



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Oksetano žiedą turinčių aminorūgščių darinių sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Monika Stančiauskaitė

Projekto autorė

dr. Sonata Krikštolaitytė

Vadovė

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Oksetano žiedą turinčių aminorūgščių darinių sintezė ir tyrimas

Baigiamasis magistro projektas

Medicininė chemija (6281CX001)

Monika Stančiauskaitė

Projekto autorė

dr. Sonata Krikštolaitytė

Vadovė

dr. Neringa Kleizienė

Recenzentė

Kaunas, 2019



Kauno technologijos universitetas

Cheminės technologijos fakultetas

Lietuvos sveikatos mokslų universitetas

Farmacijos fakultetas

Monika Stančiauskaitė

Oksetano žiedą turinčių aminorūgščių darinių sintezė ir tyrimas

Akademinio sąžiningumo deklaracija

Patvirtinu, kad mano, Monikos Stančiauskaitės, baigiamasis projektas tema „Oksetano žiedą turinčių aminorūgščių darinių sintezė ir tyrimas“ yra parašytas visiškai savarankiškai ir visi pateikti duomenys ar tyrimų rezultatai yra teisingi ir gauti sąžiningai. Šiame darbe nei viena dalis nėra plagijuota nuo jokių spausdintinių ar internetinių šaltinių, visos kitų šaltinių tiesioginės ir netiesioginės citatos nurodytos literatūros nuorodose. Įstatymų nenumatytų piniginių sumų už šį darbą niekam nesu mokėjęs.

Aš suprantu, kad išaiškėjus nesąžiningumo faktui, man bus taikomos nuobaudos, remiantis Kauno technologijos universitete galiojančia tvarka.

(vardą ir pavardę įrašyti ranka)

(parašas)

Stančiauskaitė, Monika. Oksetano žiedą turinčių aminorūgščių darinių sintezė ir tyrimas. Baigiamasis magistro projektas / vadovė dr. Sonata Krikštolaitytė; Kauno technologijos universitetas, Cheminės technologijos fakultetas; Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Farmacijos fakultetas.

Studijų kryptis ir sritis (studijų krypčių grupė): chemija, fiziniai mokslai.

Reikšminiai žodžiai: oksetanas, 3-oksetanonas, aminorūgštis, pirolidinas, piperidinas, piperazinas, azetidinas, enantiomeras.

Kaunas, 2019. 50 p.

Santrauka

Oksetano žiedą turintys dariniai pradėti plačiai nagrinėti medicininėje chemijoje dėl struktūros ypatumų, kurie pagerina farmacinių junginių farmakokinetines savybes. Molekulės turinčios oksetano fragmentą paprastai pasižymi geresniu hidrofiliskumu, mažesniu lipofiliškumu ir geresniu metaboliniu stabilumu. Oksetanas molekulėje dažnai veikia kaip konformacinė spyna, kuri sutvirtina molekulę arba kaip vandenilio jungtis. Baigiamojo magistro darbo metu siekta sintetinti heterciklinius aminorūgščių darinius, turinčius oksetano fragmentą iš komerciškai prieinamo 3-oksetanono. Sintezės metu gautų junginių struktūros įrodytos remiantis BMR spektrine analize, HRMS spektrine analize, IR spektroskopija. Vykdamas sintezę buvo gauti *S* ir *R* enantiomeriniai junginiai, kurių enantiomerinis grynumas įvertintas remiantis Cellulose-SB kolonėle ir Amylose-SA chiraline kolonėle. Susintetinti junginiai paruošti tolimesniems priešvėžinio aktyvumo tyrimams, augimo reguliatorių tyrimų laboratorijoje, Palacky universitete, Olomouce, Čekijoje.

Stančiauskaitė, Monika. Synthesis and Investigation of Oxetane Ring Containing Amino Acids Derivatives. Master's Final Degree Project / supervisor dr. Sonata Krikštolaitytė; Faculty of Chemical Technology, Kaunas University of Technology; Faculty of Pharmacy, Lithuanian University of Health Sciences.

Study field and area (study field group): Chemistry, Physical Sciences.

Keywords: oxetane, 3-oxetanone, amino acid, pyrrolidine, piperidine, piperazine, azetidine, enantiomer.

Kaunas, 2019. 50 pages.

Summary

Oxetan rings having compounds were began to widely research at the medical chemistry field because of its structure peculiarities that improve pharmacokinetic features of pharmaceutical formations. Molecules that have oxetan fragment are usually characterized by better hydrophilicity, lower lipophilicity and better metabolic stability. Oxetan that is in the molecule often functions as a conformational lock that strengthens the molecule or operates as a hydrogen bond. When preparing final Master's degree thesis it was aimed to synthesize compounds of heterocyclic amino acids that have oxetan fragment from commercially accessible 3-oxetanone. Structures of compounds that were obtained during the synthesis were proved with reference to NMR spectral analysis, HRMS spectral analysis and IR spectroscopy. Implementing this synthesis it resulted in *S* and *R* enantiomeric compounds which enantiomeric purity was measured based on Cellulose-SB and Amylose-SA chiral chromatography column. Synthesised formations were prepared for further research of cancer activity at growth regulators laboratory, at university of Palacky, Olomouc, Czech Republic.

Turinys

Santrumpų ir terminų sąrašas	8
Įvadas.....	9
1. Literatūros apžvalga	10
1.1 Oksetanas natūralioje aplinkoje.....	10
1.2 Struktūra	11
1.3 Oksetano įtaka pKa.....	11
1.4 Oksetano cheminis stabilumas.....	11
1.5 Oksetanai kaip pakaitinės grupės	12
1.6 Oksetano darinių sintezė.....	14
2. Medžiagos ir tyrimų metodai.....	21
2.1 Analizės atlikimo metodai	21
2.2 Sintezėje naudoti junginiai	21
2.3 Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato sintezė.....	23
2.4 Metil-2-(tetrahydro-4 <i>H</i> -piran-4-ilideno)acetato sintezė.....	23
2.5 Heterociklinio amino prijungimas prie dvigubo ryšio.....	24
2.5.1 Metil-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)azetid-1-il)oksetan-3-il)acetatas	24
2.5.2 Metil-2-(4-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)azetid-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetatas ...	25
2.5.3 Metil-(<i>S</i>)-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas	25
2.5.4 Metil-(<i>S</i>)-2-(4-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetatas.....	26
2.5.5 Metil-(<i>R</i>)-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil) amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il) acetatas.....	26
2.5.6 Metil-(<i>R</i>)-2-(4-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetatas.....	27
2.5.7 Metil-(<i>S</i>)-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil) amino) piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas	27
2.5.8 Metil-(<i>R</i>)-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas	28
2.5.9 Metil-2-(3-(4-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas	28
2.5.10 Metil-2-(3-(4-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas	29
2.5.11 <i>Tret</i> -butil-(<i>S</i>)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilatas ir <i>Tret</i> -butil-(<i>R</i>)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilatas	30
3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas	31
3.1 Pradinio junginio sintezė	31
3.2 Heterociklinių aminų prijungimas prie 2-(oksetan-3-iliden) acetato	32
3.2.1 Metil-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)azetid-1-il)oksetan-3-il)acetatas	33
3.2.1.1 Metil-2-(4-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)azetid-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetatas	35
3.2.2 Metil-(<i>S</i>)-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas ir Metil-(<i>R</i>)-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas.....	36
3.2.2.1 Metil-(<i>R</i>)-2-(4-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetatas ir metil-(<i>S</i>)-2-(4-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)tetrahydro-2 <i>H</i> -piran-4-il)acetatas	39
3.2.3 Metil-(<i>S</i>)-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas ir Metil-(<i>R</i>)-2-(3-(3-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas	40
3.2.4 Metil-2-(3-(4-((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas	42

3.2.5 Metil-2-(3-(4-(((<i>tret</i> -butoksikarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas.....	44
3.2.6 <i>Tret</i> -butil-(<i>S</i>)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilatas ir <i>tret</i> -butil-(<i>R</i>)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilatas	45
3.3 Oksetano žiedą turinčių heterociklinių amino darinių biologinio aktyvumo tyrimas	46
Išvados	47
Literatūros sąrašas	48

Santrumpų ir terminų sąrašas

^{13}C BMR - ^{13}C anglies izotopo branduolių magnetinis rezonansas

^1H BMR - protoninis branduolių magnetinis rezonansas

BMR - branduolių magnetinis rezonansas

Boc - apsauginė *tert*-butoksilkarbonil grupė

CDCl_3 - deuteriuotas chloroformas

Cm - centimetrai

d - dubletas

DBU - 1,8-Diazabiciklo(5.4.0)undec-7-eno bazė

DIBAL - Diizobutilaliuminio hidridas

HRMS - aukštos rezoliucijos masių spektroskopija

IR - infraraudonoji spektroskopija, infraraudonieji spinduliai

m - multipletas

Me - metil- grupė

MHz - megahercas

min - minutė

mln. d. - milijoninė dalis

mmol - milimolis

Ph - fenil- grupė

pKa –tirpalo rūgšties disociacijos konstanta

q- kvadrupletas

qd - kvadrupleto dubletas

qt - kvadrupleto tripletas

s - singletas

t- tripletas

td -tripleto dubletas

THF - tetrahidrofuranas

UV - ultravioletiniai spinduliai

Įvadas

Dėl siekiamybės tobulinti farmacinius produktus daug dėmesio skiriama ne tik naujoms molekulėms, tačiau ir atskiroms funkcinėms grupėms, kurios gali prisidėti prie pagrindinio junginio farmakokinetinių savybių gerinimo. Vaistų tyrimuose yra įprasta blokuoti tam tikras biologiškai aktyvių molekulių paveiktas metabolizmo vietas, į jas įvedant dimetilo vienetą [15]. Bet esant mažai molekulei vandenilio atomus pakeitus metilo grupėmis pakinta medžiagos lipofiliškumas, o tai gali neigiamai paveikti medžiagos farmakokinetines savybes. Svarbu suprojekuoti molekulinę struktūrą, kuri būtų stabili, maža, mažiau lipofilinė ir mažiau jautri medžiagų apykaitai. Kaip alternatyva yra oksetano žiedą turintys fragmentai, kurie pradėti nagrinėti dėl savo savybių, kurios gali pagerinti medžiagų fizikines ir chemines savybes. Šios molekulės taip pat vertingos vaistų atpažinime. Šio darbo metu siekiama sintetinti aminorūgščių darinius turinčius oksetano fragmentą, kuris kaip pakaitinė grupė pastaraisiais metais itin plačiai nagrinėjamas medicininėje chemijoje [20].

Darbo tikslas – susintetinti oksetano žiedą turinčių aminorūgščių darinius, nustatyti gautų junginių struktūrą BMR, IR, MS, HRMS spektroskopiniais metodais. Nustatyti gautų junginių enantiomerinį grynumą. Paruošti junginius tolimesniems priešvėžinio aktyvumo tyrimams, augimo reguliatorių tyrimų laboratorijoje, Palacky universitete, Olomouce, Čekijoje.

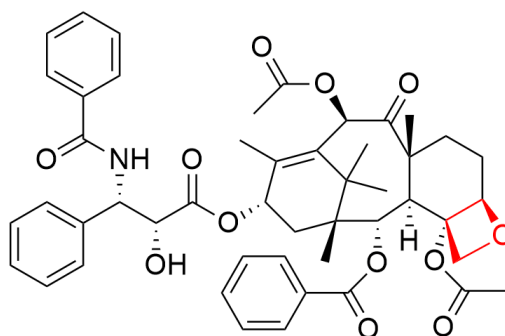
Darbo uždaviniai:

- Naudojant komerciškai prieinamą 3-oksetanoną susintetinti metil-2-(oksetan-3-iliden)acetatą.
- Iš metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato, naudojant pasirinktus heterociklinius aminus, sintetinti heterociklinių aminorūgščių darinius, turinčius oksetano žiedą.
- Parinkti optimalius gautų junginių gryninimo metodus.
- Įrodyti gautų junginių struktūrą BMR, IR, MS, HRMS spektroskopiniais metodais.
- Nustatyti gautų junginių enantiometinį grynumą, bei specifinį poliarizacijos plokštumos sukimą.
- Paruošti junginius tolimesniems priešvėžinio aktyvumo tyrimams.

1. Literatūros apžvalga

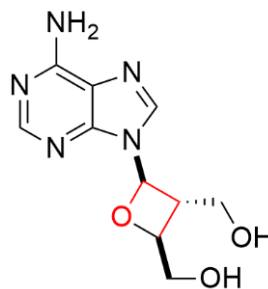
1.1 Oksetanas natūralioje aplinkoje

Oksetano žiedas aptinkamas nedaugelyje gamtinių struktūrų, tačiau junginiai turintys šį fragmentą pasižymi svarbiu biologiniu aktyvumu, kuris dažnai priklauso nuo žiedo. Vienas labiausiai žinomų pavyzdžių yra paklitakselis arba „Taxol“ (žr. 1.1.1 schema), pirmą kartą izoliuotas 1971 m. iš vakarų kukmedžio kamieno žievės (*Taxus brevifolia*) ir yra naudojamas vėžio chemoterapijoje [20]. Taksolis veikia prisijungdamas prie ląstelės mikrotubulų ir stabilizuoja jas dalijimosi metu. Yra nustatyta, kad oksetanas veikia kaip konformacinė spyna, surakinanti struktūrą, arba, kaip alternatyva, vandenilio jungčiai [37].



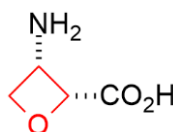
1.1.1 schema. Taxol cheminė struktūra.

Iš natūralių šaltinių buvo išskirti įvairūs kiti oksetano turintys junginiai. Oksananocinas A (žr. 1.1.2 schema) pirmą kartą buvo išskirtas iš dirvožemio bakterijų *Bacillus megaterium* ir šis junginys slopina žmogaus imunodeficito viruso (ŽIV) in vivo replikaciją [16].



1.1.2 schema. Oksananocino A cheminė struktūra.

Oksetinas (žr. 1.1.3 schema) buvo išskirtas iš *Streptomyces sp.* OM-2317 ir turi antibakterinį bei herbicidinį poveikį. Ištirta, kad jis slopina *Bacillus subtilis* ir *Piricularia oryzae* minimaliame kiekyje terpės, taip pat rodo herbicidinį poveikį, slopindamas glutamino sintezę špinatų lapuose [16].



1.1.3 schema. Oksetino cheminė struktūra.

1.2 Struktūra

Oksetanas yra keturnaris žiedas (žr. 1.2.1 schema), turintis deguonies atomą, su būdingu žiedo įtempimu $106 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($112 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ epoksidai, tetrahidrofuranas (THF) $25 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). Žiedas turi plokščią struktūrą, kurios sukimo kampas yra tik $8,7^\circ$ ($10,7^\circ$ esant 90 K). Plokščia struktūra sumažina žiedo įtampą, o dėl heteroatomo buvimo yra žymiai mažiau tarpusavio sąveikų [15].



1.2.1 schema. Oksetanas.

Įtemptas C-O-C jungties kampas išryškina deguonies laisvą elektronų porą, leidžiančią oksetanui veikti kaip puiki vandenilio jungtis ir Lewis bazė. Kaip pageidaujama hibridizacijai mažuose žieduose, padidėja p-hibridizacija žiedo jungtims ir egzocikliniai pakaitai turi padidėjusius ryšių kampus. Mažėjant žiedo dydžiui, sumažėja C – O – C jungties kampas, todėl vienoms elektronų poroms tampa lengviau prisijungti prie deguonies [7]. Oksetanai sudaro efektyvesnes H-jungtis nei kiti cikliniai eteriai. Panašiai oksetanai konkuruoja kaip H-jungties akceptorai su dauguma karbonilo funkcinų grupių (alifatinių ketonų, aldehydų ir esterių) [27].

1.3 Oksetano įtaka pKa

Oksetaną galima panaudoti proksimalinės amino bazės moduliavimui. pKa sumažėjimas priklauso nuo topologinio atstumo tarp dviejų funkcinų vienetų. Cikliniais atvejais aminos oksetano elektroną pašalina per du jungiamuosius kelius. Oksetano poveikis ciklinių aminų pKa yra stipresnis nei atviros grandinės atveju [28]. Be to, poveikis ryškesnis mažėjant žiedo dydžiui, nes topologiniai atstumai tarp oksetano ir amino mažėja abiem perdavimo keliais. Sočiosiose atvirose grandinėse ir šešenariuose žieduose dominuoja gerai išskaidytos konformacijos, o neišskaidytos konformacijos tampa labiau paplitusios mažesniuose žieduose ir švelnina pernelyg didelius perdavimo efektus. Tikėtina, kad oksetano atveju, panašus poveikis yra atsakingas už sumažėjusius pKa slopinimus [15].

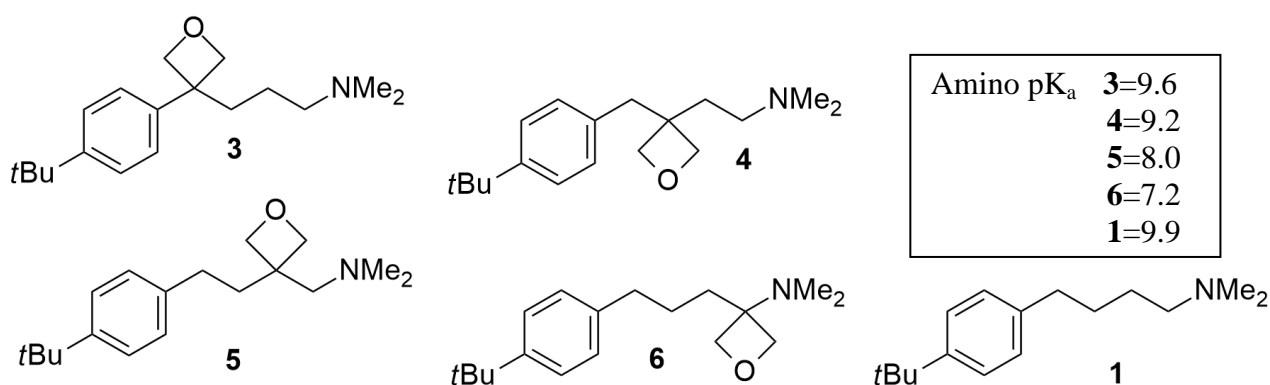
1.4 Oksetano cheminis stabilumas

Oksetanai turi didelį stabilumą daugelyje reakcijos sąlygų, kurios pakenktų epoksidų vientisumui. Nukleofiliniui oksetano atidarymui daugeliu atvejų reikia naudoti stiprią Lewis rūgštį, vien tik šarminėmis sąlygomis oksetanai atsidaro daug lėčiau [15]. Dvigubo pakaito įvedimas 3-oje padėtyje ne tik žymiai sumažina žiedo kamieną, bet taip pat sumažina jautrumą žiedo skilimui per nukleofilinį poslinkį didinant nepalankias, nesusijusias sąveikas. 3,3-disubstituojami oksetanai paprastai yra atsparesni skilimui, negu monosubstituoti. Tai atsispindi jų stabilumas ličio aliuminio hidrido atžvilgiu, kuris lėtai atveria 3 mono-pakeistus oksetanus jau -78°C temperatūroje, o 3,3 disubstituoti oksetanai 0°C temperatūroje nereaguoja. Koncentruota rūgštis yra problemiška abiem grupėms ir gali sukelti skilimą, pavyzdžiui, bandant įvesti Boc apsauginę grupę [18].

1.5 Oksetanai kaip pakaitinės grupės

2006 m. Carreira, Rogers'as-Evans'as ir bendradarbiai [40] paskelbė labai įtakingą straipsnį apie 3,3-disubstituoatų oksetanų naudojimą kaip pakaitines grupes dimetilo grupėms medicininėje chemijoje [40, 20].

Žinoma, kad oksetano žiedo stiprios σ -elektronų išskyrimo savybės susilpnina netoliese esančių aminų bazines savybes. Per „oksetano tyrimą“ didžiausias poveikis pastebėtas, kai oksetanas yra α -padėtyje su aminu, tačiau įdomu, kad dar stebimas 0,3 pKa vieneto sumažėjimas, kai oksetanas yra δ -padėtyje su aminu, lyginant su pirminiu junginiu (žr. 1.5.1 schema). Nustatyta, kad šių junginių, įskaitant **3–6**, cheminis stabilumas vandeniniame buferyje, pH intervale 1-10, 2 valandas 37°C temperatūroje, yra didelis [15, 16].



1.5.1 schema. Oksetano fragmento poveikis amino bazingumui.

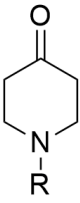
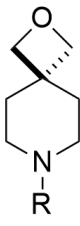
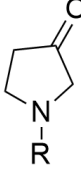
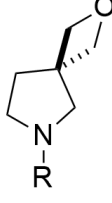
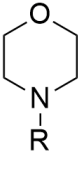

Vėliau Carreira ir bendradarbiai ištyrė įvairias oksetanų savybes, kaip pakaitinės grupės, dėl kurių atsirado daug naudingų pokyčių. Dėl panašių dipolių ir H surišimo savybių, oksetanų, kaip karbonilo grupių pakaitalų, naudojimas yra labai svarbus [40].

Kadangi karbonilo junginiai (aldehidai, ketonai ir esteriai) yra jautrūs fermentinių atakų ir stereogeninių centrų α -deprotonacijai / epimerizacijai, oksetano dariniai yra stabilūs abiem šiais atvejais [20]. Kaip pakaito, pagrindinis skirtumas tarp oksetano ir karbonilo fragmento yra grupės ilgis. Fujishima's ir kiti.ž naudojami šia teorija ir oksetano dydžiu, kad pagerėtų 1,25-dihidroksi-D3 analogų ryšys su galvijų čiulpų vitamino D receptoriais [14, 40].

