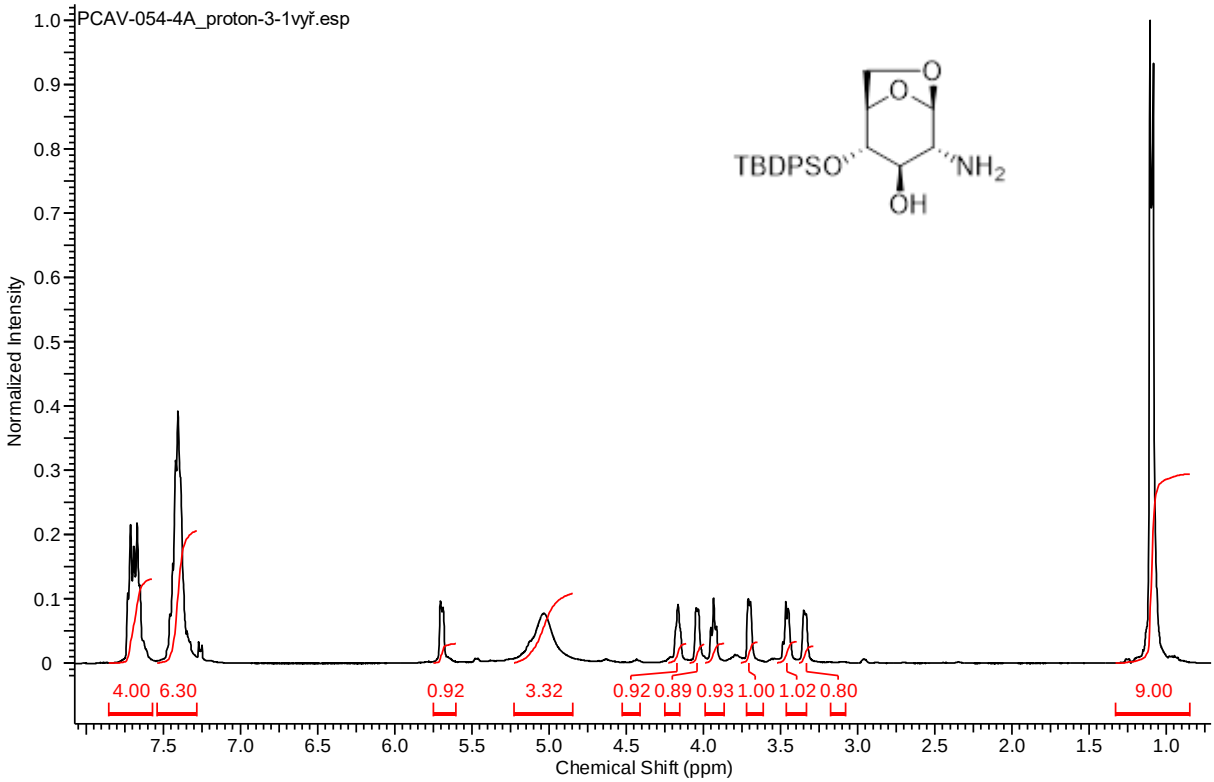
7. Příloha – NMR spektra

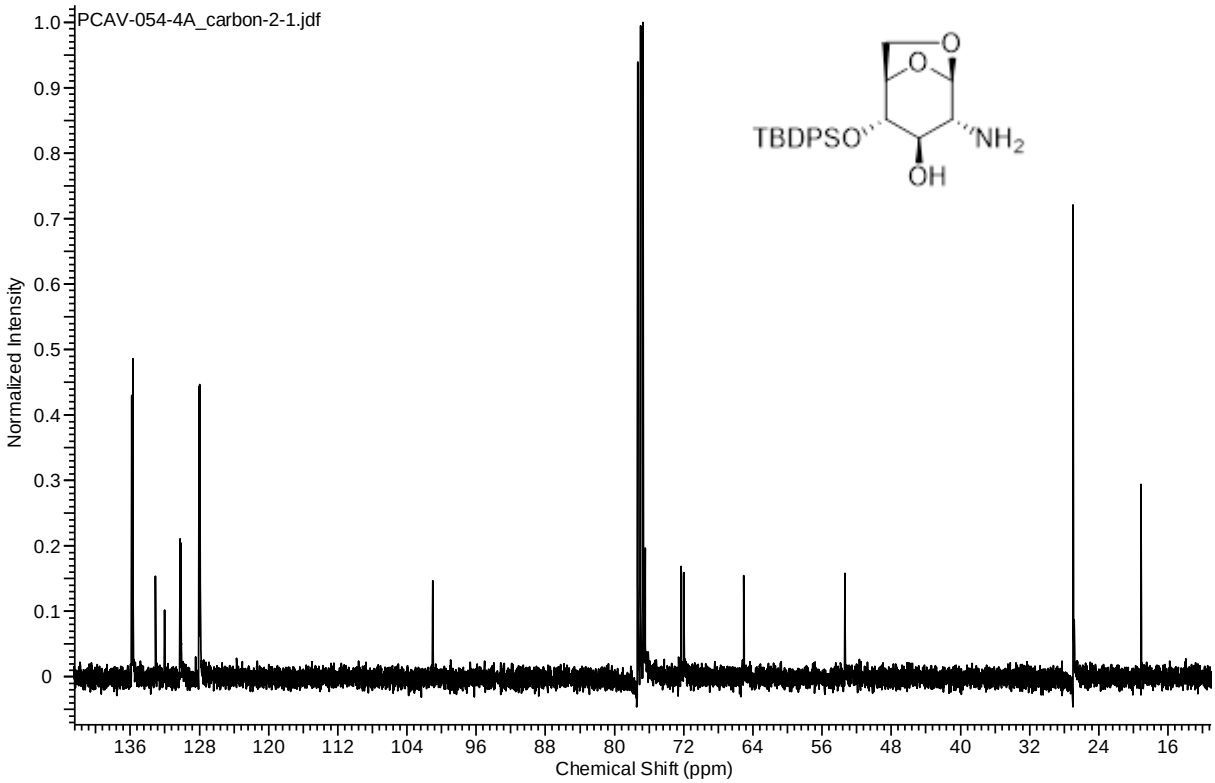


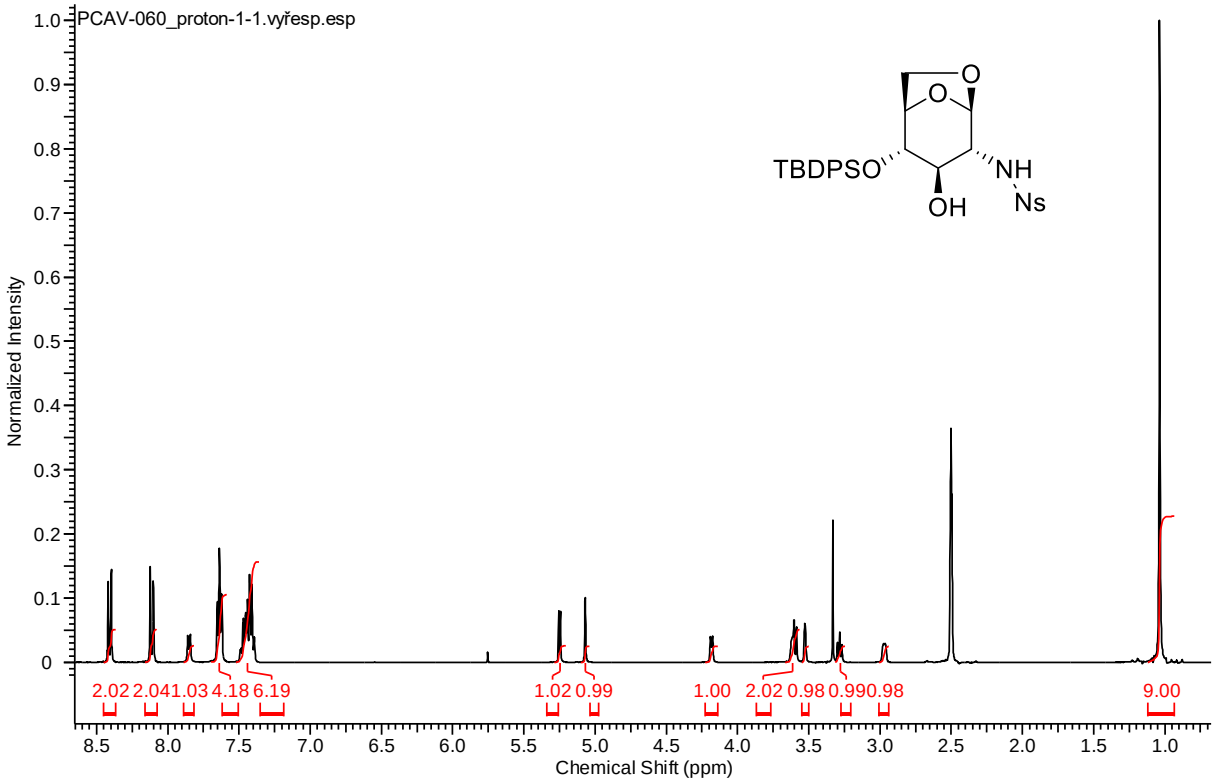


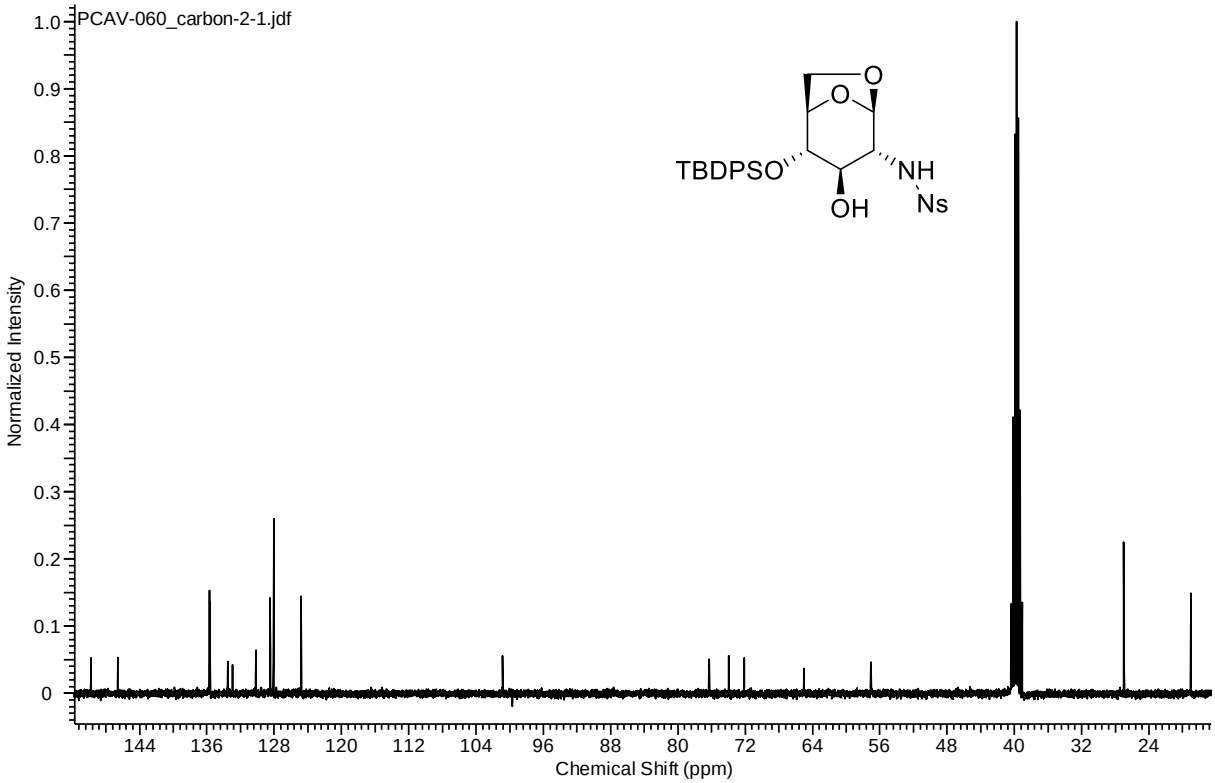

PC-AV-109-BV_proton-1-1.jdf
TBDPSO
NH
OH
Cbz
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
4.13
11.61
0.83
0.86
0.97
1.97
0.93
0.82
1.94
1.02
