

VILNIAUS UNIVERSITETAS  
FIZINIŲ IR TECHNOLOGIJOS MOKSLŲ CENTRAS

TOMAS JAVORSKIS

1,2-OKSAZETIDINŲ IR 1,5,2,6-DITIADIAZOKANŲ TAIKYMAS *N,O* — IR *N,S* —  
HETEROCIKLŲ SINTEZĖJE

Daktaro disertacijos santrauka

Fiziniai mokslai, Chemija (03P)

Vilnius, 2018

Disertacija parengta 2013-2017 metais Vilniaus universitete, Chemijos ir geomokslų fakultete.

**Mokslinis vadovas:**

Prof. dr. Edvinas Orentas (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03 P).

Disertacija ginama viešame disertacijos gynimo tarybos posėdyje:

**Pirmininkas:**

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

**Nariai:**

Prof. habil. dr. Albertas Malinauskas (Fizinių ir technologijos mokslų centras, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

Doc. dr. Carl-Johan Wallentin (Geteborgo universitetas, Švedija, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

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

Doc. dr. Jelena Dodonova (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, chemija – 03P);

Disertacija bus ginama viešame disertacijos gynimo tarybos posėdyje 2018 m. rugsėjo mėn. 14 d. 16 val. Vilniaus universiteto Chemijos ir geomokslų fakulteto Neorganinės chemijos auditorijoje. Adresas: Naugarduko 24, LT – 03225 Vilnius, Lietuva. Tel.: 2193108. Faksas: 2330987.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2018 m. rugpjūčio mėn. 14 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto ir FTMC bibliotekose bei VU interneto svetainėje adresu: [www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius](http://www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius)

VILNIUS UNIVERSITY  
CENTER FOR PHYSICAL SCIENCES AND TECHNOLOGY

TOMAS JAVORSKIS

APPLICATION OF 1,2-OXAZETIDINES AND 1,5,2,6-DITHIADIAZOCANES IN  
THE SYNTHESIS OF VARIOUS *N,O* — AND *N,S* — HETEROCYCLES

Summary of doctoral dissertation

Physical Sciences, Chemistry (03P)

Vilnius, 2018

The dissertation was carried out at the Vilnius University in the period of 2013–2017.

**Scientific supervisor:**

Prof. dr. Edvinas Orentas (Vilnius University, Physical Sciences, Chemistry – 03 P).

Evaluation board:

**Chairman:**

Prof. habil. dr. Sigitas Tumkevičius (Vilnius University, physical sciences, chemistry – 03P);

**Members:**

Prof. habil. dr. Albertas Malinauskas (Center for Physical Sciences and Technology, physical sciences, chemistry – 03P);

Doc. dr. Carl-Johan Wallentin (University of Gothenburg, Sweden, physical sciences, chemistry – 03P);

Prof. dr. Vytautas Getautis (Kaunas University of Technology, physical sciences, chemistry – 03P);

Doc. dr. Jelena Dodonova (Vilnius University, physical sciences, chemistry –03P);

The official discussion will be held at 4 p.m. on the 14<sup>th</sup> of September, 2018 at the public meeting of the council at the Inorganic Chemistry lecture hall of the Faculty of Chemistry and geosciences. Address: Naugarduko 24, LT – 032258, Vilnius, Lithuania. Summary of the doctoral dissertation was mailed on the 14<sup>th</sup> of August, 2018. The dissertation is available at the Libraries of Vilnius University and Center for Physical Sciences and Technology and online at [www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius](http://www.vu.lt/lt/naujienos/ivykiu-kalendorius)

## IVADAS

Įvairūs heterociklai, turintys savo sudėtyje sieros ir azoto atomus, yra vieni svarbiausių struktūrinių fragmentų vaistinėse medžiagose. Šio tipo junginiai pasižymi plačiu spektru farmakologinių savybių, įskaitant priešdiabetinius, priešvėžinius, antipsichotinius ir spaudimą mažinančius preparatus. Daugeliu atveju, farmakoforas šiose vaistinėse medžiagose yra tiomorfolino ar tiazepino fragmentas. Norint aptikti kuo veiklesnius ir mažiau šalutinio poveikio turinčius preparatus, reikalingas patogus sintezės metodas įgalinantis kuo mažesnio skaičiaus žingsnių procesus, iš kuo mažiau funkcionalizuoto pradinio substrato, pageidautina taikant tuos pačius reagentus daugeliui darinių. Didžioji dalis heterociklinių junginių, turinčių du heteroatomus yra gaunami remiantis ortodoksine sintezės schema, t.y. kiekvieną iš heteroatomų traktuojant kaip nukleofilą. Tokių sintezių pagrindas dažnai yra reakcijos tarp heteroatomus turinčių fragmentų ir atitinkamo dielektrofilo. Žinant, kaip nesunku yra gauti nukleofilinius anglies reagentus (pvz. karbonilinių junginių enoliatai ar metaloorganiniai junginiai), alternatyvi sintezės logika panaudojant elektrofilinius heteroatomų reagentus atrodo labai patraukli ir potencialiai galinti atverti naujus sintezės kelius. Deja, norint heteroatomui suteikti jam nebūdingą elektrofilinį charakterį, reikalingas papildomas pastarojo funkcionalizavimas elektronų tankio pasiskirstymo inversijai. Dėl šios priežasties, elektrofilinių heteroatomų reagentų panaudojimas šiuolaikinėje sintezėje išlieka gana ribotas, nežiūrint didelio jų poreikio.

**Pagrindinis šio tyrimo tikslas** buvo susintetinti elektrofilinius deguonies ir sieros atomus turinčius reagentus, ištirti jų stabilumą ir reakingumą bei pritaikymo sintezėje galimybes. Pasiiekti šiam tikslui buvo suformuotos pagrindinės užduotys:





1. Susintetinti 1,2-oksazetidino darinius ir ištirti jų reakingumą reakcijose su nukleofilais.
2. Susintetinti elektrofilinės sieros atomą turinčius reagentus ir ištirti jų reakingumą reakcijose su nukleofilais.
3. Pritaikius naujai susintetintus elektrofilinę deguonį ir sierą turinčius reagentus, gauti šešianarius, septynnarius bei aštuonarius heterociklus.

Gautų rezultatų mokslinis naujumas:

1. Buvo gauti ir pilnai charakterizuoti iki šiol neaprašyti *N*-tozil-, *N*-Boc- ir *N*-Cbz-1,2-oksazetidiniai turintys elektrofilinio deguonies atomą. Ištirtos pastarųjų cheminės savybės ir pademonstruotas platus taikymas sintetinant šešianarius, septynnarius ir aštuonnarius *N,O*-heterociklus.
2. Pirmą kartą geromis išeigomis susintetintas ir ištirtas *N*-tozil-1,5,2,6-ditiadiazokanas. Ši heterociklinė sistema pasižymi dideliu reakingumu nukleofilų atžvilgiu, atakuojant išimtinai elektrofilinį sieros atomą. Susidarę žiedo atidarymo produktai panaudoti sintetinant šešianarius, septynnarius ir aštuonnarius *N,S*-heterociklus. Surasti nauji metodai leidžiantys gauti *C*- ir *N*-pakeistus enantiomeriškai grynus 1,5,2,6-ditiadiazokano darinius.
3. Sukurtas efektyvus, naujas sulfonamidų deblokavimo metodas rūgštinėmis sąlygomis.

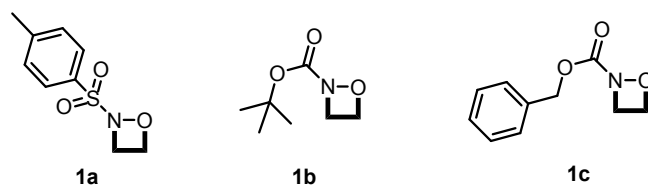
## TYRIMŲ REZULTATAI

*N*-apsaugotų 1,2-oksazetidinių sintezė, elektrofilinio deguonies pernašos reakcijos ir taikymas *N,O*-heterociklų sintezėje. Pirmoje disertacijos dalyje nagrinėjamos iki šiol nežinomų keturnarių, *N-O* ryšį turinčių heterociklų, 1,2-oksazetidinių, sintezė ir pastarųjų reakcijos su nukleofiliniais reagentais. Sintetinės organinės chemijos kontekste, jau daugelį metų plačiai taikomi 1,2-oksazetidiniams struktūriškai artimi oksaziridinių dariniai, pasižymintys stipriai išreikštu deguonies atomo elektrofiliniu charakteriu. Atsižvelgiant į teorinius ir eksperimentinius žiedo įtempties duomenis, 1,2-oksazetidas, nors ir būdamas didesnio ciklo dydžio nei oksaziridinas, pasižymi didesne energija ir turėtų lengvai dalyvauti ciklo atidarymo reakcijose (1 pav.).<sup>1</sup>

ciklobutanas	1,2-oksazetidas	1,3-oksazetidas	oksaziridinas
			
25.9 kcal/mol	25.2 kcal/mol	35.2 kcal/mol	22.9 kcal/mol

1 pav. Keturnarių ir trinarių ciklinių sistemų įtemptis.