Carreira ir bendradarbiai tyrinėjo įvairių suderintų, oksetanų turinčių, spirociklinių junginių ir jų atitinkamų karbonilo turinčių heterociklinių darinių fizikines ir biologines savybes (žr. 1.5.2 schema) [34]. Tiek piperidino, tiek piperidino darinių porose, **7/8** ir **9/10**, oksetano žiedo įvedimas sumažina junginio tirpumą. Tačiau lipofilumui buvo pastebėtas priešingas poveikis. Kita vertus, oksetano spirociklinių **8** ir **10** metabolinis stabilumas gerokai geresnis, lyginant su **7** ir **9** būdingais klirensais [20].

Morfolino žiedai dažnai įeina į vaistų sudėtį, kad pagerintų tirpumą vandenyje, tačiau jie taip pat gali sukelti nepageidaujamą oksidacinį metabolizmą. Dėl panašių struktūrinių savybių spirociklinis oksetano motyvas **12** buvo pasiūlytas kaip morfolino pakaitalas. Palyginus su **11** morfolinu,

spirociklinis oksetanas **12** padidino tirpumą vandenyje ir sumažino lipofilumą, tuo tarpu metabolizmas buvo stabilus oksidacijos atžvilgiu [15, 20].

R=						
	7	8	9	10	11	12
Tirpumas ($\mu\text{g ml}^{-1}$)	4000	1400	4100	730	8000	24000
Lipofiliškumas logD (logP)	1.2 (1.6)	1.0 (2.0)	-0.1 (-0.1)	0.7 (1.5)	1.5 (1.6)	0.5 (1.2)
pK _a	7.5	8.3	6.1	8.1	7.0	8.0

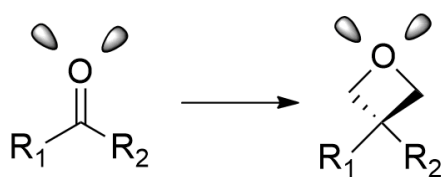
1.5.2 schema. Fizikocheminės savybės, parodančios karbonilo grupės pakeitimo oksetano žiedu poveikį.

Paprastai oksetanai, palyginti su jų dimetilo analogais, yra mažiau lipofiliški ir metaboliškai stabilesni, o karbonilo grupės pakeitimas oksetanu gali reikšmingai pakoreguoti pagrindinės medžiagos konformaciją. Šis pakeitimas naudingas tokiose situacijose, kai karbonilo junginys turi cheminį ar metabolinį nestabilumą, nepageidaujamą reaktyvumą [39].

Dimetilo grupės dažniausiai naudojamos medicininėje chemijoje, blokuoja metaboliškai pažeidžiamas metileno vietas. Tačiau dėl jų įvedimo padidėja lipofiliškumas, kuris pats gali turėti neigiamą poveikį junginio farmakokinetinėms savybėms. Yra straipsnių, kuriuose, palyginimui, naudojama toks pats molinis tūris oksetano ir dimetilo grupių, kad būtų galima patvirtinti oksetano molekulę kaip poliškesnę ekvivalentą dimetilo grupei pakeisti tuo pačiu erdviniu išdėstymu [27].

Nuo lengvai prieinamo 3-oksetanono galima pagaminti daug prototipinių junginių, kuriuose oksetano darinys gali būti skirtingose padėtyse. Tokie junginiai pagerina pagrindinės molekulės fizikines ir biochemines savybes. Junginiai, kurie turi oksetano darinius, pasižymi cheminiu stabilumu tiek rūgštinėje, tiek šarminėje aplinkoje, todėl galimas didesnis atsparumas metabolinei degradacijai [9].

Oksetanas naudingas izosterinis dimetilo grupės pakaitalas, suteikiantis geresnes fizikines ir chemines savybes vaistinei medžiagai, nesukeliant reikšmingo molekulinės masės pokyčio. Panašiai oksetano žiedas gali būti karbonilo grupės izosterinis pakaitalas (žr. 1.5.3 schema), ir neseniai jis buvo įvestas į peptidų imitatorius [27].

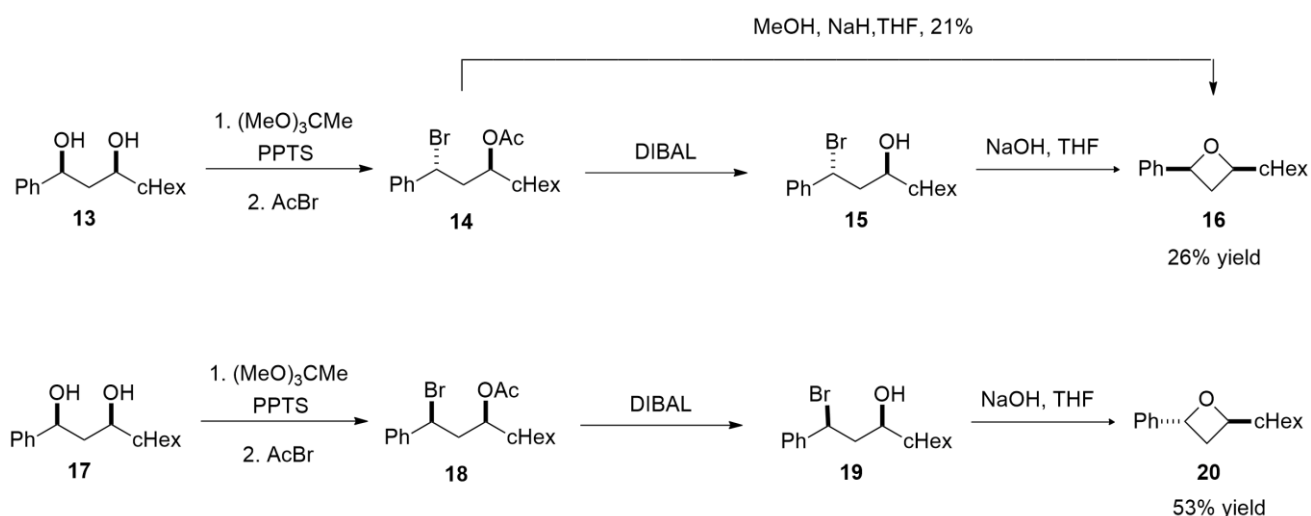


1.5.3 schema. Karbonilo ir oksetano funkcinių grupių palyginimas.

1.6 Oksetano darinių sintezė

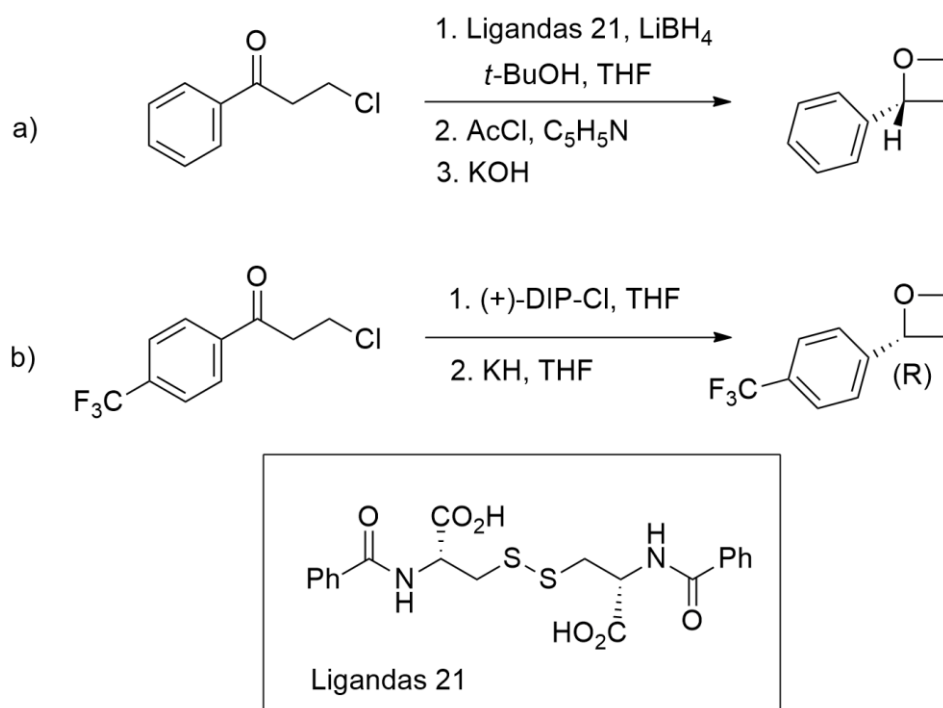
Williamson'o eterifikavimas apibūdino bendrą požiūrį į eterio sintezę, naudojant bazinę tarpinę reakciją tarp alkoholio ir alifatinio anglies centro, esant 1,3-santykiui oksetano sintezei. Intramolekulinis ciklinimas paprastai suteikia norimus oksetano produktus, tačiau dėl nepageidaujamų šalutinių reakcijų, pavyzdžiui, halogenalkoksido fragmentacija į aldehydą ir alkeną, išeiga gali būti nedidelė. Todėl molekulinė Williamson'o eterifikacija, kaip oksetano sintezės metodas, yra gana nepriklausomas nuo substrato. Šis metodas pirmą kartą buvo naudojamas oksetano sintezei 1878 m. Reboul'o ir dažniausiai naudojamas kompleksinių oksetano fragmentų turinčių struktūrų sintezei [10].

Nelsonas ir bendradarbiai pranešė apie pakeistų oksetanų sintezę iš 1,3-diolių (žr. 1.6.1 schema) [2]. Sin- ir anti-dioliai **13** ir **17** buvo sintetinti iš to paties aldolio pirmtako, stereoselektyvios redukcijos būdu [7]. Selektivi acetoksibromidų **14** ir **18** sintezė iš 1,3-diolių buvo pasiekta invertuojant stereochemiją, konvertuojant į orto esterius, po to apdorojant acetilbromidu. 1-hidroksi-3-bromo santykis tarpiniuose junginiuose **15** ir **19** buvo nustatytas naudojant diizobutilaliumino hidridą (DIBAL), kad suskaldytų acetilo grupę. Intramolekulinis ciklizavimas su oksetanais **16** ir **20** buvo pasiektas tik visiškai pakeičiant stereochemiją, naudojant natrio hidridą, tetrahidrofuraną, dėl to susidaro bendras stereochemijos sulaikymas (per dvigubą inversiją benzilo centre). Taip pat buvo sukurtas konversijos metodas iš **14** į **16** pašalinant DIBAL poreikį redukcijai, pridendant 1 ekvivalentą MeOH ir bazės pertekliaus [5].



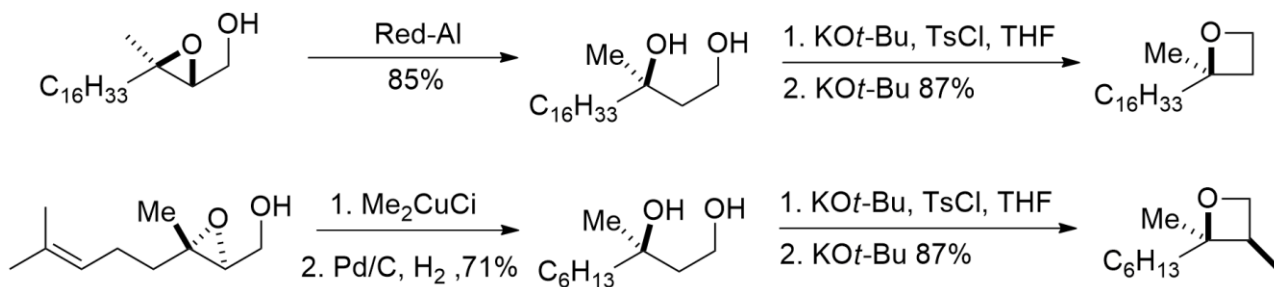
1.6.1 schema. 19 ir 23 oksetanų sintezė iš atitinkamų diolių.

Apie svarbią enantioselektyvią oksetanų sintezę 1986 m. pranešė Soai ir kiti [33]. Trys enantienrichuoto 2-arilo pakaitų oksetanų pavyzdžiai buvo pagaminti naudojant enantioselektyvų β-halo ketonų redukciją, po to sekė Williamson'o eterio ciklizacija, skatinama KOH. Enantioselektyvus redukavimas chiraliniu redukciniu katalizatoriumi davė 79–89% enantiomerų perteklių, vykdamas *in situ* iš ličio borohidrido ir chiralinio ligando. Acetilinimas lydymas žiedo uždarymu davė oksetanus be racemizacijos (žr. 1.6.2 schema a)). [9, 20].



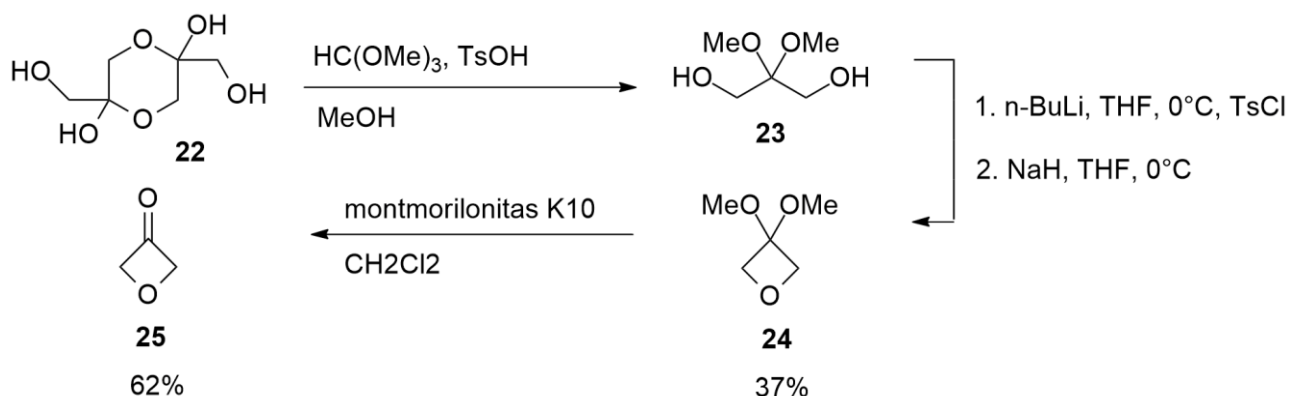
1.6.2 schema. 2-ariloksetanų asimetrinė sintezė naudojant chiralinį katalizatorių.

Neseniai Lo ir Fu parodė enantimerinių oksetanų paruošimą tuo pačiu būdu iš enantiomerinių γ -chlorohidrinų [25]. Jie buvo sintetinti iš β -chlorokononų, asimetriniu redukcijos būdu su (+)-B-chlorodiizopinokamfeilboranu (žr. 1.6.2 schema b)) [4]. Ciklizacijai naudota KH ir nors išeiga nedidelė, buvo išlaikytas enantiomerinis perteklius. Dussault'as ir kt. [9] pranešė apie enantiomerinių oksetanų gamybą ciklodehidruojant enantiomerinius 1,3-diolius, gautus iš 2,3-epoksi alkoholių, atidarant žiedą natrio bis (2-metoksietoksi) aliuminio dihidridu (RedAl) arba dimetilo kupratu (žr. 1.6.3 schema). Naudojant KO*t*Bu THF tiek monotosilinimo, tiek ciklizavimo metu gauti oksetanai su didelia išeiga [9, 20].



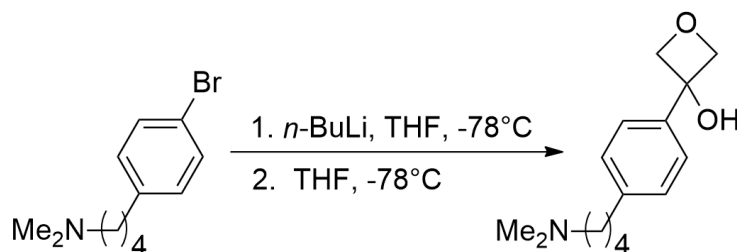
1.6.3 schema. Oksetanų sintezė iš epoksidinių alkoholių.

Carreira ir bendradarbiai sukūrė keturių pakopų ciklinio ketono sintezę [16], kuri apėmė molekulinę ciklizaciją, kad susidarytų oksetanas (žr. 1.6.4 schema). Dihidroksiacetono dimeras **22** paverstas atitinkamu dimetilketalu **23**. Monotosilinimas su TsCl, po to deprotonavimas NaH, paskatino molekulinę ciklizaciją, sudarant oksetaną **24**. Rūgštinis ketalo skilimas davė 3-oksetanono **25** 62% išeigą. Šis metodas plačiai naudojamas kaip statybinis elementas oksetano dariniams ruošti ir dabar yra parduodamas daugelio tiekėjų [16, 20].



1.6.4 schema. Oksetan-3-ono sintezė intramolekulinės ciklizacijos būdu.

Carreira ir bendradarbiai sukūrė 3-oksetanono elektrofilinį bloką, skirtą oksetanams įterpti. Nuo to laiko yra daug reakcijų pavyzdžių, kuriose siekiant įtraukti oksetaną į svarbias molekules, naudojamas šis ketonas [38]. Taip pat buvo sukurta bendra 3-ariloksetano-3-olių sintezė iš halogenintų aromatinių rūšių, per halogeno-ličio keitimą į 3-oksetanoną (žr. 1.6.5 schema) [3]. Nustatyta, kad tai yra bendra schema daugeliui aromatinių ir hetereoaromatinių grupių, įskaitant piridiną, pirimidiną, pirazolą ir orto-, meta- ir para-pakeistus fenilo turinčius pavyzdžius [34].

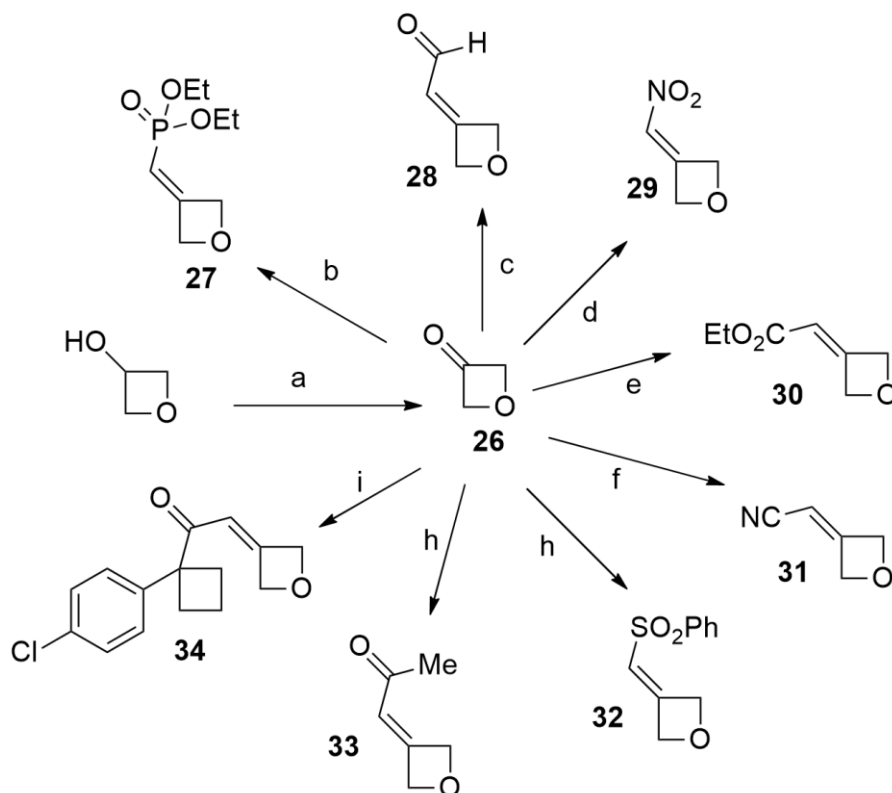


1.6.5 schema. 3-ariloksetan-3-olio sintezė organometaliniu būdu.

Oksanan-3-olis gali būti oksiduojamas įvairiomis sąlygomis. Tačiau 3-oksetanono gryninimas ir izoliavimas sukėlė pasikartojančių problemų dėl jo lakumo ir hidrofiliškumo [34]. Po išsamių eksperimentų ir optimizavimo nustatyta, kad oksetan-3-olio apdorojimas fosforo pentoksidu, DMSO ir trietilaminu -5 °C temperatūroje suteikia 3-oksetanonui 48% išeigą [15].

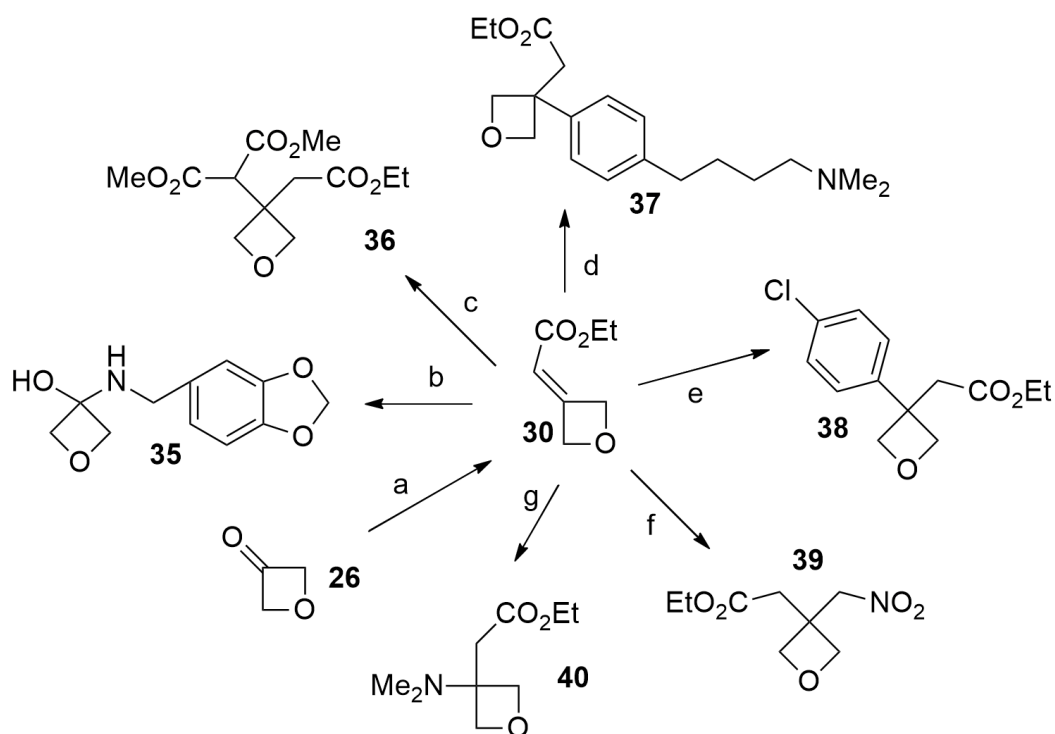
3-oksetanonas yra pradinis taškas daugelio pažangių oksetano blokų, turinčių skirtingą Michaelo akceptorius reaktyvumą, paruošimui (žr. 1.6.6 schema). 3-oksetanono reakcija su stabiliais, komerciškai prieinamais ilidais duoda aldehidą **28**, R, β-neprisotintą esterį **30**, nitrilą **31** ir ketoną **33** su geromis išeigomis [26]. Horner'io-Wadsworth'o-Emmons'o reakcijos suteikia atitinkamą **27** fosfonatą ir **32** sulfoną, taip pat **33** ketoną. 3-oksetanonas taip pat gali būti kondensuotas su nitrometanu, gaunant **29** nitroalkeną [15].