0.94
9.00

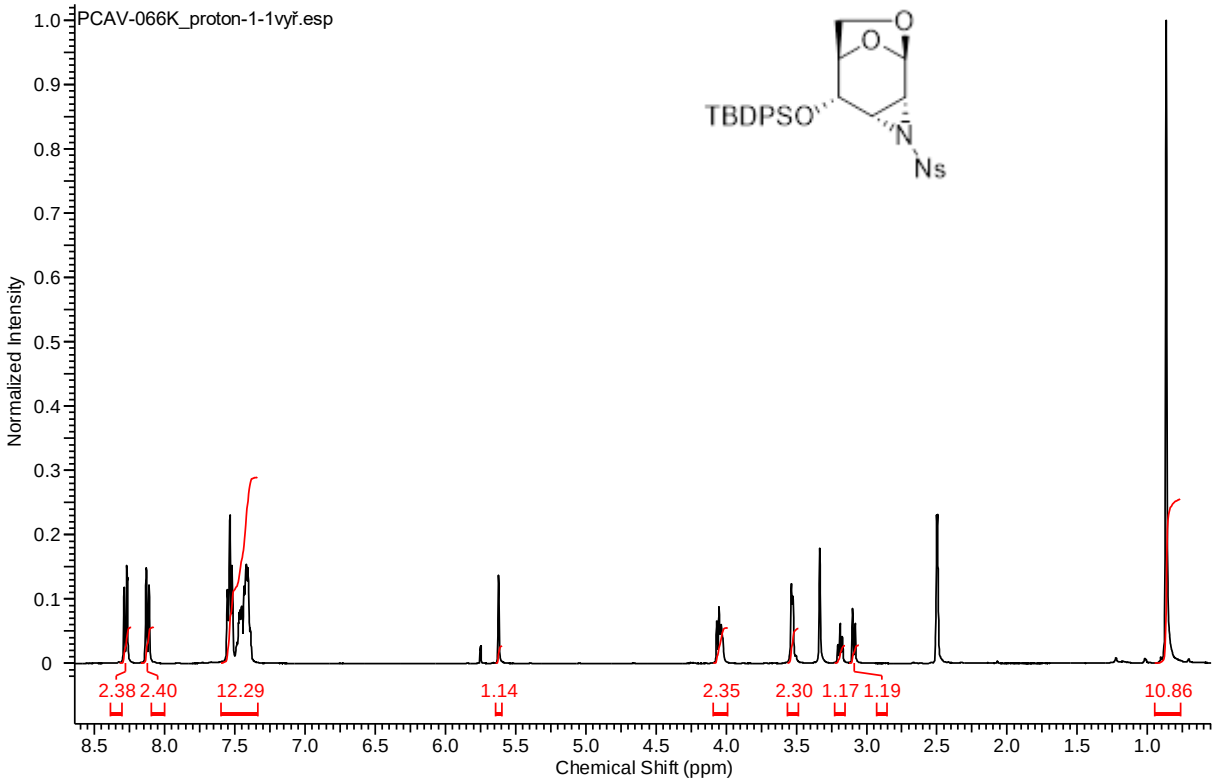

PC-AV-109-BV_carbon-1-1.jdf
TBDPSO
NH
OH
Cbz
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

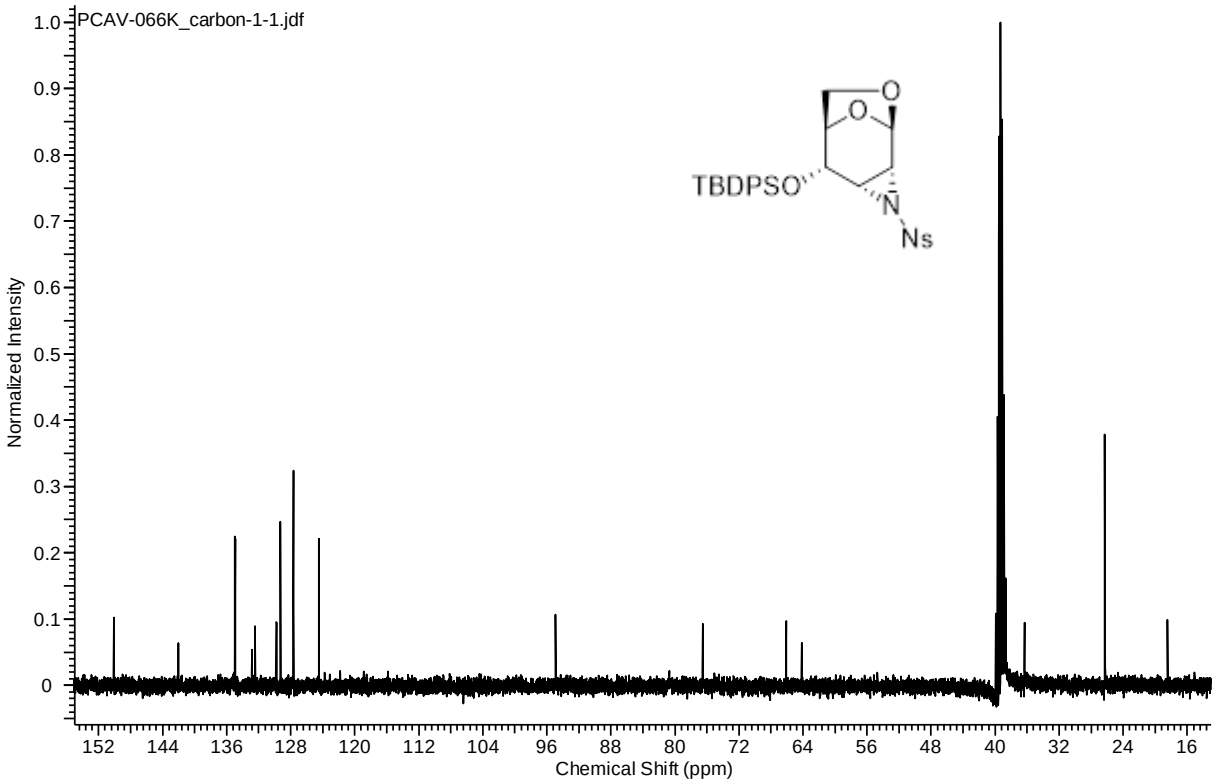

PCAV-054-4A_proton-3-1vyř.esp
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
TBDPSO
NH2
OH
4.00
6.30
0.92
3.32
0.92
0.89
0.93
1.00
1.02
0.80
9.00