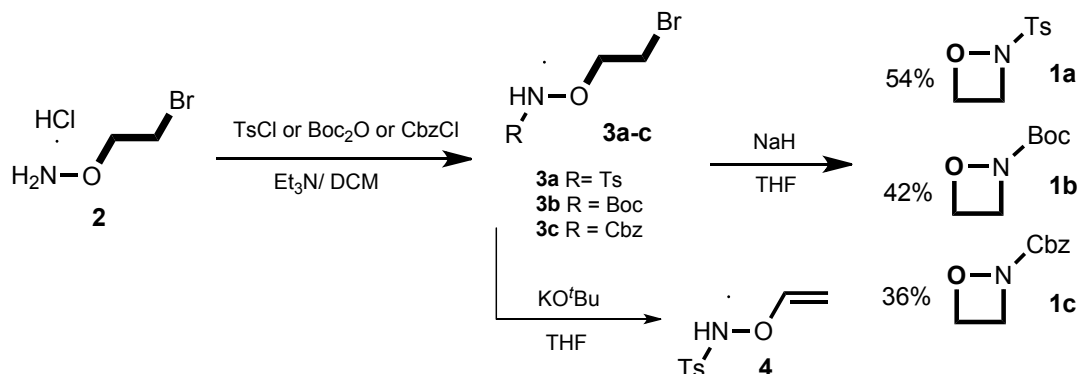
Literatūroje lig šiol žinomi tik keli 1,2-oksazetidino dariniai, o jų cheminės savybės iš viso nebuvo tyrinėtos. Mūsų darbe nuspręsta surasti naują ir efektyvą 1,2-oksazetidinių sintezės metodą ir detaliai ištirti šių junginių chemines savybes bei įvertinti tolimesnį jų taikymą organinėje sintezėje. Tyrimams pasirinkti trys, anglies grandinėje nepakeisti, 1,2-oksazetidino dariniai, turintys tozil (*Ts*) (**1a**), *tert*-butoksikarbonil (*Boc*) (**1b**) ir benziloksikarbonil (*Cbz*) (**1c**) *N*-apsaugines grupes (2 pav.). Sulfonamidinė *Ts* apsauginė grupė pasirinkta dėl jos didelio stabilumo stipriai nukleofilinių organometalinių junginių poveikyje, tuo tarpu karbamatinės *Boc* ir *Cbz* grupės naudotos norint įvertinti apsauginės grupės įtaką reakcijų regioselektyvumui (*O*-, *N*- ar *C*-ataka).



2 pav. 1,2-oksazetidinių **1a-c** struktūros.

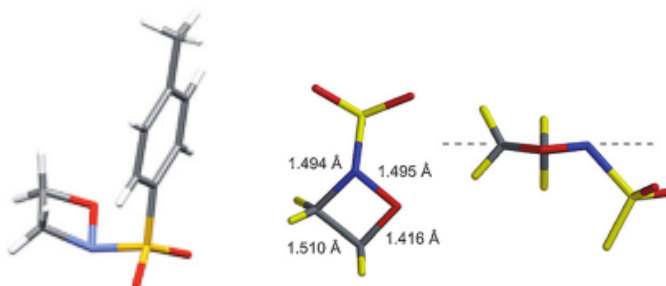
<sup>1</sup>Magers D., Davis S. J. *Mol. Struct. Theochem.* **1999**, 487, 205.

Oksazetidinių **1a-c** sintezė pradėta nuo žinomos hidroksilamino druskos **2**, kuri gali būti nesunkiai gaunama iš lengvai prieinamų, nebrangių reagentų šimtų gramų kiekiais. Atlikus amino grupės blokavimą, tolimesnė ciklizacija buvo vykdoma naudojant bazę NaH. Šiomis sąlygomis, 1,2-oksazetidiniai **1a-c** gauti geromis išieigomis gramų eilės kiekiais, tuo tarpu naudojant bazę kalio *tert*-butoksidą (KO<sup>t</sup>Bu) gautas pagrindinė eliminavimo produktas **4** (3 pav.).



3 pav. Oksazetidinių **1a-c** sintezė.

Gautas *N*-tozil-1,2-oksazetidinas **1a** yra kristalinis junginys (priešingai nei karbamatinę grupę turintys dariniai **1b,c**). Tai leido pirmą kartą charakterizuoti pastarojo struktūrą kietoje fazėje, atlikus rentgenostruktūrinę analizę. Nustatyta, kad oksazetidino žiedas yra beveik plokščias su nedidele deformacija dėl dalinai sp<sup>3</sup> hibridizuoto azoto atomo. *N-O* ryšio ilgio reikšmė (1,495 Å) yra tarpinė tarp oksaziridino ir izoksazolidino, tuo tarpu *C-C* ryšys yra neįprastai trumpas (1,510 Å) lyginant su kitais giminingais keturnariais dariniais (4 pav.).<sup>2</sup>

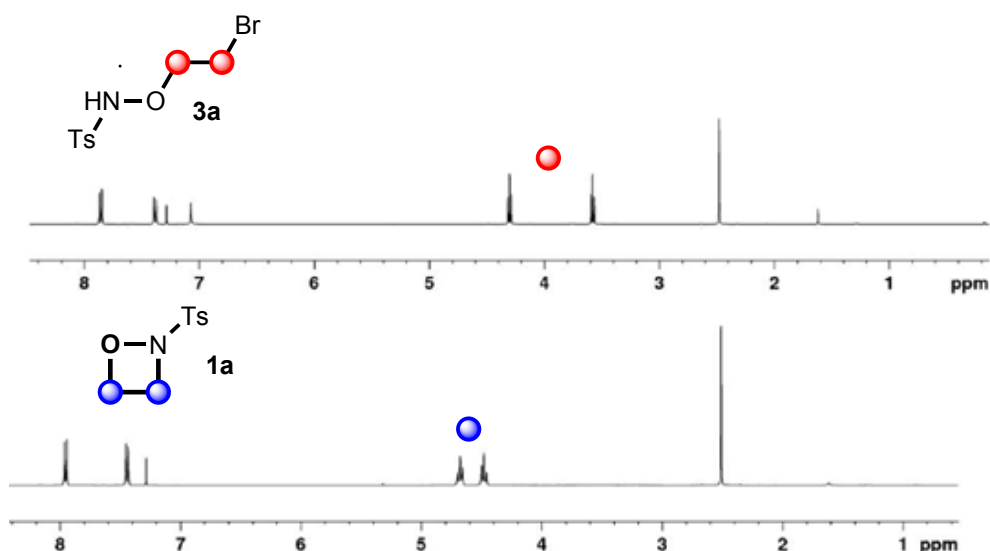


4 pav. *N*-tozil-1,2-oksazetidino kristalinė struktūra.

Junginių **1a-c** <sup>1</sup>H BMR spektruose, anglies grandinės metileno protonų signalai yra neįprastai stipriai pasislinkę į silpnųjų laukų sritį, kas rodo didelę šio keturnario žiedo įtempį (5 pav.).

