

LATVIJAS UNIVERSITĀTE
ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

PROMOCIJAS DARBS
BORISS ŠTRUMFS

**JAUNU C-C SAIŠU VEIDOŠANA AZIRIDĪN-2-
KARBONSKĀBES ATVASINĀJUMOS, SAGLABĀJOT
TRĪSLOCEKĻU SLĀPEKĻA HETEROCIKLUS**

Zinātniskais vadītājs:

Dr. Ķīm. PĒTERIS TRAPENCIERRIS

RĪGA
2012

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūta Organiskās ķīmijas laboratorijā laika posmā no 2006. līdz 2012. gadam.

Recenzenti: Dr.

Dr.

Dr.

Zinātniskais vadītājs: Dr.ķīm., vad. pētnieks **Pēteris Trapencieris**

Darba aizstāvēšana paredzēta Latvijas Universitātes Ķīmijas nozares promocijas padomes atklātā sēdē.

2012 gada

Latvijas Universitātes Ķīmijas fakultātē

Kr. Valdemāra ielā 48

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes bibliotēkā, Kalpaka bulvārī 4.

KOPSAVILKUMS

Jaunu C-C saišu veidošana aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumos, saglabājot trīslocekļu slāpekļa heterociklus. Štrumfs B., zinātniskais vadītājs Dr. ķīm. Trapencieris P. Promocijas darbs, 165 lappuses, 6 attēli, 3 tabulas, 100 literatūras avoti. Latviešu valodā.

AZIRIDĪNI, AZIRIDĪN-2-KARBONSKĀBE, KARBANJONI, ENOLĀTI, DEPROTONĒŠANA, ANJONU ALKILĒŠANA, LITIJORGANISKIE REAĢENTI, STIPRĀS BĀZES, ELEKTROFĪLĀS REAKCIJAS, ACILGRUPU MIGRĀCIJA

Darbā pētītas aziridīnu karbanjonu īpašības un aziridīnu anjonu metodoloģijas pielietojums aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu sintēzē. Iegūta virkne funkcionalizētu aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu. Parādīta diaziridnīlketonu un aziridīn-2.2-dikarbonskābes esteru veidošanās kondensācijas un acilgrupas 1-2 migrācijas reakcijās. Iegūti C(2) alkilēti aziridīn-2-karbonskābes esteri un amīdi. Pirmo reizi iegūti un alkilēti stabilizēti 1-N.N-dialkylkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes esteru anjoni.

ABSTRACT

Formation of new C-C bonds in the derivatives of aziridine-2-carboxylic acid with retention of aziridine ring. Štrumfs B., supervisor Dr. chem. Trapencieris P. PhD thesis, 165 pages, 6 figures, 3 tables, 100 literature references. In Latvian.

AZIRIDINE, AZIRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID, CARBANIONS, ENOLATES, DEPROTONATION, ANION ALKYLATION, ORGANOLITHIUM REAGENTS, STRONG BASES, ELECTROPHILIC REACTIONS, ACYL GROUP MIGRATION

In this thesis were studied properties of aziridine carbanions and application of aziridine anion methodology for the synthesis of derivatives of aziridine-2-carboxylic acid. A series of functionalised derivatives of aziridine-2-carboxylic acid were obtained. Formation of diaziridinyl ketones and esters of aziridine-2,2-dicarboxylic acid in the intermolecular condensation reactions and intramolecular acyl 1-2 migration were observed. C(2) Alkylated aziridine-2-carboxylic esters and amides were obtained. For the first time were obtained and successfully alkylated stabilized aziridinyl anions of 1-N,N-dialkylcarbamoylaziridine-2-carboxylates.

SATURA RĀDĪTĀJS

IEVADS.....	8
1 LITERATŪRAS APSKATS.....	11
1.1 Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu reakcijas ar metālorganiskajiem C - nukleofiliem.....	11
1.2 Aziridīna cikla atvēršanās reakcijās ar C-nukleofiliem.....	13
1.3 Aziridīnu deprotonēšana, aziridinilanjoni.....	14
1.3.1 Nestabilizēti aziridinilanjoni.....	16
1.3.2 Ar C-fenil, alkenil un trifluormetil aizvietotājiem stabilizēti aziridinilanjoni.....	17
1.3.3 Borānu kompleksi kā aziridinilanjonu stabilizācijas līdzeklis.....	20
1.3.4 Aziridinilanjonu stabilizējoši N-aizvietotāji.....	21
1.3.5 N-aizvietotāja 1-2 migrācija.....	24
1.3.6 Aziridinilanjonu stabilizējošie akceptorie C – aizvietotāji.....	26
1.3.6.1 Oksazolinilaziridīni.....	28
1.3.6.2 Aziridīn-2-karboksilāti.....	39
2 REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS.....	48
2.1 Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu sintēze.....	48
2.1.1 Ciklizācija.....	50
2.1.1 Pāresterifikācija.....	52
2.1.3 Alkilēšanas, acilēšanas un aminolīzes reakcijas.....	58
2.1.4 Aziridīn-2-karbonskābes hidrazīda kondensācijas produkti.....	59
2.1.5 Diaziridīn-3,3-dikarbonskābes dihidrazīds un tā reakcija ar acetonu.....	61
2.1.6 Aziridīn-2-karboksamīdu un karboksilātu sintēze pēc <i>Davidson</i> metodes.....	65
2.2 Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu reakcijas ar litijorganiskajiem reaģentiem.....	74
2.2.1 Reakcijas ar litijorganiskajiem C-nukleofiliem.....	75
2.3 Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu deprotonēšana.....	79
2.3.1 Starpmolekulārā kondensācija.....	80
2.3.1 Acilgrupas 1-2 migrācija.....	83
2.3.3 Aziridinilanjonu alkilēšana.....	89

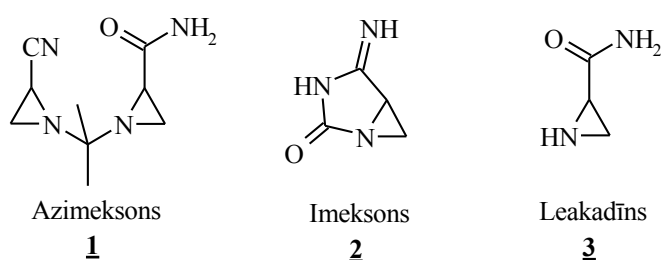
3	EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA.....	93
3.1	Pielietotās metodes un aparātūra.....	93
3.2	Sintēžu apraksti.....	94
	Secinājumi.....	157
	Publikācijas.....	158
	Literatūras saraksts.....	160
	Pielikums.....	165

Saīsinājumi

AAM – aziridīnu anjonu metodoloģija
AEŠH – augstas efektivitātes šķidrums hromatogrāfija
AIMS – augstas izšķirspējas masspektrometrija
AG – aizsarggrupa
DCM – dihlorometāns (metilēnhlorīds)
DMAP – 4-dimetilaminopiridīns
DME - dimetoksietāns
DMF – dimetilformamīds
DMPU – N,N`-dimetilpropilēnūrīnviela
DMSO – dimetilsulfoksīds
EA – elementanalīze
ekv. - ekvivalents
EtOAc – etilacetāts
EtOH – etanols
GH – gāzu hromatogrāfija
IT – istabas temperatūra
KMR – kodolmagnētiskā rezonanse
kt – kušanas temperatūra
LDA – litija diizopropilamīds
LTMP – litija 2,2,6,6-tetrametilpiperidīds
MeOH – metanols
ŠH-MS – šķidrums hromatogrāfija – masspektrometrija
TBDMSCl – *tert*-butildimetilsililhlorīds
TBDPSCl – *tert*-butildifenilsililhlorīds
TFA - trifluoretiķskābe
THF – tetrahidrofurāns
TMEDA - tetrametiletilēndiamīns
TMS – tetrametilsilāns
TMSCl – trimetilsililhlorīds

IEVADS

Aziridīna cikla elektrofilās dabas dēļ aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumi ir ērti substrāti aminoskābju, aminospirtu, kā arī dažādu heterociklisku savienojumu sintēzei. [1,2]. Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumiem zināma pretvēža un imunomodulējoša bioloģiskā aktivitāte [3,4]. Tā, piemēram, imeksons **2** un azimeksons **1** inhibē multiplo mielomu, izsaucot mitohondriju funkciju traucējumus mielomas šūnās un to apoptozi.



Līdzīgas struktūras un iedarbības preparāts Leakadīns **3** radīts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā.

Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumiem ir būtiskas atšķirības no citu aminoskābju atvasinājumiem, kas nosaka to sintētiskā pielietojuma specifiku:

- 1) Brīva aziridīn-2-karbonskābe ir nestabila aziridīna N protonēšanās un sekojošas aziridīna cikla uzšķelšanās dēļ. Šī iemesla dēļ aziridīnu gadījumā ne vienmēr ir lietojamas parastās peptīdu sintēzes metodes – karboksilgrupas aktivēšana aktivēto esteru, halogēnanhidrīdu, jaukto anhidrīdu u.c. veidos, kurās reakcijas notiek skābā vidē vai nukleofilu klātbūtnē.
- 2) Atšķirībā no citu aminoskābju esteriem, aziridīnkarbonskābju esteri ir stabili un nedimerizējas. Līdz ar to aziridīnkarbonskābju esteri ir pieejami kā izejvielas funkcionalizēšanai, izmantojot pāresterifikācijas, aminolīzes procesus, kā arī reakcijas ar metālorganiskajiem reaģentiem pa karbonilgrupu.
- 3) Aziridīni ir stabili bāziskā vidē, tādēļ izmantojami kā substrāti deprotonēšanai ar stiprām bāzēm un tālākām reakcijām ar elektrofilu.

Izejot no šiem datiem par aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu īpašībām, literatūrā meklējām tādas aminoskābju funkcionalizēšanas metodes, kuras ir tolerantas attiecībā pret aziridīna ciklu. Izmantojot kā izejvielu aziridīn-2-karbonskābes

metilesteri, šādas metodes ir bāziskā pāresterifikācija, esteru aminolīze un *Davidson* amīdu aktivācija, kā arī esteru un amīdu reakcijas ar metālorganiskajiem C-nukleofīliem. Pēc šīm metodēm iegūtos aziridīnus lietojām kā substrātus aziridinlanjonu ģenerēšanai un to īpašību noskaidrošanai.

Darba mērķis:

Paplašināt zināšanas par aziridinlanjonu dabu, reaģētspēju un stabilitāti aziridīn – 2 – karbonskābes esteriem un amīdiem. Šajā nolūkā sintezēt ar anjonu stabilizējošām grupām aizvietotus aziridīnu tipa substrātus. Pārbaudīt AAM (*aziridine anion methodology*) metodes pielietojamību vienkāršu aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu un analoģu (esteri, amīdi, ketoni) modificēšanai. Noskaidrot izvēlēto substrātu deprotonēšanas reakciju norisi (karbanjonu vai enolātu mehānisms).

Augstāk izvirzīto mērķu sasniegšanai formulēti sekojoši darba uzdevumi:

1) Pārbaudīt perspektīvas, prognozējami ar aziridīniem savietojamas substrātu aktivēšanas un funkcionalizēšanas metodes: bāzisko pāresterifikāciju, aminolīzi, acilimidodikarbinātu (*Daidsen*) amīdu aktivēšanu, kā arī aziridīn-2-karbonskābes esteru un amīdu reakcijas ar litijorganiskajiem reaģentiem

2) Izmantojot augstāk minētās metodes, sintezēt N-alikilētus un N-acilētus aziridīn-2-karbonskābes esterus, amīdus un hidrazīdus, kā arī 2-aziridinilketonus.

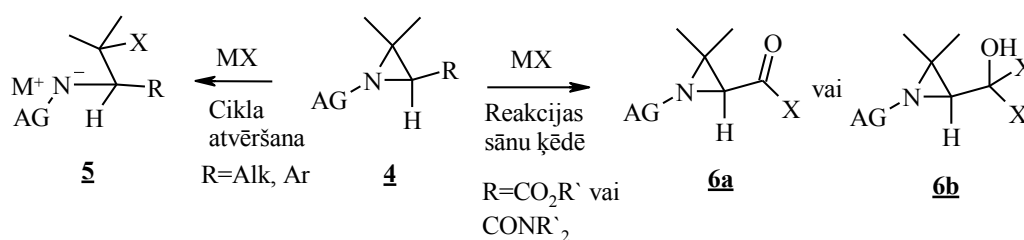
3) Veikt sintezēto aziridīnu substrātu deprotonēšanu AAM metodes apstākļos. Iegūt attiecīgos aziridinlanjonus un veikt to reakcijas ar elektrofilēm.

Promocijas darba zinātniskā novitāte formulējama sekojoši:

Darba gaitā izstrādātas vairāki jauni zināmo metožu pielietojumi aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu funkcionalizēšanai. Parādīts, ka 2-aziridinilketonu sintēzē Veinreba amīdus var aizstāt ar N,N-dimetilamīdiem. Optimizētas diaziridī-3,3-dikarbonskābes atvasinājumu sintēzes metodes un iegūti jauni bi-un tricikliski diaziridīni. Parādīts, ka acilgrupas 1-2 migrācija notiek ne tikai N-acilaziridīniem LTMP klātbūtnē, bet arī N-acilaziridīn-2-karboksilātiem LDA klātbūtnē. Parādīts, ka deprotonēt un alkilēt iespējams ne tikai aziridīn-2-karboksilātus, bet arī aziridīn-2-karboksamīdus un pirmo reizi iegūti un alkilēti N-karbamoilaziridīn-2-karboksilātu anjoni.

1 LITERATŪRAS APSKATS

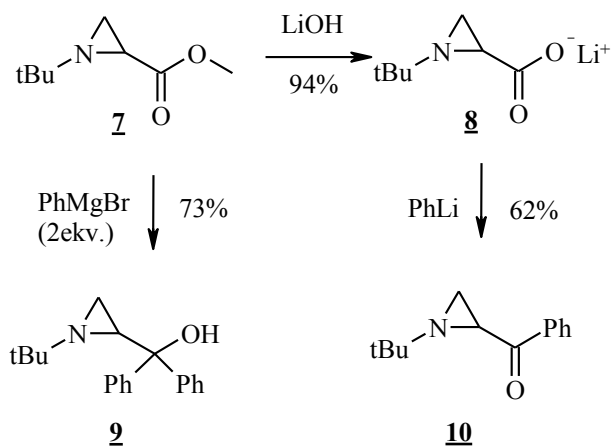
Ar aziridīniem **4** metālorganiskie reaģenti var iedarboties kā nukleofīli un kā bāzes. Ja metālorganiskais reaģents iedarbojas kā nukleofīls, tad kā elektrofilis reaģē kāda grupa aziridīna substrāta sānu ķēdē, visbiežāk karbonilgrupa, vai arī aziridīna cikls. Pirmajā gadījumā veidojas ketoni **6a** vai karbinoli **6b**, otrajā gadījumā – aziridīna cikla atvēršanās produkti **5**.



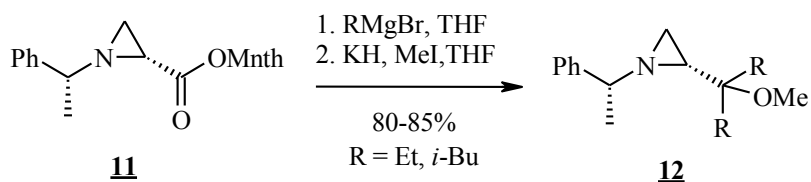
Reakcijas gaitu jeb virzienu nosaka ne tikai metālorganiskā reaģenta daba (bāziskums, nukleofilitāte), bet arī aziridīnu saturošā substrāta daba. To nosaka arī pie aziridīna cikla esošo aizvietotāju daba, tā, elektroniem nabagāki aziridīni ir vairāk tendēti uz cikla atvēršanās reakcijām, iedarbojoties ar nukleofīliem.