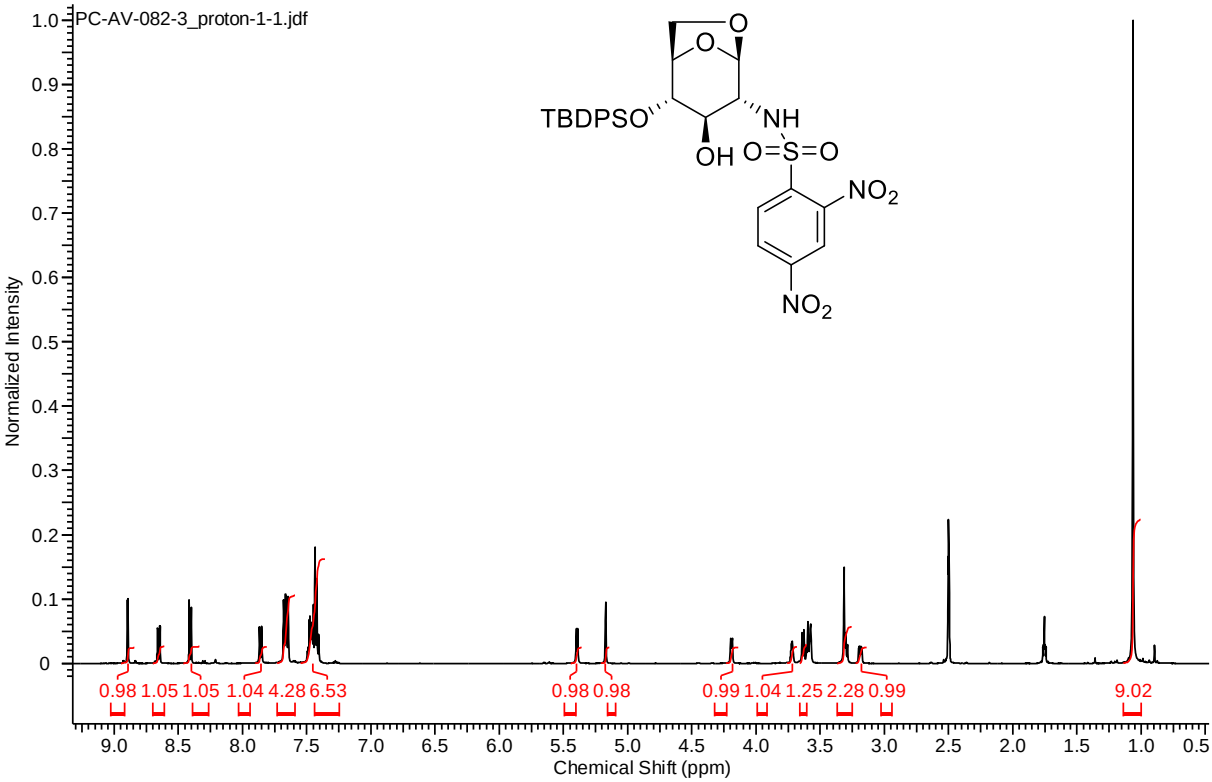

PCAV-054-4A_carbon-2-1.jdf
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
TBDPSO
NH2
OH

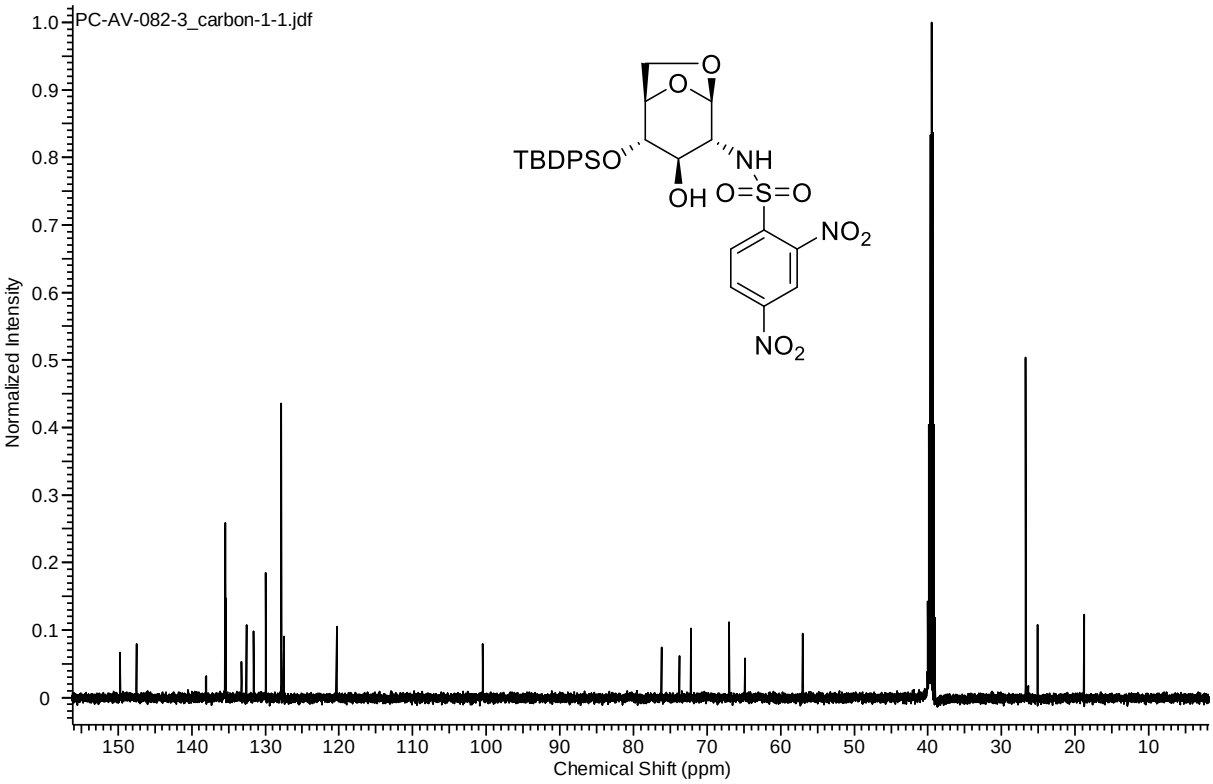

PCAV-060_proton-1-1.vyřesp.esp
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
TBDPSO
NH
Ns
OH
O
2.02 2.04 1.03 4.18 6.19
1.02 0.99
1.00 2.02 0.98 0.99 0.98
9.00