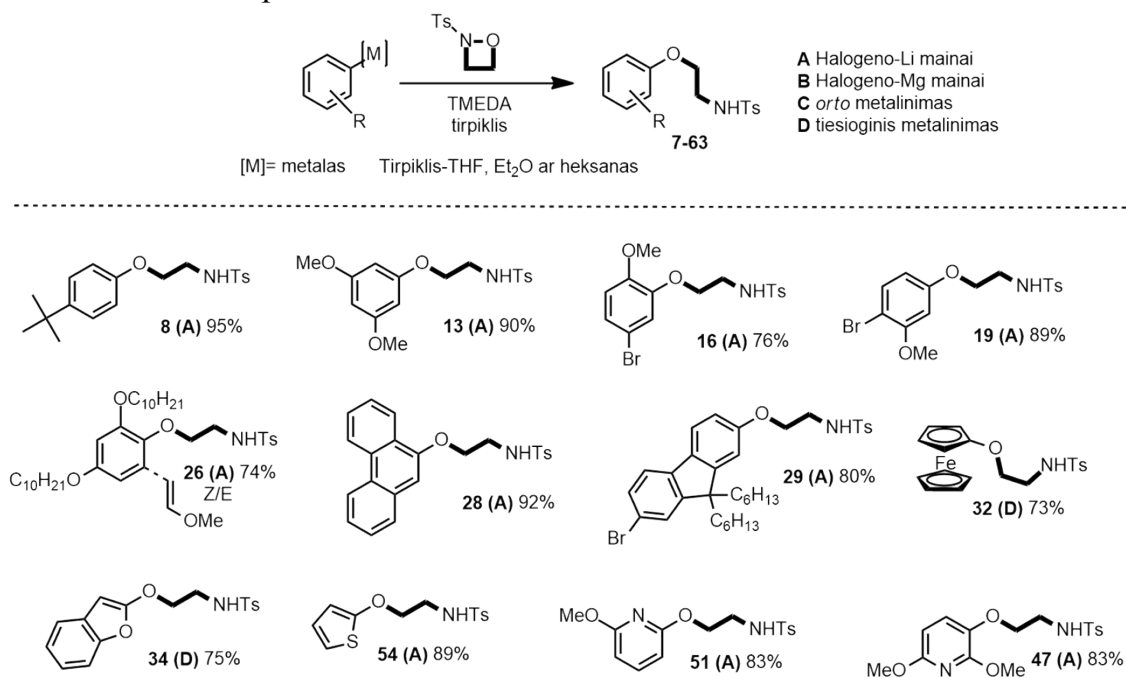
<sup>2</sup>Allen F., Kennard O., Watson D., Brammer L., Orpen A., Taylor R. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2.* **1987**, 0, S1.





5 pav. CH<sub>2</sub> protonų rezonansų cheminio poslinkio palyginimas acikliniame (**3a**) ir cikliniame (**1a**) junginiuose.

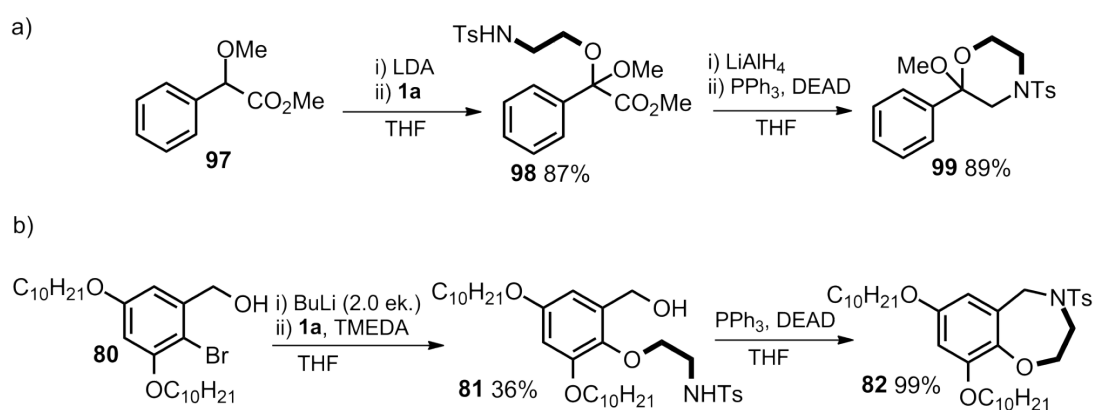
Sėkmingai optimizavus 1,2-oksazetidinų **1a-c** sintezę, toliau buvo atlikta eilė reakcijų su įvairiais metaloorganiniais junginiais, leidžiančių įvertinti šių keturnarių heterociklinių sistemų reakingumą reakcijose su nukleofilais. Buvo nustatyta, kad visi trys oksazetidiniai **1a-c** selektyviai reaguoja vykstant išimtinai *O*-atomo nukleofilinei atakai, susidarant atitinkamiems fenolio dariniams, turintiems dviejų anglies atomų grandinę su terminaliu azoto atomu (6 pav.). Šio tipo reakcijoms buvo pasirinktas junginys **1a**, nes tozilgrupė suderinama su dauguma įmanomų metaloorganinių junginių. Dauguma nukleofilinio ciklo atidarymo reakcijų vyko švelniomis sąlygomis (-78°C), naudojant *N,N,N',N'*-tetrametiletilendiamino (TMEDA) priedą metaloorganinių junginių nukleofiliškumui sustiprinti.



6 pav. 1,2-oksazetidinų nukleofilinė žiedo atidarymo reakcija.

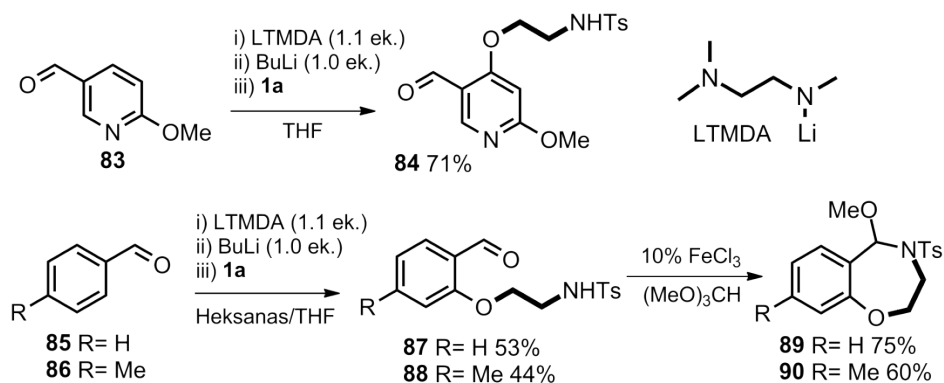
Reakcijos atliktos su daugiau nei 50 substratų, įskaitant piridino, tiofeno, benzfurano, feroceno ir kitus darinius. Pastebėta, kad naudojant labai silpnai nukleofilinius metaloorganinius junginius, pvz. pirimidino ar polihalogenintus ličio darinius, reakcijos išeigos buvo ženkliai mažesnės (<30%).

Norint praplėsti naujai atrastos ciklo atidarymo reakcijos sintetinį pritaikomumą, buvo atliktos atitinkamos reakcijos nukleofilais naudojant esterių enoliatų. Veikiant mandelinės rūgšties darinį **97**, gautas ciklo atidarymo produktas **98** keliais trivialiais kitimais gera išeiga paverstas į morfolino darinį **99** (7a pav.). Taip pat, atlikus ciklo atidarymo reakciją su metalintu benzilo alkoholiu **80**, tarpinis produktas Mitsunobu sąlygomis sudarė septynnarį 1,4-oksazepino darinį **82** kiekybine išeiga (7b pav.).



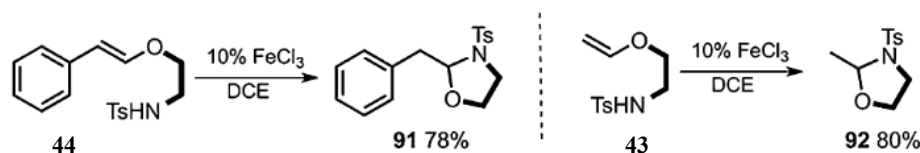
7 pav. Morfolino ir 1,4-oksazepino darinių sintezė.

Norint gauti 1,4-oksazepinus su pakaitu benzilinėje padėtyje, pradiniais junginiais pasirinkti aldehydai (8 pav.). Kadangi aldehido grupė nesuderinama su metaloorganiniais reagentais, šie junginiai buvo gauti dviejų stadijų pagalba. Iš pradžių atlikus *in-situ* aldehido grupės blokavimą ličio *N,N,N'*-trimetiletildiaminu, pastaroji paverčiama nukreipiančiąja grupe tolimesnei metalinimo reakcijai su butiličiu (BuLi). Atlikus ciklo atidarymo reakciją, tarpiniai junginiai **87-88** veikiami ortoformatu esant  $\text{FeCl}_3$  katalizatoriui, susidarant produktams **89-90** (8 pav.).



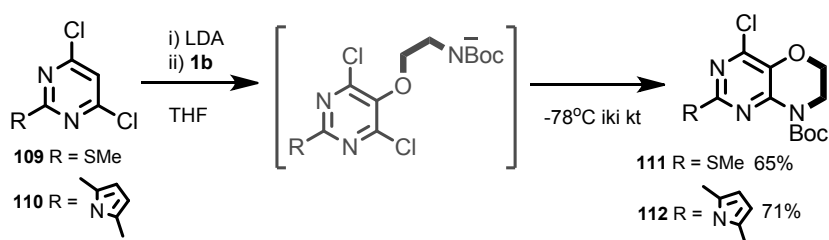
8 pav. 1,4-oksazepinų sintezė iš aldehydų.

Vinileterių dariniai **43-44**, gauti vykdant reakcijas tarp **1a** ir atitinkamų vinillicio reagentų, buvo panaudoti penkianarių oksazolinų **91-92** sintezėje. Vidujmolekulinė hidroamininimo reakcija buvo atlikta naudojant  $\text{FeCl}_3$  katalizę dichloretane (DCE) (9 pav.).