1.1 Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu reakcijas ar metālorganiskajiem C-nukleofīliem

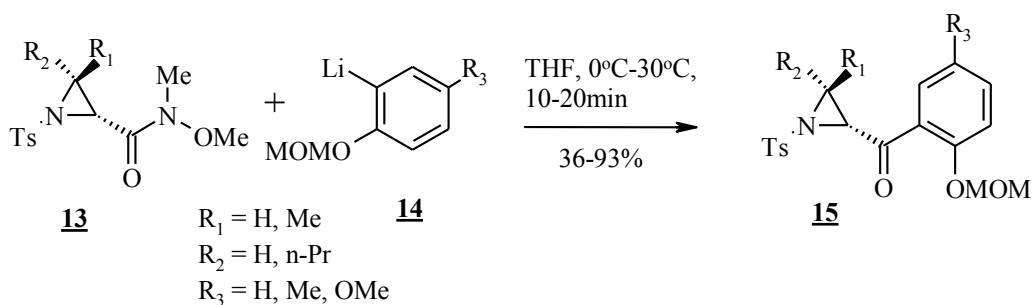
Ja metālorganiskais reaģents ir ar pārāk zemu bāziskumu deprotonēšanai, aziridīn-2-karboksilātu **7** un **8** gadījumā tas var reaģēt kā nukleofīls un dot aizvietošanās produktus pie karbonilgrupas – karbinolus **9** vai ketonus **10** [5].



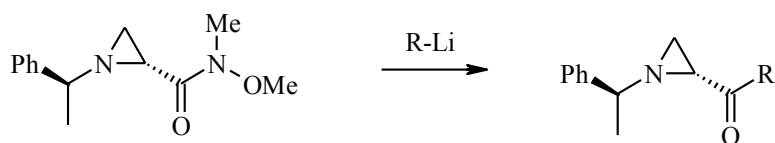
Šāda veida reakcijas ir piemērotas asimetriskai sintēzei, jo racemizācija nenotiek [6]. Hirālais esters **11** dod hirālu ēteri **12**, konfigurācijai saglabājoties.



Līdzīgi, kā aziridīn-2-karboksilāts **7** un aziridīn-2-karbonskābes litija sāls **8**, ar arillitijiem **14** reaģē arī *Veinreb* amīdi **13** un **16** [7].



Izmantojot kā substrātus *Veinreba* amīdus **13**, iespējams iegūt dažādus (2-aziridinil) ketonus **15**. Atšķirībā no esteriem **7** un **11**, šajās reakcijās veidojas tikai ketoni **15** vai **17**, bet neveidojas karbinoli. Karbinoli neveidojas, jo amīda aduktam ar metālorganisko reaģentu nevar pievienoties otrs šī reaģenta ekvivalents, bet adukts sabrūk tikai hidrolizējot reakcijas maisījumu.

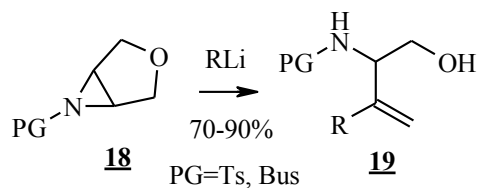


<u>16</u>	#	R	Izn.(%)	<u>17</u>
	1	Me	92	
	2	<i>i</i> -Pr	95	
	3	<i>n</i> -Bu	88	
	4	<i>t</i> -Bu	87	
	5	Bn	96	
	6	Ph	99	

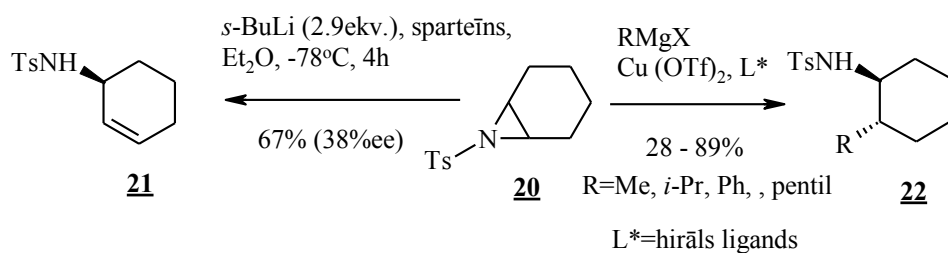
Aizvietotājs pie N var būt gan elektronakceptors, gan donors [8]. Ja N-aizvietotājā ir hirālais centrs, iespējams hromatogrāfiski sadalīt iegūto diastereomēru maisījumu.

1.2 Aziridīna cikla atvēršanās reakcijās ar C-nukleofiliem

Metālorganiskie reaģenti var reaģēt arī ar aziridīna ciklu kā elektrofīlu, dodot nukleofilās aziridīna atvēršanās produktus – piemēram, aminospietus **19**, **22** [9]. Trīslocekļu cikliem, tajā skaitā aziridīnam, tendenci uz cikla atvēršanās reakcijām pastiprina arī cikla spriegums un zemāks elektronu blīvums ciklā, ko dod elektronakceptorais aizvietotājs, piemēram, tozilgrupa substrātos **18**, **20**. Aziridīnu atvēršana ir veicama ar dažādiem nukleofīliem, tajā skaitā litijorganiskajiem C-nukleofīliem un var būt reģio – un stereoselektīva [10-13].



R = *n*-Bu, *i*-Bu, *t*-Bu, Ph, CH₂SiMe₃, 2-furil



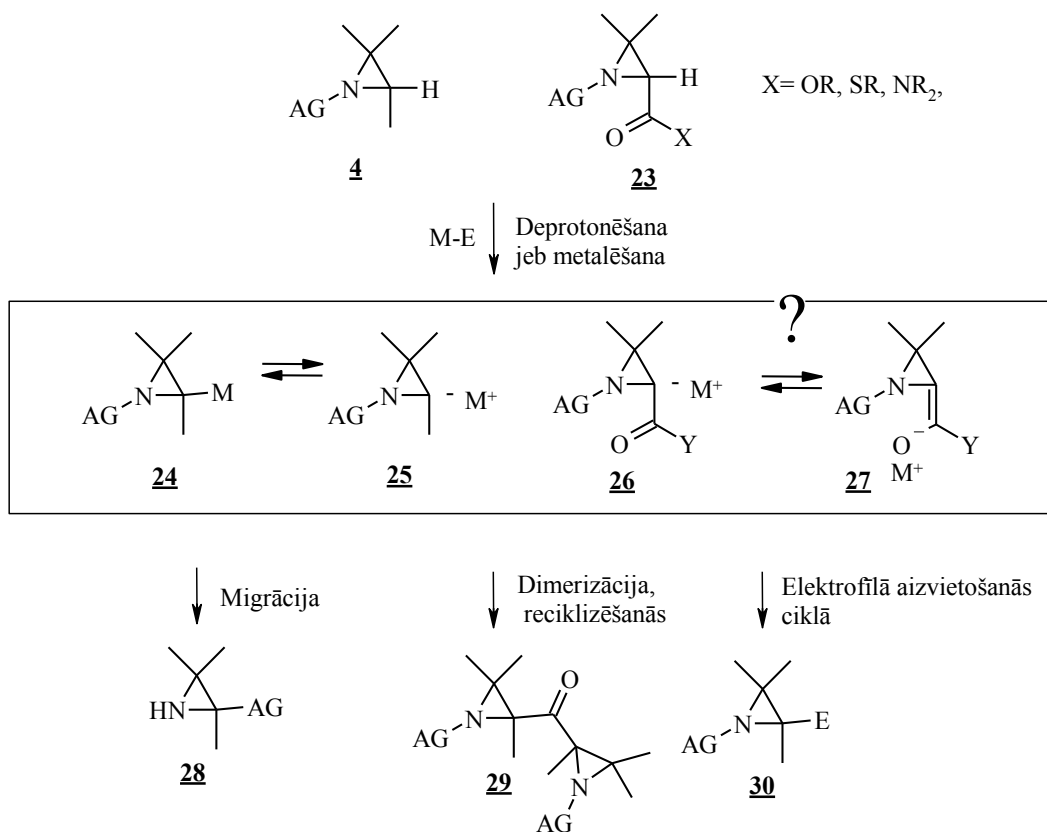
Tāpat parādīta aziridīna cikla atvēršanās litijējot aziridīna α -eliminēšanās procesā iegūtu karbēnu, kas dod produktu **21** [14].

Ja metālorganiskais reaģents iedarbojas kā bāze, nevis kā nukleofīls, veidojas aziridinil anjons, kurš tālāk var reaģēt ar elektrofilēm.

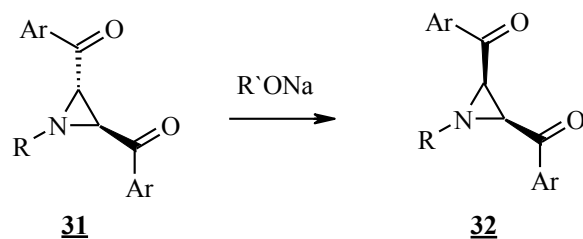
1.3 Aziridīnu deprotonēšana, aziridinilanjoni

Aziridīna **4** cikls var deprotonēties, iedarbojoties ar stipri bāziskiem metālorganiskajiem reaģentiem, kuriem ir pietiekami zema nukleofilitāte, lai nestātos reakcijā ar pašu aziridīna ciklu kā elektrofilu. Veidojas piramidāls aziridinilanjons **25** vai metalēts aziridīns **24**. Ja tas veidojas no karbonilgrupu saturoša substrāta **23**, tad teorētiski tas var pastāvēt kā C-acilēts aziridinilanjons **26**, kas arī saglabā piramidālo struktūru vai arī kā eksociklisku dubultsaiti saturošs enolāts **27**. Uz iespēju pastāvēt enolātam netieši norāda 2-metilēnaziridīnu eksistence. Metalētais substrāts **24**, anjoni **25** un **26** vai enolāts **27** tālāk var reaģēt iekšmolekulāri, dodot migrācijas vai reciklizācijas produktus **28**, starpmolekulāri, veidojot dimerizācijas produktus **29** vai arī ar kādu reakcijas vidē ievadītu elektrofilu, dodot elektrofilās aizvietošanās produktus **30**. Anjona vai enolāta reaģētspēja un attiecīgi – stabilitāte atkarīga no izejas aziridīna **4**, **23** N un C aizvietotājiem, to stabilizējoša, kompleksējoša efekta, šķīdinātāja un kompleksējošām piedevām. Florio [15] runā par aptuvenu iedalījumu stabilizētajos un nesatbilizētajos aziridinilanjonos. Stabilizēti anjoni kā aizvietotāju parasti satur kādu elektronakceptoru grupu, kā substrātu **23** gadījumā karbonilgrupu. Stabilizējošu efektu dod arī aromātiskie aizvietotāji pie aziridīna cikla.

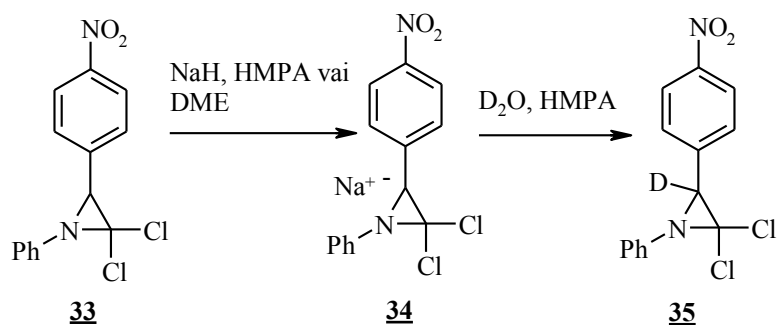
Papildu problēma ir deprotonējošā reaģenta tolerance pret substrātā esošajām blakus grupām, piemēram, karbonilgrupu aziridīnu esteru un amīdu gadījumos, kā arī N-acilētu substrātu gadījumos. Tādu substrātu deprotonēšanai var izmantot tikai amīdu tipa bāzes (LDA, LTMP), bet ne alkil- un arilmetālus. Pēdējie reaģē ar karbonilgrupu kā nukleofīli, dodot **9**, **10**, **12**, **15**, **17** veida produktus, kā arī iespējamus cikla atvēršanās blakusproduktus. Jo elektroniem nabadzīgāks substrātu **4** un **23** aziridīna cikls, jo vieglāk norisinās deprotonēšanas reakcija, bet pieaug arī aziridīna jutīgums pret nukleofīliem.



Hipotēze par aziridinilanjonu eksistenci pirmo reizi tika izvirzīta, skaidrojot trans-aziridinil ketonu **31** izomerizāciju par cis-produktiem **32** [16].

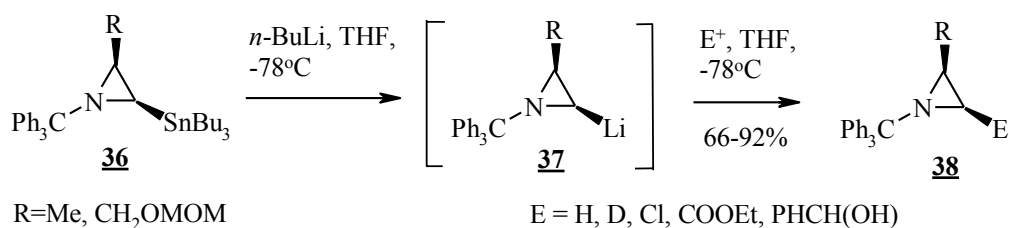


Pirmo reizi aziridinilanjons tika iegūts, deprotonējot elektrondeficītu 2,2-dihloraziridīna atvasinājumu **33** [17]. Reakcija notiek ar vidēji stipru bāzi – nātrija hidrīdu polārā šķīdinātājā. Anjona **34** rašanās pierādīta, deiterējot to un raksturojot iegūto produktu **35** spektroskopiski.

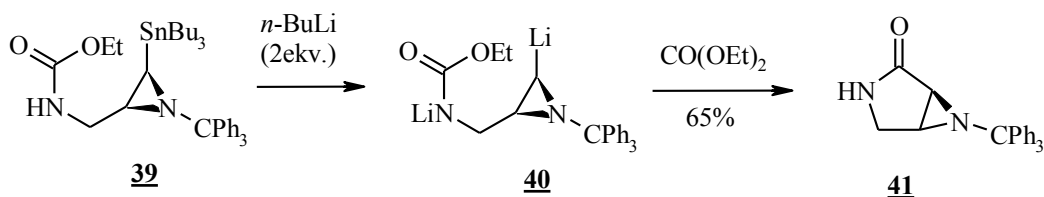


1.3.1 Nestabilizēti aziridinlanjoni

Nestabilizētus (elektroniem bagātus) aziridīnus tieši litijēt neizdodas, bet iespējams veikt alvas - litija apmaiņu, izmantojot substrātus **36** un iegūstot litijētus aziridīnus **37**, kurus izdodas pārvērst par elektrofilās aizvietošanās produktiem **38** [18]. Tā kā litijētais intermediāts **37** ir tetraedrīks, novērojama konfigurācijas saglabāšanās. Izmantojot kā elektrofilu benzaldehīdu, rodas produkta **38** diastereomēru pāri 1.4:1 un 1.9:1 attiecībās.

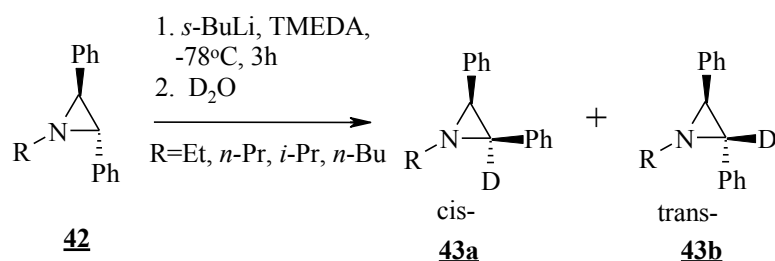


Alvas – litija apmaiņa ir ērta metode litija ievadīšanai molekulā. Reakcijai netraucē alifātisku ēteru, arilēteru un esteru grupu klātbūtne molekulā. Metode izmantota mitomicīna analogu sintēzē [19]. Alvas – litija apmaiņas reakcijā no substrāta **39** iegūtu nestabilizētu aziridinil anjonu **40** iespējams arī iekšmolekulāri acilēt, iegūstot biciklisku aziridīnu **41** [20].