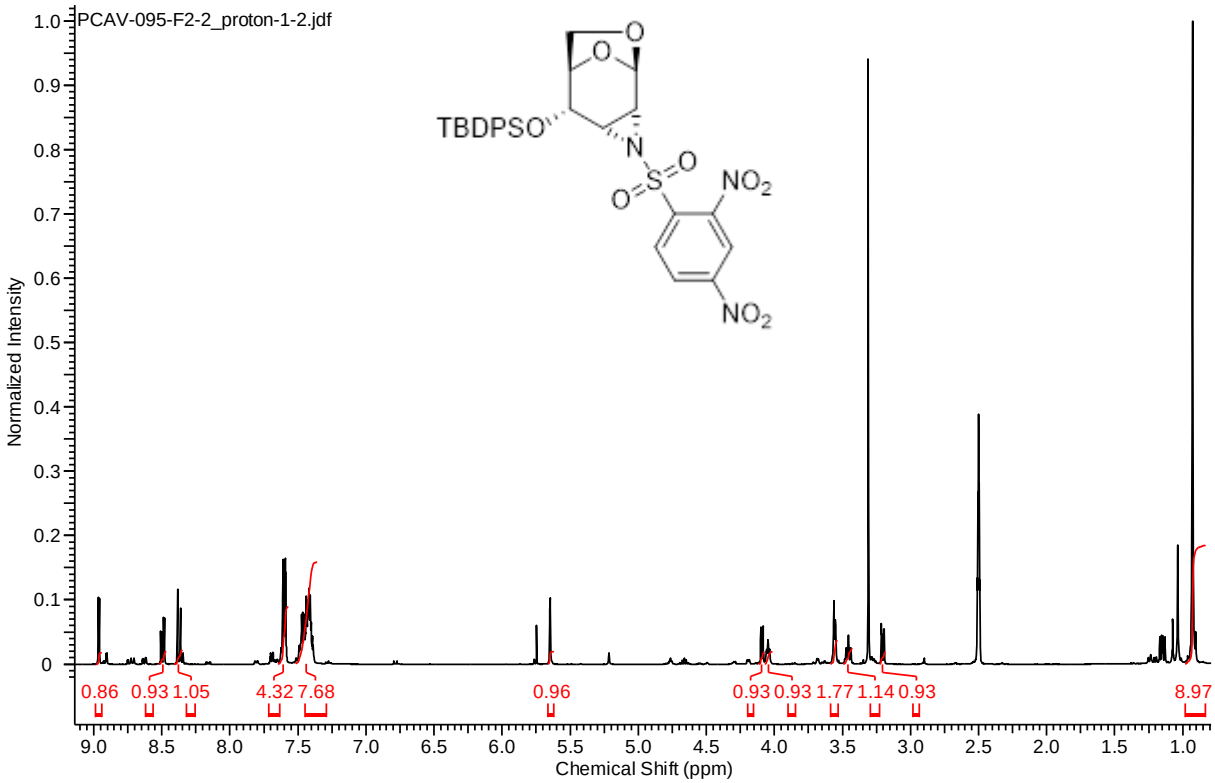

PCAV-060_carbon-2-1.jdf
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
TBDPSO
NH
Ns
OH
O

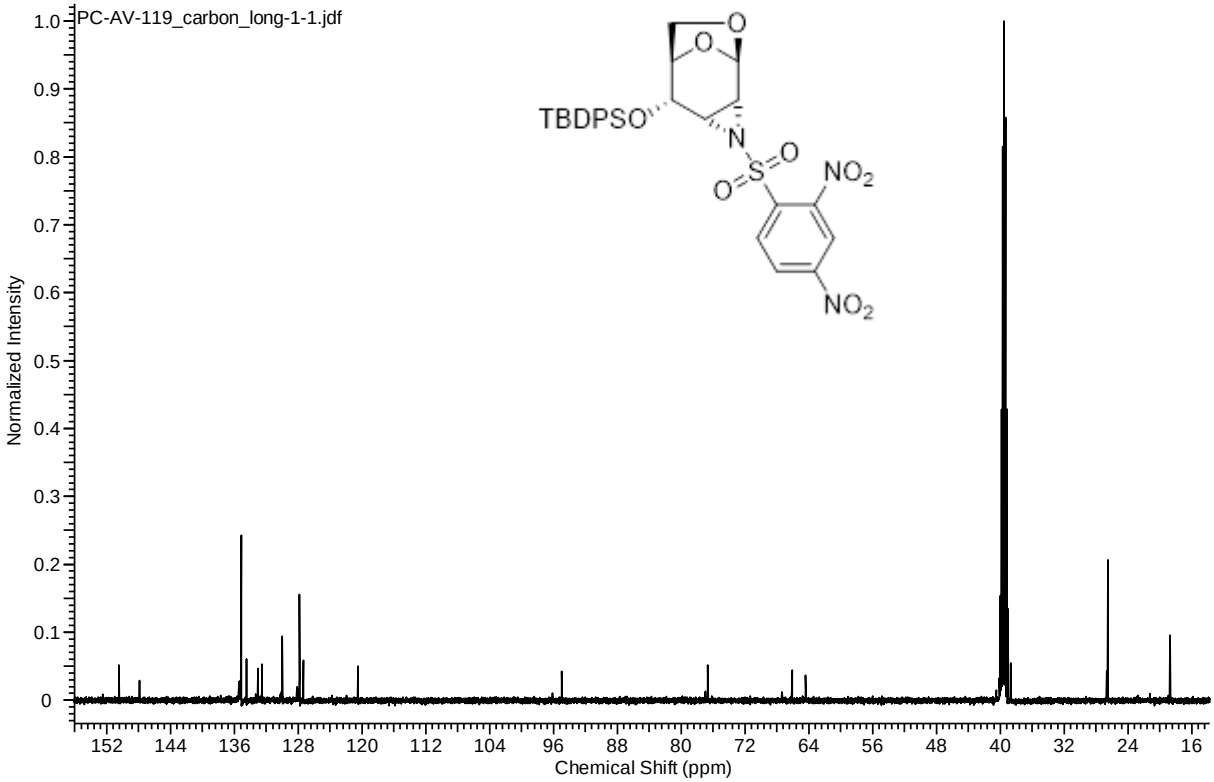

PCAV-066K_proton-1-1vyř.esp
TBDPSO
O
O
N
Ns
Normalized Intensity
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
2.38
2.40
12.29
1.14
2.35
2.30
1.17
1.19
10.86
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
4.0
3.5
3.0
2.5
2.0
1.5
1.0
Chemical Shift (ppm)

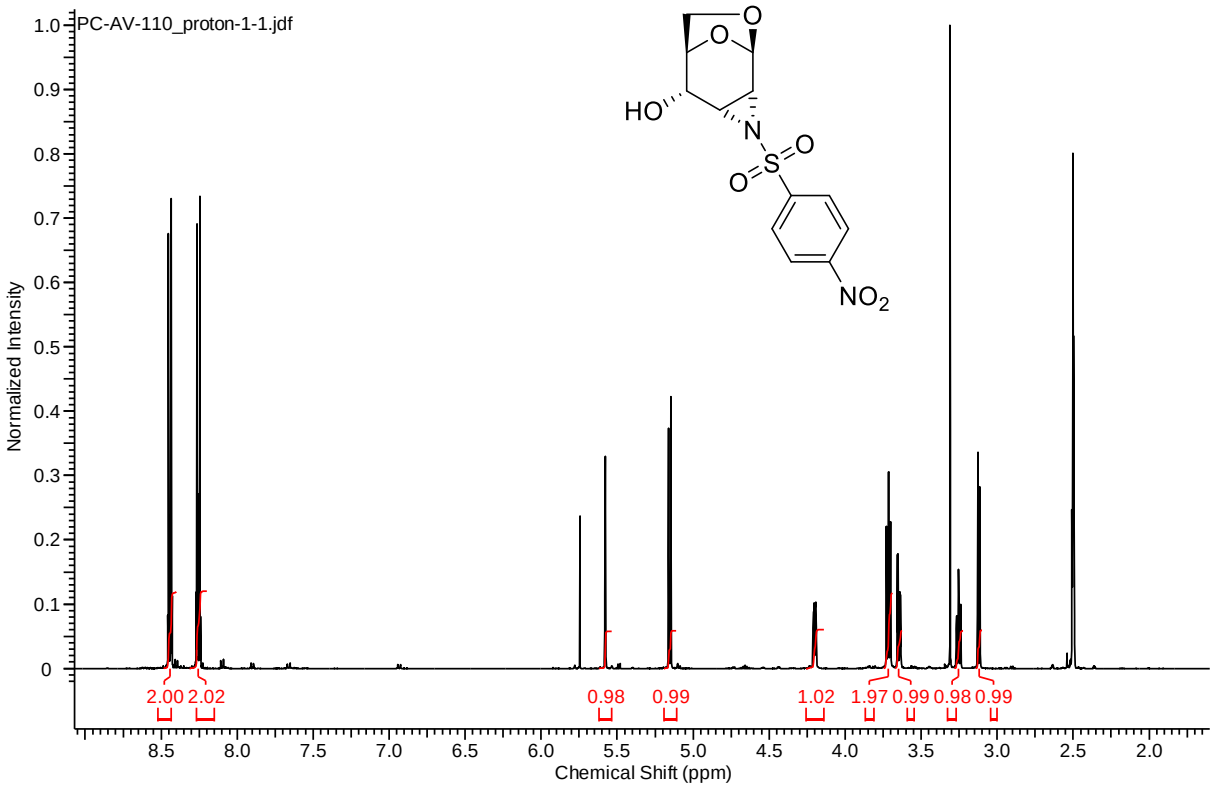

PCAV-066K_carbon-1-1.jdf
TBDPSO
O
O
N
Ns
Normalized Intensity
1.0
0.9
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
152
144
136
128
120
112
104
96
88
80
72
64
56
48
40
32
24
16
Chemical Shift (ppm)