9 pav. Vidujmolekulinės  $\text{FeCl}_3$  katalizuojamos hidroamininimo reakcijos.

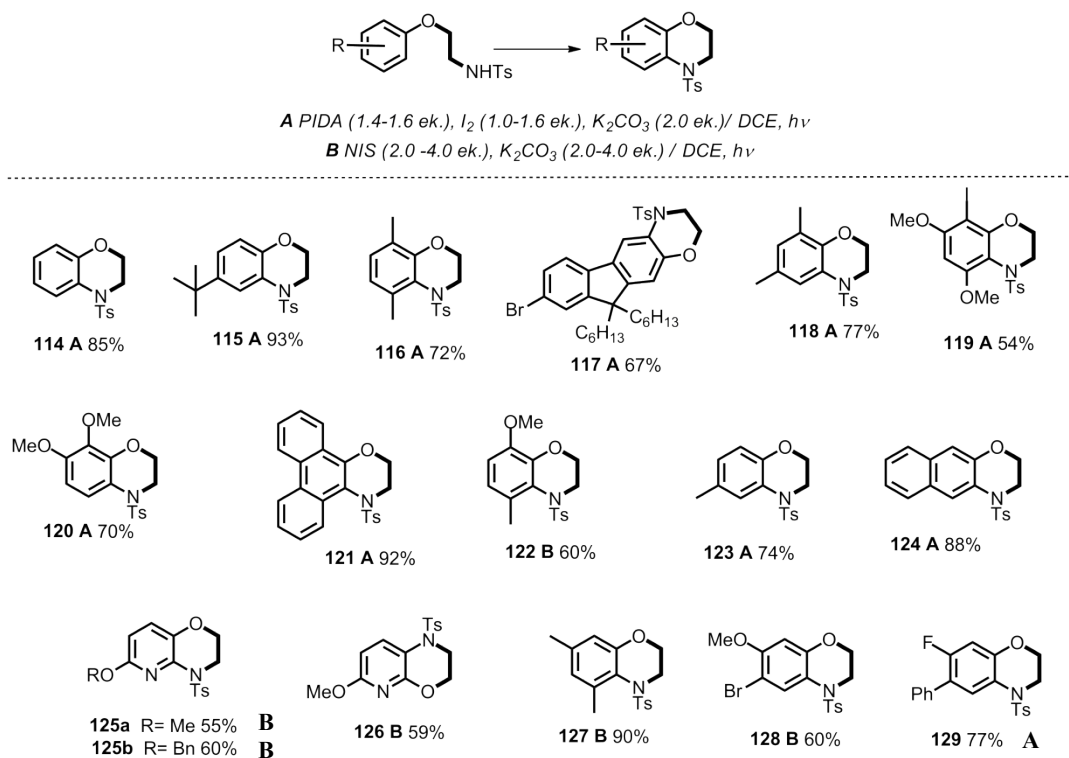
Kaip buvo minėta, *N*-tozil-1,2-oksazetidino **1a** ciklo atidarymo reakcijos su silpnais nukleofilais (pvz. kelis halogeno atomus turintis metaloorganinis junginys) nevyko, tačiau ištyrus oksazetidinus **1b,c**, nustatyta, kad jie yra ženkliai reaktivesni. Kondensuoti pirimidino-morfolino dariniai **111** ir **112** gauti geromis išeigomis vienu žingsniu, atlikus ciklo atidarymo ir vidujmolekulinės ciklizacijos reakcijas neišskiriant tarpinio junginio (10 pav.). Svarbu paminėti, kad reakcijų tarp **1b,c** ir erdviškai neekranuotų metaloorganinių junginių metu, laukti fenolio dariniai nebuvo gauti dėl nukleofilinės apsauginės grupės atakos.



10 pav. Kondensuotų pirimidino-morfolino darinių sintezė.

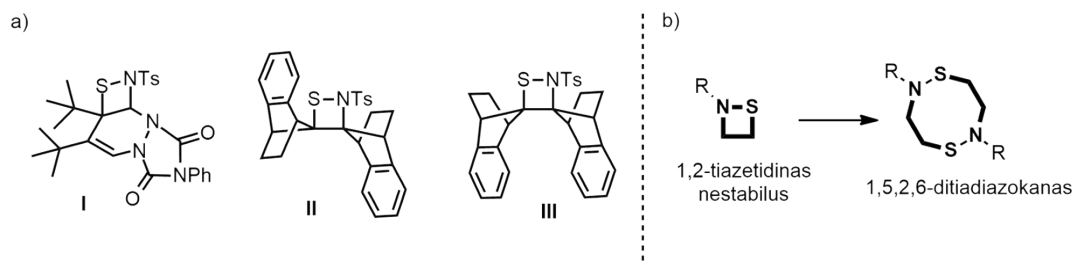
Galiausiai, ciklo atidarymo produktai buvo pritaikyti sintetinant benzmorfolino darinius, naudojant fotocheminę radikalines ciklizacijos reakciją. Veikiant gautus tozilaminus  $\text{I}_2$  ir feniljodonio diacetato (PIDA) mišiniu (Suarez sąlygos<sup>3</sup>), gauti *N*-jodamidai veikiant šviesai skyla į *N*-lokalizuotą radikalą, kuris toliau atakuojant aromatinį žiedą ir oksiduojantis sudaro galutinius produktus. Pritaikius šias sąlygas, geromis išeigomis gauta eilė benzmorfolino darinių (11 pav.). Pastebėta, kad reakcijos greičiui ir išeigai didelės reikšmės turi  $\text{K}_2\text{CO}_3$  priedas, matomai reikalingas kaip bazė surišti išsiskyrusį HI ir deprotonuoti tozilaminus. Taip pat, naudojant pradinis substratus, jautrius gana stipriam oksidatoriui PIDA, buvo surastos naujos reakcijos sąlygos, kurių metu reikiamas jodo elektrofilas generuojamas iš *N*-jodsukcinimido (NIS).

<sup>3</sup>Dorta R. L., Francisco C. G., Suarez E. J. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 1168.



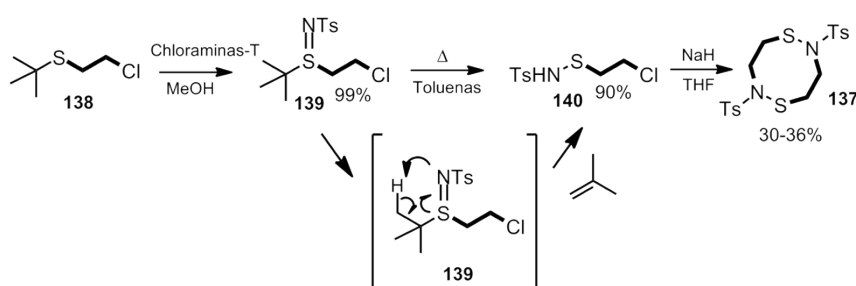
**11 pav.** Fotocheminė benzmorfolinų sintezė.

**1,5,2,6-ditiadiazokano darinių sintezė, elektrofilinės sieros pernašos reakcijos ir taikymas *N,S*-heterociklų sintezėje.** Antrasis disertacijos skyrius skirtas naujų heterociklinių sistemų, 1,5,2,6-ditiadiazokanų, dimerinių 1,2-oksazetidino analogo 1,2-tiazetidino darinių, sintezei ir tyrimams. Sėkmingai pritaikius 1,2-oksazetidinus įvairaus dydžio *N,O*-heterociklų sintezei, mums pasirodė tikslinga ištirti izostrukūrinio sieros analogo reakcijas su nukleofiliniais reagentais ir įvertinti *S-N* ryšio reakingumo ypatumus. Pasirodė, kad literatūroje yra žinomi vos trys, struktūriškai labai sudėtingi 1,2-tiazetidino dariniai, gaunami iš sunkiai prieinamų reagentų (Pav. 12a).<sup>4</sup> Sunkumai, susiję su 1,2-tiazetidino sinteze yra nulemti labai didelio šių junginių nestabilumo: nesant pakankamam erdviškai ekranuojančių pakaitų skaičiui, 1,2-tiazetidinas spontaniškai dimerizuoja į atitinkamus 1,5,2,6-ditiadiazokanus (Pav. 12b).