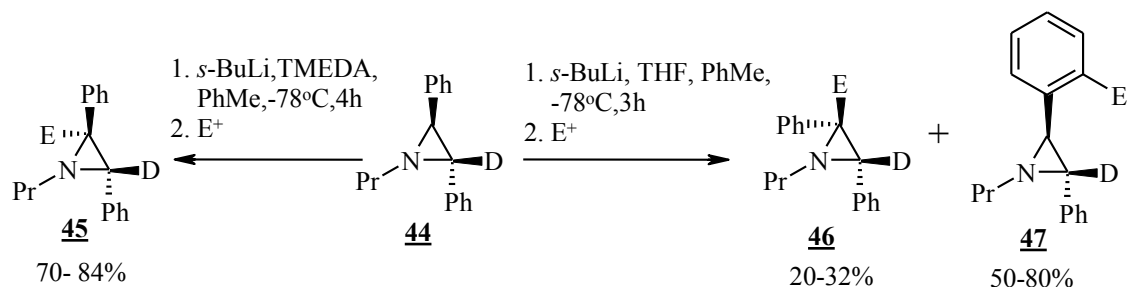


1.3.2 Ar C-fenil-, alkenil- un trifluormetil- aizvietotājiem stabilizēti aziridinilanjoni

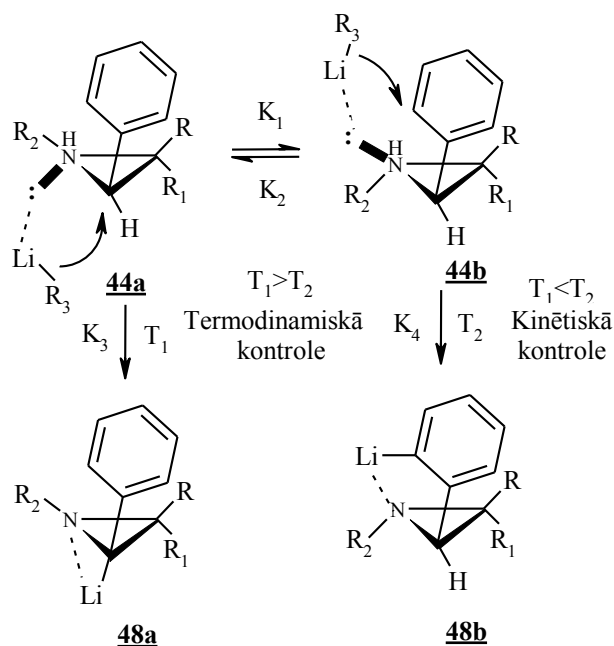
Arilaizvietotu aziridīnu **42** gadījumā novērojama tieša deprotonēšanās [21]. Parādīts, ka produkta konfigurācija ir atkarīga no šķīdinātāja kompleksējošajām īpašībām. Tā, tetrahidrofuranā rodas *cis*-produkts **43a**, bet kompleksētās nespējīgajā toluolā – termodinamiski kontrolētais *trans*-produkts **43b**. Parādīta arī elektrofila dabas un anjonu kompleksēt spējīgas piedevas (15-krauns-5) ietekme uz produkta konfigurāciju. Veikti anjonu KMR pētījumi [22], un pierādīta anjonu **48a** un **48b** konfigurācija.



Arilaizvietotu aziridīnu gadījumā aziridinil anjona veidošanās reakcijai konkurenta reakcija ir *orto*-litijēšanās. [23]. Daļēju reģioselektivitāti šajās reakcijās, lietojot *trans*-konfigurācijas substrātu, iespējams panākt ar šķīdinātāja izvēli un kompleksējošām piedevām, piemēram, TMEDA [24]. Deprotonējot substrātu **44** toluolā TMEDA klātbūtnē iegūst *trans*-produktu **45**, savukārt toluola un THF maisījumā - *cis*-produkta **46** un *orto*-litijēšanās produkta **47** maisījumu.

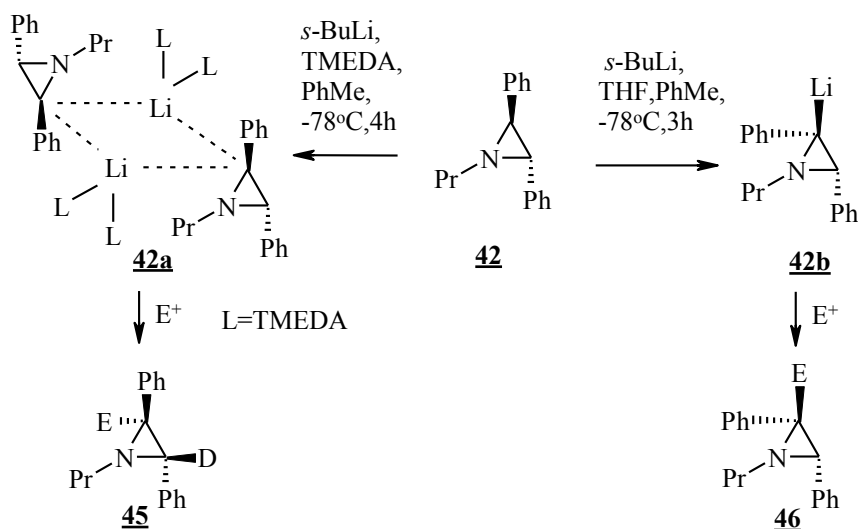


Šeit α -litijēšanās ir termodinamiski kontrolēts process, bet *orto*-litijēšanās arilaizvietotājā – kinētiski kontrolēts process.



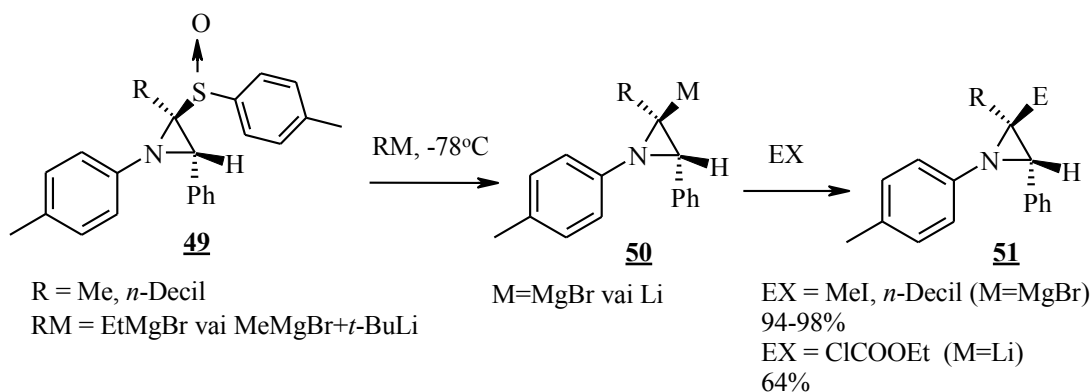
Veiktajās reakcijās novērota temperatūras ietekme. Zemā (-78°C) temperatūrā pārsvarā iegūst orto-litijēšanas produktu **47** (kinētiskā kontrole), bet izdarot reakciju pie 0°C , kā pamatproduktu iegūst termodinamisko α -litijēšanas produktu **46** [24]. *cis*-Substrāts, reakciju izdarot THF šķīdumā pie -78°C ar TMEDA piedevu, dod tikai *orto*-litijēšanas produktu **47**, savukārt pie 0°C - *orto*-, α - un (*orto* + α) litijēšanas produktu maisījumu.

Vēlākā šo pašu autoru darbā [25] konfigurācijas saglabāšanās toluolā TMEDA piedevas gadījumā skaidrota ar homohirāla dimēra *trans*- konfigurācijas anjona **42a** veidošanos.



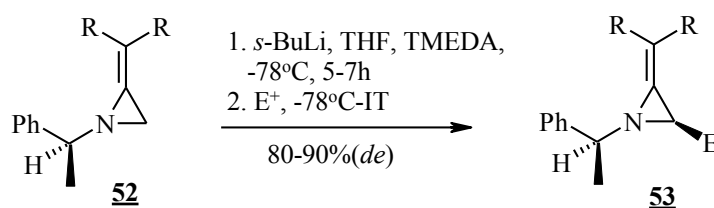
Polārākā šķīdinātājā (THF) bez kompleksējošas piedevas veidojas monomērs *cis*-konfigurācijas anjons **42b**.

Ar fenilgrupu stabilizētus hirālus konfiguracionāli stabilus aziridinilanjonus **50** (metalētus aziridīnus) var iegūt arī sulfoksīda - metāla (Li, Mg) apmaiņas reakcijā no aziridinil sulfoksīda **49** [26].

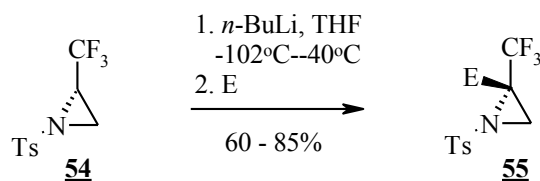


Apmainot sulfoksīda funkciju ar Grinjāra reaģentu, iegūst Mg metalētu aziridīnu **50**, kuru iespējams alkilēt ar labiem iznākumiem, saglabājot konfigurāciju produktā **51**. Veicot divpakāpju pārmetālēšanu, iedarbojoties uz izejas sulfoksīdu **49** vispirms ar MeMgBr un pēc tam ar *tert*-BuLi, iegūst litijētu aziridīnu **50** jeb aziridinilanjonu, ko izdodas acilēt [27, 28]. Iegūtie aziridīni tālāk izmantoti enantioselektīvā α - un β -aminoskābju sintēzē.

Aziridinilanjonu var stabilizēt arī eksocikliska dubultsaite metilēnaziridīnā **52**, nodrošinot deprotonēšanu un alkilēšanu β -stāvoklī [29, 30]. Produkta **53** konfigurāciju nosaka hirālais N-aizvietotājs.



Vieglāk deprotonējas un anjonus veido aziridīni ar elektronakceptoriem aizvietotājiem. Labi aziridinilanjonu stabilizē trifluorometilgrupa [31, 32].



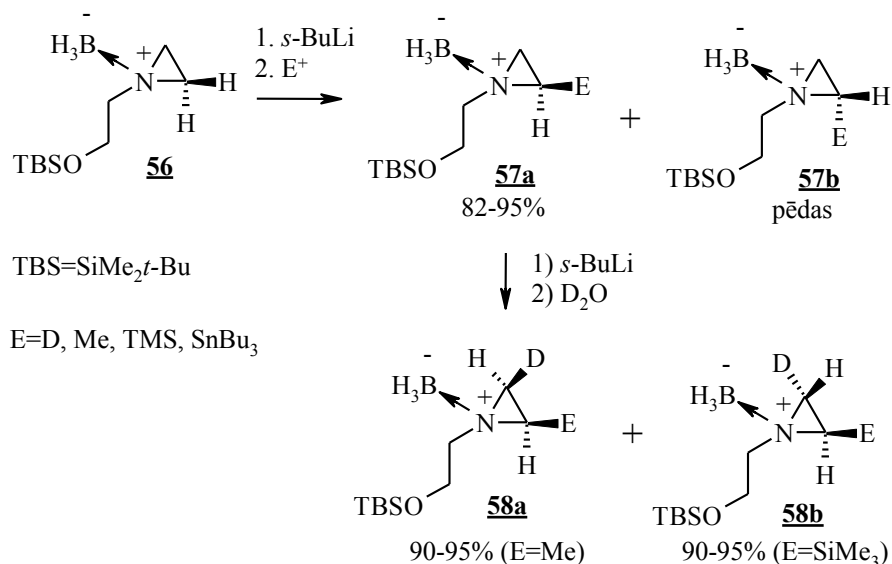
E = ArCHO, PhCOMe, PhCOPh, HCOCOOEt, ClCOPh, ClCOOMe, BnBr

Anjoni, kas iegūti no aziridīna **54**, tika „dzēsti” ar aldehīdu un ketonu tipa elektroflīem, iegūstot attiecīgos aziridinil karbinolus **55**. Labākus rezultātus kā benzilbromīds dod metilhlorformiāts (13 un 85 % iznākumi attiecīgi). Tātad šajā gadījumā acilējošais elektroflis ir reaģētspējīgāks, nekā alkilējošais.

Autori atzīmē, ka optimālais N-aizvietotājs šī tipa deprotonēšanas substrātam **54** ir elektronakceptorā tozilgrupa. Izmantojot kā bāzi *n*-BuLi, *orto*-litijēšanas tipa blakusreakcijas N-aizvietotājā nenovēro.

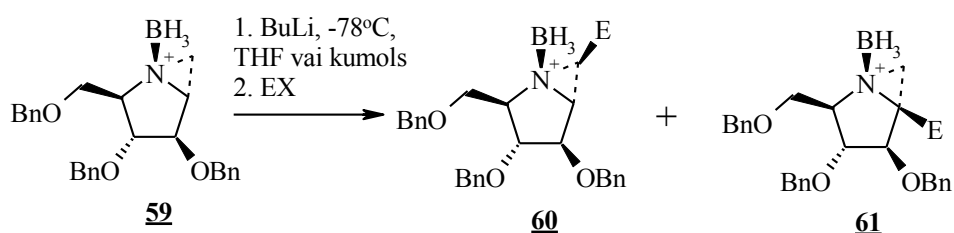
1.3.3 Borānu kompleksi kā aziridinilanjonu stabilizācijas līdzeklis

Interesanta aziridinilanjonu stabilizācijas metode ir borānu kompleksu lietošana. [33]. Tos iegūst, attiecīgajam aziridīnam reaģējot ar BH₃*Et₂O.



Aziridīnu borānu kompleksā **56** B-N saite ir konfiguracionāli stabila, tāpēc N centra konfigurācija nosaka izveidotā anjona centra konfigurāciju un pamatā rodas

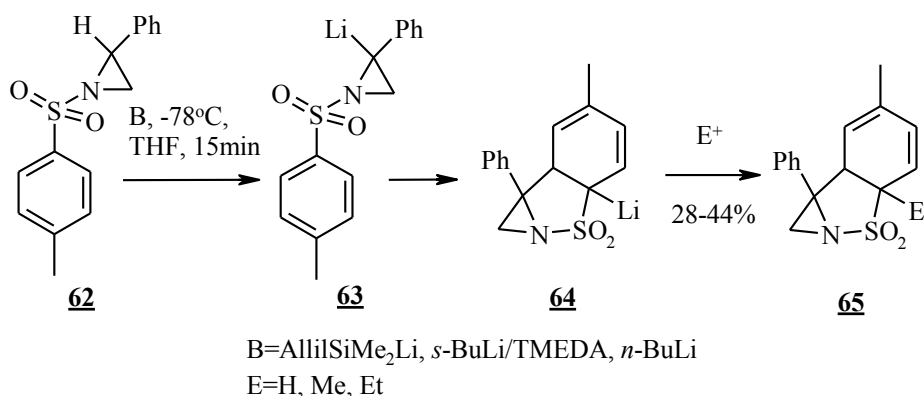
produkts **57a** ar saglabātu N-konfigurāciju, invertētā aziridīna cikla produkta **57b** daudzums ir nenozīmīgs. N-BH₃ saitei piemīt *syn*-virzošais efekts, kas novērojams atkārtotā deprotonēšanā un reakcijā ar elektrofilu. Ja aziridīna cikla β-pozīcijas aizvietotāji ir telpiski mazi, piemēram, metilgrupa, veidojas *syn*-produkts **58a**. Ja šis aizvietotājs ir telpiski liels (SiMe₃), stēriskie faktori noved pie *anti*-produkta **58b** veidošanās. Aziridīnu borānu kompleksu deprotonēšana veiksmīgi pielietota cukuru ķīmijā [34].