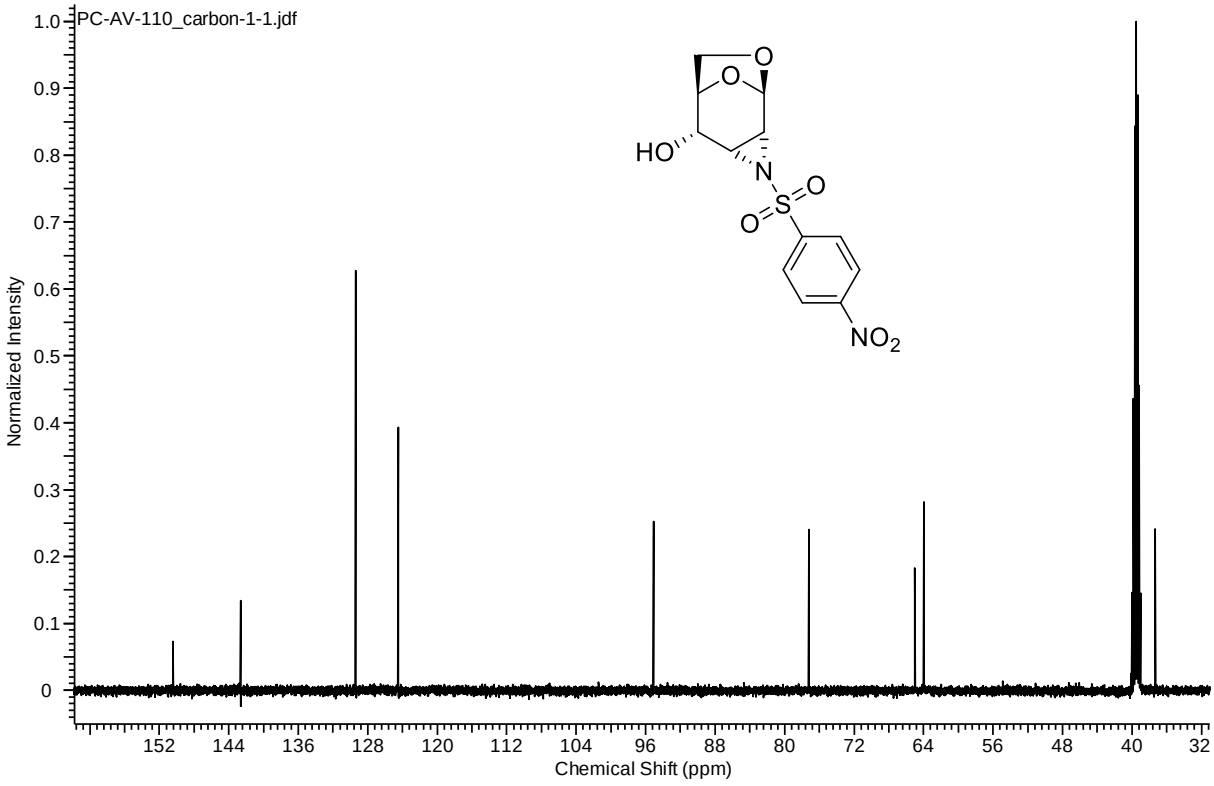

PC-AV-082-3_proton-1-1.jdf
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
0.98 1.05 1.05 1.04 4.28 6.53
0.98 0.98
0.99 1.04 1.25 2.28 0.99
9.02
TBDPSO
NH
OH
O=S=O
NO2
NO2

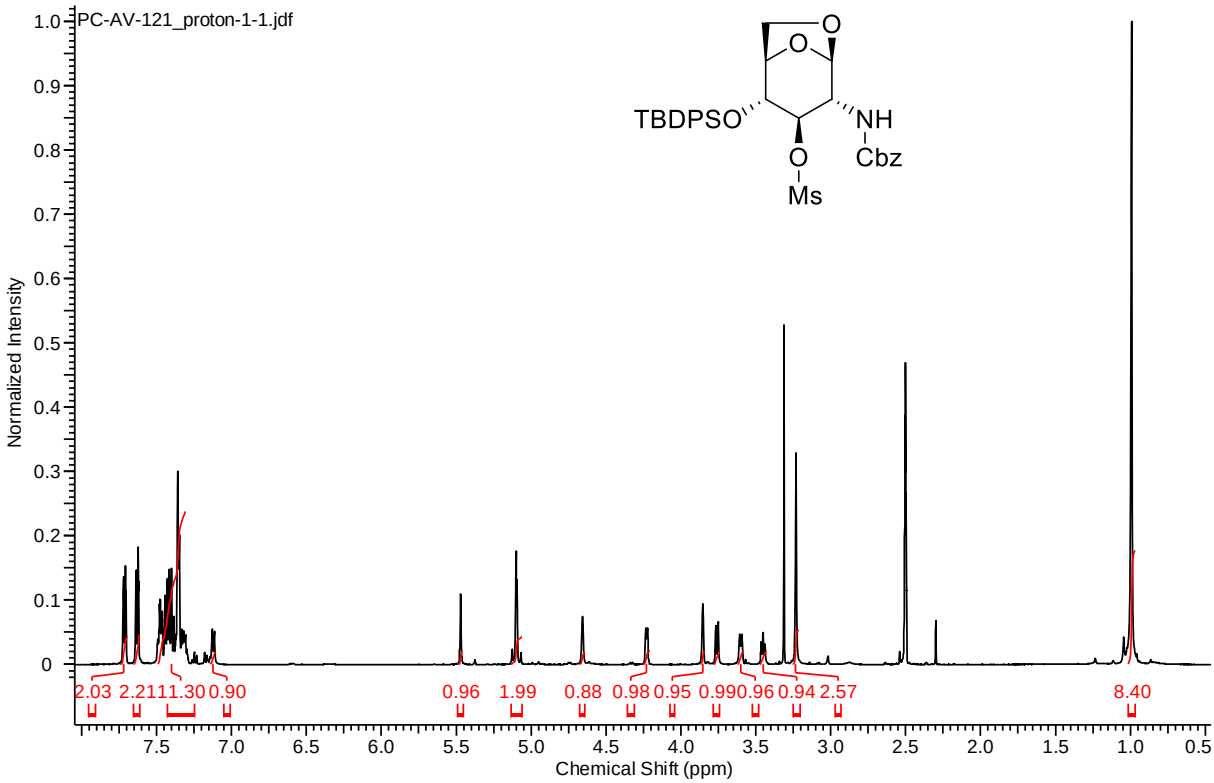

PC-AV-082-3_carbon-1-1.jdf
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
TBDPSO
NH
OH
O=S=O
NO2
NO2

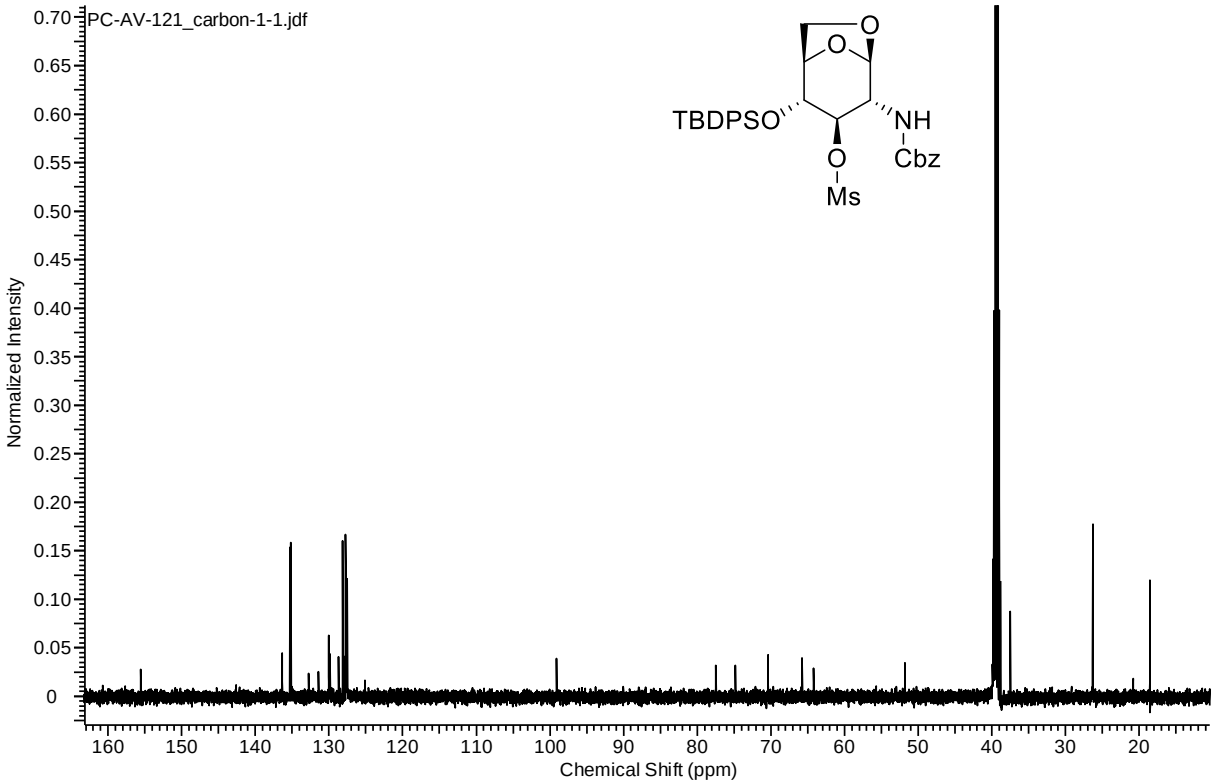

PCAV-095-F2-2_proton-1-2.jdf
TBDPSO
O
O
N
S
O
O
NO2
NO2
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
0.86 0.93 1.05 4.32 7.68 0.96 0.93 0.93 1.77 1.14 0.93 8.97