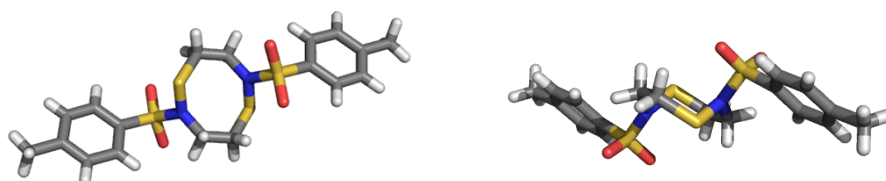
<sup>4</sup>Sugihara Y., Takeda K., Zhao J., Aoyama Y., Okuda H., Nakayama J. *Chem. Lett.* **2008**, 37, 1234.

Nežiūrint to, kad daugumos 1,2-tiazetidinų gauti neįmanoma, mes nusprendėme iširti sintetiniame kontekste lyg tol nenagrinėtus (dėl riboto prieinamumo) 1,5,2,6-ditiadiazokanus. Buvo tikimasi, kad *S-N* ryšys šiuose junginiuose bus pakankamai poliarizuotas ir pasižymės *S*-elektrofilinėmis savybėmis. Norint atlikti detalius tyrimus, buvo sukurtas naujas metodas įgalinantis gramų eilės kiekių sintezę iš paprastų pradinių medžiagų. *N*-tozil blokuotas 1,5,2,6-ditiadiazokanas **137** buvo gautas pradedant iš sulfido **138**, oksiduoiant jį į atitinkamą sulfinimidą **139**, kuris kaitinant toluene virsta į sulfenamidą **140**. Panašiai kaip 1,2-oksazetidinų atveju, ciklizacijos reakcija geriausiai vyko baze naudojant NaH. Susidaręs 1,2-tiazetidinas (įrodyta papildomomis kontrolinėmis reakcijomis) iš karto dimerizuoja į atitinkamą ditiadiazokaną **137**. Optimizuota sintezės schema leido gauti **137** be chromatografinio gryninimo (13 pav.).



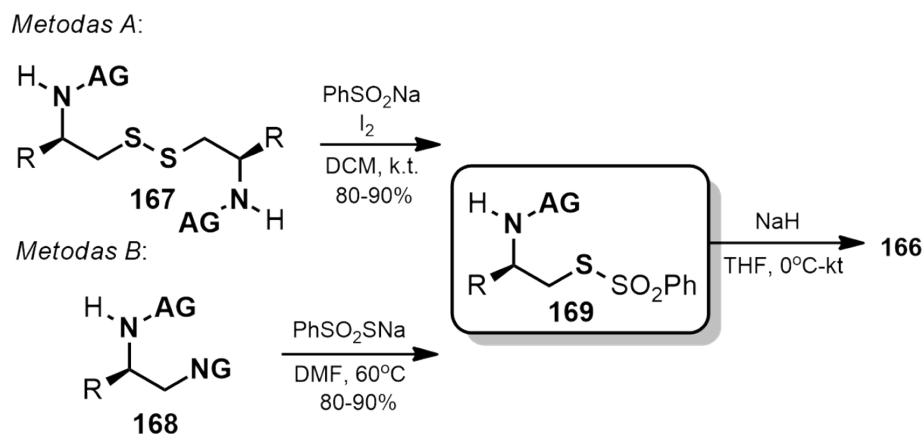
13 pav. *N*-tozil-1,5,2,6-ditiadiazokano sintezė.

Junginio **137** struktūra pirmą kartą buvo vienareikšmiškai įrodyta atlikus Rentgeno struktūrinę analizę (14 pav.).



14 pav. *N*-tozil-1,5,2,6-ditiadiazokano struktūra kietoje fazėje.

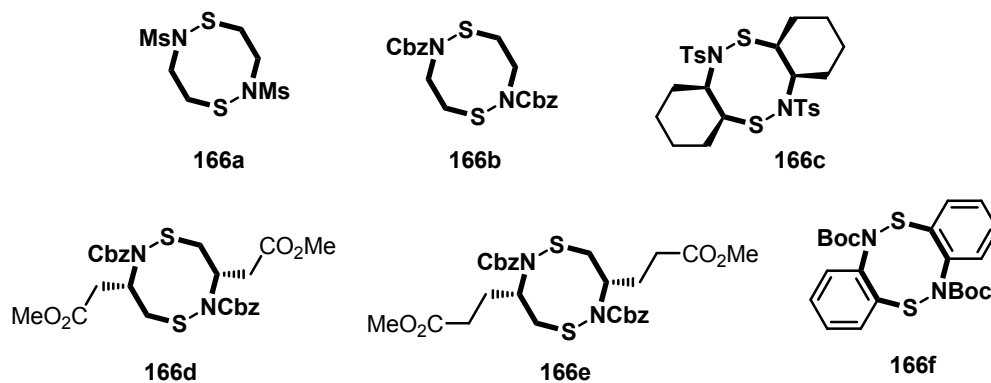
Nežiūrint to, kad mūsų surastas metodas leido nesunkiai gauti didelius junginio **137** kiekius, jo taikymas sudėtingesniems ditiadiazokanų dariniams, turintiems pakaitus anglies grandinėje ar kitokias nei tozil apsaugines grupes, nebuvo sėkmingas. Norint praplėsti tiriamų junginių spektrą, įskaitant enantiomeriškai grynus darinius, buvo sukurti du nauji ditiadiazokanų sintezės metodai, leidžiantys visas įmanomas struktūrines variacijas (metodai A ir B, 15 pav.).



15 pav. Bendra *N*-apsaugotų-*C*-pakeistų-1,5,2,6-ditiadiazokanų sintezės schema.

Metode B, *N*-blokuoti pradiniai junginiai **168**, lengvai prieinami enantiomeriškai gryni iš atitinkamų amino rūgščių, turintys nueinančią grupę  $\beta$ -pozicijoje yra paverčiami į tiosulfonatus **169** veikiant  $\text{PhSO}_2\text{SNa}$  ir toliau ciklinami NaH poveikyje. Metodas A leidžia gauti atitinkamus tiosulfonatus **169** iš disulfidų **167**, kas ypač aktualu atliekant sintezes, pradiniais junginiais naudojant cistamino ir cisteamino darinius. Abu metodai leidžia laisvai keisti *N*-apsaugines grupes.

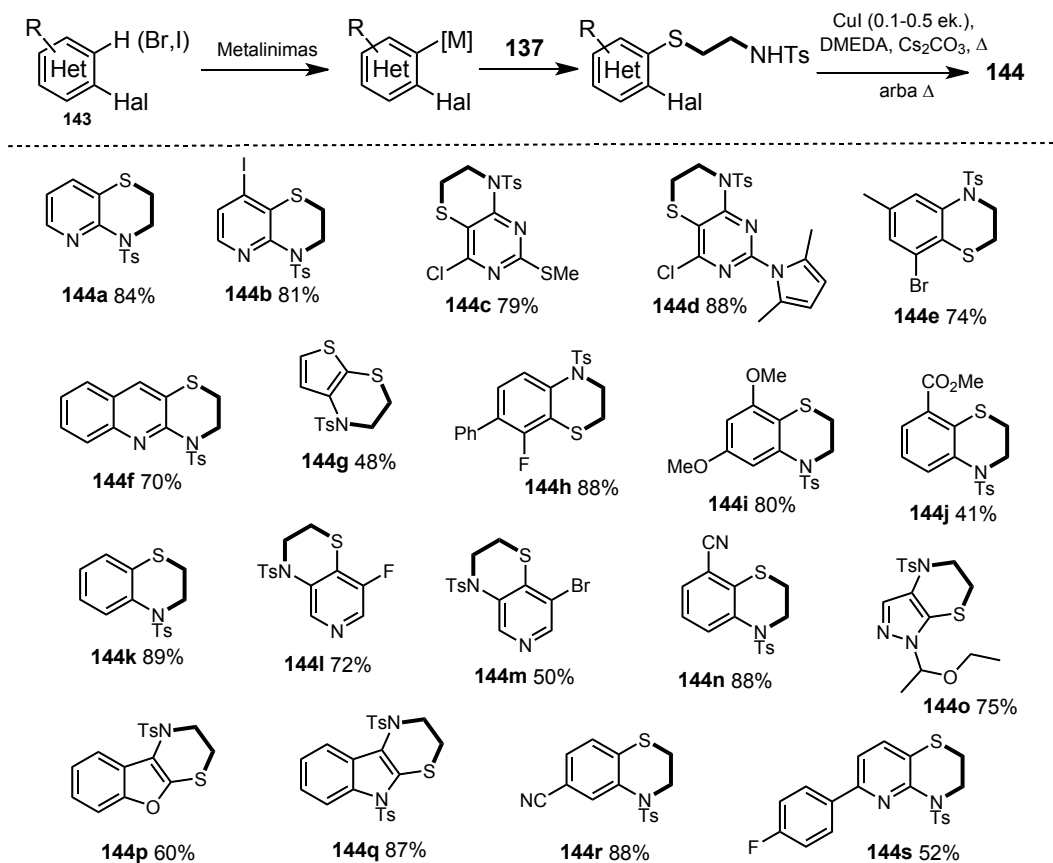
Šiais metodais buvo gauta eilė ditiadiazokanų, tarp jų turintys kondensuotas ciklines sistemas (**166c** ir **166f**), enantiomeriškai gryni su sintetiškai naudingomis šoninėmis esterinėmis grupėmis (**166d,e**) ar **137** analogai, turintys mezil ar Cbz *N*-apsaugines grupes. (16 pav.).