Šajā gadījumā uzmanība tika pievērsta šķīdinātāja izvēlei, jo deprotonējot un deiterējot kompleksu **59**, THF gadījumā D₂O kā elektrofilis deva tikai 10% produkta **60**. Šķīdinātāju nomainot pret kumolu un pievienojot (-)-sparteīnu kā litiju helatējošu aģentu, izdodas iegūt abu produktu **60** un **61** maisījumu attiecībās 1:1 ar 80% kopīgo iznākumu D₂O gadījumā. Telpiski lielāku elektrofilu gadījumā selektīvi var iegūt produktu **61**.

1.3.4 Aziridinlanjonu stabilizējoši N-aizvietotāji

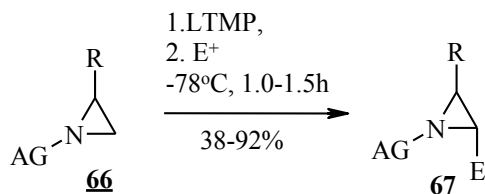
Citi elektronakceptori aizvietotāji pie aziridīna N atoma arī stabilizē aziridinil anjonu, bet dod dažādas pārgrupēšanās reakcijas. Tā, 1-tozilaziridīns **62** deprotonējas, apstrādājot to ar dažādiem litijorganiskajiem reaģentiem -78°C temperatūrā [35].



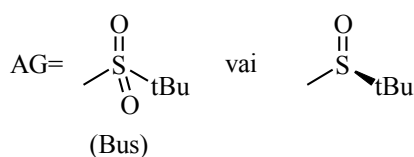
Iegūtais anjons **63** iekšmolekulāri pārmetālējas tozilgrupas *orto*-pozīcijā ar sekojošu iekšmolekulāru ciklizāciju, izveidojot triciklisku anjonu **64**, kurš tālāk reaģē ar elektrofilu, dodot triciklisku aziridīnu **65**. Šī metode ir optimizēta un pielietota vairāku triciklisku sulfonamīdu **65** sintēzē, izmantojot plūsmas mikroreaktorus. [36]. Interesanti, ka zemākās temperatūrās (-102°C) šī pārmetālēšanās nenotiek un elektrofilis stājas aziridīna ciklā.

Šāda veida pārgrupēšanās ir izslēgta, ja par stabilizējošo aizvietotāju pie aziridīna N atoma izmanto *tert*-butilsulfonil (Bus) grupu. [37, 38].

Parādīts, ka N-Bus-aizvietots aziridīns ar aizvietotāju 2. vietā **66** [37, 38] vai bez tā [39] viegli deprotonējas bāzei pieejamākajā β -pozīcijā, kuru neekranē substrāta N – un α -aizvietotāji. Deprotonēšanai izmanto litija amīda tipa bāzi LTMP [37], vai arī *n*-butillitiju [38]. Parādītas iegūtā anjona reakcijas ar dažāda tipa elektrofilu – halogēniem, aldehīdiem, ketoniem, amīdiem – arī DMF kā formilējošu elektrofilu, iegūstot **67** veida *trans* - produktus. Divstadiju procesā izdodas ievadīt metilestera grupu, lietojot CO_2 kā elektrofilu un *in situ* pievienojot diazometānu. Reakcija nenotiek ar substrāta sānu ķēdē esošu dubultsaiti (homoalil) un sililgrupu (TBS), kā arī terminālu halogēnu.

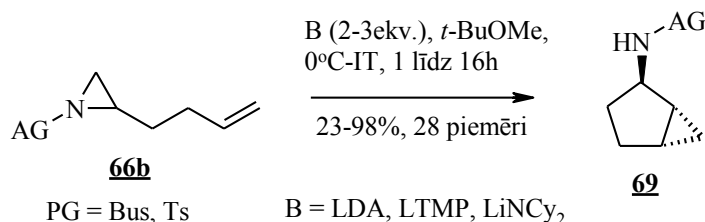
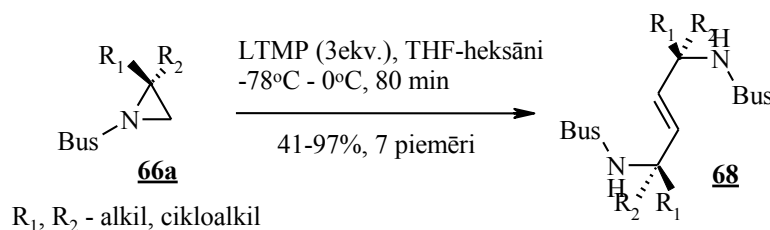


R = H [38], alkil, cikloalkil [38], fenil [37]
E = TMS, Bu_3Sn , $\text{RCH}(\text{OH})$, $\text{R}_2\text{C}(\text{OH})$ un citi.



Interesanti, ka reakcijas apstākļos (-78°C/THF) bāze LTMP līdzeksistē ar elektrofilu – Me₃SiCl. Tas ļauj sagatavot LTMP un elektrofila maisījumu un pēc tam šim maisījumam pievienot substrātu **66**. Šāda apgriezta pievienošanas secība ļauj izvairīties no blakus reakcijām.

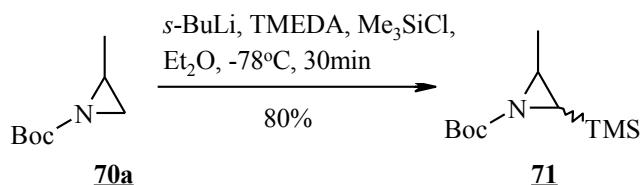
Gan *Musio* [37], gan *Hodgson* [38] parāda konfigurācijas saglabāšanos šajās reakcijās. Ziņots tiek arī par anjona dimerizāciju, atšildot no substrāta **66a** iegūtu reakcijas maisījumu bez elektrofila pievienošanas [38]. Šī blakusreakcija izmantota dažādu simetrisku alkēnu **68** sintēzei [40].



Cita interesanta šī tipa anjona pārgrupēšanās ir deprotonēta homoalilaizvietota substrāta **66b** iekšmolekulāra ciklopropanēšana [41], dodot biciklo[3,1,0]heksānu **69**. Reakcijā veidojas arī 5-44% dimēra.

Bus grupas vietā lietojot tās hirālo analogu - terc-butilsulfinil grupu, iespējams deprotonēšanas – alkilēšanas reakcijās panākt asimetrisko indukciju [39].

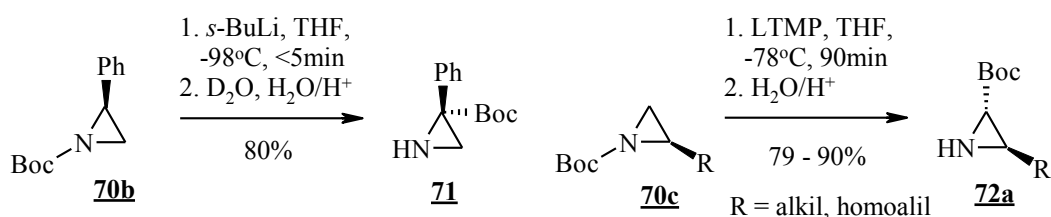
Plaši izplatītā un ērti noņemamā aizsarggrupa – *terc*-butiloksikarbonil (Boc) grupa arī ir pārbaudīta kā aktivējošs N-aizvietotājs aziridīnos deprotonēšanas – elektrofilās aizvietošanas reakcijās.



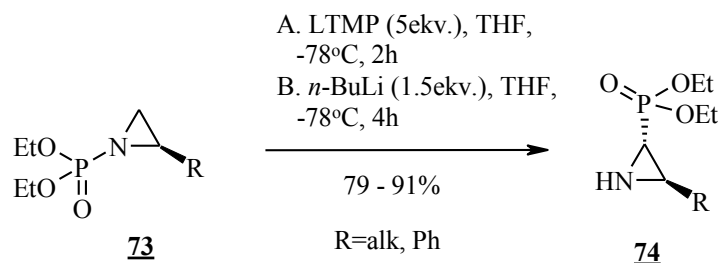
N-Boc aizvietotā aziridīnā **70a**, deprotonējot ar *s*-BuLi TMEDA klātbūtnē [42] izdodas ievadīt TMS grupu. Šajā gadījuma produkta **71** konfigurācijas saglabāšanās nav novērojama.

1.3.5 N-aizvietotāja 1-2 migrācija

Ja aziridīnā **70b**, **70c** vai **73** anjonu papildus nestabilizē ar kompleksējošu piedevu (TMEDA) novēro Boc un fosfona grupu 1-2 migrāciju [43,44], iegūstot esterus **71**, **72a** un **74**.



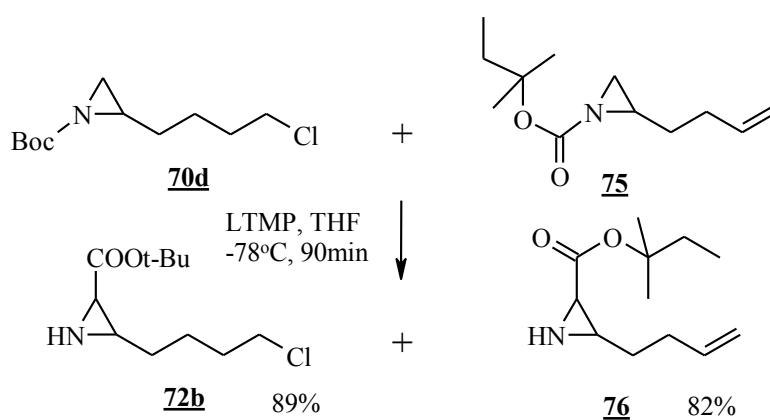
Redzams, ka fosfona grupas 1-2 migrācija notiek gan izmantojot par deprotonējošo aģentu litija amīda bāzi (LTMP), gan *n*-butillitiju. Pēdējā gadījumā autori nenovēro blakusreakcijas P=O saitē. Reakcija notiek arī ar *s*-BuLi un *tert*-BuLi, bet ar zemākiem iznākumiem.



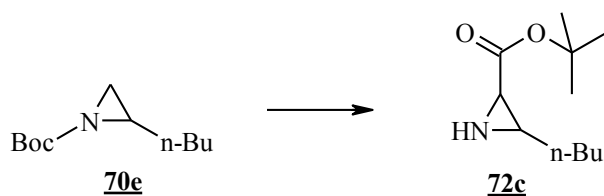
Parādīts, ka vairumā gadījumu N-Boc-aizvietota C-alkilaizvietota aziridīnā **81** reakcijas ar litija vai litija amīdu bāzēm dod Boc grupas 1-2 vai 1-3 migrāciju, nevis stabilu aziridīnīl anjonu un tā sekojošas reakcijas ar elektrofilēm [45]. Uz optiski

aktīviem fenil **70b** [43] un homoalil **70c** [45] aizvietotiem termināla aziridīna piemēriem parādīts, ka migrācija notiek ar konfigurācijas saglabāšanos, pie kam fenilaizvietota substrāta gadījumā novēro 1-2, bet alkilaizvietota substrāta gadījumā - 1-3 migrāciju, iegūstot attiecīgi produktus **71** un **72a**. Pēc autoru uzskata, vispirms notiek *trans*-deprotonēšanās, aziridīna N-aizvietotājam stabilizējot aziridinil anjonu un pēc tam – šī aizvietotāja 1-2 migrācija, saglabājot *trans*-konfigurāciju. Fenilaizvietotāja gadījumā notiek deprotonēšanās 2. vietā fenilgrupas π -elektronu sistēmas stabilizējošās ietekmes dēļ.

Izdarot *crossover* eksperimentu ar substrātu **70d** un **75** maisījumu, konstatēts, ka reakcija notiek iekšmolekulāri, jo veidojas tikai produkti **72b** un **76**.

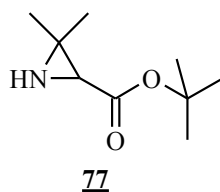


Līdzīgi kā Boc grupa 1-3 migrācijas produktu **74** dod arī 1-fosfonāzaziridīnu **73** reakcijas ar LTMP [41]. Savā vēlākā darbā [46] autori optimizējuši aziridīn-2-karboksilātu **72c** iegūšanu no N-Boc-aziridīna **70e**.



#	B	ekv.	šķīd.	T(°C)	laiks (min)	Izn.(%)
1	<i>s</i> -BuLi	1.2	THF	-98	5	56
2	LDA	3.0	THF	-78	90	0
3	LiNCy ₂	3.0	THF	-78	90	0
4	LTMP	3.0	Et ₂ O	-78	90	0
5	LTMP	3.0	pentāns	-78	90	24
6	LTMP	3.0	THF	-78	90	90
7	LTMP	3.0	THF	0	90	60

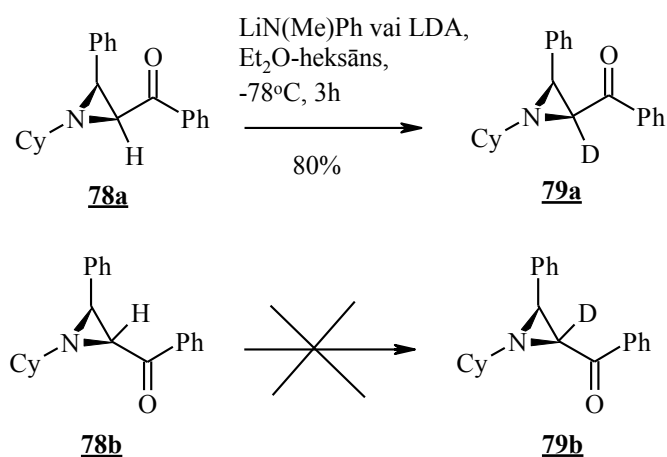
Redzams, ka būtisks ir deprotonējošā aģenta bāziskums. Tā, LDA un LiNCy₂ gadījumā reakcija nenotiek. Bāziskāko aģentu *s*-BuLi un LTMP gadījumos esteri **72c** izdodas iegūt. Labākus rezultātus dod LTMP, acīmredzot tā salīdzinoši zemākās nukleofilitātes dēļ, jo *s*-BuLi gadījumā rodas arī neidentificēti blakusprodukti. Reakciju iespējams veikt arī 0°C temperatūrā, tomēr tā notiek ar zemāku iznākumu. Pārbaudot dažādus N-Boc aziridīnus **70e**, autori konstatējuši, ka reakcijas apstākļiem tolerantī ir dubultsaites, halogēnu (Cl) un sililgrupas saturošas sānu ķēdes, kā arī 2,2-divaizvietoti substrāti, dodot iespēju iegūt citādi grūti pieejamo esteri **77**. Pēdējais rodas, tikai atsildot reakcijas maisījumu, -78°C reakcija nenotiek. Konkurējoša alil- un benzil- pozīciju deprotonēšana sānu ķēdēs netiek novērota.



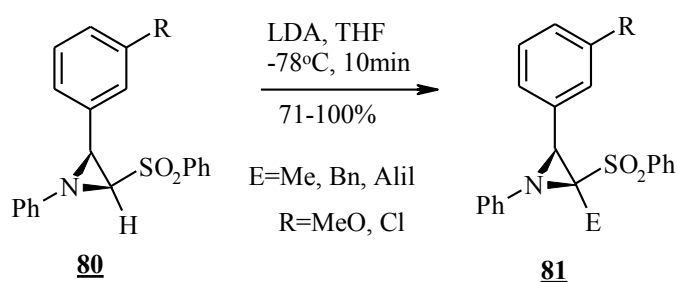
Pētot reakcijas kinētiku, autori noskaidrojuši, ka reakcijas ātrumu noteicošā stadija ir litijēšana – anjona veidošanās. Sekojošā migrācija, salīdzinot ar deprotonēšanu, notiek ātri.