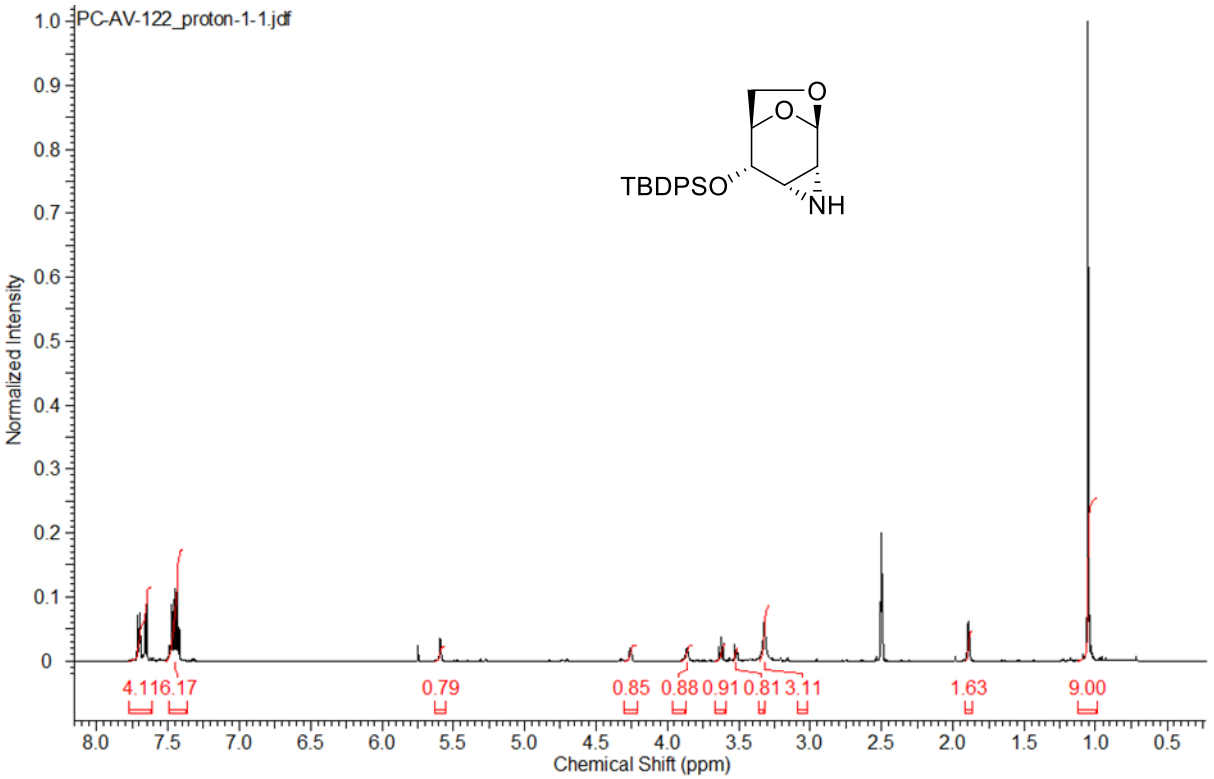

PC-AV-119_carbon_long-1-1.jdf
TBDPSO
O
O
N
S
O
O
NO2
NO2
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

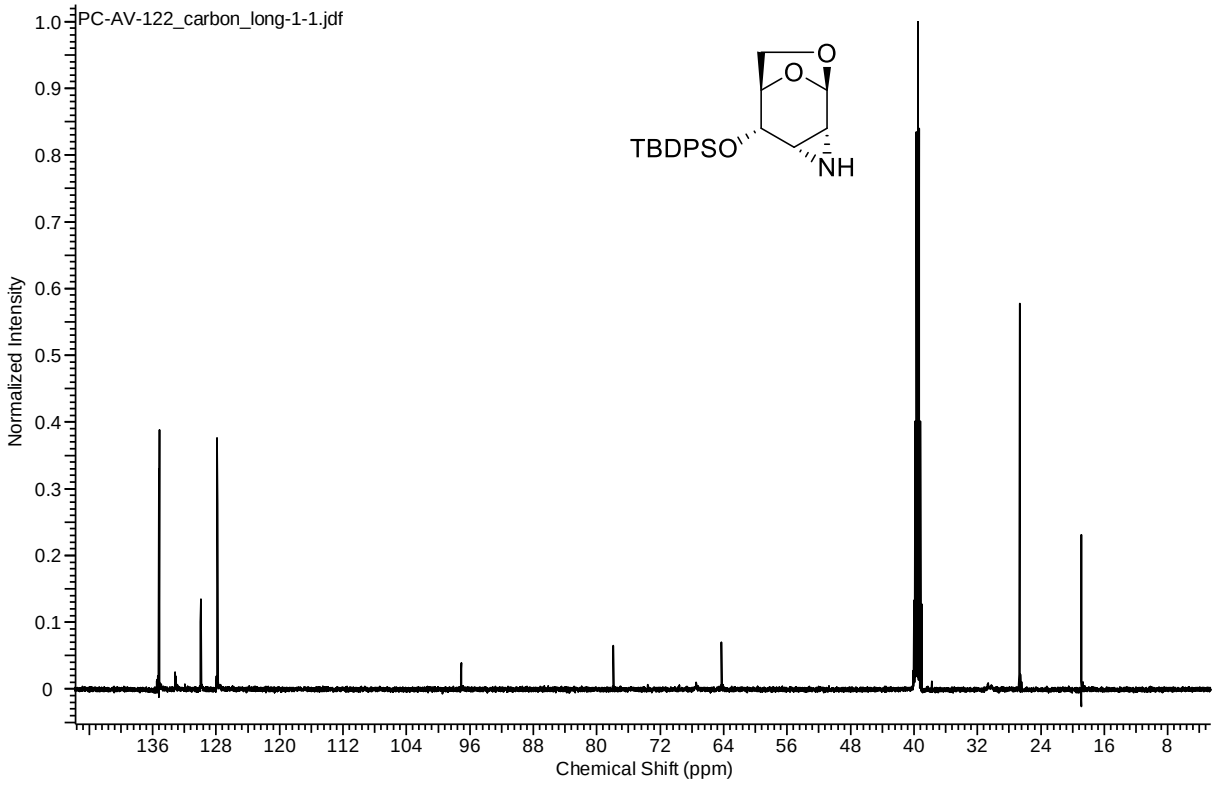

PC-AV-110_proton-1-1.jdf
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
2.00 2.02
0.98
0.99
1.02
1.97 0.99 0.98 0.99
HO
N
S
O
NO2

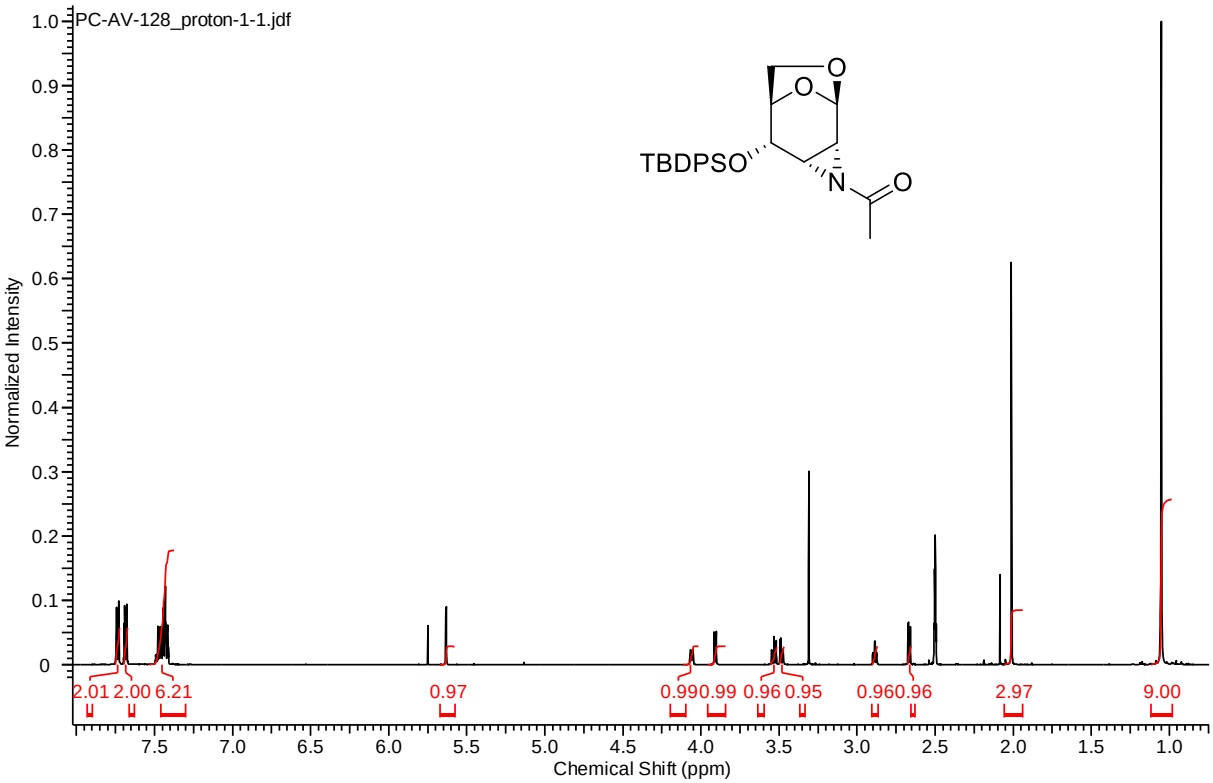

PC-AV-110_carbon-1-1.jdf
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
HO
N
S
O
NO2