16 pav. Gautų naujų ditiadiazokanų struktūros.

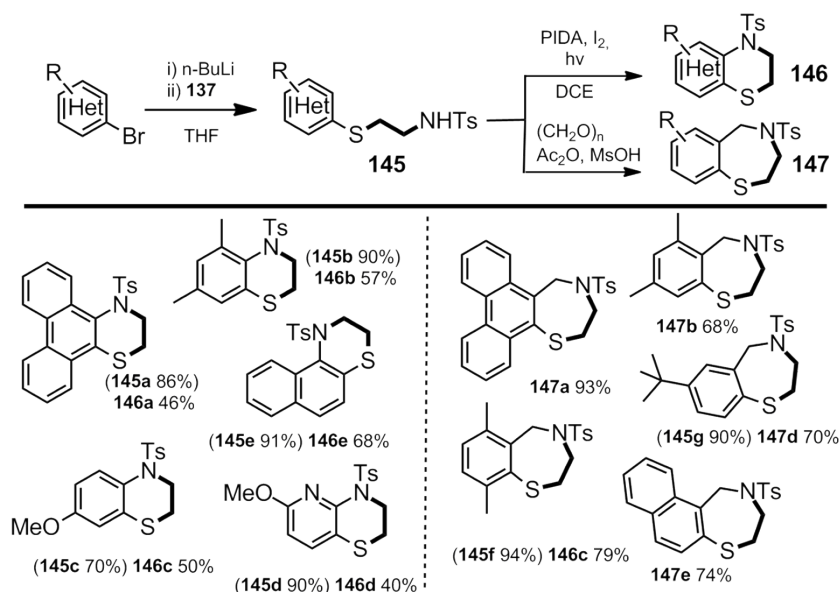
Atliekant tolimesnius reakingumo tyrimus, modeliniu junginiu buvo naudotas ditiadiazokanas **137**. Reakcijų su įvairiais organometaliniais nukleofilais metu, labai švelniomis sąlygomis didelėmis išėigomis susidarė atitinkami ciklo atidarymo produktai. Atliekant tolimesnius tyrimus su *ortho*-halogeno pakaitą turinčiais aromatiniais ličio ar magnio dariniais, šie junginiai nebuvo išskiriami iš reakcijos mišinio. Vietoj to, buvo atliekamos tolimesnės vario katalizuojamos ciklizacijos reakcijos, kurių metu susidarė benztiomorfolinai **144** (17 pav.). Reakcijos vyko geromis išėigomis su eile substratų,

įskaitant heteroaromatinius piridino (**144a,b**, **144l,m** ir **144s**), pirazolo (**144o**), indolo (**144q**), benzfurano (**144p**), pirimidino (**144c,d**), chinolino (**144f**) ir tiofeno (**144g**) junginius. Atliekant ciklizacijos reakciją su *o*-fluorpiridino fragmentą turinčiais ciklo atidarymo produktais, vario katalizė nėra būtina.



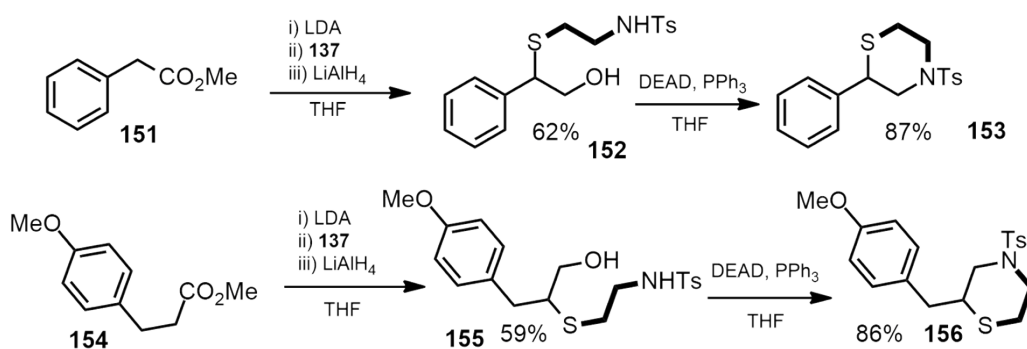
17 pav. Benziomorfolinų sintezė.

Norint atlikti benziomorfolinų sintezę iš paprastesnių substratų, neturinčių halogeno atomo *orto*-padėtyje, kaip ir 1,2-oksazetidino atveju, buvo atliktos radikalinės fotociklizacijos reakcijos naudojant *Suarez* sąlygas. Nors egzistuoja nemažai pavyzdžių vidujmolekulinio C-N ryšio formavimo reakcijų atliekamų naudojantis šiuo metodu, analogiškų reakcijų, esant substrate oksidacijai jautrių sieros atomų, nėra aprašyta. Buvo parodyta, kad šiuo atveju oksidacinės sąlygos yra toleruojamos, geromis išiegomis susidarant atitinkamiems benziomorfolinams **146** (18 pav.). Panaudojus tuos pačius tarpinius ciklo atidarymo produktus *Pictet-Spengler* reakcijose su formaldehidu, gauti 1,4-benziazepinų dariniai **147** (18 pav.).



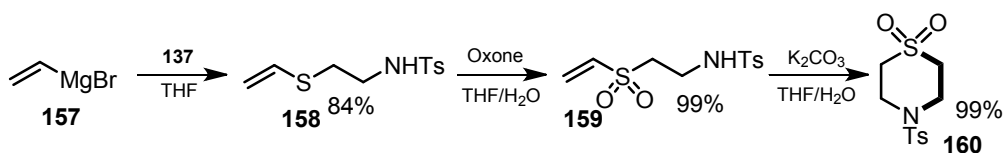
18 pav. Benztiomorfolinų ir 1,4-benzthiazepinų sintezė.

Nukleofilinei ciklo atidarymo reakcijai panaudojus esterių enoliatus, gauti tarpiniai junginiai dviejų stadijų seka (redukcija ir *Mitsunobu* reakcija) buvo paversti į tiomorfolinus **153** ir **156** (19 pav.).



19 pav. Tiomorfolinų sintezė pasitelkiant *Mitsunobu* reakciją.

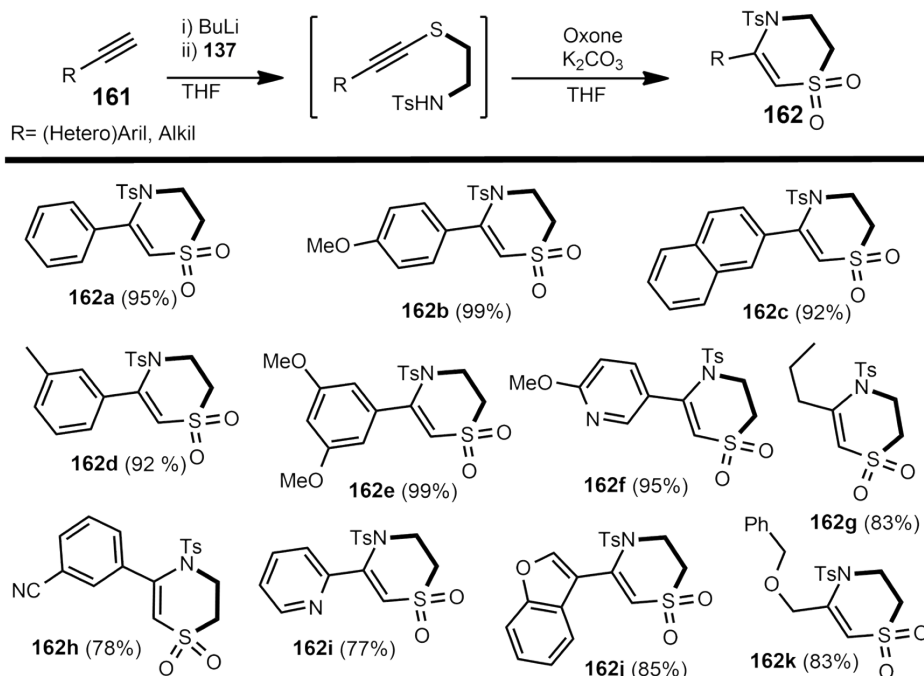
Viniltioeteriai buvo taip pat nesunkiai gauti, vykdant reakciją tarp ditiadiazokano **137** ir vinilmagnio bromido. Tolimesnė produkto oksidacija tame pačiame reakcijos mišinyje leido suformuoti tarpinį *Michael* akceptorių **159**, kuris vidujmolekulinės ciklizacijos metu virto į tiomorfolino 1,1 dioksidą **160** (20 pav.).