Šie junginiai veikia kaip elektrofilai daugelyje konjuguotų prijungimo reakcijų. Jie gali būti laikomi šaltai be pastebimo skilimo per ilgą laiką. Jų reaktyvumas daugeliui nukleofilų užtikrina greitą prieigą prie įvairių produktų [15, 20].



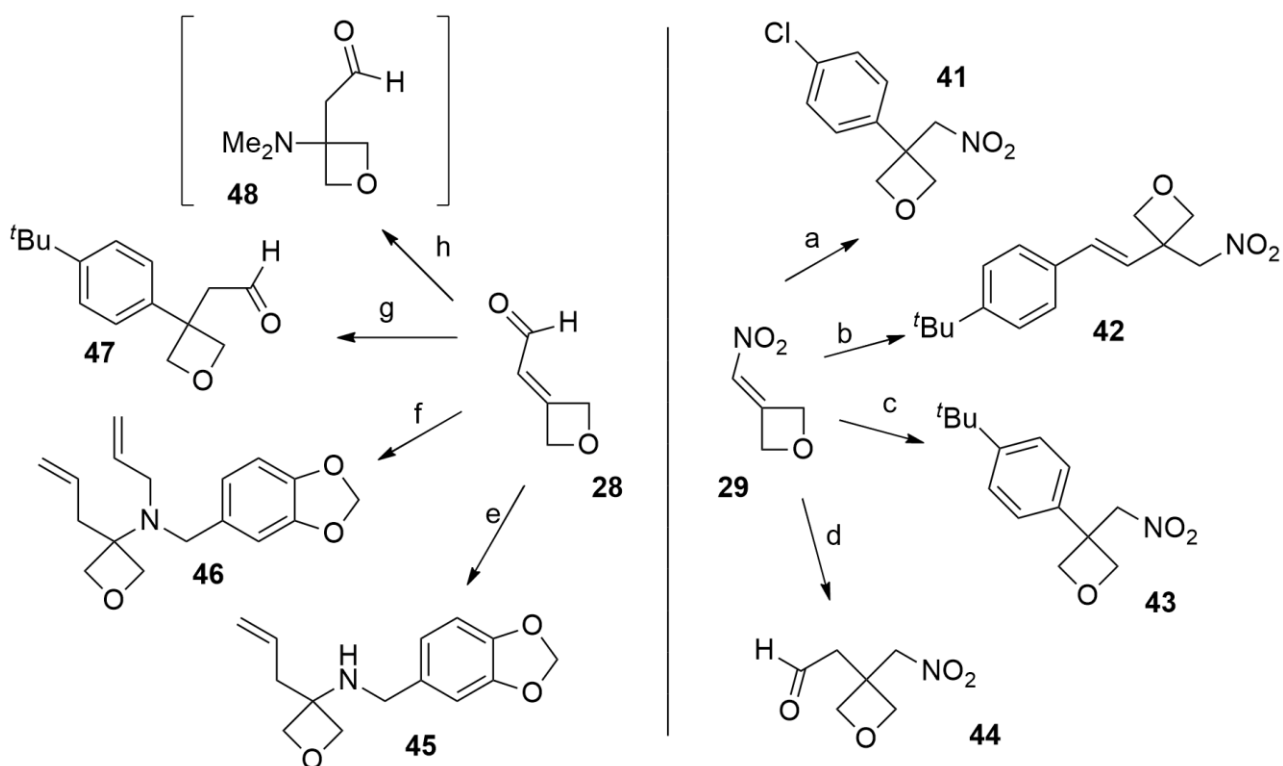
1.6.6 schema. Oksetano akseptorių paruošimas iš 3-oksetanono. (a) Me_2SO , P_4O_{10} , Net_3 , 48%; (b) $\text{Na}\cdot\text{HC}(\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2)$, 67%; (c) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCHO}$, 81%; (d) (1) MeNO_2 , cat. NEt_3 ; (2) NEt_3 , MsCl , 83%; (e) $\text{PhP}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , 95%; (f) $\text{PhP}=\text{CHCN}$, 82%; (g) $\text{Li}\cdot\text{HC}(\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2)(\text{SO}_2\text{Ph})$, 72%; (h) $\text{PhP}=\text{CHC}(\text{O})\text{Me}$, CH_2Cl_2 , 95%; (i) $\text{Na}\cdot(4\text{-chlorofenilciklobutil})-\text{C}(\text{O})\text{CHP}(\text{O})(\text{OMe})_2$, 90% [15].

Konjugatas pridėtas prie akrilato **30** (žr. 1.6.7 schema) vyksta sklandžiai su aminorais, cianidais, nitrometanu, malonatais, kupratais ir boro rūgštimis, kartu nesusidarant produktams, gautiems iš 1,2- prijungimo. Tai suteikia galimybę naudotis įvairiomis funkcinėmis grupėmis ir struktūriniais motyvais aplink 3-pakeistą oksetaną. Panašios akroleino **28** (žr. 1.6.8 schema, kairėje) su aminorais pridėjimo reakcijos duoda nestabilius β -aminoaldehidus [8], kurie gali būti sustabdyti *in situ*, pavyzdžiui, reaguojant su fosforo ilidais [26].



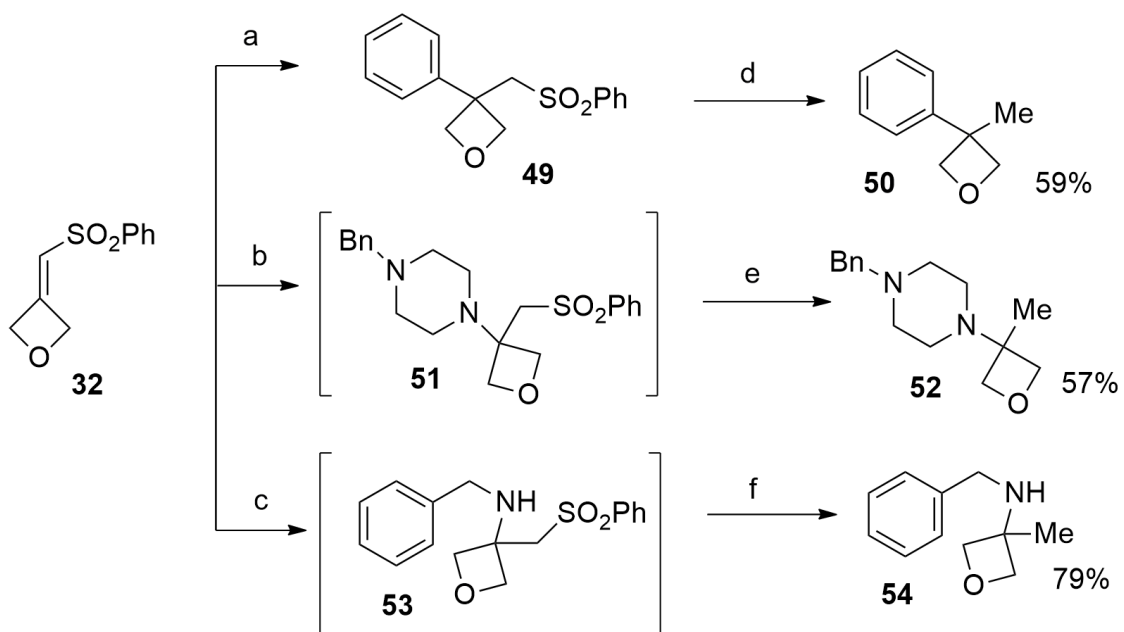
1.6.7 schema. Papildomos reakcijos su akrilatu **30**. (a) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CHCO}_2\text{Et}$, CH_2Cl_2 , 95%; (b) piperonilaminas, LiAlH_4 , Et_2O , 0°C , 70 %; (c) $\text{H}_2\text{C}(\text{CO}_2\text{Me})$, NaH , THF, >82%; (d) $(\text{Me}_2\text{N})-(\text{CH}_2)_4-(\text{C}_6\text{H}_4)-p-\text{B}(\text{OH})_2$, kat. $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, KOH, dioksanas, kambario temp., 83%; (e) $4\text{-}^t\text{BuBnMgBr}$, TMSCl , CuI , THF, -18°C , 70%; (f) $4\text{-Cl-PhB}-(\text{OH})_2$, kat. $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, KOH, dioksanas, kambario temp., 89%; (g) MeNO_2 , kat. DBU, MeCN, 92%; (h) KCN, $(\text{H}_3\text{C})_2\text{C}(\text{OH})\text{CN}$, EtOH, 80%; (i) $\text{Me}_2\text{NH}_2\text{Cl}$, NEt_3 , EtOH [15].

Arilborono rūgštis ir **28** junginio reakcija buvo sėkmingai išbandyta ir parodė, kad ši reakcija duoda **47** produktą. Nitroolefinas **29** reaguoja su daugybe skirtingų anglies nukleofilų, įskaitant acetaldehidą, arilo ličio reagentus ir arilo ir vinilborono rūgštis (žr. 1.5.11 schema). Nukleofilinių priedų išėiga iki **28** ir **29** yra mažesnė nei kitų konjuguotų akceptorų, nes aldehido **28** atveju atsiranda šalutinių reakcijų arba skilimas pagrindinėmis reakcijos sąlygomis [15, 16].



1.6.8 schema. Papildmos reakcijos su Akroleinu **28** ir Nitroolefinu **29** (a) 4-Cl-PhLi, -78°C , THF, 35%; (b) (E)-4-tBuC₆H₄CHCHB(OH)₂, kat. [Rh(cod)Cl]₂, KOH, dioksanas, kambario temperatūra, 51%; (c) 4-tBuPhB(OH)₂, KOH, kat. [Rh(cod)Cl]₂, dioksanas, kambario temperatūra; (d) H₃CCHO, kat. piperolidinas, 46%; (e) piperonilaminas, kat. DBU, THF, -18°C , vėliau CH₂PPh₃; 29%; (f) piperonil-N(H)alil, kat. DBU, THF, -18°C , vėliau CH₂PPh₃, 53%; (g) 4-tBuPhB(OH)₂, KOH, kat. [Rh(cod)Cl]₂, dioksanas, kambario temperatūra, 78%; (h) Me₂NH, kat. DBU, THF, -18°C . [15].

Naudojant vinilsulfoną **32**, po nukleofilinio prijungimo galima palengvinti aktyvinimo grupę, apdorojant tarpinį sulfoną Mg (žr. 1.6.9 schema). Pradiniai rezultatai rodo, kad vinilsulfonas **32** reaguoja su įvairiais nukleofilais, įskaitant pirminius ir antrinius aminos, taip pat arilborono rūgštis. Gebėjimas panaudoti arilo ir vinilborono rūgštis kaip anglies nukleofilus paprastoje procedūroje leidžia patekti į didžiulį rezervuarą, komerciškai prieinamų boro rūgščių ir prieiti prie tokių oksetanų lygiagrečiais sintetiniais metodais [29].



1.6.9 schema. Papildomas reakcijas su Vinilsulfonu **32** (a) PhB(OH)_2 , kat. $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$, KOH , dioksanas, kambario temperatūra, 86%; (b) N -benzilpiperazinas, MeOH ; (c) benzilaminas, MeOH ; (d) Mg , MeOH , ultragarsas, kambario temperatūra [29].

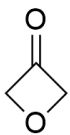
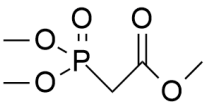
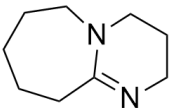
2. Medžiagos ir tyrimų metodai

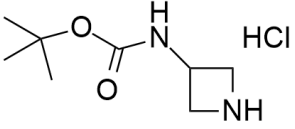
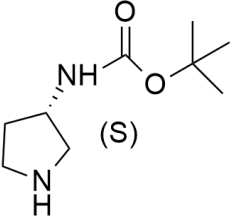
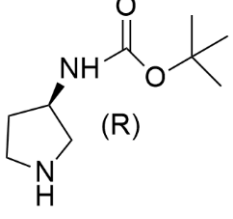
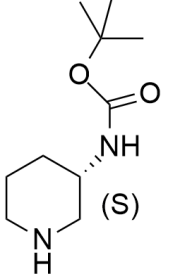
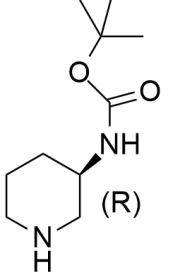
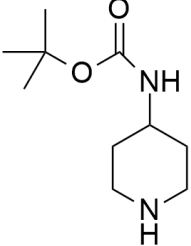
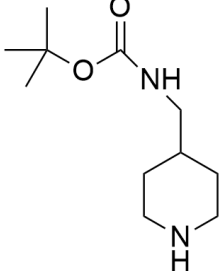
2.1 Analizės atlikimo metodai

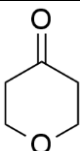
Baigiamojo darbo projektui reikalingi junginiai komerciškai prieinami - Sigma-Aldrich, Combi-blocks . Sintetintų medžiagų ^1H ir ^{13}C BMR spektrai užrašyti naudojant Bruker Avance III spektrometrais (BMR 700 ir 176 MHz). ^1H ir ^{13}C vidinis standartas naudotas tetrametilsilanas TMS, tirpiklis deuteriuotas chloroformas. Spektrinė skalė sugraduota milijoninėmis dalimis (mln. d.). Aukštos skiriamosios gebos spektrai užrašyti Bruker micro TOF-QIII masių spektrometru. Infraraudnieji IR spektrai užrašyti spektrometru Bruker Vertex-70v FTIR (cm^{-1}). Enantiomerinio grynumo vertinimui naudota Shimadzu LC-2030C su Cellulose-SA ir Amylose-SA chiralinės kolonėlės. Medžiagos gryninamos pasitelkiant sparčiosios chomaografijos metodą, kurio metu kaip sorbentas pasirenkamas Silica Gel 60A, 230-400 μm , Merk.. Vykstančių reakcijų eigą stebime atliekant plonasluoksne chromatografiją, naudojant aliuminio plokšteles dengtas Silica Gel 60F-254. Plokštelėje esantys rezultatai stebimi naudojant kalio permanganato tirpalą ir UV šviesos (254 nm) lempą. Medžiagos distiliuotos sumažintame slėgyje.

2.2 Sintezėje naudoti junginiai

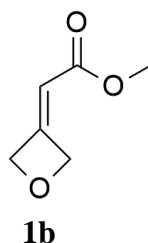
Rakcijoms naudoti tirpikliai tetrahidrofuranas (THF) ir acetonitrilas. Ekstrakcijai vykdyti naudotas etilacetatas Atlikus ekstrakciją reakcijos mišinys džiovinas magnio sulfatu arba natrio sulfatu. Vykdam kolonėlės chromatografiją kaip judri fazė naudota metanolio, dichlormetano, etilacetato ir heksano tirpikliai.

Formulė	Pavadinimas
	3- oksetanonas
	Trimetilfosfonacetatas 98%
NaH	Natrio hidridas
	1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undec-7-enas 98%

	3-N-Boc-aminoazetidino hidrokloridas
	(S)-3-Boc-aminopiperidinas
	(R)-3-Boc-aminopiperidinas
	(S)-3-Boc-aminopiperidinas
	(R)-3-Boc-aminopiperidinas
	4-Boc-aminopiperidinas
	4-(Boc-aminometil)piperidinas

	Tetrahidro-4H-piran-4-onas
-----------------------------------------------------------------------------------	----------------------------

2.3 Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato sintezė

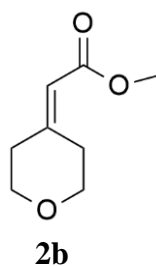


Metil-2-(dimetoksifosforil)acetatas (3,79 g, 20,82 mmol) ištirpinamas sausame THF (70 ml), šaldant (-5-0°C), lėtai pridedama NaH (60% alyvoje, 0,83 g, 20,82 mmol), mišinys maišomas 1 h (0°C – kambario temperatūroje) argono dujų atmosferoje. Po valandos, kambario temperatūroje, 3-oksetanonas (1,5 g, 20,82 mmol) ištirpinamas THF (20 ml) ir lašinamas į reakcijos mišinį. Reakcija paliekama dar vienai valandai. Pilama sotaus NaCl tirpalo, mišinys ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 70 ml). Organinis sluoksnis atskiriamas, išdžiovinamas magnio sulfatu. Tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis išvalomas kolonėlinės chromatografijos būdu kaip sorbentą naudojant silikagelį, tirpikliai: heksanas/etilacetatas 4/1. Išeiga 1,94 g (deriva, 73%).

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 3,65 (s, 3H, OMe); 5,23 – 5,25 (m, 2H, CH₂); 5,46 – 5,41 (m, 2H, CH₂); 5,59 (m, 1H, CH).

¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ_C ppm 51,48 (OMe); 78,46 (CH₂); 81,05 (CH₂); 110,69 (CH), 159,55 (C); 165,65 (C=O).

2.4 Metil-2-(tetrahidro-4H-piran-4-ilideno)acetato sintezė



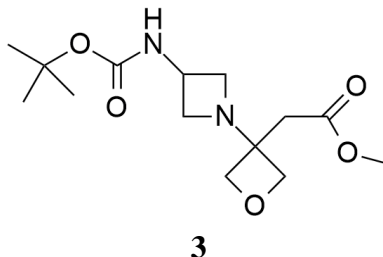
Metil-2-(dimetoksifosforil)acetatas (5,5 g, 27,45 mmol) ištirpinamas sausame THF (80 ml), šaldant (-5-0°C), lėtai pridedama NaH (60% alyvoje, 1,2 g, 27,45 mmol), mišinys maišomas 1 val. (0°C – kambario temperatūroje) argono dujų atmosferoje. Po valandos, kambario temperatūroje, tetrahidro-4H-piran-4-onas (3 g, 27,45 mmol) ištirpinamas THF (25 ml) ir lašinamas į reakcijos mišinį. Reakcija paliekama dar vienai valandai. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu. Acetonitrilas nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentas silikagelis, tirpiklis heksanas-etilacetatas santykiu 4/ 1. Išeiga 93%.

^1H BMR (700 MHz, chloroformas-*d*) δ_{H} ppm 2,10-2,15 (m, 4H, 2 x CH₂); 3,39-3,45 (m, 4H, 2 x CH₂); 3,75 (s, 3H, OMe); 5,49-5,56 (m, 1H, CH).

^{13}C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ_{C} ppm 19,35 (CH₂); 24,32 (CH₂); 52,48 (OMe); 71,05 (CH₂); 71,45 (CH₂); 111,69 (CH); 155,55 (C); 167,65 (C=O).

2.5 Heterociklinio amino prijungimas prie dvigubo ryšio

2.5.1 Metil-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)azetidino-1-il)oksetano-3-il)acetatas



Į ištirpintą 3-N-Boc-aminoazetidino hidrochloridą (0,54 g, 2,58 mmol) acetontrile (10 ml) pridedama DBU (0,41 g, 0,40 ml, 2,58 mmol), vėliau metil-2-(oksetano-3-iliden)acetato (0,33 g, 2,58 mmol) acetonitrile (10 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 55° C temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį (50 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 20 ml). Organiniai sluoksniai plaunami sočiu NaCl tirpalu, džiovinami natrio sulfatu. Acetonitrilas nugarinamas sumažintu slėgiu. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentas silikagelis, naudoti tirpikliai heksanas-etilacetatas santykiu 2/1 ir dichlormetanas-metanolis santykiu 100/1. Išeiga 0,55 g (derva, 71%).

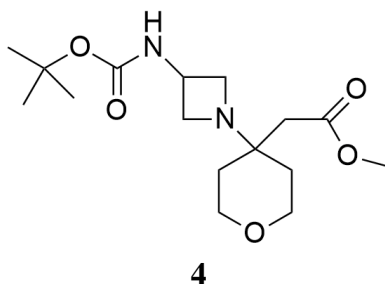
^1H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ_{H} ppm 1,37 (s, 9H, 3 x CH₃); 2,59 (s, 2H, CH₂, metilenas); 3,03–3,20 (m, 2H, CH₂, Az); 3,61 (s, 5H, CH₂, Az, OCH₃); 4,24 (q, $J=7,2$ Hz, 1H, CH, Az); 4,51 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, CH₂, oksetanas); 4,64 (d, $J=7,2$ Hz, 2H, CH₂, oksetanas); 4,96 (d, $J=8,1$ Hz, 1H, NH).

^{13}C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ_{C} ppm 28,4 (3 x CH₃); 40,1 (CH₂, metilenas); 40,6 (CH, Az); 51,7 (OCH₃); 55,7 (2 x CH₂, Az); 61,7 (C-3, oksetanas); 75,8 (2 x CH₂, oksetanas); 79,7 (C-Boc); 154,9 (Boc CO); 170,9 (CO).