1.3.6 Aziridinilanjonu stabilizējošie akceptorie C – aizvietotāji.

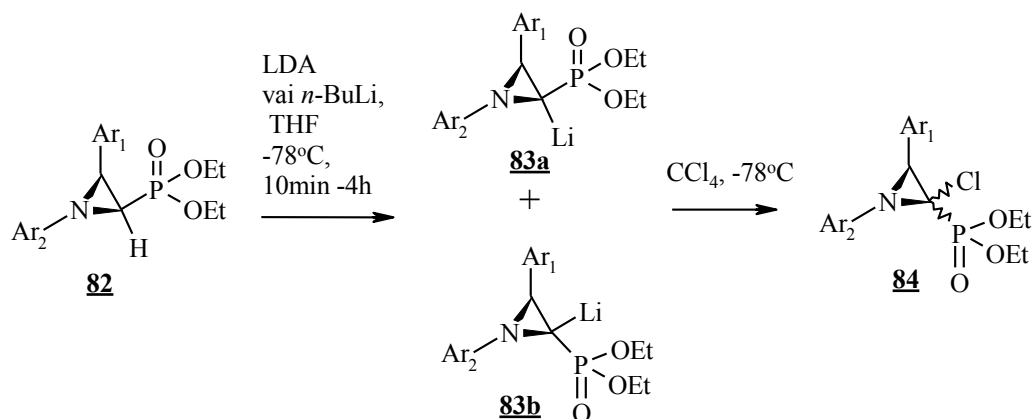
Pirmais karbonilgrupas stabilizētais elektrondeficītais aziridinilanjons iegūts no aizvietota aziridinilfenilketona **78a** [47, 48]



Parādīts, ka *cis*-substrāts **78a** veido anjonu un deiterēto produktu **79a**, savukārt *trans*-substrāts **78b** – neveido anjonu un produktu **79b**. Labas aziridinianjonus stabilizējošas grupas ir 2-fenilsulfonil [49] un 2-fosfonāta [50] aizvietotāji. Abos gadījumos, kā bāzi lietojot LDA, iegūst anjonus, kuri stājas reakcijās ar elektrofilu. 2-Fenilsulfonilaziridīnu gadījumā apstrādājot substrātu **80** ar LDA, rodas tumši zaļas krāsas anjona šķīdums, kurš ir stabils -78°C temperatūrā un reakcijās ar elektrofilu dod 2,2-aizvietotus sulfonilatvasinājumus **81** ar labiem iznākumiem un konfigurācijas saglabāšanos.

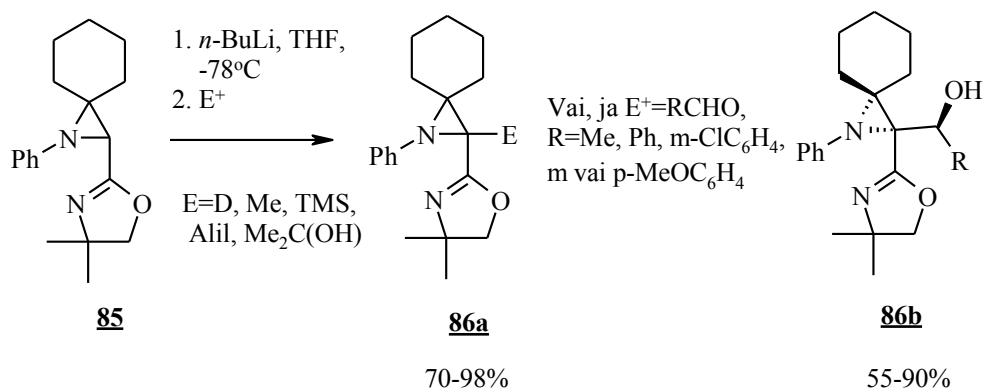


2-Aziridinilfosfonātu **82** gadījumā novēro anjona (**83a** un **83b**) izomerizāciju un izdodas to hlorēt, par elektrofilu izmantojot tetrahloroglekli. Reakcijā veidojas racemisks produkts **84**. Parādīts, ka deprotonēšanas reakcija notiek ar 1 ekv. *n*-BuLi vai LDA, bet ar alkoholātiem (EtOK, *t*-BuOK) tā nenotiek.

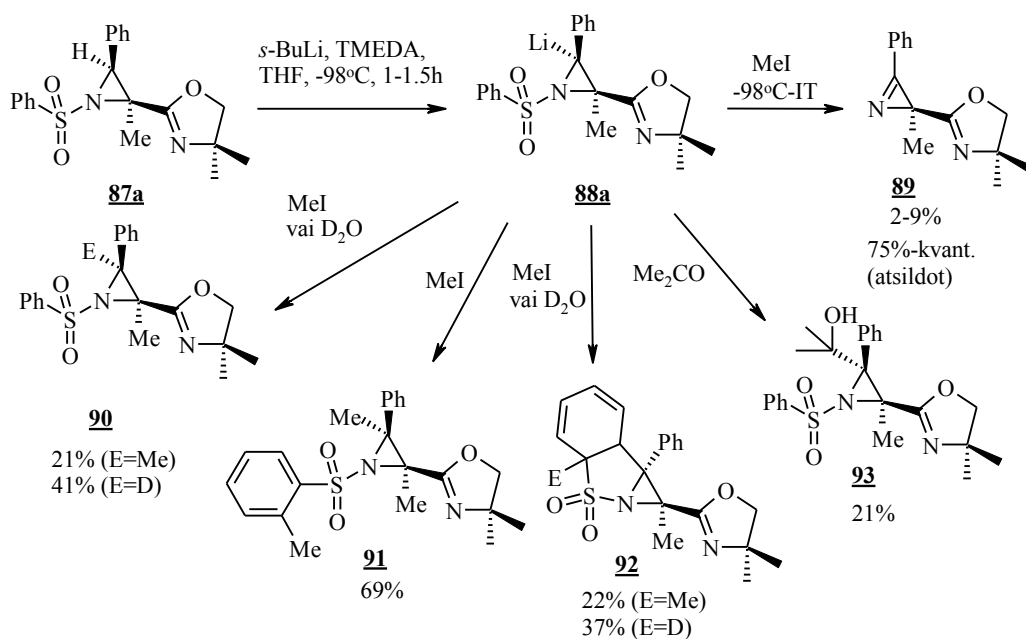


1.3.6.1 Oksazolinilaziridīni

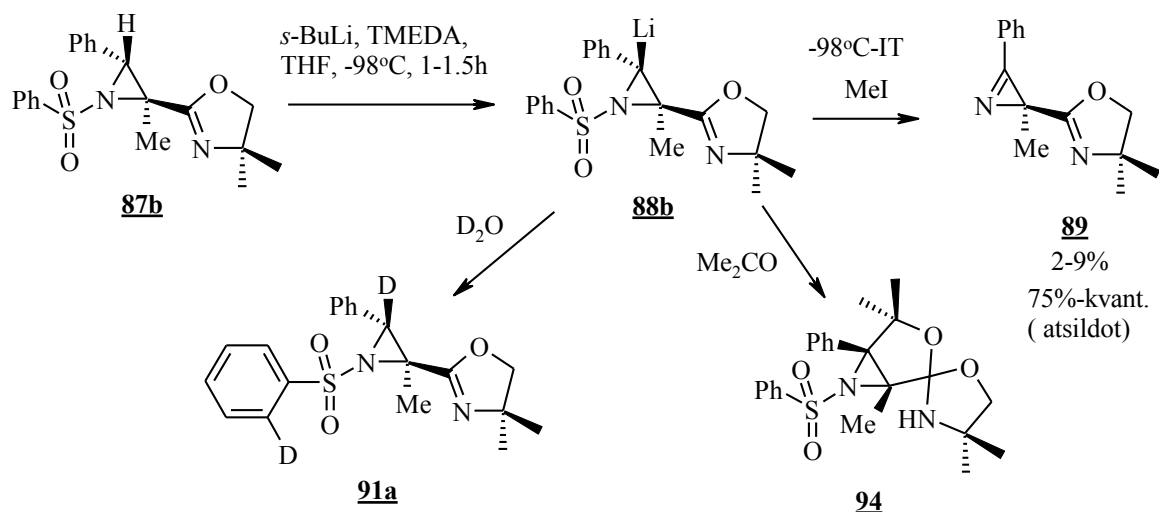
Kā labi anjonu stabilizējoši akceptori C-aizvietotāji aziridinlanjonu iegūšanai parādītas oksazolinil (substrāts **85**) un tiazolil grupas [52-57]. Substrāta **85** deprotonēšanai α -pozīcijā lieto *n*-butillitiju un iegūto anjonu iespējams deiterēt un alkilēt, iegūstot produktus **86a**.



Ja kā elektrofilus izmanto aldehīdus, parādās reakcijas anti-diastereoselektivitāte, iegūstot karbinolus **86b**. Gadījumā, ja 2-oksazolinilaizvietotam aziridīnam α -pozīcijā jau ir otrs aizvietotājs (substrāti **87a** un **87b**), deprotonēšanās un reakcija ar elektrofilu var notikt β -pozīcijā. [52]. Parādīts, ka no *N*-fenilsulfonilaizvietota substrāta iegūta anjona īpašības un reaģētspēja atkarīgas no tā konfigurācijas. Līdz ar to redzams, ka anjona konfigurācija ir stabila.

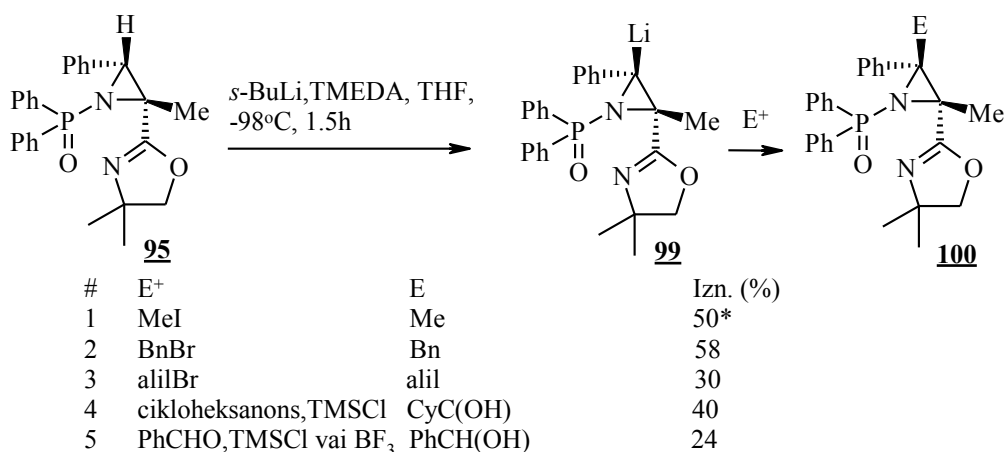
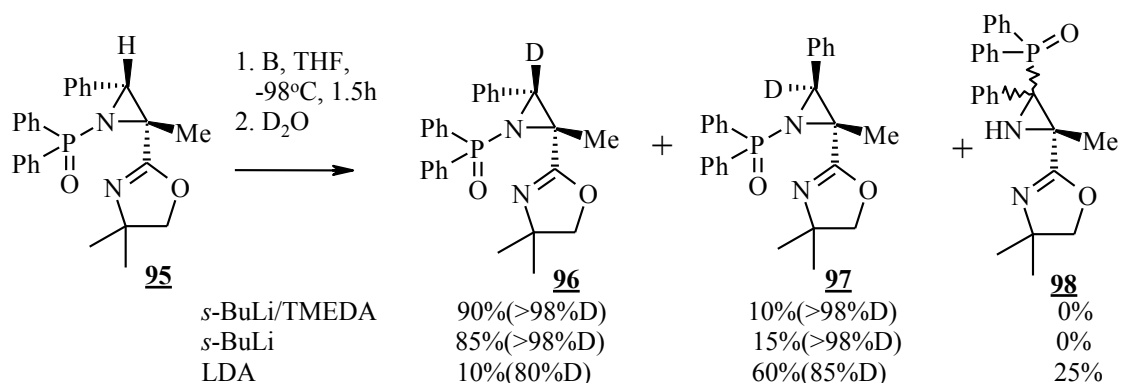


cis-Anjons **88a** reakcijā ar acetonu dod β -pievienošanās produktu **93** ar 21% iznākumu, bet *trans*-konfigurācijas anjons **88b** dod triciklisku pievienošanās – ciklizācijas produktu **94**. Deiterēšanas un metilēšanas reakcijās kā pamatproduktu iegūst dianjona (aziridīna β -vietā un tozilgrupas fenila *orto*-vietā deprotonēta substrāta) elektrofilās aizvietošanās produktus **91** (*cis*-anjona **88a** gadījumā) un **91a** (*trans*-anjona **88b** gadījumā).



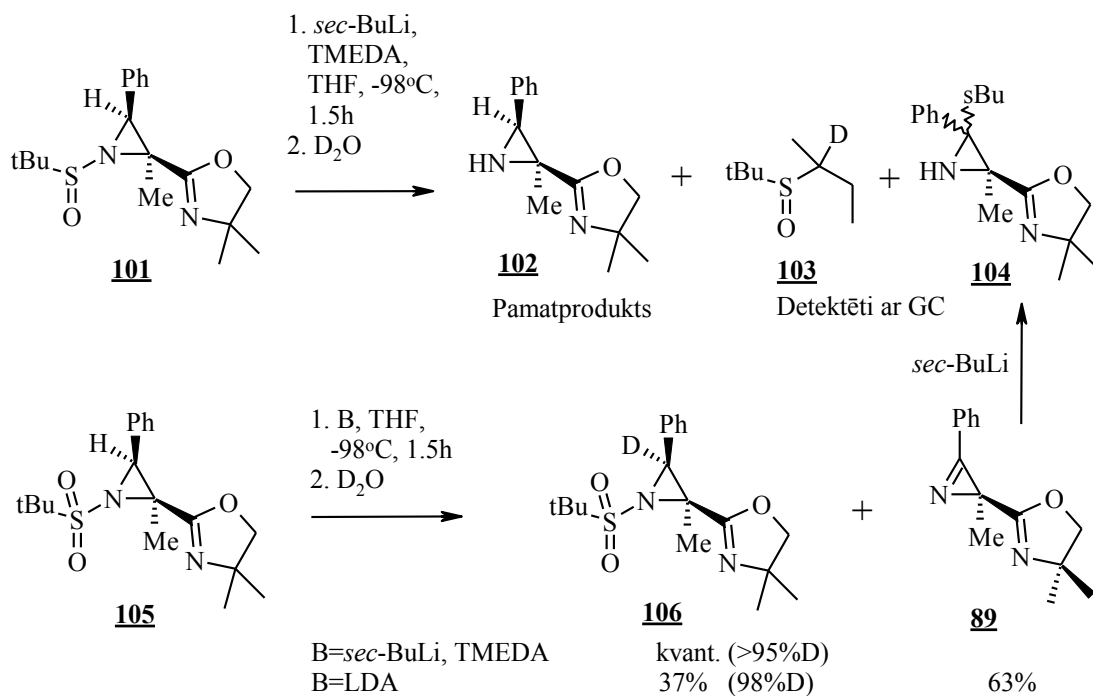
Trans-konfigurācijas substrāta **87b** (anjons **88b**) gadījumā deiterējot anjonu ar D₂O rodas tikai bis-produkts **91a**, tātad anjona **88b** vietā veidojas dianjons, deprotonējoties arī fenilgrupas *orto*-pozīcijai. Savukārt *cis*-substrāta **87a** gadījumā ar vidēju iznākumu veidojas mono-aizvietošanās produkts **90**, bet pamatprodukts tomēr ir bis-alkilēšanās produkts **91**. Rodas arī triciklisks produkts **92**, kas veidojas, ciklizējoties dianjonam. Atsildot anjonu šķīdumus, notiek eliminēšanās process, veidojoties azirīnam **89**.