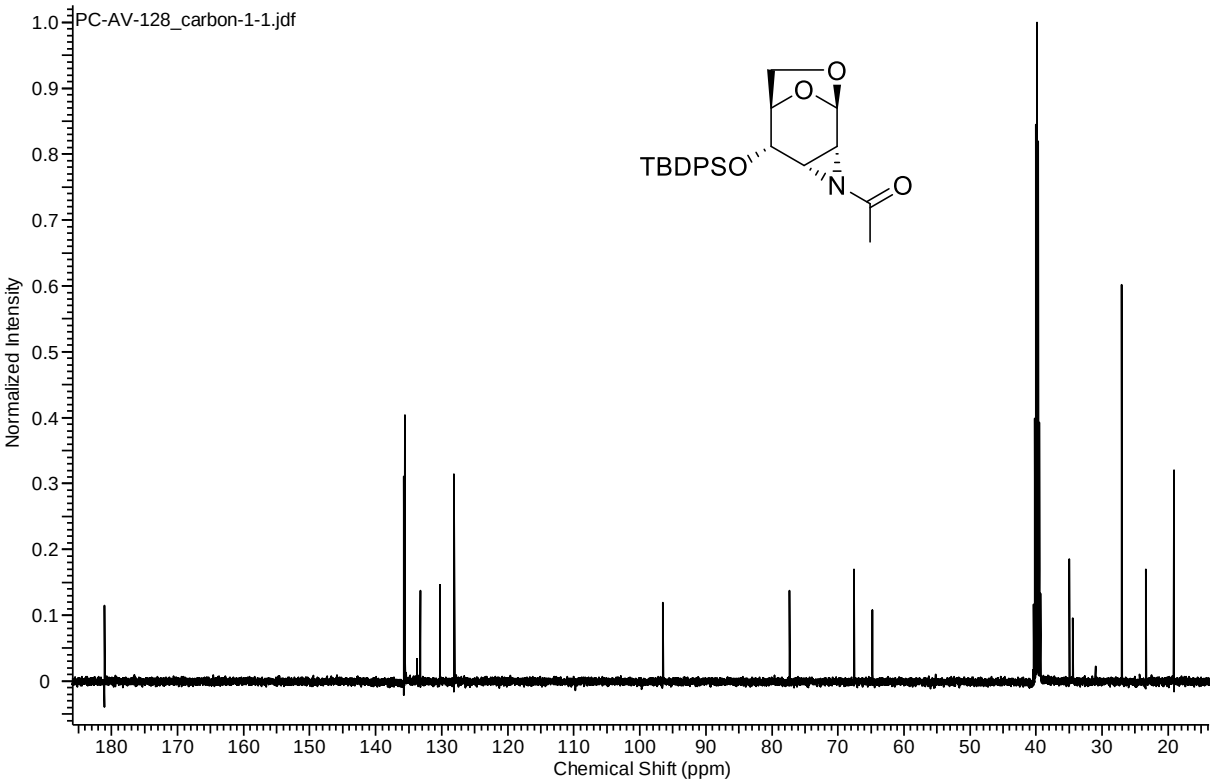

PC-AV-121_proton-1-1.jdf
TBDPSO
NH
Cbz
O
Ms
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
2.03 2.21 11.30 0.90 0.96 1.99 0.88 0.98 0.95 0.99 0.96 0.94 2.57 8.40

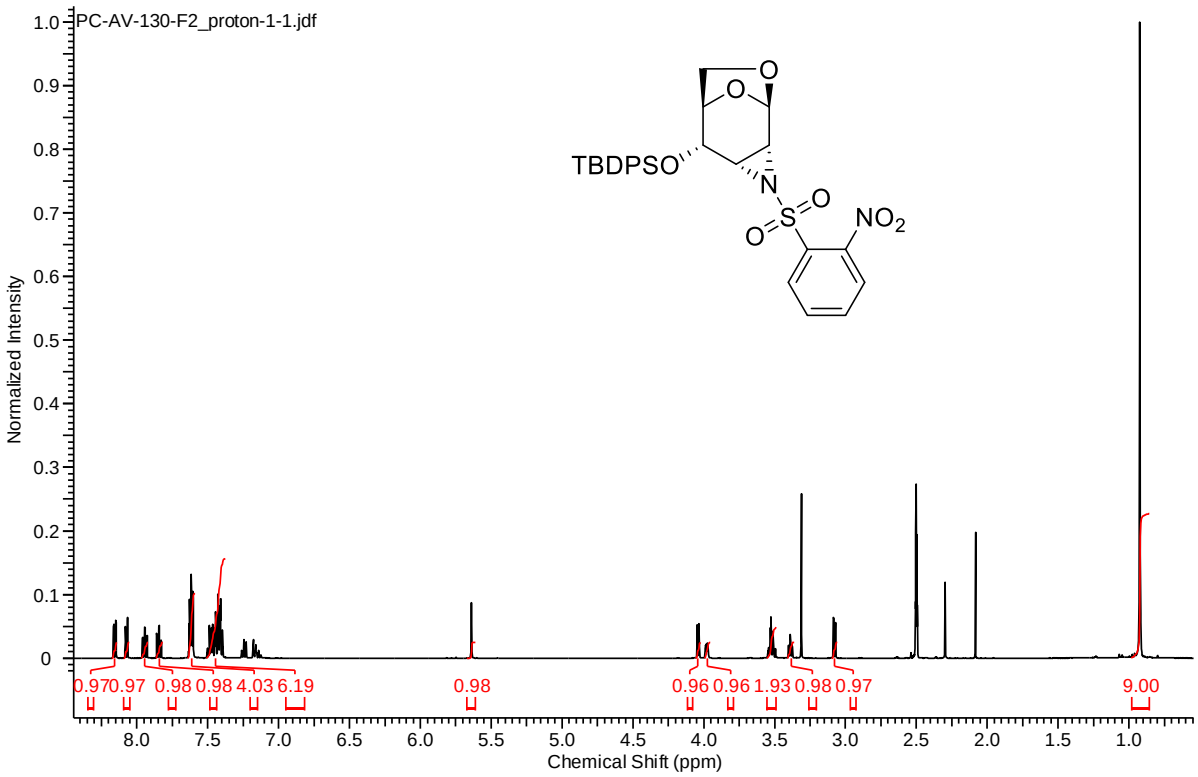

PC-AV-121_carbon-1-1.jdf
TBDPSO
NH
Cbz
O
Ms
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