IR (cm⁻¹) 1162 (C=O); 1718 (C=O).

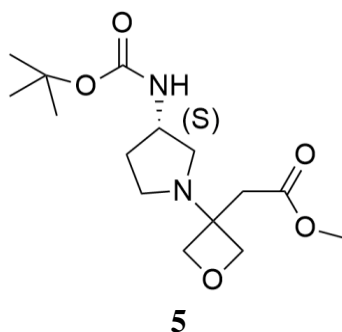
HRMS [M+H]⁺, rasta 301,1758 g/mol [C₁₄H₂₄N₂O₅+H]⁺ paskaičiuota 301,1764 g/mol.

2.5.2 Metil-2-(4-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)azetidino-1-il)tetrahidro-2H-piran-4-il)acetatas



Į ištirpintą 3-N-Boc-aminoazetidino hidrochloridą (1,0 g, 4,8 mmol) acetontrile (15 ml) pridedama DBU (1,46 g, 4,8 mmol), vėliau metil-2-(tetrahidro-4H-piran-4-iliden) acetate (0,75 g, 4,8 mmol) acetonitrile (5 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 55-60 ° C temperatūroje 24 h. Reakcija nevyko, matėsi pradinis junginys. Keičiant reakcijos sąlygasm keliant temperatūrą reakcija vis tiek nevyko.

2.5.3 Metil-(*S*)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidino-1-il)oksetano-3-il)acetatas



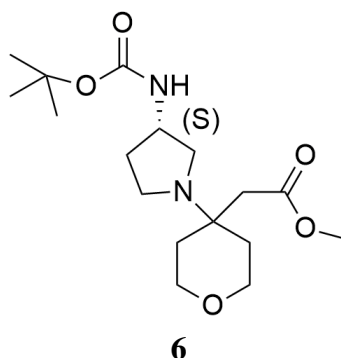
Į ištirpintą (*S*)-3-Boc-aminopirolidino (2,18 g, 11,7 mmol) acetontrile (30 ml) pridedama DBU (1,78 g, 1,75 ml, 11,7 mmol), vėliau metil-2-(oksetano-3-iliden)acetato (1,5 g, 11,7 mmol) acetonitrile (15 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 45° C temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį (90 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunami sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami natrio sulfatu. Acetonitrilas nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentas silikagelis, tirpiklis etilacetatas. Išeiga 2,4 g (derva, 65%).

¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,44 (s, 9H, 3 x CH₃), 1,71–1,62 (m, 1H, CH₂, pirolidinas), 2,21 (ddd, *J*=13,8; 8,9; 5,6 Hz, 1H, CH₂, pirolidinas); 2,69 (td, *J*=8,9; 6,1 Hz, 2H, CH₂, metilenas); 2,80-2,97 (m, 4H, 2 x CH₂, pirolidinas); 3,69 (s, 3H, OMe); 4,13-4,20 (m, 1H, CH, pirolidinas); 4,59 (dd, *J*=44,4; 6,9 Hz, 2H, CH₂, oksetanas); 4,75 (dd, *J*=6,9; 4,3 Hz, 2H, CH₂, oksetanas); 4,81-4,88 (m, 1H, NH).

¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ_C ppm 28,42 (3 x CH₃); 32,07 (CH₂, pirolidinas); 40,60 (CH₂, metilenas); 45,13 (CH₂, pirolidinas); 49,78 (CH, pirolidinas); 51,66 (OCH₃); 53,70 (CH₂, pirolidinas); 61,24 (C-3, oksetanas); 77,36 (CH₂, oksetanas); 77,83 (CH₂, oksetanas); 79,28 (C-Boc); 155,33 (CO-Boc); 171,33 (CO).

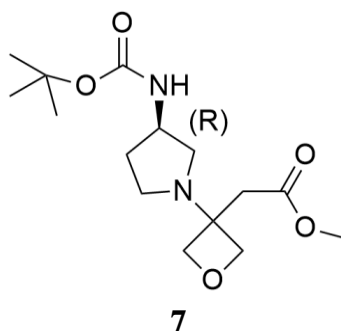
IR (cm⁻¹) 1165 (C=O), 1706 (C=O).

2.5.4 Metil-(*S*)-2-(4-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetatas



Į ištirpintą (*S*)-3-Boc-aminopirolidiną (0,98 g, 4,8 mmol) acetontrile (15 ml) pridedama DBU (0,73 g, 4,8 mmol), vėliau metil-2-(tetrahidro-4*H*-piran-4-iliden)acetato (0,75g, 4,8 mmol) acetonitrile (5 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 55 ° C temperatūroje 2-48 h. Reakcija nevyko.

2.5.5 Metil-(*R*)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas



Į ištirpintą (*R*)-3-Boc-aminopirolidiną (0,43 g, 2,34 mmol) acetontrile (15 ml) pridedama DBU (0,36 g, 0,35 ml, 2,34 mmol), vėliau metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato (0,30 g, 2,34 mmol) acetonitrile (10 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 45 ° C temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį (50 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 20 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunami sočiu NaCl tirpalu ir džiovinti natrio sulfatu. Acetonitrilas nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentas silikagelis, tirpiklis etilacetatas. Išeiga 1,28 g (derva, 87%).

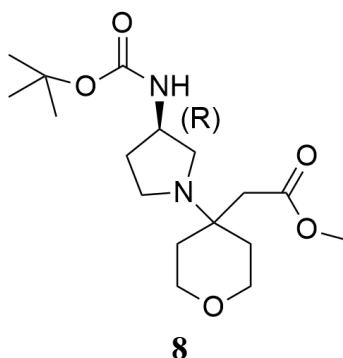
^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ_{H} ppm 1,37 (s, 9H, 3 x CH_3); 1,63–1,55 (m, 1H, CH_2 , pirolidinas); 2,13 (ddt, $J=12,9$; 8,7; 4,2 Hz, 1H, CH_2 , pirolidinas); 2,62 (dd, $J=9,1$; 5,5 Hz, 2H, CH_2 , metilenas); 2,76–2,82 (m, 2H, CH_2 , pirolidinas, 2,90 (td, $J=8,7$; 5,1 Hz, 2H, CH_2 , pirolidinas); 3,62 (s, 3H, OMe), 4,09 (s, 1H, CH, pirolidinas); 4,52 (dd, $J=44,4$, 6,9 Hz, 2H, CH_2 , oksetanas); 4,80–4,65 (m, 3H, CH_2 , oksetanas, NH).

^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3) δ_{C} ppm 28,41 (3 x CH_3); 32,07 (CH_2 , pirolidinas); 40,60 (CH_2 , metilenas); 45,13 (CH_2 pirolidinas); 49,77 (CH, pirolidinas); 51,67 (OCH_3); 53,70 (CH_2 , pirolidinas); 61,23 (C-3, oksetanas); 77,36 (CH_2 , oksetanas); 77,83 (CH_2 , oksetanas); 79,30 (C-Boc); 155,32 (CO-Boc); 171,33 (CO).

IR (cm^{-1}) 1165 (C=O), 1706 (C=O).

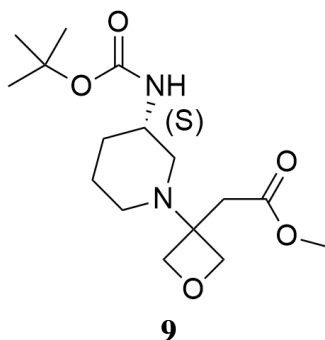
HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, rasta 315,1925 [$\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H}$] $^+$ paskaičiuota 315,921.

2.5.6 Metil-(*R*)-2-(4-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetatas



Į ištirpintą (*R*)-3-Boc-aminopirolidiną (0,98 g, 4,8 mmol) acetontrile (15 ml) pridedama DBU (0,73 g, 4,8 mmol), vėliau metil-2-(tetrahidro-4*H*-piran-4-iliden)acetato (0,75 g, 4,8 mmol) acetonitrile (5 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 55 °C temperatūroje 2-48 h. Reakcija nevyko. Kartojant reakciją, temperatūrą kėlėme iki 65°C. Reakcija nevyko, norimas produktas nesusidarė.

2.5.7 Metil-(*S*)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas



Į ištirpintą (*S*)-3-Boc-aminopiperidiną (2,34 g, 11,7 mmol) acetontrile (30 ml) pridedama DBU (11,7 mmol), vėliau pridedama metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato (1,5 g, 11,7 mmol) acetonitrile (15 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 45° C temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį (80 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunami sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami natrio sulfatu. Acetonitrilas nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentas silikagelis, tirpiklis etilacetatas. Išeiga 1,9 g (derva, 50%).

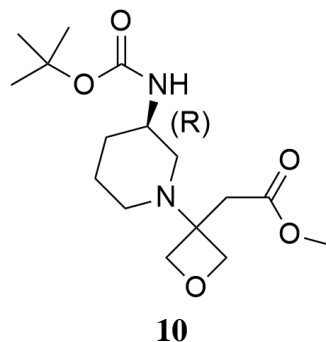
¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,45 (s, 9H, 3 x CH₃); 1,51–1,73 (m, 4H, 2 x CH₂, piperidinas); 2,23–2,50 (m, 4H, 2 x CH₂, piperidinas); 2,71 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H, CH₂, metilenas); 3,71 (s, 3H, OMe); 3,75 (m, 1H, CH, piperidinas); 4,52–4,61 (m, 4H, 2 x CH₂, oksetanas); 5,07 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ_C ppm 22,42 (CH₂, piperidinas); 28,45 (3 x CH₃); 29,49 (CH₂, piperidinas); 34,74 (CH₂, metilenas); 45,89 (CH, piperidinas); 46,20 (CH₂, piperidinas); 51,25 (CH₂, piperidinas); 51,90 (OMe); 62,16 (C-3, oksetanas); 79,19 (CH₂, oksetanas); 79,27 (CH₂, oksetanas); 79,46 (C-Boc); 155,13 (CO-Boc); 172,09 (CO).

IR (cm⁻¹) 1163 (C=O), 1706 (C=O).

HRMS: [M+H]⁺, rasta 329,2071 [C₁₆H₂₈N₂O₅+H]⁺ paskaičiuota 329,2077.

2.5.8 Metil-(R)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas



Į ištirpintą (R)-3-Boc-aminopiperidiną (2,34 g, 11,7 mmol) acetontrile (30 ml) pridedama DBU (1,78 g, 1,75 ml, 11,7 mmol), vėliau metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato (1,5 g, 11,7 mmol) acetonitrile (15 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 45° C temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį (90 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunami sočiu NaCl tirpalu ir džiovinami natrio sulfatu. Acetonitrilas nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentas silikagelis, tirpiklis heksanas-etilacetatas santykiu 1/ 1. Išeiga 2,1 g (deriva, 55%).

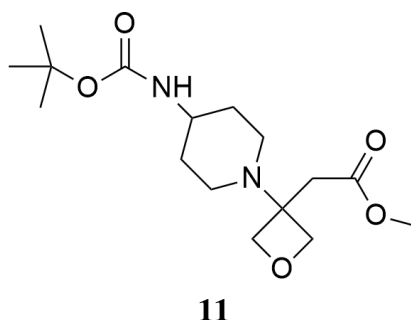
¹H BMR (700 MHz, CDCl₃) δ_H ppm 1,45 (s, 9H, 3 x CH₃); 1,51–1,79 (m, 4H, 2 x CH₂, piperidinas); 2,20–2,55 (m, 4H, 2 x CH₂, piperidinas); 2,71 (d, J=2,7 Hz, 2H, CH₂, metilenas); 3,71 (s, 3H, OMe); 3,75 (m, 1H, CH, piperidinas); 4,49–4,64 (m, 4H, 2 x CH₂, oksetanas); 5,08 (s, 1H, NH).

¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ_C ppm 22,43 (CH₂, piperidinas); 28,45 (3 x CH₃); 29,50 (CH₂, piperidinas); 34,74 (CH₂, metilenas); 45,90 (CH, piperidinas); 46,20 (CH₂, piperidinas); 51,25 (CH₂, piperidinas); 51,89 (OMe); 62,16 (C-3, oksetanas); 79,19 (CH₂, oksetanas); 79,27 (CH₂, oksetanas); 79,46 (C-Boc); 155,13 (CO-Boc); 172,09 (CO).

IR (cm⁻¹) 1163 (C=O), 1706 (C=O).

HRMS: [M+H]⁺, rasta 329,2072 [C₁₆H₂₈N₂O₅+H]⁺ paskaičiuota 329,2077.

2.5.9 Metil-2-(3-(4-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas



Į ištirpintą 4-Boc-aminopiperidiną (1,17 g, 5,75 mmol) acetontrile (20 ml) pridedama DBU (0,89 g, 0,88 ml, 5,75 mmol), vėliau pridedama metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato (0,75 g, 5,75 mmol) acetonitrile (10 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 45° C temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį (60 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinami natrio sulfatu. Acetonitrilas

nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentas silikagelis, tirpiklis dichlormetanas-metanolis santykiu 100/ 3. Išeiga 1,1 g (derva, 58%).

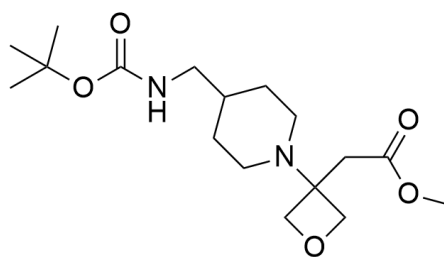
^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ_{H} ppm 1,35–1,44 (m, 11H, 3 x CH_3 , CH_2 , piperidinas); 1,91-1,94 (dd, $J=13,1$, 3,8 Hz, 2H, CH_2 , piperidinas); 2,16-2,20 (td, $J=11,4$; 2,5 Hz, 2H, CH_2 , piperidinas); 2,58-2,61 (dt, $J=11,5$; 3,8 Hz, 2H, CH_2 , piperidinas); 2,72 (s, 2H, CH_2 , metilenas); 3,42-3,46 (m, 1H, CH, piperidinas); 3,70 (s, 3H, OMe); 4,55 (s, 4H, 2 x CH_2 , oksetanas); 4,60-4,62 (m, 1H, NH).

^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3) δ_{C} ppm 28,40 (3 x CH_3); 32,88 (2 x CH_2 , piperidinas); 34,74 (CH_2 , metilenas); 44,61 (2 x CH_2); 47,80 (CH, piperidinas); 51,85 (OMe); 62,31 (C-3, oksetanas); 79,20 (2 x CH_2 , oksetanas); 79,38 (C-Boc); 155,14 (CO-Boc); 172,18 (CO).

IR (cm^{-1}) 1164 (C=O), 1679 (C=O).

HRMS: $[\text{M}+\text{Na}]^+$, rasta 351,1890 $[\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_5+\text{Na}]^+$ paskaičiuota 351,1898.

2.5.10 Metil-2-(3-(4-((*tert*-butoksikarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas



12

Į ištirpintą 4-(Boc-aminometil)piperidina (2,51 g, 11,7 mmol) acetontrile (30 ml) pridedama DBU (1,78 g, 1,75 ml, 11,7 mmol), vėliau pridedama metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato (1,5 g, 11,7 mmol) acetonitrile (15 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 45 ° C temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį (80 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinamu natrio sulfatu. Acetonitrilas nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentas silikagelis, tirpiklis dichlormetanas-metanolis santykiu 100/ 3. Išeiga 2,2 g (derva, 55%).

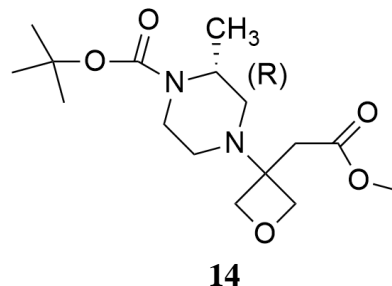
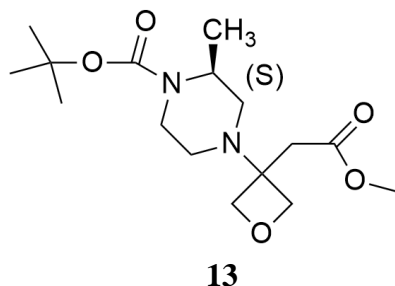
^1H BMR (700 MHz, CDCl_3) δ_{H} ppm 1,22-1,25 (qd, $J=11,8$; 3,8 Hz, 2H, CH_2 , piperidinas); 1,44 (s, 9H, 3 x CH_3); 1,67–1,70 (m, 2H, CH_2 , piperidinas); 2,06-2,10 (td, $J=11,5$, 2,4 Hz, 2H, CH_2 , piperidinas); 2,61-2,64 (dd, $J=11,5$; 3,6 Hz, 2H, CH_2 , piperidinas); 2,72 (s, 2H, CH_2 , metilenas); 3,00-3,02 (t, $J = 6,4$ Hz, 2H, CH_2 , metilenas); 3,70 (s, 3H, OMe); 4,69–4,52 (m, 4H, 2 x CH_2 , oksetanas); 4,64-4,66 (m, 1H, CH, piperidinas); 5,31 (s, 1H, NH).

^{13}C BMR (176 MHz, CDCl_3) δ_{C} ppm 28,41 (3 x CH_3); 30,10 (2 x CH_2 , piperidinas); 34,23 (CH_2 , metilenas); 36,51 (CH, piperidinas); 45,53 (2 x CH_2 , piperidinas); 46,07 (CH_2NH); 51,85 (OMe); 62,41 (C-3, oksetanas); 79,13 (C-Boc); 79,45 (2 x CH_2 , oksetanas); 156,04 (CO-Boc); 172,37 (CO).

IR (cm^{-1}) 1164 (C=O), 1681 (C=O).

HRMS: $[\text{M}+\text{H}]^+$, rasta 343,2228 $[\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5+\text{H}]^+$ paskaičiuota 343,2234.

2.5.11 *Tert*-butil-(*S*)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilatas ir *Tert*-butil-(*R*)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilatas



Į ištirpintą (*S*)-*tert*-butil-2-metil-piperazin-1-karboksilatą (1,22 g, 5,82 mmol) acetontrile (20 ml) pridedama DBU (0,89 g, 5,82 mmol), vėliau pridedama Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato (0,75 g, 5,82 mmol) acetontrile (5 ml). Reakcijos mišinys kaitinamas 55° C temperatūroje 24 h. Reakcijos mišinys pilamas į vandenį (80 ml) ir ekstrahuojamas etilacetatu (3 x 50 ml). Organiniai sluoksniai sujungiami, plaunami sočiu natrio chlorido tirpalu ir džiovinami natrio sulfatu. Acetonitrilas nugarinamas sumažintame slėgyje. Likutis gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu, sorbentas silikagelis, tirpiklis heksanas-etilacetatas santykiu 1/1. Išėiga 1,5 g (derva, 40%).

¹H BMR (700 MHz, Chloroformas-d) δ H ppm 1,20-1,25 (m, 3H, CH₃); 1,46 (s, 9H, 3 x CH₃); 2,04-2,60 (m, 4H, 2 x CH₂); 2,73 (s, 2H, CH₂); 3,04 (m, 1H, CHH); 3,70 (s, 3H, OMe); 3,82 (m, 1H, CHH); 4,11-4,21 (m, 1H, CH); 4,54-4,64 (m, 4H, 2 x CH₂, oksetanas).

¹³C BMR (176 MHz, CDCl₃) δ C ppm 15,44 (CH₃); 28,42 (3 x CH₃); 35,14 (CH₂, metilenas); 39,31 (CH₂); 45,80 (CH₂); 46,80 (CH); 50,23 (CH₂); 51,88 (OCH₃); 62,05 (C-3, metilenas); 78,61 (CH, oksetanas); 79,17 (CH₂, oksetanas); 79,61 (C-Boc); 154,66 (CO-Boc), 171,89 (CO).

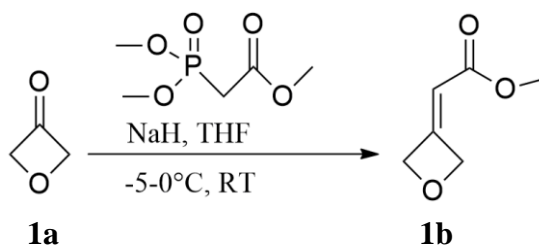
IR (cm⁻¹) 1683 (C=O), 1730 (C=O).

HRMS (ESI TOF): [M+Na]⁺, rasta 351,1890 [C 16 H 28 N 2 O 5 +Na]⁺ paskaičiuota 351,1898.

3. Tyrimų rezultatai ir jų aptarimas

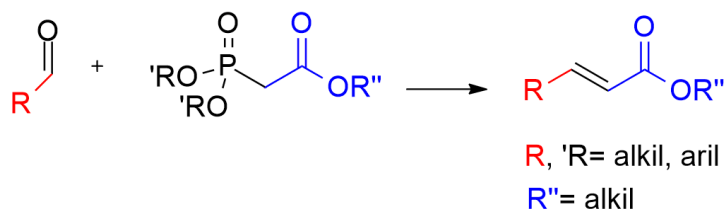
3.1 Pradinio junginio sintezė

Pradinio junginio **1b** sintezės reakcija vykdoma gerai žinomos Horner'io–Wadsworth'o–Emmons'o reakcijos metodu (žr. 3.1.1 schema) [24]. Metil-2-(dimetoksifosforil)acetatas ištirpinamas sausame tetrahidrofurane, reakcijos mišinys atvėsintas nuo 0° iki -5° C. Vėliau lėtai sudedamas natrio hidridas. Mišinys visos reakcijos metu maišomas, kadangi įdėjus natrio hidrido susidaro suspensija. Po vienos valandos į reakcijos mišinį supilamas komerciškai prieinamas 3-oksetanonas **1a** tetrahidrofurane, reakcija maišoma kambario temperatūroje vieną valandą. Įvykus reakcijai reakcijos mišinys pilamas į vandenį, vykdoma ekstrakcija etilacetatu. Organinis sluoksnis plaunamas sočiu natrio chlorido tirpalu. Atskirta organinė fazė surenkama ir džiovinama bevandeniu magnio sulfatu. Išdžiovinta organinė fazė filtruojama ir sukonzentruojama distiliuojant sumažintame slėgyje. Gauta medžiaga **1b** gryninama kolonėlinės chromatografijos būdu, junginys surenkamas tikrinant išeinančią frakciją plonasluokslės chromatografijos pagalba. Išgryninus pradinį junginį gauta 73% išeiga.