20 pav. Tiomorfolino 1,1-dioksido sintezė.

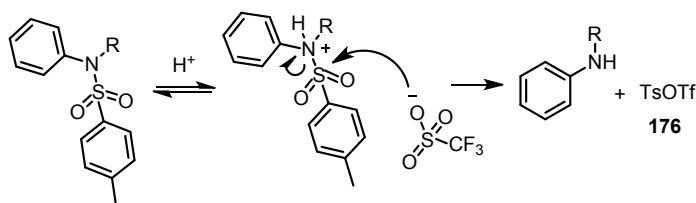


Remiantis šiais rezultatais, ciklo atidarymo-oksidacijos-ciklizacijos reakcijos buvo apjungtos į vieną procedūrą, pradiniais junginiais naudojant alkinus. Keturių stadijų procese, neišskiriant tarpinių produktų, buvo gauti tiomorfolino 1,1-dioksidai **162a-k** puikiomis išeigomis (21 pav.).

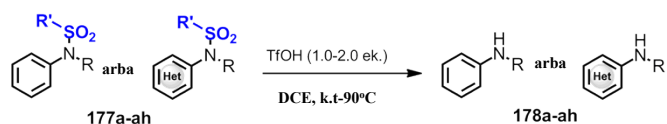


21 pav. Tiomorfolino 1,1-dioksidų sintezė.

**Sulfonamidų deblokavimas rūgštinėmis sąlygomis: selektyvumo tyrimas, sulfonilgrupės migracija ir sintetiniai taikymai.** Prieš tai atliktų tyrimų metu didžioji dalis gautų heterociklinių sistemų turėjo tozil apsaugine grupe blokuotus azoto atomus. Šios grupės pašalinimas paprastai reikalauja labai griežtų reakcijos sąlygų. Trečioje disertacijos dalyje mes aprašėme naują chemoselektyvų sulfonamidų deblokavimo metodą rūgštinėmis sąlygomis, naudojant beveik stochiometrinius trifluormetansulfoninės (triflatinės) rūgšties kiekius. Šis metodas remiasi pirminiu postulatu, kad naudojant labai stiprią (super) rūgštį, sulfonamidinės grupės azoto atomas yra protonizuojamas ir tokiu būdu įgalina nukleofilinę  $-SO_2$ -grupės ataką, netgi tokio silpno nukleofilo, kaip triflato anijonas (22 pav.).



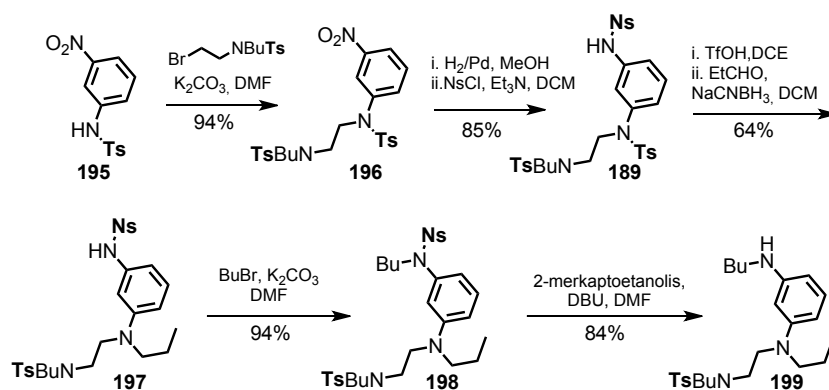
22 pav. Sulfonamidų deblokavimo, veikiant trifluormetansulfonine rūgštimi, mechanizmas.



Nr	substratas	laikas (h)	produktas	įšeiga	Nr	substratas	laikas (h)	produktas	įšeiga
1		18		75%	18		70		68%
2		69		90%	19		29		70%
3		25		81%	20		5		99%
4		4		83%	21		23		99%
5		4		91%	22		24		87%
6		3.5		96%	23		70		71%
7		4		93%	24		20		90%
8		3		81%	25		50		94%
9		5		99%	26		72		90%
10		5.5		99%	27		72		71%
11		66		92%	28		28		96%
12		5		96%	29		20		99%
13		68		91% 87% (gramų-skalė)	30		80		53%
14		70		79%	31		72		55%
15		44		68%	32		52		98%
16		53		70%	33		50		75%
17		5		90%	34		23		60%

Pav. 23. Sulfonamidų deblokavimo reakcijos taikymas.

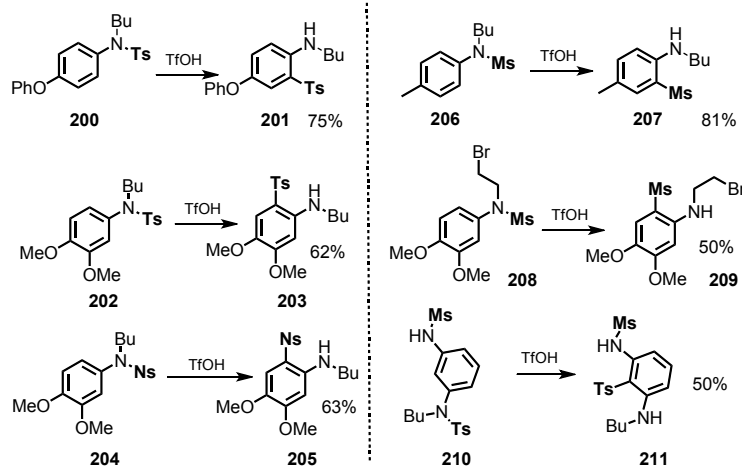
Ši deblokavimo reakcija gali būti atliekama ir nesant reakcijos mišinyje vandens, susidarant atitinkamam mišriam anhidridui **176**. Dėl silpno triflato jono nukleofiliškumo, aprašytas metodas yra chemoselektyvus anilinių sulfonamidų, turinčių santykinai silpną *S-N* ryšį, skaidymui, tuo tarpu alifatinių aminių sulfonamidai išlieka nepakitę. Šis metodas buvo pritaikytas didelei eilei substratų (23 pav.), o rūgštinės reakcijos sąlygos buvo suderinamos su esterio, nitrilo, amido, imido, ketoninėmis ar net aldehidinėmis grupėmis.



24 pav. Chemoselektyvus sulfonamidų deblokavimo taikymas triaminų sintezėje.

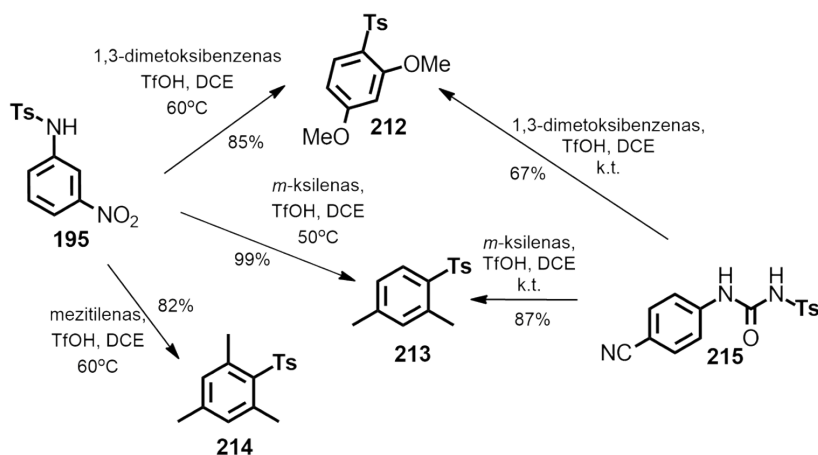
Aprašyto naujo sulfonamidų deblokavimo metodo sintetinis taikymas buvo parodytas atlikus triamino **199** sintezę (24 pav.). Selektivus tozilgrupės deblokavimas tarpiniame junginyje **189**, turinčiame tris sulfonamidines grupes, leido atlikti regioselektyvią alkilavimo reakciją redukciniu amininimo metodu.

Deblokavimo reakcijos vyko aromatiniam žiede esant neutralioms ar elektronų akceptorinėms grupėms, tuo tarpu elektronų turtingų substratų atveju buvo gauti sulfonilgrupės migracijos produktai (25 pav.). Parodyta, kad ši *Fries* persigrupavimo reakcija vyksta netgi su metansulfoninės rūgšties amidais (mezil (Ms)), priešingai literatūros duomenims apie šios grupės inertškumą tokio tipo reakcijose.