Deprotonēšanās reakcijās pārbaudīti arī 2-oksaziliniziridīni ar citiem N-aizvietotājiem, kā fosfinoil un Bus (*tert*-butilsulfoni) grupas [53]. N-fosfinoil un N-Bus substrātu gadījumā tiek izslēgta *orto*-litijēšana, jo N-aizsarggrupā nav aromātiskā gredzena, kurš var stāties šajā blakusreakcijā. Konstatēts, ka 1-fosfinoil-2-oksazolinilaziridīna **95** gadījumā nozīmīga ir deprotonējošās bāzes izvēle: LDA dod fosfinoilgrupas 1-3 migrācijas blakusreakciju, veidojoties NH aziridīnam **98**, *s*-BuLi to nedod un TMEDA piedeva samazina anjona izomerizāciju (produkti **96** un **97**). Pēdējie deprotonēšanas apstākļi ļauj iegūt no anjona **99** virkni reakciju produktu **100** ar parastajiem elektrofilajiem reaģentiem.

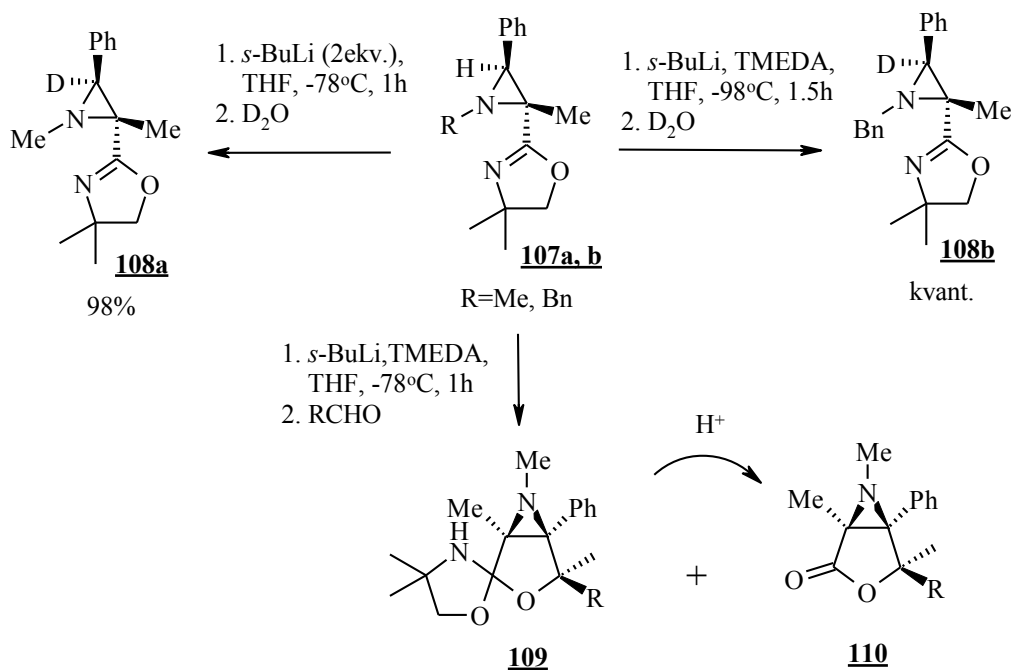


*(+ fosfinoil Ph gredzenā o-metilēts prod.)

Eksperimenti ar N-sulfinil aizvietota 2-oksazolinilaziridīna **101** deprotonēšanu noveda pie sulfinilgrupas nošķelšanās deprotonēšanas apstākļos, dodot NH aziridīnu **102** (pamatprodukts), *sec*-butilaizvietotu produktu **104** un sulfoksīdu **103** kā piemaisījumus. Savukārt N-Bus aizvietota substrāta **105** deprotonēšanā svarīga ir bāzes izvēle, tā *s*-BuLi-TMEDA dod anjonu un līdz ar to deiterēto produktu **106** kvantitatīvi, kamēr LDA noved pie eliminēšanās, rodoties arī azirīnam **89**. Pie C(3) *sec*-butilaizvietotais produkts **104** acīmredzot rodas, eliminēšanās procesā izveidotajam azirīnam **89** pievienojot *s*-BuLi. D₂O vietā dzēšot anjonu ar MeI vai PhCHO, šī blakusreakcija ir nozīmīga, 3-aizvietoti blakusprodukti rodas attiecīgi ar 45 un 55% iznākumiem.

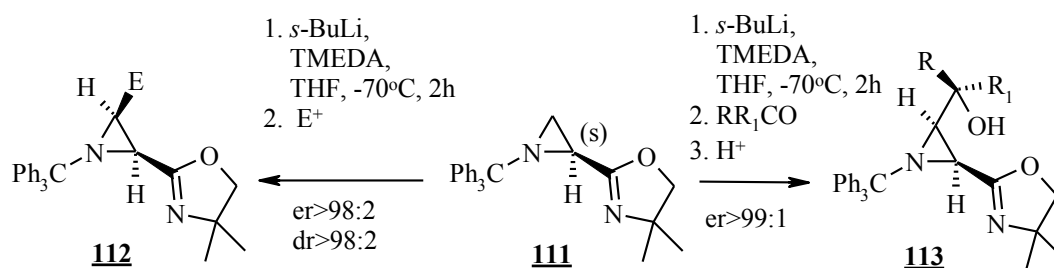


N-Alkilaizvietotu oksazolinilaziridīnu **107a,b** gadījumos virknē piemēru parādīta substrāta aziridīna N-aizvietotāja stērisko izmēru ietekme uz deprotonēšanas un sekojošo alkilēšanas vai pievienošanas reakciju norisi.



RCHO	109 (%)	110 (%)	dr
PhCHO	68	98	>98/2
p-ClC ₆ H ₄ CHO	48	98	80/20
MeCHO	-	75	64/36

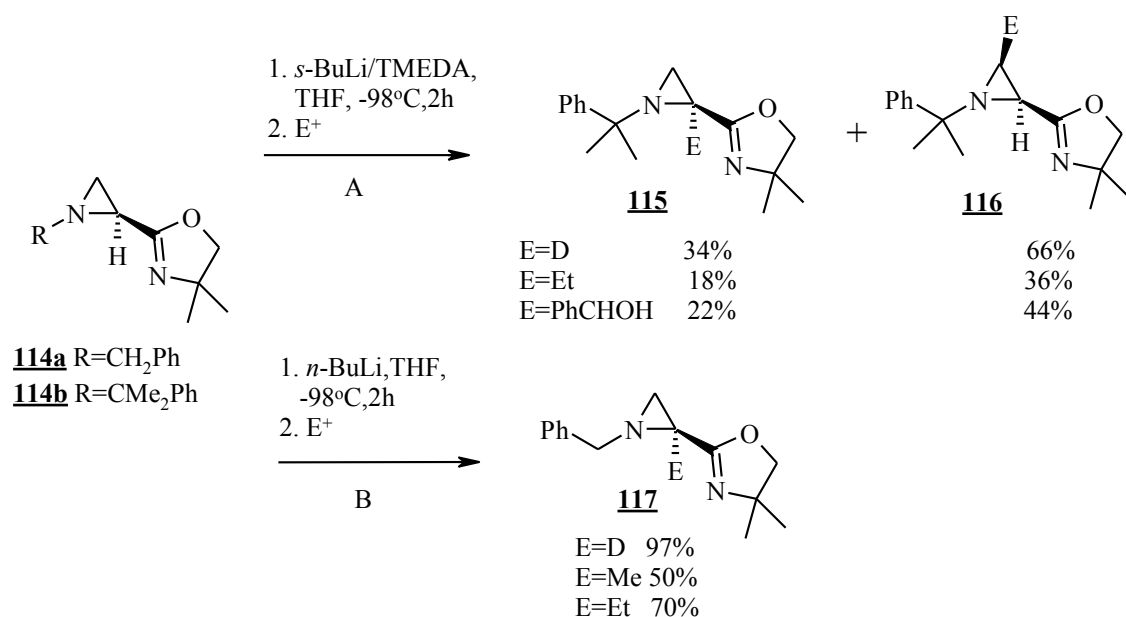
Salīdzinot N-metil (**107a**) un N- benzil (**107b**) substrātus [53], konstatēts, ka telpiski maza (Me) aizvietotāja gadījumā Li spēj kompleksēties ar oksazolīna slāpekli, veidojoties anjonam un deiterētajam produktam **108a**, kamēr lielākā - benzilaizvietotāja gadījumā nepieciešama kompleksējošā piedeva TMEDA (produkts **108b**). No substrāta **107a** ģenerētajam anjonam reaģējot ar aldehīdiem, līdz ar pievienošanos anjonam notiek pievienošanās pie oksazolīna dubultsaites, rodoties spiro-tricikliskiem starpproduktiem **109**, kurus hidrolizējot, iegūstami bicikliski aziridinillaktoni **110**. Stēriski lielā tritil aizvietotāja gadījumā substrātam **111** novērota deprotonēšanās un alkilēšanās vai elektrofila pievienošanās aziridīna β -pozīcijā [54], dodot produktus **112** ar dažādiem alkilētājiem.



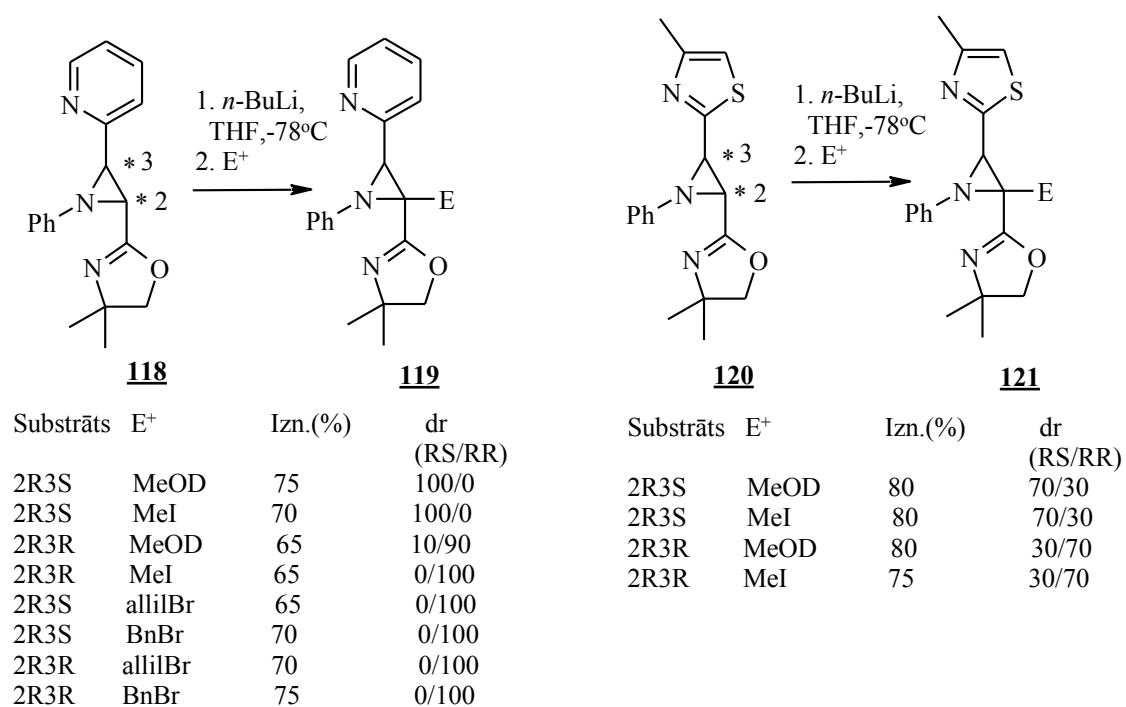
E ⁺	Izn.(%)	R	R ₁	Izn.(%)	dr
D ₂ O	90	Et	Et	60	
TMSCl	70	4-BrC ₆ H ₄	H	80	90/10
MeI	75	Ph	H	80	90/10
BnBr	55	4-MeO-C ₆ H ₄	H	70	95/5
Bu ₃ SnCl	75	2-fūril	H	70	90/10
AlilMe ₂ SiCl	70	<i>t</i> -Bu	H	75	75/25
EtI	60	Ph	Me	50	50/50
AlilBr	66				
PhCON(Me)OMe	70				
PhSPh	50				

Reaģējot ar karbonilsavienojumiem, no šī paša substrāta **111** ģenerēts anjons dod tāpat β -pozīcijā aizvietotus karbinolus **113**.

Parādīts arī, ka tā paša tipa substrāts **114a**, bet ar mazāku (benzil) N-aizvietotāju dod tikai normālo α -pozīcijā aizvietoto produktu **117**, bet substrāts **114b** ar vidēja lieluma N-aizvietotāju – abu (α un β) produktu **115** un **116** maisījumu. Tātad N-aizvietotāja stēriskais izmērs nosaka deprotonēšanās un elektrofila pievienošanās pozīciju un variējot N-aizvietotāju, var virzīt šādu reakciju reģioselektivitāti.

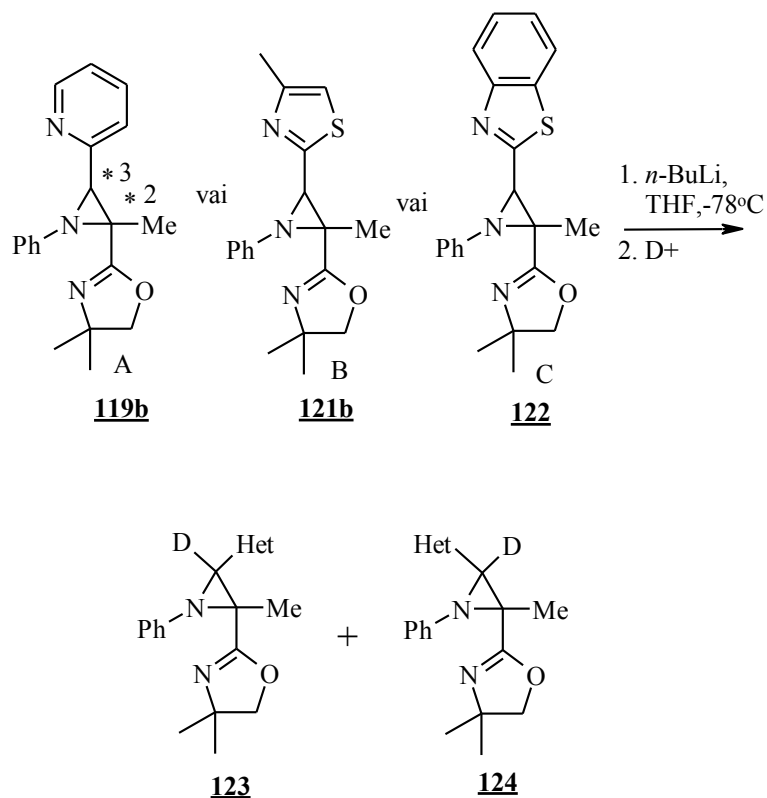


Ja 2-oksazolinil aziridīnam 3. vietā ir ar litijorganisko reaģentu kompleksēties spējīga grupa, piemēram, 2-piridil- (**118**) vai 2-tiazolil- (**120**), var novērot tās virzošo darbību [55], attiecīgi veidojoties produktiem **119** un **121**.