3.1.1 schema. Pradinio junginio Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato **1b** sintezės schema.

Horner'io–Wadsworth'o–Emmons'o reakcija (žr. 3.1.2 schema) yra dažnai naudojamas sintetinis metodas gauti pakaitinius (di- ir tri-) alkenų produktus iš aldehidų ir ketonų. E-alkenai dažniausiai yra geresni, o jų selektyvumas gali būti reguliuojamas modifikuojuant sąlygas. Fosfonato esteriai paprastai reaguoja su stipriomis bazėmis sudarydami reaktyvius ir stabilizuotus fosfonio anijonus, kurie lengvai reaguoja su aldehidais ir ketonais. Nurodyti fosfonato šalutiniai produktai lengvai pašalinami ekstrahuojant [21, 40].

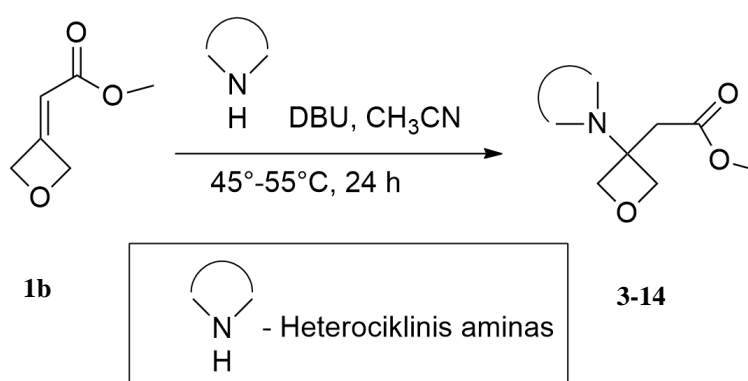


3.1.2 schema. Horner'io–Wadsworth'o–Emmons'o reakcijos bendroji schema.

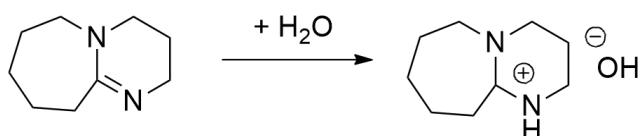
3.2 Heterociklinių aminų prijungimas prie Metil-2-(oksetan-3-iliden) acetato

Yra patvirtinti tyrimai, kad oksetano grupė suteikia farmacinėms medžiagoms geresnes farmakokinetines savybes, daugeliu atvejų oksetanas keičia tokias grupes kaip karbonilo ar dimetilo [12]. Darbo metu siekta gauti heterociklinius aminos su oksetano fragmentu. Keturnaris ciklinis Metil-2-(oksetan-3-iliden) acetatas prie heterociklinio amino jungiamas per dvigubą jungtį.

Heterocikliniai aminorai prijungti pagal schemą (žr. 3.2.1 schema) Reakcijos vykdytos 24 h 45-55°C temperatūroje. Pirmia paruoštiami heterociklinių aminų tirpalai acetonitrile, vėliau sulašinama DBU bazė. Į reakcijos mišinį sulašinama Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetatas - pradinis junginys **1b**. Reakcijai įvykus vykdoma junginių ekstrakcija etilacetatu, perplauant sočiu natrio chlorido tirpalu, atskiriant organinę fazę. Junginiai gryninami kolonėlinės chromatografijos būdu, naudojant silikagelį, kaip judri fazė parenkami atitinkami tirpikliai.



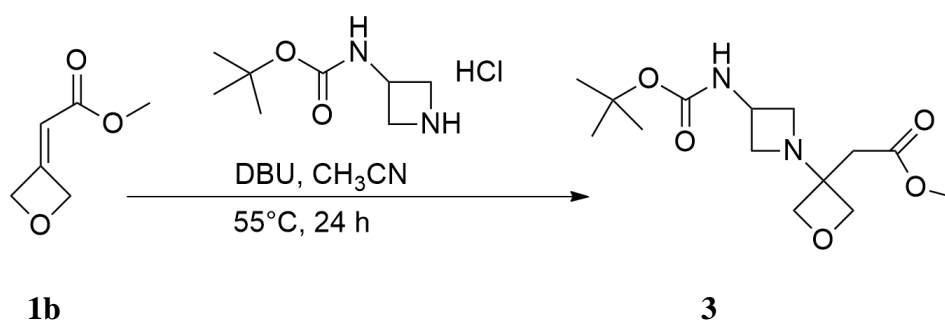
3.2.1 schema. Heterociklinių aminų prijungimo prie Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato **1b** bendrinė schema.



3.2.2 schema. DBU - 1,8-Diazabiciklo(5.4.0)undek-7-enas.

Kaip reagentas organinėje chemijoje, DBU (žr. 3.2.2 schema) yra naudojamas kaip katalizatorius, kompleksinis ligandas ir ne-nukleofilinė bazė. Ši bazė, taip pat, naudojama kaip epoksidų kietinimo priemonė. DBU turi stiprų katalizatoriaus efektą aliciklinių ir alifatinių izocianatų reakcijoms. Viename etape vyksta tandeminis procesas, apimantis pašalinimą, protonizaciją, siekiant generuoti galinius arilo ir stirolo acetilenus iš geminalinių dibromoalkenų. DBU unikali bazė, kadangi šis reagentas yra natūraliai saugesnis, suteikia patrauklią alternatyvą ankstesnėms sistemoms, kur reikalingi piroforiniai reagentai ir nedidelės temperatūros. Reakcija su DBU baze vyksta lėtai [21].

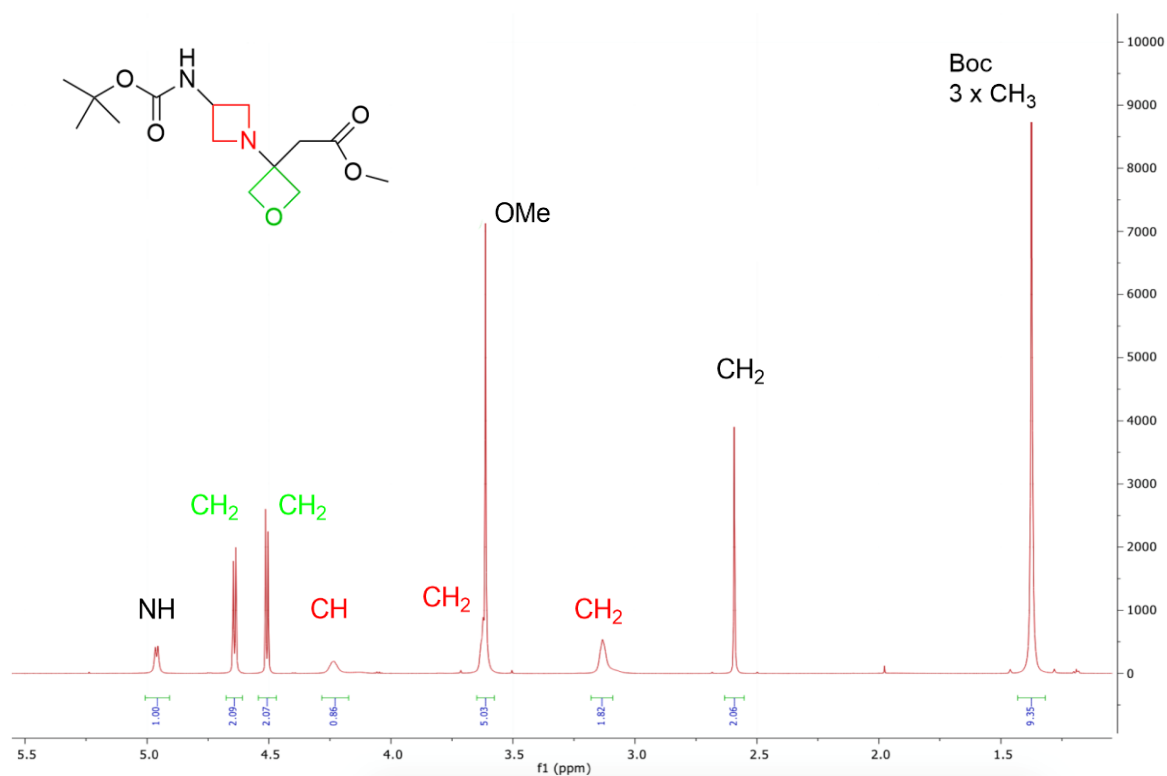
3.2.1 Metil-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)azetidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas



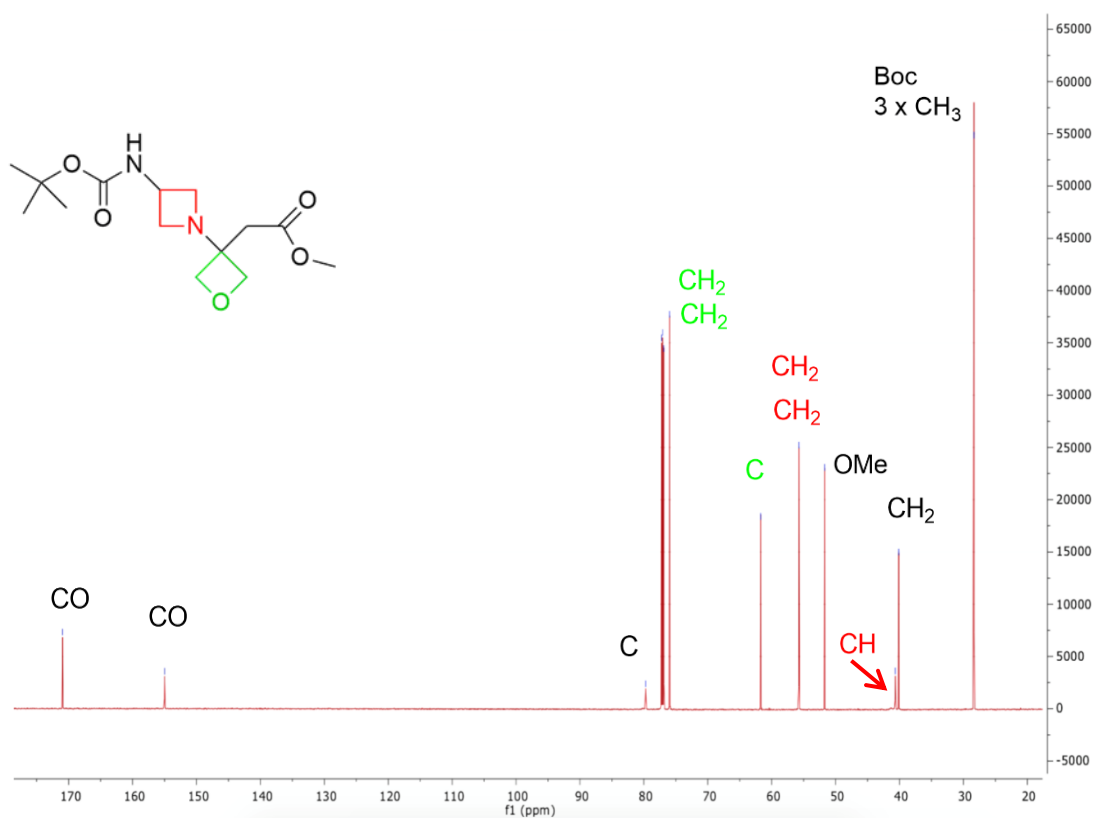
3.2.1.1 schema. Junginio **3** sintezės schema.

Norint gauti junginį **3** (žr. 3.2.1.1 schema), kaip pradinis junginys naudotas 3-N-Boc-aminoazetidino hidrochloridas acetonitrile ir veikiamas DBU baze. Į reakcijos mišinį pridedamas susintetintas junginys **1b** ((Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetatas). Reakcija vykdoma 24h, 55° C temperatūroje. Azetidinas jungiasi prie oksetano žiedo trečioje padėtyje esančios dvigubos jungties. Reakcija vyko sėkmingai, gauta junginio išeiga 71 %. Po reakcijos atskiriamas reakcijos mišinio organinis sluoksnis, tirpiklis nugarinamas sumažintame slėgyje. Junginys **3** gryninamas kolonėlinės chromaografijos būdu naudojant silikagelį.

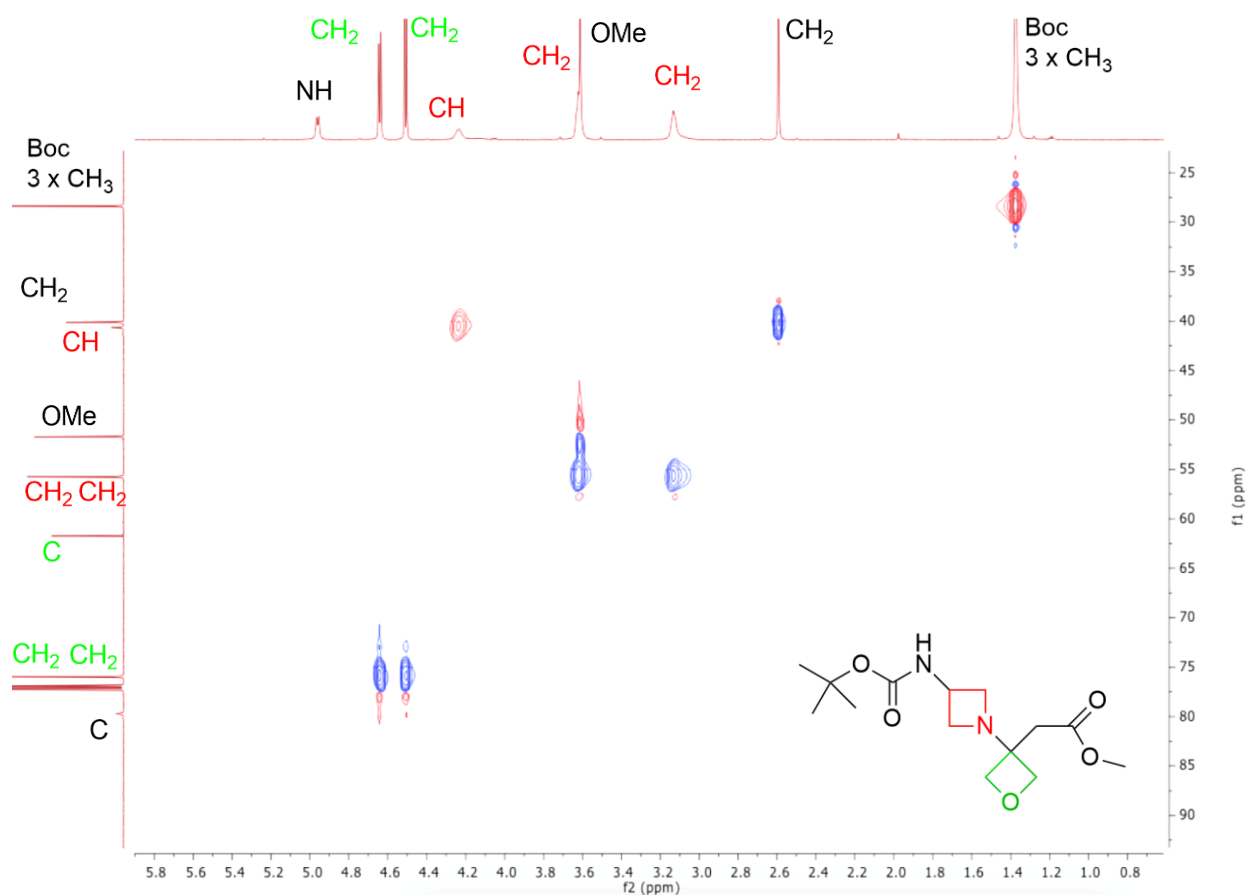
Sintetinto junginio struktūra įrodyta reimiantis ^1H ir ^{13}C BMR gautais spektrais. ^1H BMR spektre (žr. 3.2.1.1 pav.) registruojama CH_2 , esančios azetidino fragmente ir metoksi grupės protonų persidegiantis signalas ties 3,61 mln. d., o ties 4,24 mln. d., matomas CH grupės protonų kvadrupletas taip pat priklausantis azetidino fragmentui. Apsauginės Boc CH_3 grupės protonų signalas registruojamas ties 1,37 mln. d. Oksetano žiedui priklausantis CH_2 signalas registruojamas kaip dubletas ties 4,64 mln. d, o metileno CH_2 grupė registruojama prie 2,59 mln. d.. ^{13}C BMR spektre (žr. 3.2.1.2 pav.) registruojamas apsauginės Boc CH_3 grupės signalas ties 28,35 mln. d.. Oksetano fragmente esančių CH_2 grupių signalai matomi ties 75,8 mln. d.. Aiškiai matomas ir azetidino fragmentui priklausančių CH_2 grupių signalas ties 55,72 mln. d.. Oksetanui priklausantis C antomas registruojamas ties 61,7 mln. d.. Metoksi grupė registruojama ties 51,7 mln. d.. Sąveikas tarp anglies iš šalia esančių protonų taip pat patvirtina ir dvidimensinis 2D HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (tirpiklis CDCl_3) BMR spektras (žr. 3.2.1.3 pav.).



3.2.1.1 pav. Metil-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)azetid-1-il)oksetan-3-il)acetato **3** ¹H BMR spektras (tirpiklis CDCl₃).

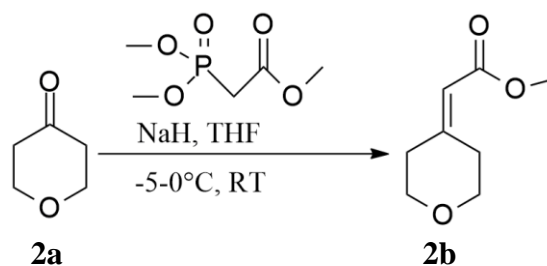


3.2.1.2 pav. Metil-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)azetid-1-il)oksetan-3-il)acetato **3** ¹³C BMR spektras (tirpiklis CDCl₃).

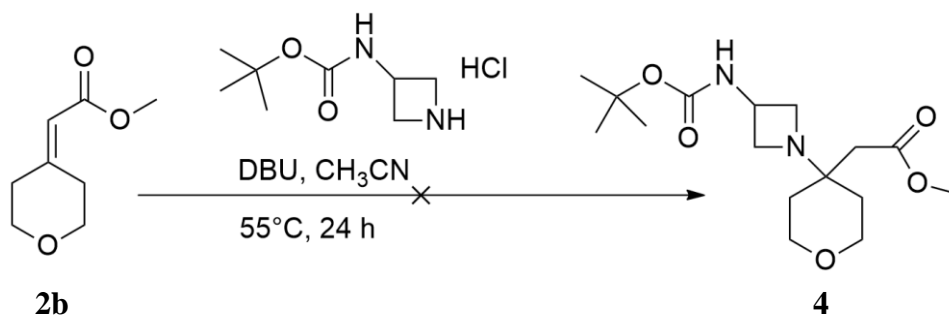


3.2.1.3 pav. Dvidimensinis Metil-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)azetidin-1-il)oksetan-3-il)acetato **3** $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ BMR spektras (tirpiklis CDCl_3).

3.2.1.1 Metil-2-(4-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)azetidin-1-il)tetrahydro-2*H*-piran-4-il)acetatas



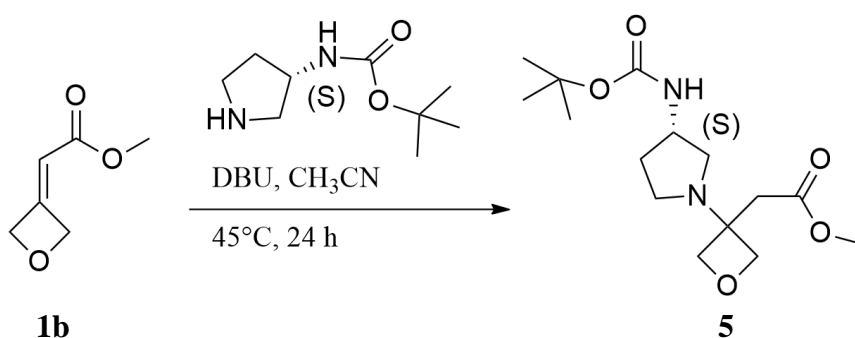
3.2.1.1.1 schema. Metil-2-(tetrahydro-4*H*-piran-4-iliden) acetato **2b** sintezės schema.



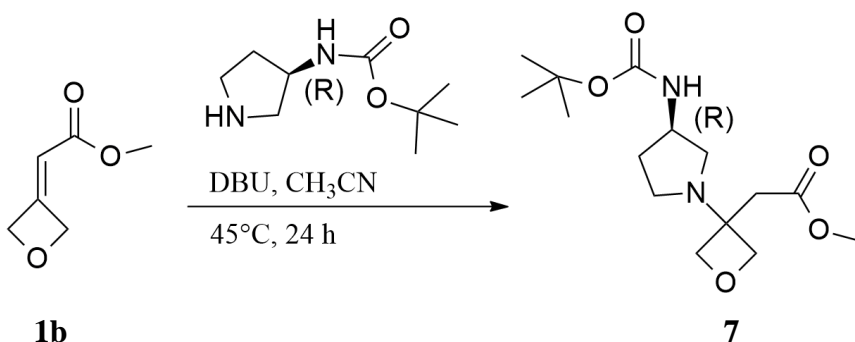
3.2.1.1.2 schema. Junginio **4** sintezės schema.