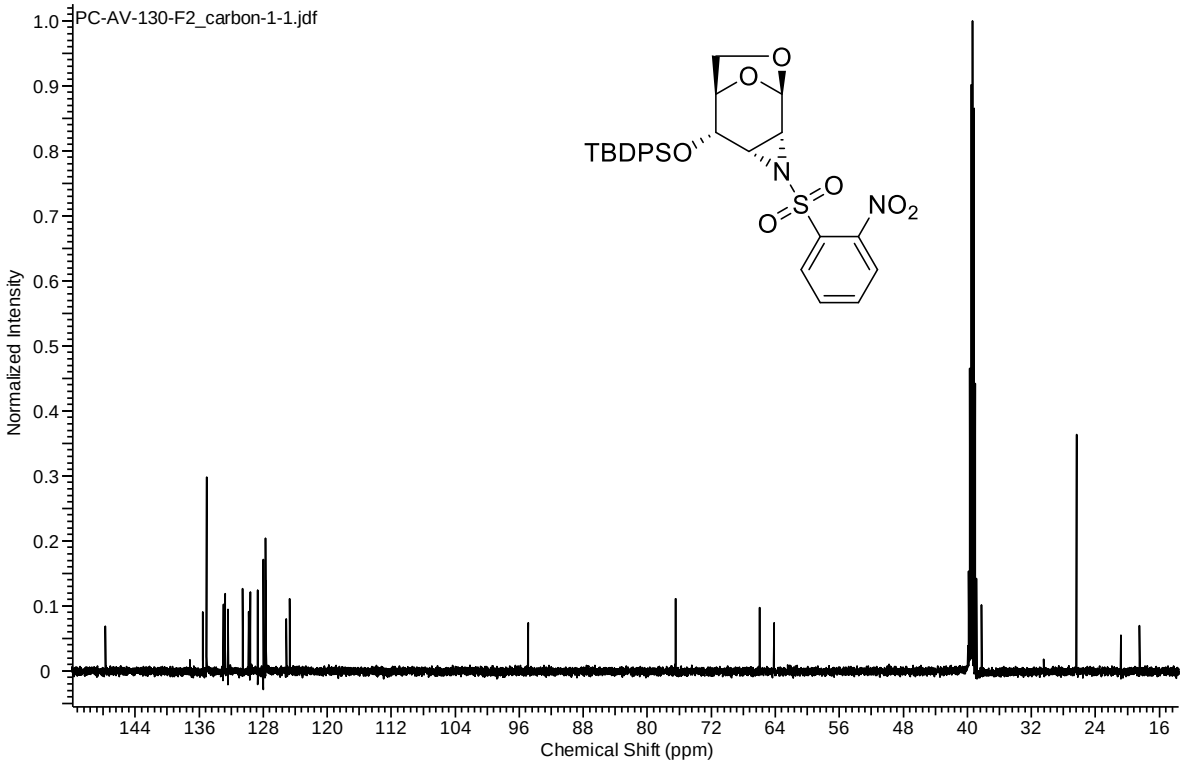

PC-AV-122_proton-1-1.jdf
TBDPSO
O
O
NH
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
4.11
6.17
0.79
0.85
0.88
0.91
0.81
3.11
1.63
9.00

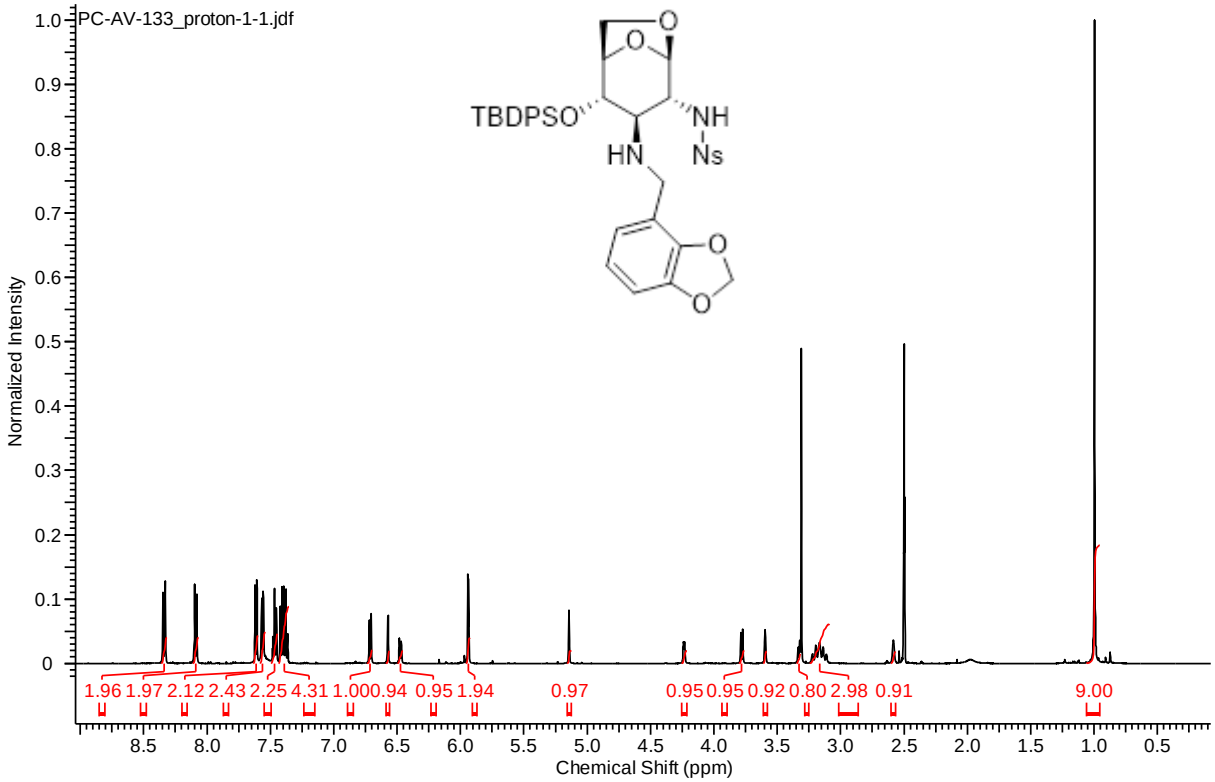

PC-AV-122_carbon_long-1-1.jdf
TBDPSO
O
O
NH
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)

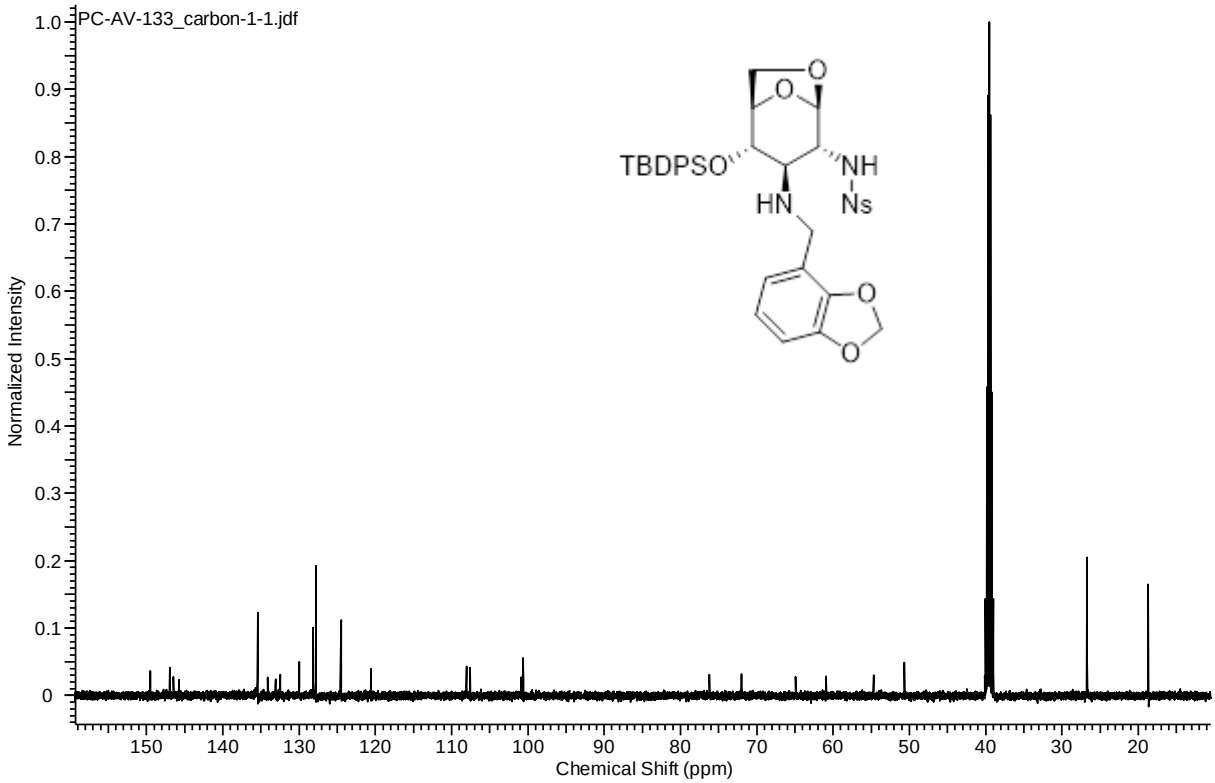

PC-AV-128_proton-1-1.jdf
TBDPSO
O
O
N
O
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
2.01 2.00 6.21
0.97
0.99 0.99 0.96 0.95
0.96 0.96
2.97
9.00


PC-AV-128_carbon-1-1.jdf
TBDPSO
O
O
N
O
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)


PC-AV-130-F2_proton-1-1.jdf
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
TBDPSO
NO2
0.97 0.97 0.98 0.98 4.03 6.19
0.98
0.96 0.96 1.93 0.98 0.97
9.00


PC-AV-130-F2_carbon-1-1.jdf
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)
TBDPSO
NO2


PC-AV-133_proton-1-1.jdf
TBDPSO
NH
HN
Ns
O
Normalized Intensity
1.96 1.97 2.12 2.43 2.25 4.31 1.00 0.94 0.95 1.94 0.97 0.95 0.95 0.92 0.80 2.98 0.91 9.00
Chemical Shift (ppm)


PC-AV-133_carbon-1-1.jdf
TBDPSO
NH
HN
Ns
O
Normalized Intensity
Chemical Shift (ppm)