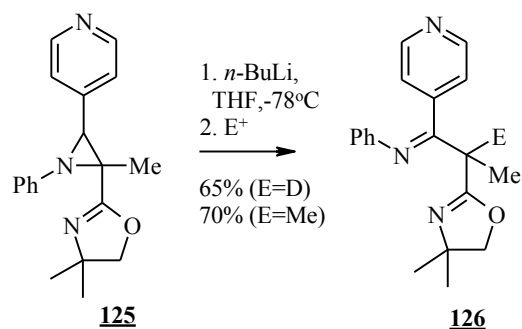
Redzams, ka 3 stāvoklī esošā grupa darbojas kā reakciju virzošā, dodot attiecīgās konfigurācijas produktus. Piridilgrupas virzošais efekts ir izteiktāks kā tiazolil grupai, tāpēc produktus **119** vairumā gadījumu iespējams iegūt kā tīrus diastereomērus.

Ja substrāta aziridīna 2. vieta ir bloķēta (aziridīni **119b**, **121b**, **122**), deprotonēšanās un elektrofila pievienošana notiek 3. vietā. Virzošās grupas ietekme atkarīga no 3. pozīcijas oglekļa centra konfigurācijas, 2-piridil un metiltiazolil aizvietotāji darbojas līdzīgi, dodot produktus **123** un **124**.

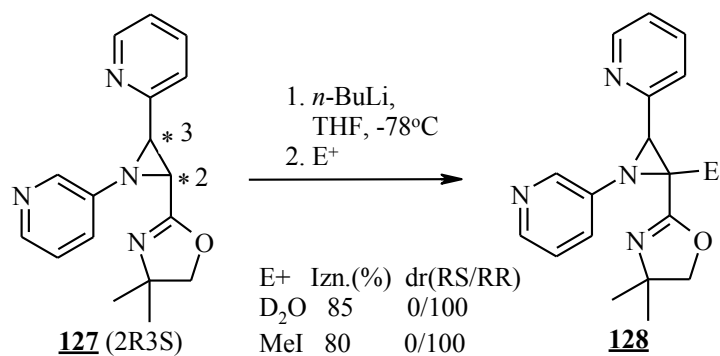


Substrāts	Izn.(%)	dr(RS 123 /RR 124)	D(%)
2R3S 119b	75	100:0	75
2R3R 119b	75	70:30	70
2R3S 121b	65	100:0	83
2R3R 121b	70	65:35	70
2R3S 122	65	100:0	81

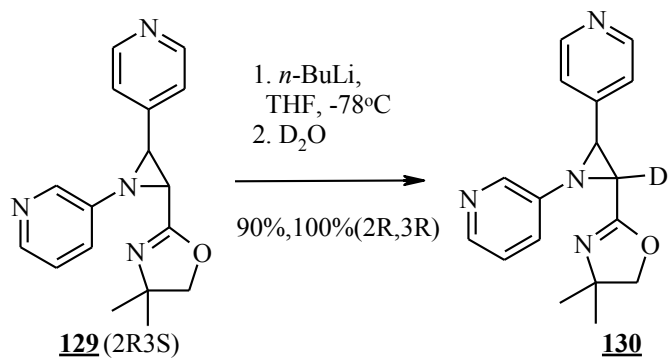
Savukārt, ja 3. pozīcijā ir 4-piridil aizvietotājs (*para*-aizvietots piridīns, substrāts **125**), tad litija kompleksēšanās nav iespējama un elektrofila pievienošanos pavada eliminēšanās, iegūstot vaļējas ķēdas produktu **126**.



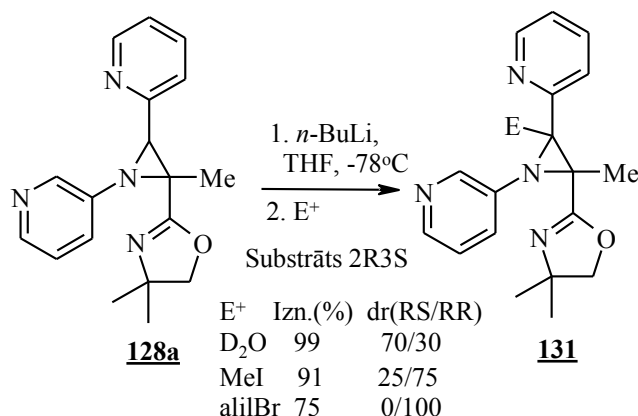
Virzošo grupu efekti parādīti arī 1.2.3-tri-heteroaril aizvietotos substrātos **127**, **129**, **128a** un **132**. [56]. Parādīts, ka oksazolīns ir stiprāka elektronakceptora grupa, nekā piridīns un līdz ar to nosaka deprotonēšanas un deiterēšanas vai alkilēšanas reģioselektivitāti aziridīna cikla 2. vietā substrātos **127** un **129**



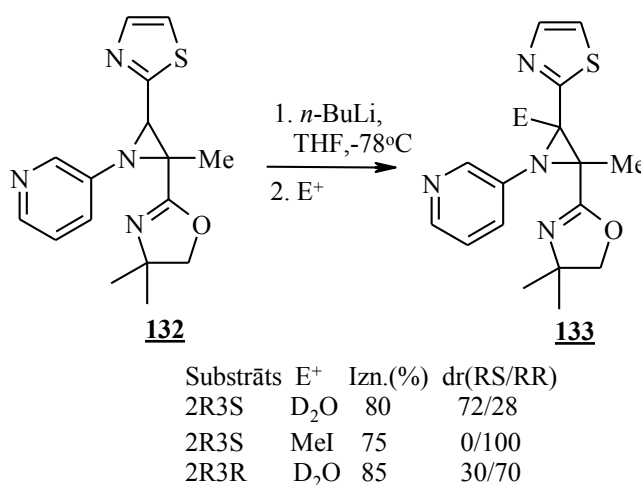
Atšķirībā no iepriekš minētajiem piemēriem ar konfigurācijas saglabāšanos, no substrātiem **127** un **129** ģenerētajiem anjoniem notiek pilnīga konfigurācijas inversija. Pēc deiterēšanas vai alkilēšanas iegūstot produktus **128** un **130** ar apgrieztu konfigurāciju pie C(2) centra.



Līdzīgi kā iepriekšējos gadījumos, bloķētas C(2) vietas gadījumā (substrāti **128a**, **132**) deprotonēšanās un reakcija ar elektrofilu notiek brīvajā C(3) vietā. Reakcija notiek ar daļēju vai pilnīgu konfigurācijas apgriešanos.

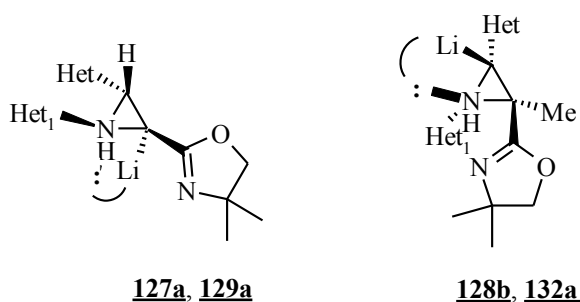


Novērota arī elektrofilā reaģenta ietekme. Tā, piridil aizvietotā substrāta **128a** gadījumā invertētais produkts **131** rodas stereoselektīvi alilbromīda kā elektrofila gadījumā. Tiazolil aizvietota substrāta **132** gadījumā pilnīga inversija notiek ar metiljodīdu (produkts **133**), kamēr deiterēšanās gadījumā konfigurācijas inversija ir daļēja.

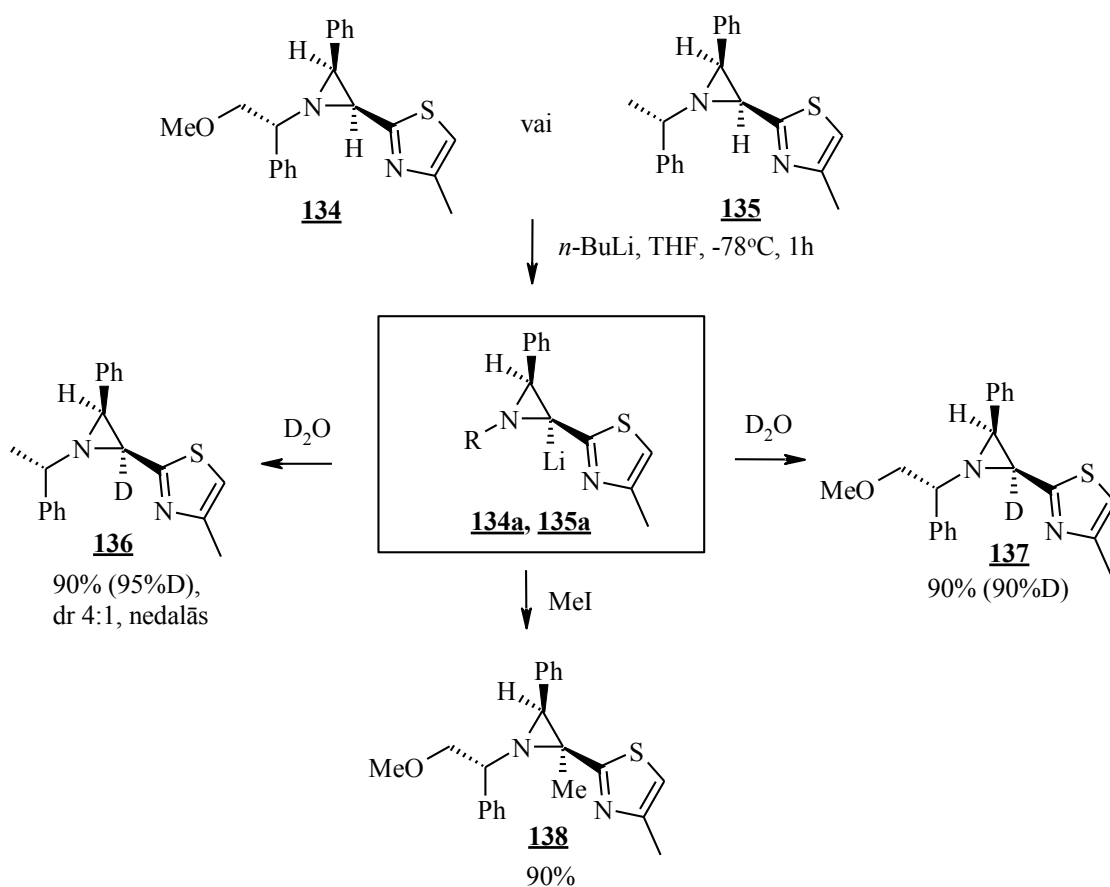


Konfigurācijas inversiju šajās reakcijās autori skaidro ar iekšmolekulāru litija helatēšanos aziridinil anjonos **127a**, **129a** un **128b**, **132a**. Helatēšanos nodrošina

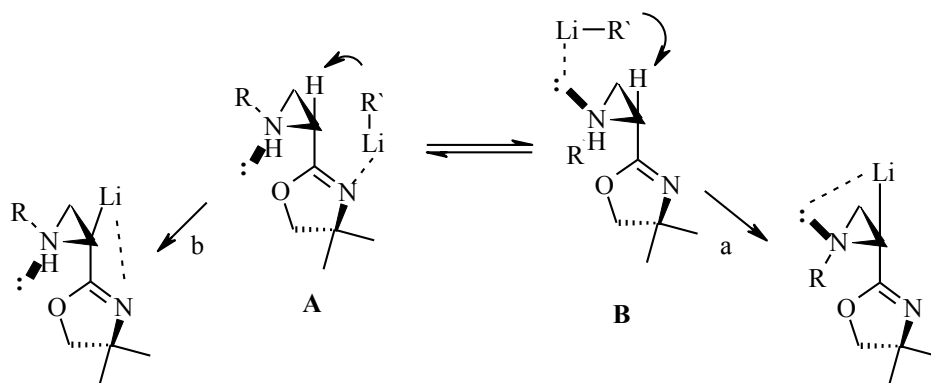
aziridīna N atoma nedalītais elektronu pāris un elektrofila uzbrukums notiek no kompleksētajam Li jonam pretējās puses.



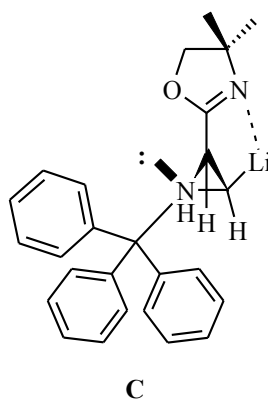
Deprotonēt un alkilēt iespējams arī 2-tiazolilaziridīnus [57] **134** un **135** (anjoni **134a**, **135a**). Parādīts, ka arī šajā gadījumā konfigurācijas saglabāšanos veicina kompleksēties spējīgs N-aizvietotājs, dodot deiterēto (**137**) un alkilēto (**138**) produktu. Savukārt kompleksēties spējīgu heteroatomu nesaturoša N-aizvietotāja gadījumā reakcijā rodas diastereomēru maisījums **136**.



Apkopojot datus par oksazolinilaziridīnu anjonu stabilitāti un reaģētspēju autori [58] norāda, ka doto aziridinilanjonu stabilitāti nodrošina oksazolinil grupas stabilizējošā ietekme, kas veicina reģioselektīvu α -litijēšanu bez karboksilātu gadījumā novērojamās paškondensācijas. Anjonu var stabilizēt gan oksazolidīna slāpekļis, gan arī aziridīna slāpekļis, tā dodot konfiguracionāli stabilus anjonus **A** vai **B**. Deprotonēšanās ceļu a vai b varbūtību nosaka iespēja invertomēriem **A** un **B** pāriet vienam otrā, kas ir atkarīgs no deprotonēšanas temperatūras. Pie -98°C inversija ir praktiski apstādināta un tādēļ stabilizējošo lomu spēlē oksazolidīna N atoms, nevis aziridīna N atoma nedalītais elektronu pāris. Savukārt, ja inversija ir iespējama, un invertomērs **B** deprotonējas ātrāk, reakciju kontrolē aziridīna N atoma nedalītais elektronu pāris.



Oksazolidīna slāpekļis var kompleksēties ar Li jonu arī β -deprotonēšanās gadījumā, stabilizējot attiecīgo anjonu **C**, kur deprotonēšanas vietu nosaka N-aizvietotāja stēriskie izmēri.

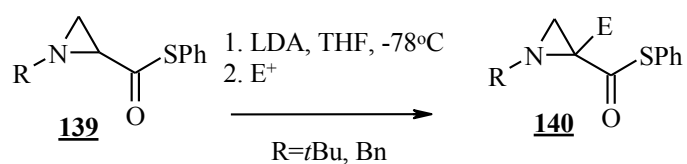


Šeit vērojama atšķirība no α -litijētiem oksirāniem, kuri analogiskos reakcijas apstākļos racemizējas [59-61]. Šī atšķirība norāda uz aziridīna slāpekļa fiksētā stāvokļa lomu reakcijas virzīšanā.