Darbo metu bandyta heterociklinius aminus prijungti prie šešianario Metil-2-(tetrahydro-4H-piran-4-iliden)acetato, pastarąjį junginį sintetinant iš komerciškai prieinamo tetrahydro-4H-piran-4-ono **2a** (žr. 3.2.1.1.1 schema). Pradinis junginys gaunamas analogiškai pagal reakciją su 3-oksetnonu (žr. 3.1.1 schema) remiantis Horner'io–Wadsworth'o–Emmons'o reakcijos metodu [34]. 3-N-Boc-aminoazetidino hidrochloridas acetonitrile veikiamas DBU baze, vėliau į reakcijos mišinį pridedama Metil-2-(tetrahydro-4H-piran-4-iliden)acetato (žr. 3.2.1.1.2 schema). Reakcija vykdoma 55°C, 24 h. Reakcija su šešianariu pirano junginiu **2b** nevyksta.

3.2.2 Metil-(S)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas ir Melit-(R)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas



3.2.2.1 schema. Junginio **5** sintezės schema.

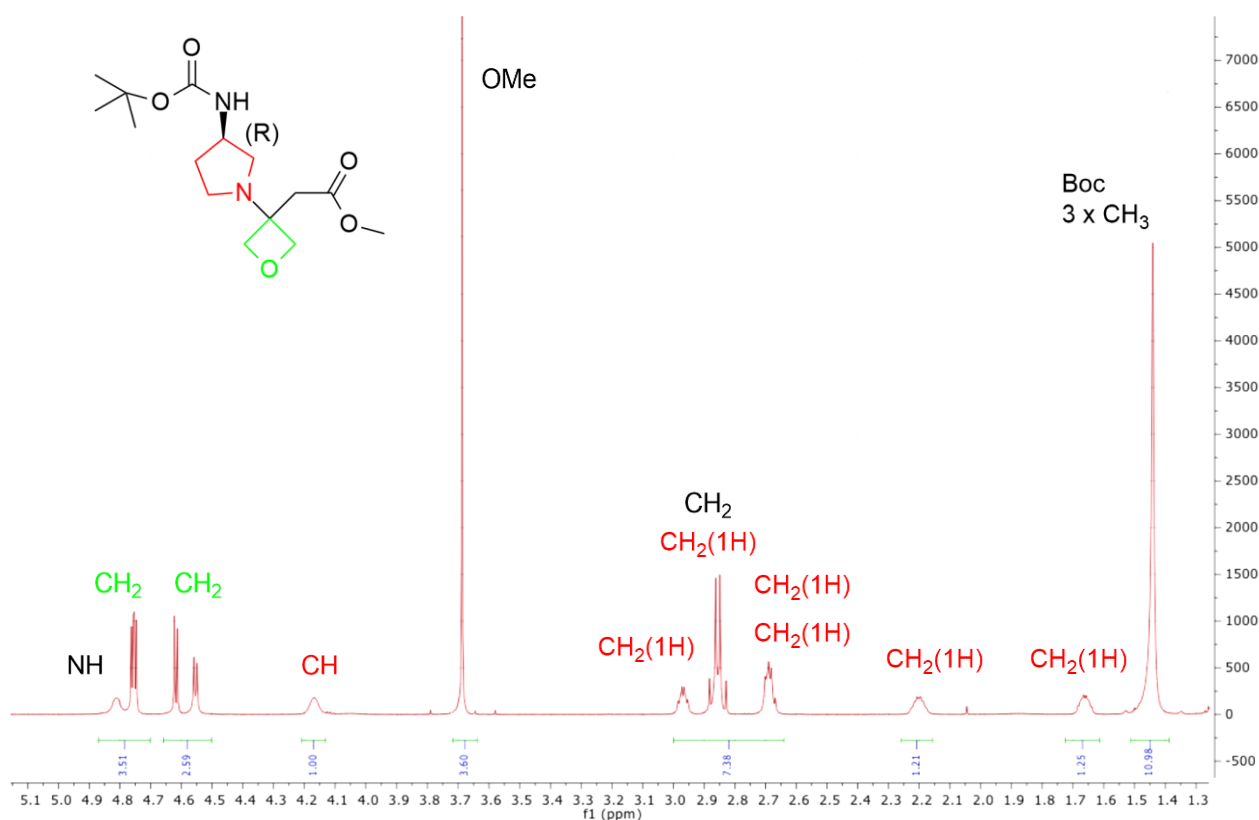


3.2.2.2 schema. Junginio **7** sintezės schema.

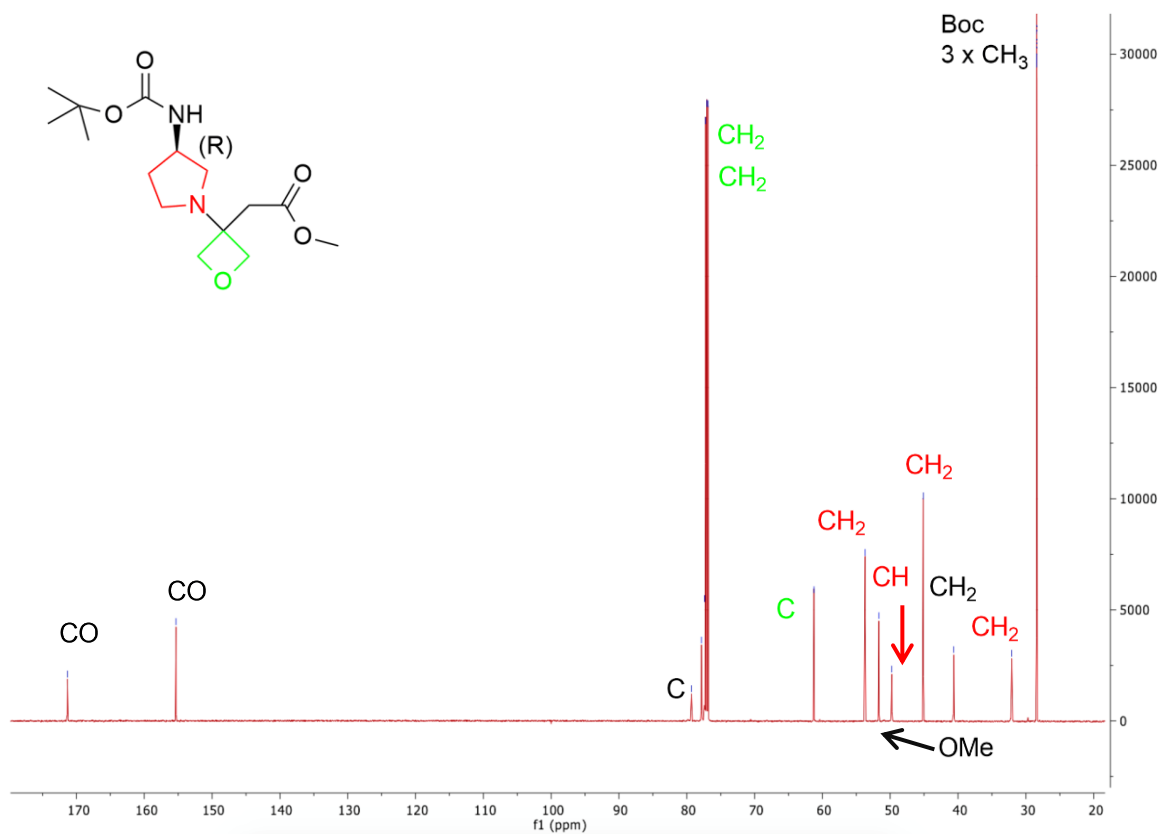
Chiralinėje aplinkoje vienas enantiomeras gali rodyti kitokią cheminį ir farmakologinį aktyvumą nei kitas enantiomeras. Todėl vaisto *R*-enantiomeras nebūtinai elgsis taip pat, kaip ir to paties vaisto *S*-enantiomeras, kai jį vartoja pacientas. Tam tikram chiraliniam vaistui tikslinga du enantiomeras laikyti dviem atskirais vaistais, turinčiais skirtingų savybių, nebent būtų įrodyta kitaip. Du chiralinio vaisto enantiomerai gali gerokai skirtis dėl jų biologinio prieinamumo, metabolizmo greičio, metabolitų, išskyrimo, stiprumo ir selektyvumo receptoriams, transporteriams ar fermentams ir toksiškumo. Pavyzdžiui, vienas enantiomeras gali būti atsakingas už vaisto terapinį poveikį, o kitas enantiomeras yra neaktyvus ir prisideda prie nepageidaujamo poveikio. Tokiu atveju vienintelio enantiomero naudojimas suteiktia geresnę vaistinio preparato formą ir gali būti naudingesnis nei vaisto raceminė forma. Nustatyta, kad enantiomerai (*S*)-albuterolio, β_2 -adrenerginio receptoriaus agonisto, astmos gydymui, ir (*S*)-omeprazolio, protonų siurblio inhibitoriaus, skirto gydyti gastroezofaginio refliksui, yra pranašesni už jų racemines kompozicijas [38].

(*S*)-3-Boc-aminopirolidinas (žr. 3.2.2.1 schema) arba (*R*)-3-Boc-aminopirolidinas (žr. 3.2.2.2 schema) acetonitrile, veikiamas DBU baze, vėliau į reakcijos mišinį pridedama pradinio junginio **1b**. Reakcija vykdoma 24 h, 45°C temperatūroje. Abiem atvejais reakcija įvyko. Po reakcijos buvo atskiriamas reakcijos mišinio organinis sluoksnis, tirpiklio likutis nugarinamas sumažintame slėgyje. Gautas *S* enantiomeras su 65 % išeiga, *R* enantiometas gautas didesne išeiga – 87%. Pirolidinas jungiasi prie oksetano žiedo trečioje padėtyje eančios dvigubos jungties.

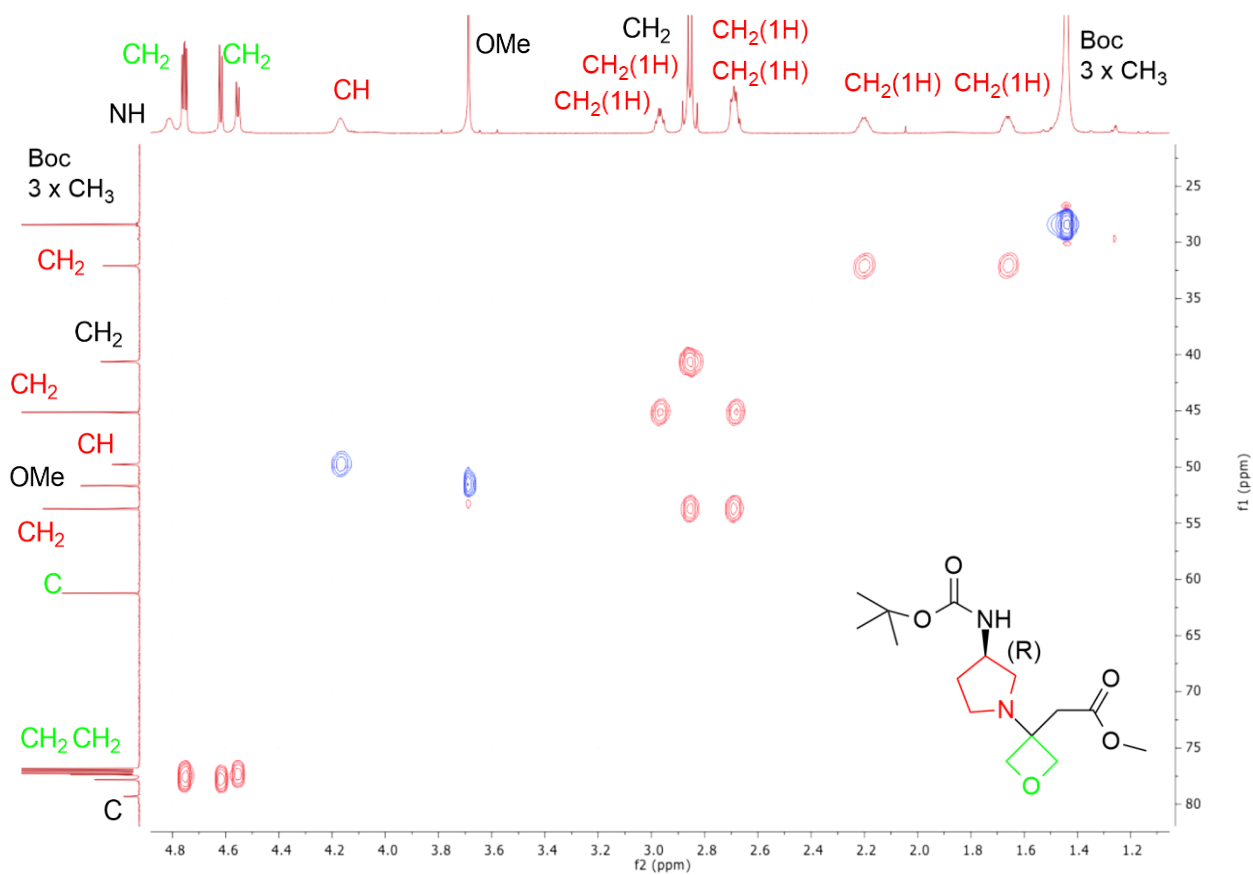
Sintetinto amino **5** struktūra įrodyta reimiantis ^1H ir ^{13}C BMR gautais spektrais. Enaniomerų ^1H ir ^{13}C BMR spektrai sutampa. ^1H spektre (žr. 3.2.2.1 pav.) Metoksi grupės signalas registruojamas ties 3,69 mln. d.. Ties 1,44 mln.d. matomas apsauginės Boc 3 x CH₃ grupių protonų singletas. Oksetano žiedo fragmento CH₂ grupių dubletai registruojami ties 4,59 mln. d. ir 4.75 mln. d.. Pirolidino CH grupės multipletas registruojamas ties 4,16 mln.d. d. Pirolidino dvi CH₂ grupės registruojamos kaip multipletas ties 2,80-2,97 mln. d., multiplete signalai persidengia, remiantis 2D $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ BMR spektru matomi CH₂ gupių signalai po vieną protoną (žr. 3.2.2.3 pav.). Taip pat matomas kitas pirolidino žiedo išskaitydas CH₂ grupės signalas, po vieną protoną, vienas protonas stebimas kaip multipletas ties 1,71-1,62 mln. .d., kitas ties 2,21 mln. d.. ^{13}C BMR spektre (žr. 3.2.2.2 pav.) ties 77,36 mln. d. ir 77,83 mln. d. stebimi oksetano fragmentui priklausančių CH₂ grupių signalai. Aiškiai matomas ir apsauginės Boc CH₃ grupių signalas ties 28,41 mln. d.. Oksetano C-3 atomas registruojamas ties 61,23 mln. d.. Pirolidino žiedo CH₂ grupių esančių šalia azodo signalas yra registruojamos ties 45,13 mln. d. ir 53,7 mln. d.. Kitas pirolidino žiedo CH₂ grupės signalas stebimas ties 32,07 mln. d..



3.2.2.1 pav. Metil-(*S*)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il) acetato ^1H BMR spektras (tirpiklis CDCl_3).



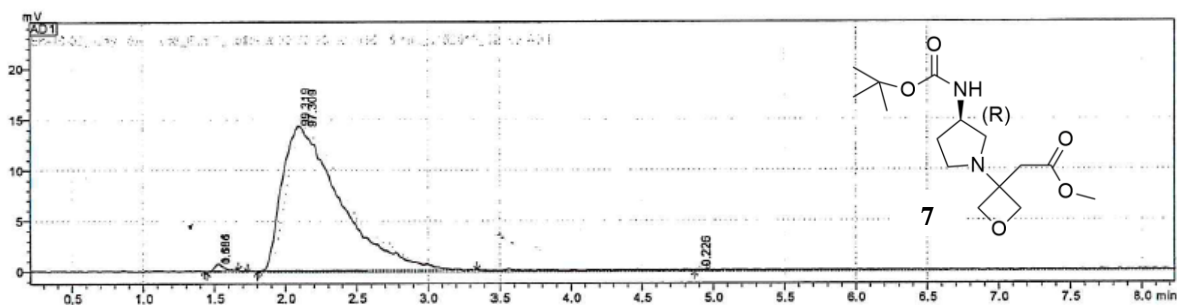
3.2.2.2 pav. Metil-(*R*)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetato 7 ¹³C BMR spektras (tirpiklis CDCl₃).



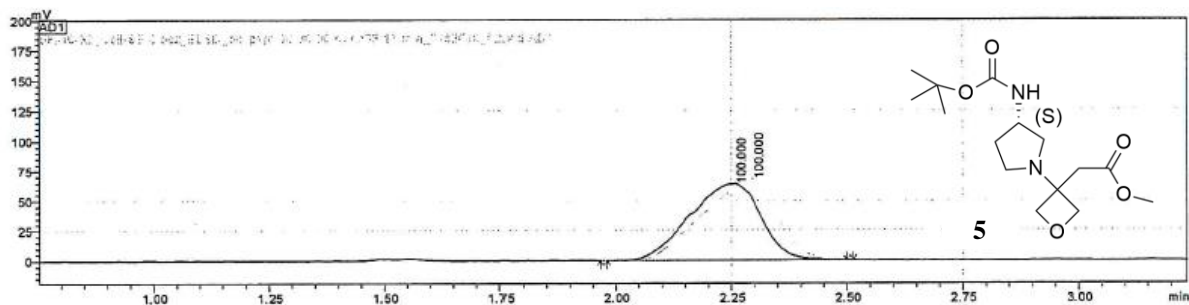
3.2.2.3 pav. Dvidimensinis Metil-(*R*)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetato 7 ¹H/¹³C BMR spektras (tirpiklis CDCl₃).

S pirolidino **7** enantiomero struktūra taip pat įrodyta ^1H ir ^{13}C BMR spektrais. Junginio **7** spektras gautas tapatus junginio **5** spektrui. Sąveikas tarp anglies iš šalia esančių protonų taip pat patvirtina ir dvidimensinis 2D HSQC $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ (tirpiklis CDCl_3) BMR spektras (žr. 3.2.2.3 pav.).

Naudojant Amylose-SA chiralinę kolonėlę ir Cellulose-SB kolonėlę, ištirtas junginio **5** ir **7** enantiomerinis grynumas. Leidžiant junginį **7** per Amylose-SA chiralinę kolonėlę autu, kad junginyje yra 99,3% *R* formos enantiomero (žr. 3.2.2.4 pav.). Junginio **5** enantiomerinę analizę, per Cellulose-SA kolonėlę, parodė, kad *S* formos enantiomero yra 100% (žr. 3.2.2.5 pav.). Dėl šio priežasties, galima teigti, kad junginiai **5** ir **7** pasižymi aukstu enantiomeriniu grynumu.

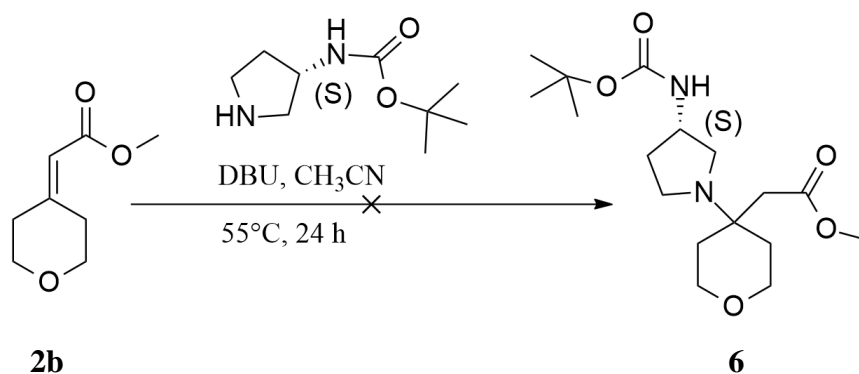


3.2.2.4 pav. Junginio **7** enantiomerinio grynumo analizė naudojant Amylose-SA chiralinę kolonėlę.

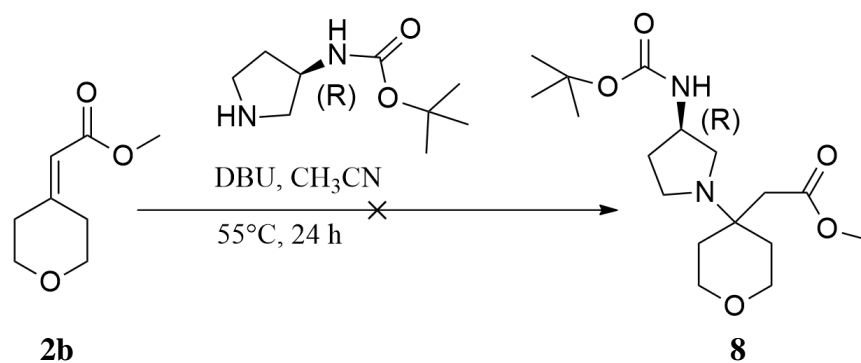


3.2.2.5 pav. Junginio **5** enantiomerinio grynumo analizė naudojant Cellulose-SB kolonėlę.

3.2.2.1 Metil-(*R*)-2-(4-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetatas ir Metil-(*S*)-2-(4-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)tetrahidro-2*H*-piran-4-il)acetatas



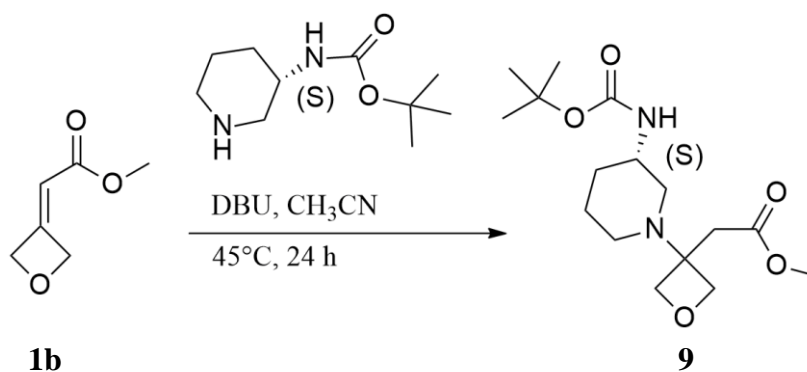
3.2.2.1.1 schema. Junginio **6** sintezės schema.