25 pav. Sulfonilgrupės migracija.

Remiantis pasiūlytu reakcijos mechanizmu, deblokavimo reakcijos metu susidaro mišrus anhidridas **176**, kuris pats yra stiprus sulfonilinis agentas. Panaudojant *Fries* persigrupavimo reakcijoje nedalyvaujantį substratą **195**, turintį elektronų akceptorinę nitro grupę, buvo generuojamas anhidridas **176**, kuris toliau buvo pritaikytas tarpmolekulinei elektronų turtingų substratų sulfonilinimo reakcijai (26 pav.). Parodyta, kad **176** gali būti generuojamas ir kambario temperatūros sąlygomis, naudojant aktyvesnį, *N*-tozil karbamato **215**, prekursorių.



26 pav. Tarpmolekulinė sulfonilgrupės migracija.

Naujai surastos sulfonamidų deblokavimo sąlygos taip pat buvo pritaikytos ir tandeminėse [2+2+2] ciklotrimerizacijos-deblokavimo bei deblokavimo-kondensacijos reakcijose, gauti svarbiems pirimidino ir imidazolino dariniais.

## IŠVADOS

1. Sukurtas metodas dideliais kiekiais gauti naujus *N*-Boc-, *N*-Cbz- ir *N*-Ts-1,2-oksazetidinus. Pirmąkart apibūdinta *N*-Ts-1,2-oksazetidino struktūra kietoje fazėje.
2. 1,2-oksazetidino dariniai lengvai dalyvauja ciklo atidarymo reakcijose veikiant nukleofilais. Susidarę ciklo atidarymo produktai turintys dviejų anglies atomų pakaitą su terminaliniu azoto atomu yra vertingi junginiai sintetinant penkianarius, šešianarius, septynnarius ir aštuonnarius *N,O*-heterociklus.
3. 1,2-tiazetidiniai yra labai nestabilūs dariniai, kurie sintezės metu spontaniškai dimerizuoja į atitinkamus 1,5,2,6-ditiadiazokanus. Aprašytas pirmas metodas *N*-Ts-1,5,2,6-ditiadiazokanui gauti gera išeiga.
4. *N*-Ts-1,5,2,6-ditiadiazokanas yra elektrofilinės sieros pernašos reagentas reakcijose su nukleofilais.
5. *N*-Ts-1,5,2,6-ditiadiazokanas yra tinkamas prekursorius gauti šešianarius, septynnarius ir aštuonnarius *N,S*-heterociklus.
6. Sukurti du nauji metodai gauti *C*-pakeistus *N*-blokuotus 1,5,2,6-ditiadiazokano darinius.
7. Pasiūlytas ir detalai ištirtas naujas sulfonamidų deblokavimo metodas rūgštinėmis sąlygomis.
8. Sulfonamidų deblokavimas rūgštinėse sąlygose gali būti pritaikomas kartu vykdyti sulfonilgrupės migravimo ir [2+2+2] ciklotrimerizacijos reakcijoms.

## PUBLIKACIJOS DISERTACIJOS TEMA

1. T. Javorskis, E. Orentas "Chemoselective Deprotection of Sulfonamides Under Acidic Conditions: Scope, Sulfonyl Group Migration, and Synthetic Applications" *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 13423-13439.
2. T. Javorskis, G. Bagdžiūnas, E. Orentas "N-Tosyl-1,5,2,6-dithiadiazocane: a waste-free electrophilic sulfur reagent for the efficient synthesis of medium-ring S,N-heterocycles" *Chem. Commun.* **2016**, 52, 4325-4328.
3. T. Javorskis, S. Sriubaitė, G. Bagdžiūnas, E. Orentas "N-Protected 1,2-Oxazetidines as a Source of Electrophilic Oxygen: Straightforward Access to Benzomorpholines and Related Heterocycles by Using a Reactive Tether" *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 9157-9164.

## Konferencijų medžiaga

1. Tomas Javorskis, Edvinas Orentas "Tosyl-protected 1,2-oxazetidines as the source of electrophilic oxygen" *Organic Chemistry Winter Meeting OKV 29*, Skeikampen, Norway, January 9-12, 2014.
2. Tomas Javorskis, Edvinas Orentas "Synthetic applications of 1,2-oxazetidine" *Balticum Organicum Syntheticum*, Vilnius, Lithuania, July 6-9, 2014.
3. Tomas Javorskis, Edvinas Orentas "Reactivity of tosyl-protected 1,2-oxazetidine towards organometallics" *Chemistry and Chemical Technology*, Kaunas, Lithuania, April 25, 2014.
4. Tomas Javorskis, Edvinas Orentas "Reactivity of tosyl-1,2-oxazetidine towards organometallic reagents" *French American Chemical Society Meeting FACS XV*, Avignon, France, June 1-5, 2014.
5. Tomas Javorskis, Edvinas Orentas "Synthesis of S,N-heterocycles using electrophilic sulfur reagent — 2,6-ditosyl-1,5,2,6-dithiadiazocane" *Balticum Organicum Syntheticum*, Riga, Latvia, July 3-6, 2016.
6. Tomas Javorskis, Edvinas Orentas "Chemoselective Deprotection of Sulfonamides" *French American Chemical Society Meeting FACS XVII*, Orleans, France, June 3-7, 2018.

## SUMMARY

### APPLICATION OF 1,2-OXAZETIDINES AND 1,5,2,6-DITHIADIAZOCANES IN THE SYNTHESIS OF VARIOUS *N,O* — AND *N,S* — HETEROCYCLES

In this work, new 1,2-oxazetidines, having Ts-, Boc- and Cbz-protecting groups have been synthesized. For the first time, structural features of *N*-tosyl-1,2-oxazetidine in solid phase were examined in detail by single crystal X-ray analysis. A hitherto unknown ring-opening reactivity of 1,2-oxazetidine towards nucleophiles has been investigated. When reacted with organometallic compounds, this reagent provides electrophilic oxygen with a nitrogen-terminated two-carbon-atom tether. The synthetic versatility of the products obtained was demonstrated in various transformations, leading to efficient synthesis of six-, seven-, and eight-membered heterocyclic systems of pharmaceutical importance.

We disclosed the preparation and synthetic applications of a new self-protected dimeric sulfenamide reagent, *N*-tosyl-1,5,2,6-dithiadiazocane, for the efficient and concise synthesis of medium-ring *S,N*-heterocycles from simple starting materials. High reactivity towards various nucleophiles, very clean reaction profile and the waste-free nature of this reagent enable the realization of one-pot synthetic procedures to access (benzo)thiomorpholines and 2,3-dihydro-1,4-thiazine derivatives in high yield.

Chemoselective acidic hydrolysis of sulfonamides with trifluoromethanesulfonic acid has been evaluated as a deprotection method and further extended to more complex synthetic applications. In contrast to conventional troublesome sulfonamide hydrolysis, a near-stoichiometric amount of acid was found to be sufficient to bring about efficient deprotection of various neutral or electron-deficient *N*-arylsulfonamides, whereas electron-rich substrates provided sulfonyl group migration products. The deprotection method developed is fully selective for *N*-arylsulfonamides, and the possibility to discriminate among various different sulfonamides is demonstrated.

## GYVENIMO APRAŠYMAS

*Gimimo data, vieta:* 1988 07 21, Vilnius

*El. paštas:* tomas.javorskis@chgf.vu.lt

### **Išsilavinimas**

*2013-2017* Fizinių mokslų srities, chemijos mokslo krypties doktorantūros studijos, Vilniaus universitetas;

*2011-2013* Chemijos magistro laipsnis, Vilniaus universitetas;

*2007-2011* Chemijos bakalauro kvalifikacinis laipsnis, Vilniaus universitetas;

*1995-2007* Vidurinis išsilavinimas, Vilniaus Senvagės vidurinė mokykla;

### **Darbo patirtis:**

*2010 10 01 – 2011 02 02* Laborantas, Biochemijos institutas, Vilniaus universitetas.

*2011 04 07 – 2013 06 30* Vyresnysis laborantas, Biochemijos institutas, Vilniaus universitetas.

*2013 07 01 – 2015 06 30* Jaunesnysis mokslo darbuotojas (Projektas VP1-3.1-ŠMM-07-K-03-007).

*2014 01 02 – 2014 07 30* Jaunesnysis mokslo darbuotojas (Projektas VP1-3.1-ŠMM-08-K-01-014).

*2017 09 01 iki dabar* Jaunesnysis mokslo darbuotojas (Projektas S-MIP-17-46).

*2018 01 08 iki dabar* Jaunesnysis mokslo darbuotojas (Projektas LMT-L-712-01-0084).