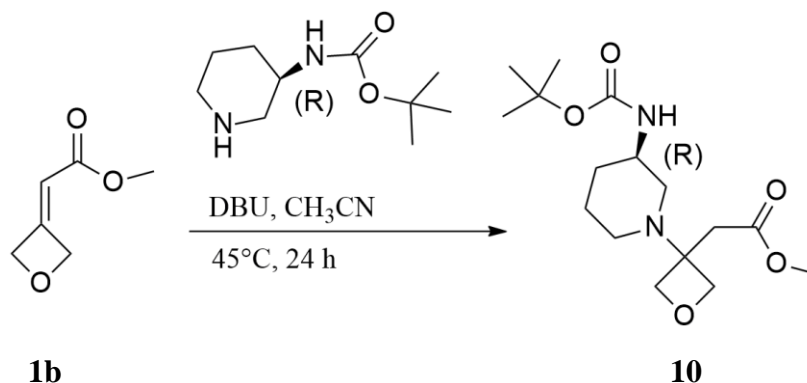
3.2.2.1.2 schema. Junginio **8** sintezės schema.

Darbo metu buvo vykdytos reakcijos jungiant (*S*)-3-Boc-aminopirolidino arba (*R*)-3-Boc-aminopirolidino enantiomerą su Metil-2-(tetrahydro-4H-piran-4-iliden)acetatu, remiantis bendra reakcijos schema (žr. 3.2.1 schema). Abiem atvejais reakcija nevyko, junginys **6** ir junginys **8** nesusidarė.

3.2.3 Metil-(*S*)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas ir Metil-(*R*)-2-(3-(3-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas



3.2.3.2 schema. Junginio **9** sintezės schema.

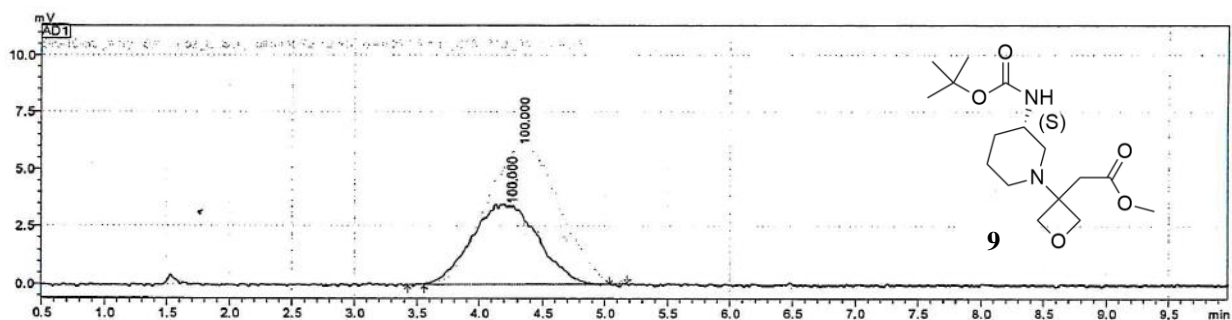


3.2.3.2 schema. Junginio **10** sintezės schema.

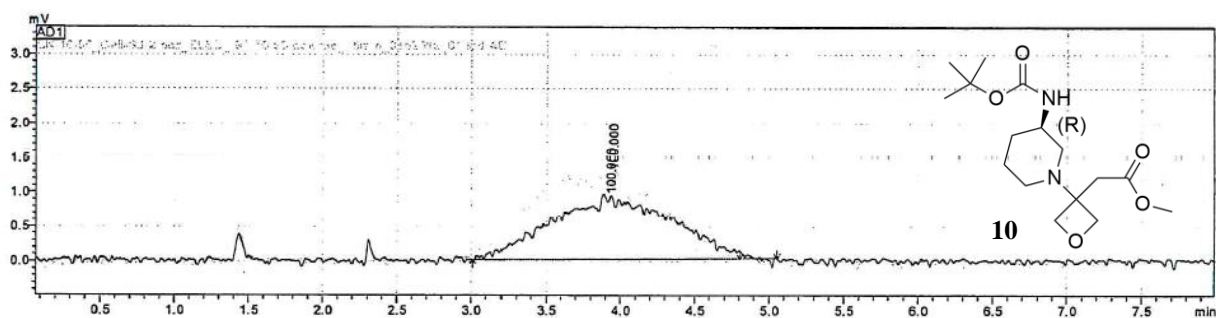
Projekto eigoje sintetinami *R* ir *S* piperidinių enantiomerai. (*S*)-3-Boc-aminopiperidino (žr. 3.2.3.1 schema) arba (*R*)-3-Boc-aminopiperidino (žr. 3.2.3.2 schema) enantiomeras acetonitrile ir veikiamas DBU baze vėliau pridodant pradinio junginio **1b**. Kiekvieno enantiomero reakcijos vykdomos atskirai. Vykdamas junginio **1b** reakciją su piperidinių enantiomerais gauta mažesnė išeiga lyginant su piroolidiniais. Junginio **9** išeiga gauta 50%, junginio **10** išeiga 55%.

Sintetinto amino darinio **10** struktūra įrodyta reimiantis ^1H ir ^{13}C BMR gautais spektrais. ^1H BMR spektre ties 3,71 mln. d. registruojama metoksi CH_3 grupė. Kaip ir anksčiau minėta registruojami junginių apsauginės Boc CH_3 grupių signalai, šiuo atveju singletas matomas ties 1,59 mln. d.. Taip pat spektre matomas multipletas ties 4,55 mln. d., kuris priklauso oksetano žiedo dviems CH_2 grupėms. Ties 3,74 mln. d. registruojama CH grupė priklausanti piperidino žiedui. Ties 2,20-2,55 mln. d. matomas multipletas, kuris priklauso dviems piperidino CH_2 grupėms. Tolimesniame diapazone registruojamas H singletas, kuris priklauso NH grupei. ^{13}C BMR spektre 22,43 mln. d. ir 34,74 mln. d. registruojami signalai priklausantys piperidino CH_2 grupėms. Ties 45,90 mln. d. matomas piperidino CH grupės signalas, šalia ties 46,2 registruojamas kitas piperidino CH_2 grupės signalas. Oksetano fragmento CH_2 grupių signalai stebimi ties 79,19 mln. d. ir 79,27 mln. d. C anglies atomo signalas priklausantis oksetano žiedui registruojamas prie 62,16 mln. d. Tolimesniame diapazone matomi du signalai, ties 155,13 mln. d. ir 172,09 mln. d., priklausantys CO grupėms. *S* piperidino enantiomero struktūra taip pat įrodyta remiantis ^1H ir ^{13}C BMR spektrine analize. Junginio **9** spektras gautas tapatus junginio **10** spektrui.

Naudojant Amylose-SA chiralinę kolonėlę ir Cell-SB kolonėlę, iširtas junginio **9** ir **10** enantiomerinis grynumas. Junginyje **9** naudojant gauta 100% *S* enantiomero (žr. 3.2.3.3 pav.). Junginyje **10** gauta 100% *R* formos enantiomero (žr. 3.2.3.4 pav.). Junginyje neaptiktas *S* formos enantiomeras. Dėl šio priežasties, galima teigti, kad junginys **9** ir **10** pasižymi aukštu enantiomeriniu grynumu.

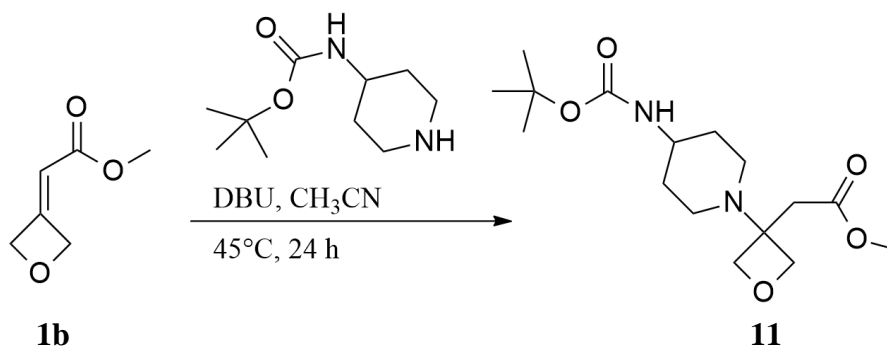


3.2.3.3 pav. Junginio **9** enantiomerinio grynumo analizė naudojant Amylose-SA chiralinę kolonėlę.



3.2.3.4 pav. Junginio **10** enantiomerinio grynumo analizė naudojant Cellulose-SB kolonėlę.

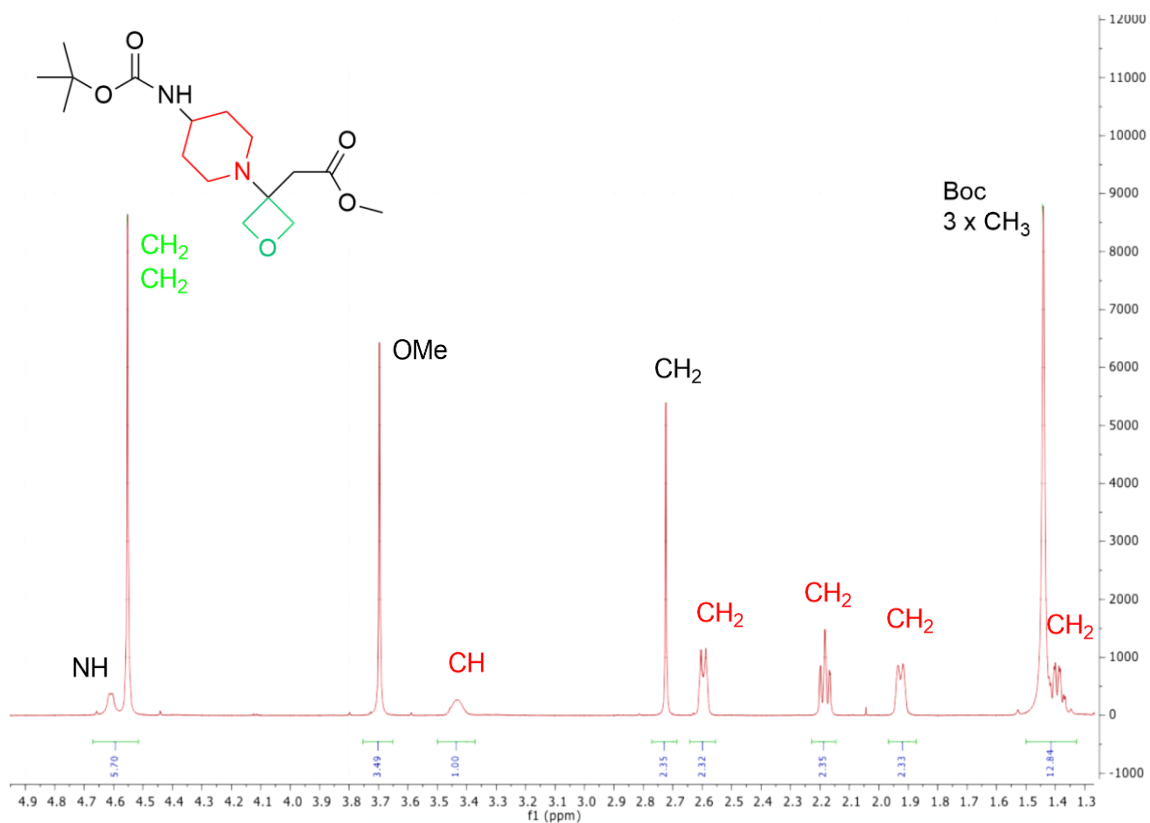
3.2.4 Metil-2-(3-(4-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas



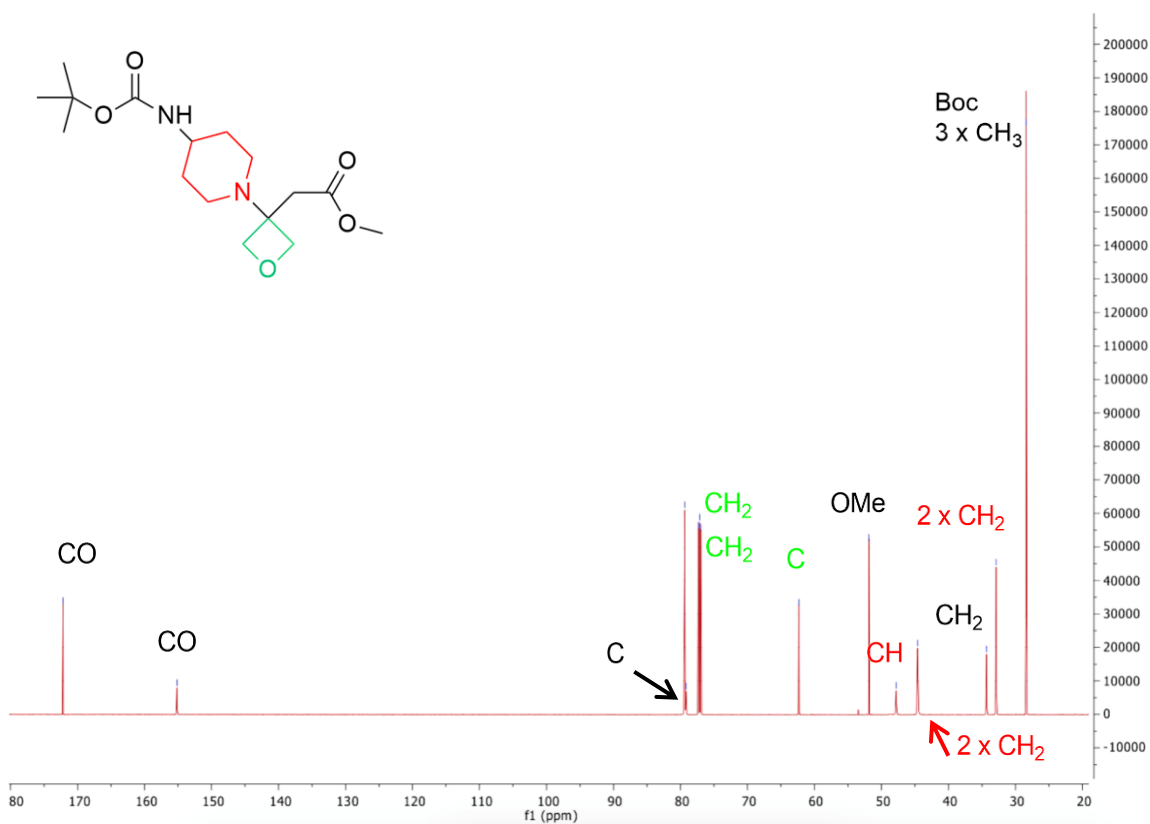
3.2.4.1 schema. Junginio **11** sintezės schema.

4-Boc-aminopiperidinas pagal bendrą schemą (žr. 3.2.1 schema) jungiamas su pradiniu junginiu **1b**. Reakcijai vykdyti piperidino aminos acetonitrile veikiamas DBU baze. Į reakcijos mišinį pridedamas susintetintas junginys **1b**. Išeiga gauta mažesnė lyginant su **3** ir **7** junginiu. Junginio **11** išeiga 58%.

Sintetinto junginio **11** struktūra įrodyta reimiantis ¹H ir ¹³C BMR spektrais. ¹H BMR spektre (žr. 3.2.4.1 pav.) registruojamas signalas ties 4,55 mln. d. priklausantis dviems oksetano žiedo CH₂ grupėms. Ties 1,35-1,44 mln. d. registruojamas multipletas, priklausantis šešianario piperidino žiedo CH₂ grupės signalui ir apsauginės Boc grupės CH₃ signalams. Ties 1,91-1,94 mln. d. registruojamas kitos CH₂ grupės dubleto dubletas, priklausančios piperidino žiedui. Piperidino žiede esanti CH grupė registruojama kaip multipletas ties 3,42-3,46 mln. d.. Metoksi grupės signalas registruojamas ties 3,70 mln. d.. Metileno grupės signalas stebimas ties 2,72 mln. d.. ¹³C BMR spektre (žr. 3.2.4.2 pav.) ties 62,31 mln. d. registruojamas signalas priklausantis oksetano žiedo anglies atomui. Ties 51,85 mln. d. registruojamas metoksi grupės signalas. Ties 32,88 mln. d. matomas signalas, kuris priklauso dviems piperidino žiedo CH₂ grupėms. Kitas signalas priklausantis kitoms dviems piperidino žiedo CH₂ grupėms, registruojamas ties 44,61 mln. d. Piperidino žiedo CH grupė registruojama ties 47,80 mln. d.. Oksetano žiedo CH₂ grupės fiksuojamos ties 79,20 mln. d..

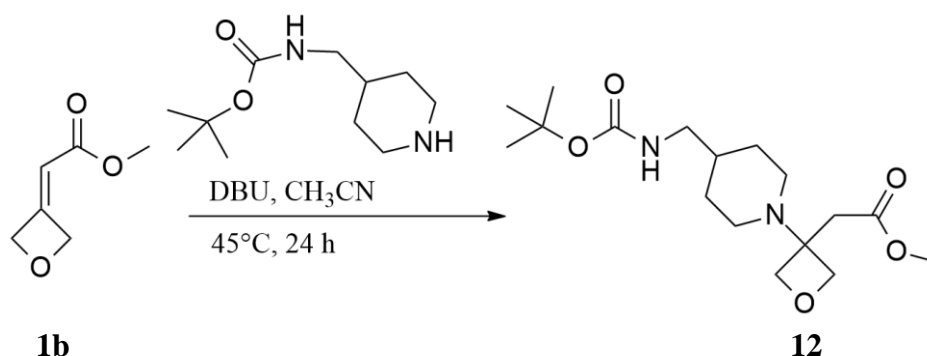


3.2.4.1 pav. Metil-2-(3-(4-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetate **11** ¹H BMR spektras (tirpiklis CDCl₃).



3.2.4.2 pav. Metil-2-(3-(4-((*tert*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetate **11** ¹³C BMR spektras (tirpiklis CDCl₃).

3.2.5 Metil-2-(3-(4-(((*tert*-butoksikarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas

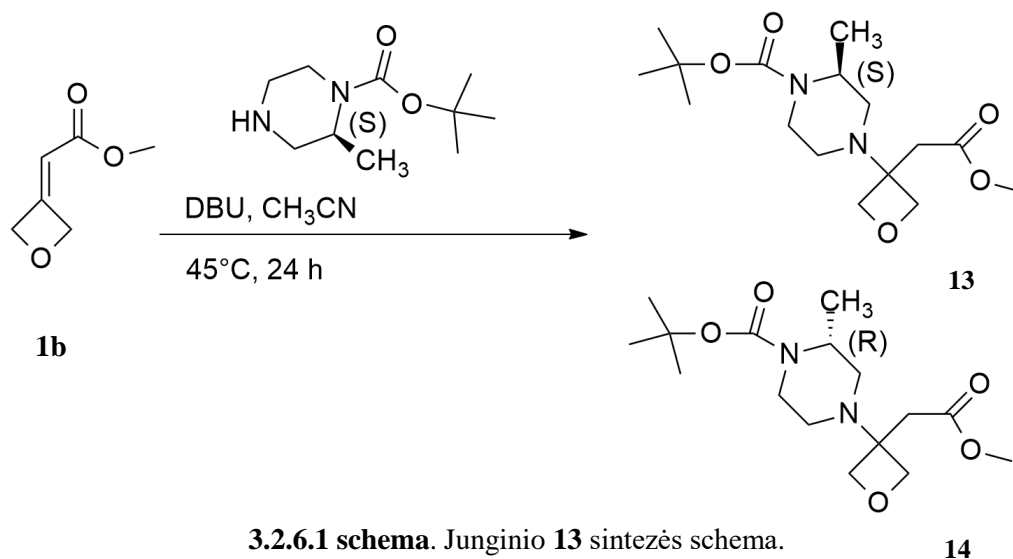


3.2.5.1 schema. Junginio **12** sintezės schema.

Rakcija vykdyta ir su 4-(Boc-aminometil)piperidinu. Aminas acetonitrile veikiamas DBU baze pagal schemą (žr. 3.2.1.1 schema). Vėliau į reakcijos mišinį kaip ir prieš tai vykusiose reakcijose pridėta susintetinto junginio **1b**. Gauta junginio išeiga 55%.

Junginio **12** struktūra įrodyta reimiantis ¹H ir ¹³C BMR spektrais. ¹H BMR spektre ties 3,70 mln. d. matomas metoksi grupės protonų singletas. Oksetano žiedo CH₂ grupių protonų multiplėtas registruojamas ties 4,52-4,69 mln. d.. Ties 1,22-1,25 mln. d. registruojamas kvadrupletas, kuris priklauso piperidino CH₂ grupės protonams. Kitų piperidino žiedo CH₂ grupių protonų signalai matomi ties 2,06-2,10 mln. d., kaip triplėtas ir 1,67-1,70 mln. d., kaip multiplėtas. Piperidino žiedo CH grupė fiksuojama ties 4,64-4,66 mln. d.. ¹³C BMR spektre ties 30,10 mln. d. registruojamas signalas priklausantis piperidino CH₂ grupėms. Prie 62,41 mln. d. registruojamas C anglies atomas, esantis oksteano žiedo trečioje padėtyje. Kitos dvi piperidino CH₂ grupės registruojamos prie 45,53 mln. d.. Piperidino žiedo CH grupė stebima ties 36,51 mln. d.. Oksetano žiedo CH₂ grupės signalai fiksuojami ties 79,45 mln. d., o C atomas stebimas ties 62,41 mln. d.. Toliau diapazone matomi keto grupių signalai, apsauginei Boc grupei priklausantis keto grupės signalas stebimas ties 156,04 mln. d., oksetano fragmentui priklausanti keto grupė stebima ties 172,37 mln. d..

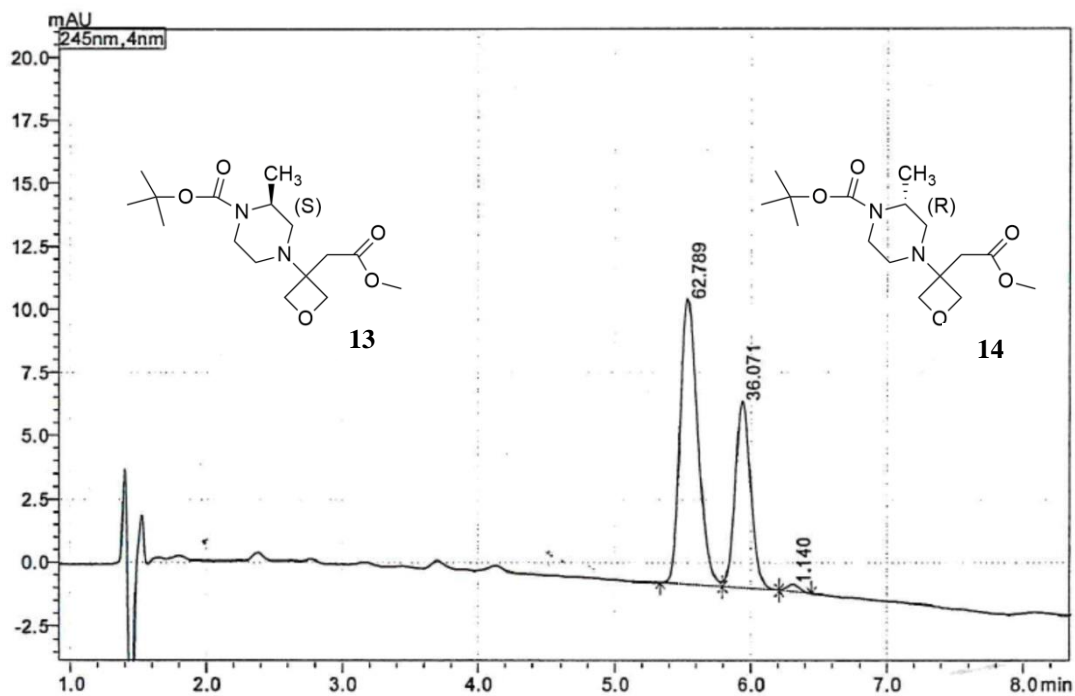
3.2.6 *Tert*-butil-(*S*)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilatas ir *tert*-butil-(*R*)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilatas



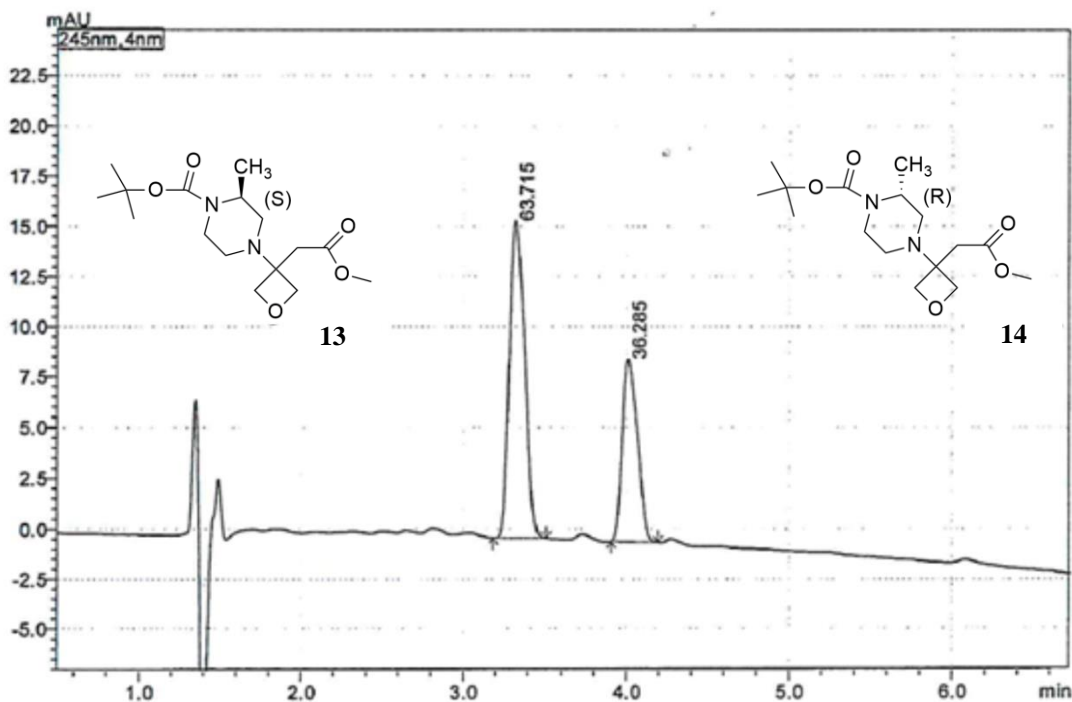
Norint gauti junginį **13** (*S*)-*tert*-butil-2-metil-piperazino karboksilatas veikiamas DBU baze, reakciją atliekant remiantis bendra schema (žr. 3.2.1 schema). Į reakcijos mišinį pridedama pradinio junginio **1b**. Reakcijai įvykus, junginys gryninamas kolonėlinės chromatografijos būdu. Gauta junginio **13** išeiga siekia 40%. Junginį gyninant kolonėlinės chromatografijos būtu, pasitelkiant plonasluoksnės chromatografijos metodą stebimas junginio išskyrimas, taip pat stebimas jo grynumas. Darbo eigoje, plonasluoksnės chromatografijos plokštelėje buvo pastebėti du persidengiantys taškai, galima manyti, kad susidarė ir kitas enantiomeras.

Sintetinto junginio **13** struktūra įrodyta reimiantis ^1H ir ^{13}C BMR spektrais. ^1H BMR stektre registruojamas multipletas ties 1,20-1,25 mln.d., kuris priklauso, prie piperazino žiedo prisijungusios, CH_3 grupės protonams. Piperazino žiede esančios CH grupės protonų multipletų signalas stebimas ties 4,11-4,21 mln.d.. Ties 4,54-4,64 mln.d. matomi CH_2 grupės protonai esantys oksetano žiede. ^{13}C BMR spektre ties 15,44 mln.d. registruojamas CH_3 grupės signalas. Piperazino žiedo CH grupės signalas stebimas ties 46,80 mln.d. Piperazino CH_2 grupės fiksuojamos ties 35,14 mln.d., 39,31 mln.d., 45,80 mln.d. ir 50,23 mln.d.. Oksetano žiedui priklausantis C anglies atomo signalas registruojamas ties 60,05 mln.d.. CH_2 grupės signalai priklausantys oksetano žiedui stebimi ties 78,61 mln.d. ir 79,17 mln.d..

Naudojant Amylose-SA chiralinę kolonėlę, iširtas junginio **13** enantiomerinis grynumas (žr. 3.2.6.1 pav.). Junginyje **13** yra aptikta 62,789% *S* formos enantiomero ir 36,071% *R* formos enantiomero. Enantiomerinis grynumas tikrintas ir naudojant Cell-SJ chiralinę kolonėlę (žr. 3.2.6.2 pav.). Rezultatuose matyti, kad *S* formos enantiomero yra 63,715%, o *R* formos enantiomero aptikta 36,285%. Galima teigti, kad sintetinant junginį **13** gaunamas enantiomerų mišinys.



3.2.6.1 pav. Junginio 13 enantiomerinio grynumo analizė naudojant Amyl-SA chiralinę kolonėlę.



3.2.6.2 pav. Junginio 13 enantiomerinio grynumo analizė naudojant Cell-SJ kolonėlę.

3.3 Oksetano žiedą turinčių heterociklinių amino darinių biologinio aktyvumo tyrimas

Gautų junginių biologinis aktyvumas bus tiriamas Palacky universitete, Olomouce, Čekijoje, augimo reguliatorių tyrimų laboratorijoje. Manoma, kad magistro baigiamojo darbo metu gauti junginiai gali pasižymėti terapiniu poveikiu gydant parkinsono ligą, taip pat gydant vėžinius susirgimus.

Išvados

1. Projekto metu susintetinti aminorūgščių dariniai, turintys oksetano žiedo fragmentą:
 - 1.1 Iš 3-N-Boc-aminoazetidino hidroklorido vykdant prijungimo reakciją su Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetatu gautas Metil-2-(3-(3-((*tret*-butoksikarbonil)amino)azetid-1-il)oksetan-3-il)acetatas.
 - 1.2 Iš (*S*)-3-Boc-aminopirolidino ir (*R*)-3-Boc-aminopirolidino vykdant prijungimo reakciją su Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetatu susintetinti Metil-(*S*)-2-(3-(3-((*tret*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetato ir Metil-(*R*)-2-(3-(3-((*tret*-butoksikarbonil)amino)pirolidin-1-il)oksetan-3-il)acetato enantiomerai.
 - 1.3 Iš (*S*)-3-Boc-aminopiperidino ir (*R*)-3-Boc-aminopiperidino enantiomų vykdant prijungimo reakciją su Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetatu gauti Metil-(*S*)-2-(3-(3-((*tret*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetato ir Metil-(*R*)-2-(3-(3-((*tret*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetato enantiomerai.
 - 1.4 Iš 4-Boc-aminopiperidino vykdant prijungimo reakciją su Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetatu susintetintas Metil-2-(3-(4-((*tret*-butoksikarbonil)amino)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas.
 - 1.5 Iš 4-(Boc-aminometil)piperidino vykdant prijungimo reakciją su Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato gautas Metil-2-(3-(4-(((*tret*-butoksikarbonil)amino)metil)piperidin-1-il)oksetan-3-il)acetatas.
 - 1.6 Iš (*S*)-*tret*-butil-2-metil-piperazino karboksilato vykdant prijungimo reakciją su Metil-2-(oksetan-3-iliden)acetato gautas *tret*-butil-(*S*)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilato ir *tret*-butil-(*R*)-4-(3-(2-metoksi-2-oksoetil)oksetan-3-il)-2-metilpiperazin-1-karboksilato enantiomerų mišinys.
2. Gautų sintetintų junginių struktūra įrodyta BMR, IR, MS, HRMS spektroskopiniais metodais.
3. Nustatytas gautų chiralinių junginių enantiomerinis grynumas.
4. Atrinkti junginiai paruošti tolimesniems priešvėžinio aktyvumo tyrimams augimo reguliatorių tyrimų laboratorijoje, Palacky universitete, Olomouce, Čekijoje.

Literatūros sąrašas

1. A. BISCEGLIA JUAN, R. ORELLI LILIANA. Recent Progress in the Horner-Wadsworth-Emmons Reaction. *Current Organic Chemistry*, Volume 19, Number 9, 2015, 744-775.
2. AFTAB T., CARTER C., HART J., NELSON A.. A Method for the Stereospecific Conversion of 1,3-Diols into Oxetanes. *Tetrahedron Letters* 1999, 40, 8679–8683.
3. BAUM K., BERKOWITZ, P. T., GRAKAUSKAS V., ARCHIBALD T. G. Synthesis of Electron-Deficient Oxetanes. 3-Azidooxetane, 3 Nitrooxetane, and 3,3-Dinitrooxetane. *The Journal of Organic Chemistry* 1983, 48, 2953–2956.
4. BROWN H. C., RAMACHANDRAN V. P.. Asymmetric Reduction with Chiral Organoboranes Based on Alpha-Pinene. *Accounts of Chemical Research* 1992, 25, 16–24.
5. BURKHARD J. A., GUÉROT C., KNUST H., CARREIRA E. M.. Expanding the Azaspiro[3.3]heptane Family: Synthesis of Novel Highly Functionalized Building Blocks. *Organic Letters* 2012, 14, 66–69.
6. BURKHARD J. A., GUÉROT C., KNUST H., ROGERS-EVANS M., CARREIRA E. M.. Synthesis and Structural Analysis of a New Class of Azaspiro[3.3]heptanes as Building Blocks for Medicinal Chemistry. *Organic letters* 2010, 12, 1944–1947.
7. CHEN K.-M., HARDTMANN G. E., PRASAD K., REPIČ O., SHAPIRO M. J.. 1,3-Diastereoselective Reduction of β -Hydroxyketones Utilizing Alkoxydialkylboranes. *Tetrahedron Letters* 1987, 28, 155–158.
8. CHESNEY A., MARKO I.E.. Synthetic approaches towards manzamine; an easy preparation of beta amino aldehydes. *Synthetic Communications* 1990, 20 (20), 3167–3180.
9. DUSSAULT P. H., TRULLINGER T. K., NOOREAIN F.. Opening of Substituted Oxetanes with H_2O_2 and Alkyl Hydroperoxides: Stereoselective Approach to 3-Peroxyalcohols and 1,2,4-Trioxepanes. *Organic Letters* 2002, 4, 4591–4593.
10. EVANS D. A., CHAPMAN K. T., CARREIRA E. M.. Directed Reduction of Beta-Hydroxy Ketones Employing Tetramethylammonium Triacetoxyborohydride. *Journal of the American Chemical Society* 1988, 110, 3560– 3578.
11. F. ARICÒ, S. EVARISTOA AND P. TUNDO. Synthesis of five- and six-membered heterocycles by dimethyl carbonate with catalytic amounts of nitrogen bicyclic bases. *Green Chemistry* 2015,17, 1176-1185.
12. FESSARD T. C., ANDREWS S. P., MOTOYOSHI H., CARREIRA E. M.. Enantioselective preparation of 1,1-diarylethanes: aldehydes as removable steering groups for asymmetric synthesis. *Angewandte Chemie International Edition* 2007, 46 (48), 9331–9334.
13. FUJISHIMA T., NOZAKI T., SUENAGA T.. Design and Synthesis of Novel 1,25-Dihydroxyvitamin D3 Analogues Having a Spiro-Oxetane Fused at the C2 Position in the A-Ring. *Bioorg. Journal of Medicinal Chemistry* 2013, 21, 5209–5217.
14. FUJISHIMA T., SUENAGA T., NOZAKI T.. Concise Synthesis and Characterization of Novel Seco-Steroids Bearing a Spiro-Oxetane instead of a Metabolically Labile C3-Hydroxy Group. *Tetrahedron Letters* 2014, 55, 3805–3808.
15. GEORG WUITSCHIK, ERICK M. CARREIRA, BJORN WAGNER, HOLGER FISCHER, ISABELLE PARRILLA, FRANZ SCHULER, MARK ROGERS-EVANS AND KLAUS MULLER. Oxetanes in Drug Discovery: Structural and Synthetic Insights. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2010, 53, 3227–3246.
16. GEORG WUITSCHIK, MARK ROGERS-EVANS, KLAUS MULLER, HOLGER FISCHER, BJORN WAGNER, FRANZ SCHULER, LIUDMILA POLONCHUK, AND

- ERICK M. CARREIR. Oxetanes as Promising Modules in Drug Discovery. *Angewandte Chemie International Edition*. 2006, 45, 7736–7739.
17. GUIDO P. MÖLLER, STEFFEN MÜLLER, BERND T. WOLFSTADTER, SUSANNE WOLFRUM, DIRK SCHEPMANN, BERNHARD WÜNSCH AND ERICK M. CARREIRA. Oxetanyl Amino Acids for Peptidomimetics. *Organic letters* 2017, 19, 2510–2513.
 18. GUNATILAKA, A. A. L. RAMDAYAL, F. D. SARRAGIOTTO, M. H. KINGSTON, D. G. I. SACKETT, D. L. HAMEL, E. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Paclitaxel (Taxol) D-Ring Modified Analogues. *The Journal of Organic Chemistry* 1999, 64, 2694–2703.
 19. ILLIA O. FESKOV, ANTON V. CHERNYKH, YULIYA O. KUCHKOVSKA, CONSTANTIN G. DANILIUC, IVAN S. KONDRATOV AND OLEKSANDR O. GRYGORENKO. 3-((Hetero)cyclobutyl)azetidines, “Stretched” Analogues of Piperidine, Piperazine, and Morpholine: Advanced Building Blocks for Drug Discovery. *The Journal of Organic Chemistry* 2019, 84, 1363–1371.
 20. JAMES A. BULL, ROSEMARY A. CROFT, OWEN A. DAVIS, ROBERT DORAN, AND KATE F. MORGAN. Oxetanes: Recent Advances in Synthesis, Reactivity, and Medicinal Chemistry. *Chemical reviews*. 2016, 116, 12150–12233.
 21. JIA-LIANG YANG, HAI-LIN WU, YANG LI, PROF. XING-HONG ZHANG, PROF. DONALD J. DARENSBOURG. Perfectly Alternating and Regioselective Copolymerization of Carbonyl Sulfide and Epoxides by Metal-Free Lewis Pairs. *Angewandte chemie International edition* 2017, 5774-5779.
 22. JONATHAN MCCONATHY, PH.D. AND MICHAEL J. OWENS, PH.D.. Stereochemistry in Drug Action. *Primary care companion to the Journal of clinical psychiatry* 2003; 5(2): 70–73.
 23. KOZIKOWSKI A. P., FAUQ A. H.. Synthesis of Novel Four- Membered Ring Amino Acids as Modulators of the N-Methyl-Daspartate (NMDA) Receptor Complex. *Synlett* 1991, 1991, 783–784.
 24. LI-CHEN HAN, PAUL A. STANLEY, PAUL J. WOOD, PALLAVI SHARMA, ANCHALA I. KURUPPU, TRACEY D. BRADSHAW AND JOHN E. MOSES. Horner–Wadsworth–Emmons approach to piperlongumine analogues with potent anti-cancer activity. *Organic & Biomolecular Chemistry* 2016, 14, 7585-7593.
 25. LO M. M.-C., FU, G. C.. Applications of Planar-Chiral Heterocycles in Enantioselective Catalysis: Cu(I)/bisazaferrocene- Catalyzed Asymmetric Ring Expansion of Oxetanes to Tetrahydrofurans. *Tetrahedron* 2001, 57, 2621–2634.
 26. LOY R. N., JACOBSEN E. N.. Enantioselective intramolecular openings of oxetanes catalyzed by (salen)Co(III) complexes: access to enantioenriched tetrahydrofurans. *Journal of the American Chemical Society* 2009, 131 (8), 2786–2787.
 27. LUGER, P. BUSCHMANN, J. Oxetane: The First X-Ray Analysis of a Nonsubstituted Four Membered Ring. *Journal of the American Chemical Society*. 1984, 106, 7118–7121.
 28. MORGENTHALER M., SCHWEIZER E., HOFFMANN-RODER A., BENINI F., MARTIN R. E., JAESCHKE G., WAGNER B., FISCHER H., BENDELS S., ZIMMERLI D., SCHNEIDER J., DIEDERICH F., KANSY M., MULLER K.. Predicting properties and tuning physicochemical in lead optimization: amine basicities. *ChemMedChem* 2007, 2, 1100–1115.

29. PAQUIN J.-F., DEFIEBER C., STEPHENSON C. R. J., CARREIRA E. M.. Asymmetric synthesis of 3,3 diarylpropanals with chiral diene-rhodium catalysts. *Journal of the American Chemical Society* 2005, 127, 10850–10851.
30. PATRICK B. BRADY AND ERICK M. CARREIRA. Addition of Trifluoroborates to Oxetanyl N,O-Acetals: Entry into Spiro and Fused Saturated Heterocycles. *Organic letters* 2015, 17, 3350–3353.
31. PICARD P., LECLERCQ D., BATS J.-P., MOULINES J.. An Efficient One-Pot Synthesis of Oxetanes from 1,3 Diols. *Synthesis* 1981, 1981, 550–551.
32. ROY B. G., ROY A., ACHARI B., MANDAL S. B.. A Simple One- Pot Entry to Cyclic Ethers of Varied Ring Sizes from Diols via Phosphonium Ion Induced Iodination and Base Catalyzed Williamson Etherification. *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 7783–7787.
33. SOAI K., NIWA S., YAMANOI T., HIKIMA H., ISHIZAKI M.. Asymmetric Synthesis of 2-Aryl Substituted Oxetanes by Enantioselective Reduction of β -Halogenoketones Using Lithium Borohydride Modified with N,N'-Dibenzoylcystine. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications articles* 1986, 1018–1019.
34. TABER D. F., AMEDIO J. C., JUNG K. Y. Phosphorus pentoxide/ dimethyl sulfoxide/triethylamine (PDT): a convenient procedure for oxidation of alcohols to ketones and aldehydes. *The Journal of Organic Chemistry* 1987, 52 (25), 5621–5622.
35. TOM HARNER, KARIN WIBERG, ROSS NORSTROM. Enantiomer Fractions Are Preferred to Enantiomer Ratios for Describing Chiral Signatures in Environmental Analysis. *Environmental Science & Technology* 2000, 34, 1, 218-220.
36. WANG Z., CHEN Z., SUN J.. Catalytic Enantioselective Intermolecular Desymmetrization of 3-Substituted Oxetanes. *Angewandte Chemie International Edition* 2013, 52, 6685–6688.
37. WANI, M. C. TAYLOR, H. L. WALL, M. E. COGGON, P. MCPHAIL, A. T. PLANT ANTITUMOR AGENTS. VI. The Isolation and Structure of Taxol, a Novel Antileukemic and Antitumor Agent from *Taxus Brevifolia*. *Journal of the American Chemical Society*. 1971, 93, 2325–2327. DOI: 10.1021/ja00738a045.
38. WOJTOWICZ J. A., POLAK R. J. 3-Substituted Oxetanes. *The Journal of Organic Chemistry* 1973, 38, 2061–2066. DOI: 10.1021/jo00951a020.
39. WUITSCHIK G., Oxetanes in Drug Discovery; *Ph.D. Thesis*, ETH Zurich, 2008.
40. WUITSCHIK G., ROGERS-EVANS M., BUCKL A., BERNASCONI M., MÄRKI M., GODEL T., FISCHER H., WAGNER B., PARRILLA I., SCHULER F., et al. Spirocyclic Oxetanes: Synthesis and Properties. *Angewandte Chemie International Edition* 2008, 47, 4512–4515.