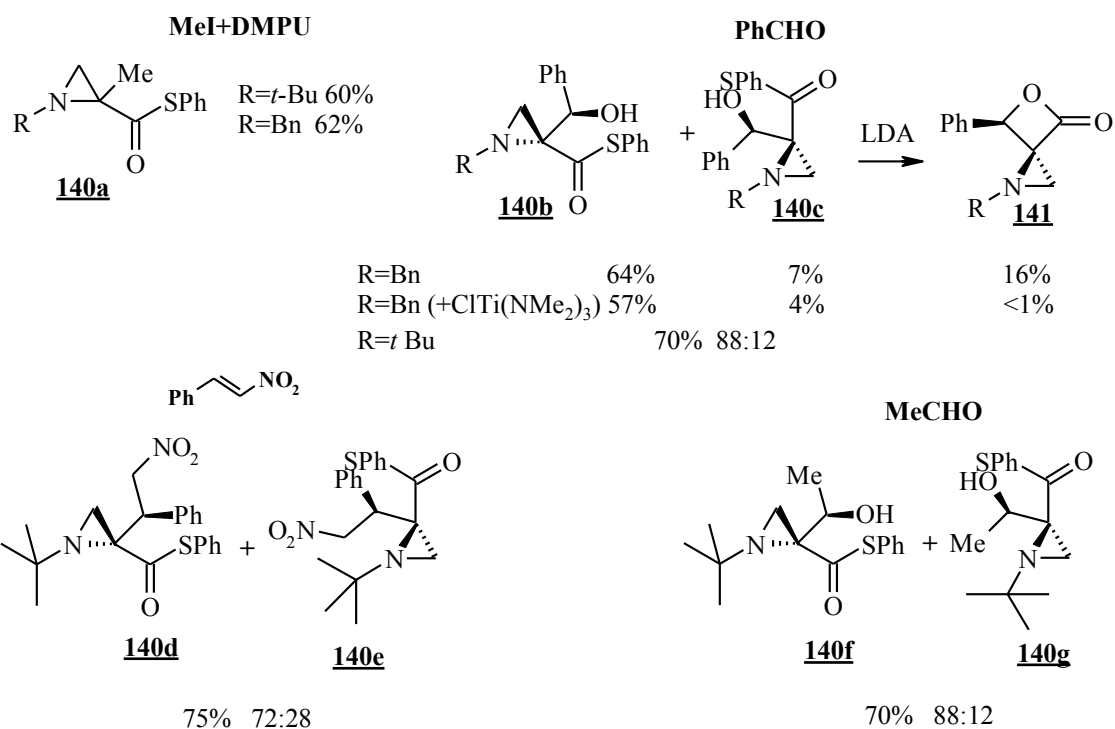
Kaut arī oksazolinil- tipa aizvietotāji parādīti kā labākie aziridinilanjonu stabilizētāji, to īpašības ir literatūrā labi zināmas. Tādēļ mūs interesēja aziridinilkarboksilātu un karboksamīdu reaģētspēja, to anjonu stabilitāte un blakusreakcijas deprotonēšanas apstākļos. Par šāda veida substrātiem un no tiem ģenerētajiem aziridinil anjoniem literatūrā ir mazāk datu.

1.3.6.2 Aziridīn-2-karboksilāti

Pirmie karboksilātu tipa aziridīnu atvasinājumi, kurus ir izdeviens deprotonēt, iegūstot stabilus aziridinilanjonus un alkilēt tos, ir aziridīn-2-karboksilāti **139** [62], kuri dod stabilu aziridinil anjonu un 2-aizvietotus elektrofilu reakciju produktus **140**.

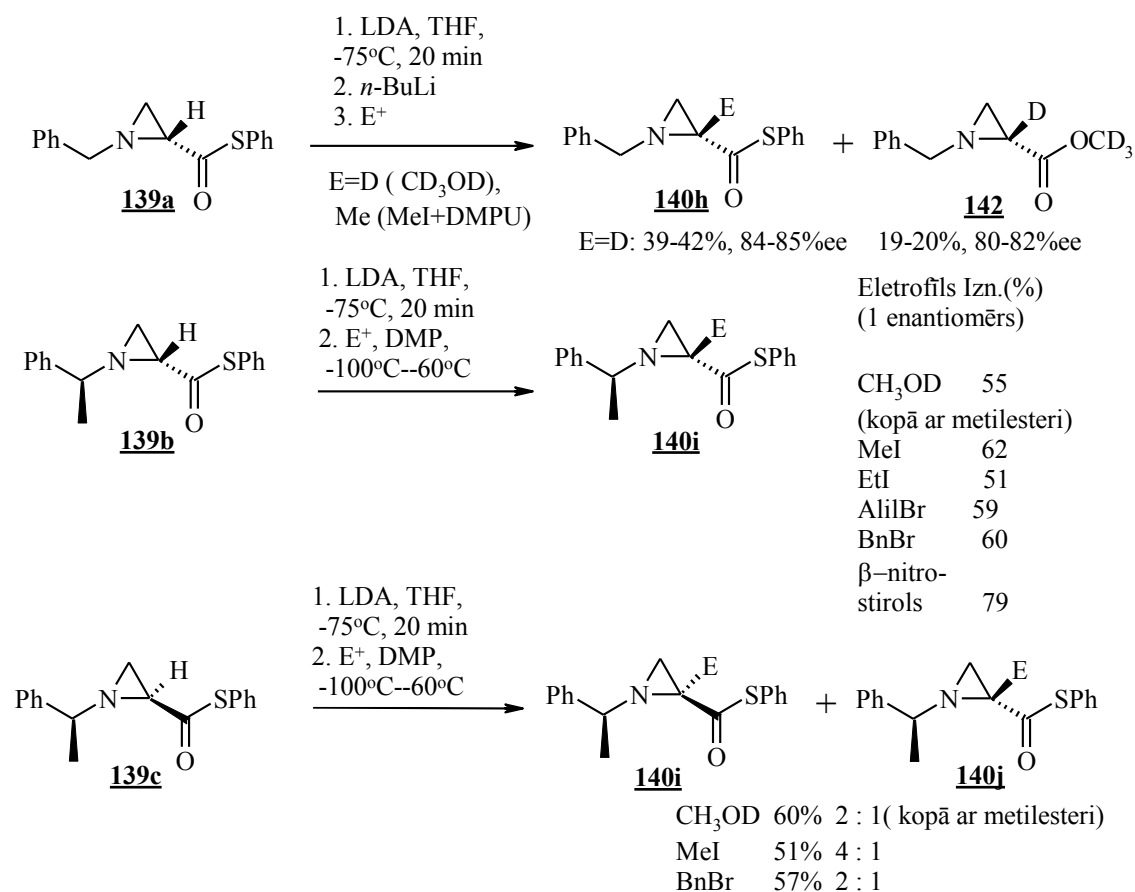


Anjons viegli reaģē ar aldehīdiem un β -nitrostirolu kā elektrofilu un dod attiecīgo diastereomēru pārus **140b/140c**, **140d/140e** un **140f/140g**, pie tam novēro viena diastereomēra ievērojamu pārsvaru. DMPU klātbūtnē izdodas arī alkilēt anjonu ar metiljodīdu, iegūstot produktu **140a**. Acīmredzot DMPU kompleksējoši stabilizē anjonu.



Deprotonējot un deiterējot (2R)-fenil-N-benzilaziridīn-2-karboksitiolāta enantiomēru **139a**, iegūst deiterētu un alkilētu produktu **140h**. Pirmo reizi novērota konfigurācijas saglabāšanās 2-aziridīnīl tioestera gadījumā, kas liecina par anjona piramidālo struktūru un konfiguracionālo stabilitāti [63]. Blakusprodukts **142** rodas pāresterificēšanās rezultātā, bet arī tajā C(2) konfigurācija saglabājas.

Līdzīgus rezultātus iegūst, deprotonējot un alkilējot N- α -fenilmetil- aizvietotus substrātus **139b** un **139c**. Šajā gadījumā iepriekš tika hromatogrāfiski sadalīti diastereomēri **139b** un **139c** un no atsevišķajiem diastereomēriem iegūti un metilēti anjoni. 2-Metilaziridīnīl esteri **140i** un **140j** uzrāda konfiguracionālo stabilitāti. Šeit gan iespējama arī α -fenilmetilgrupas hirālā indukcija. Parādīta arī substrāta konfigurācijas ietekme, tā *trans*- substrāts **139b** dod tikai vienu produktu **140i** dažādu elektrofilu gadījumā, kamēr *cis*- substrāts **139c** dod tikai produktu ar daļēju konfigurācijas saglabāšanos, veidojot diastereomēru **140i** un **140j** maisījumu.

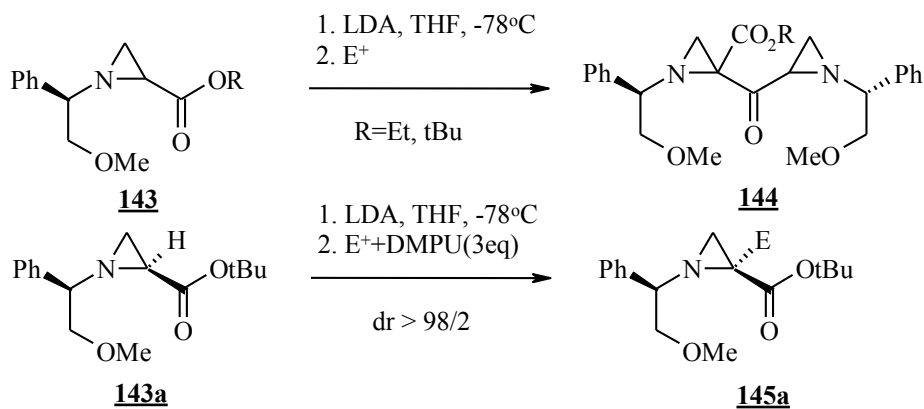


Mēģinājumi iegūt konfiguracionāli stabilus aziridinilanjonus no parastajiem 2-aziridinilkarboksilātiem sākotnēji veikti ar substrātiem **143**, kuri satur kompleksētās spējīgu N-aizvietotāju līdzīgi kā iepriekš minētais substrāts **134**. Deprotonējot aziridīn-2-karboksilātus **143** LDA klātbūtnē, novēro anjona dimerizāciju, veidojoties diaziridinilketoniem **144** [64, 65]. Šo blakusreakciju izslēdz DMPU piedeva (2S)-substrāta **143a** gadījumā, kā arī 3ekv. TMEDA piedeva (alilbromīda gadījumā) vai šķīdinātāja nomaina no THF uz DME-Et₂O (2R)-substrāta **143b** gadījumā. Deprotonēšana ir iespējama, lietojot LDA kā bāzi, citas bāzes (NaH, LiHMDS, *tert*-BuLi) deprotonēšanas nedod, bet KHMDS gadījumā novēro tikai substrāta epimerizāciju. Tiek izvirzīta hipotēze, ka 2-aziridinilesteru anjonu stabilitāti (salīdzinot ar Vedēja grupas [33] aprakstītajiem nestabilizētajiem aziridinilanjoniem) nosaka helatētās spējīgā grupa. Autori norāda, ka svarīga loma no aziridīn-2-karboksilāta ģenerēta anjona stabilitātē ir N-aizvietotājam. Anjonu stabilizē N-aizvietotājs ar koordinētās spējīgu metoksigrupu. Alkilēto produktu iznākumus palielina 3ekv. DMPU piedeva, bet ne tik nozīmīgi, kā iepriekš minēto karbotiolātu

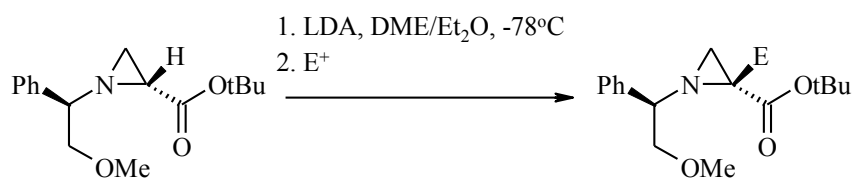
gadījumā. Novērots, ka metoksi grupu nesaturoša N-aizvietotāja gadījumā (substrāts **146**) reakcija nenotiek. Tāpat būtisks ir estera grupas stēriskais efekts. Piemērots substrāts ir *tert*-butilesteris, bet metilestera gadījumā novēro tikai paškondensāciju. Konfigurācijas saglabāšanās novērota gan (2S)-, gan (2R)-substrātu gadījumā, veidojoties produktiem **145a** un **145b**. Šajos gadījumos konfigurācijas saglabāšanos var noteikt gan anjona stabilitāte, gan hirālā N- aizvietotāja asimetriskā indukcija.

Izdarot (2S)- un (2R)-substrātu C-H spinu mijiedarbības konstanšu mērījumus, izrēķināta aziridīna N inversijas enerģija, kas ir aptuveni 16 kcal/mol, tātad ir pietiekama, lai N atoms darbotos kā stereogēns centrs. No zemas temperatūras IS spektriem autori secina, ka deprotonēšanas produktam drīzāk ir enolāta daba, nekā karbanjona daba. Konfigurācijas saglabāšanās attiecīgi tiek skaidrota ar elektrofīla tuvošanos anti pozīcijā attiecībā pret aziridīna N nesadalīto elektronu pāri.

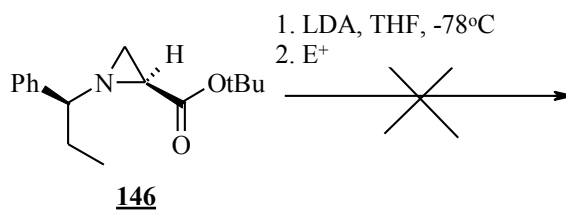
Summējot var secināt, ka spēju deprotonēties nosaka substrāta kinētiskais skābums un anjonu stabilizē helatēties spējīga grupa substrātā, helatējoša piedeva (DMPU) vai anjonu kompleksējošs šķīdinātājs (DME).



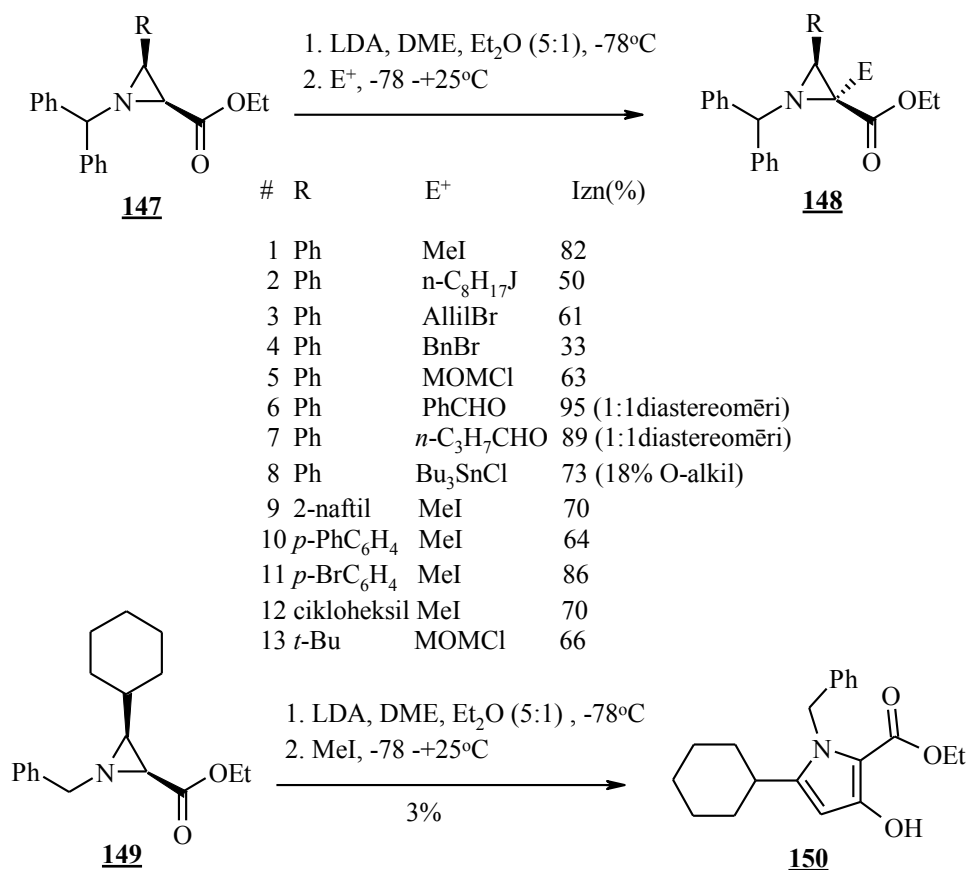
E ⁺	Izn.(%)	Izn(%) ar DMPU	konfig.
TMSCl	37	41	2R
MeI	47	59	2S
AlilBr	44	64	2S
BrCOOtBu -		54	2S
BnBr -		28	2S
cikloheksanons	21	-	2S
PhCHO	35	-	dr 61:39



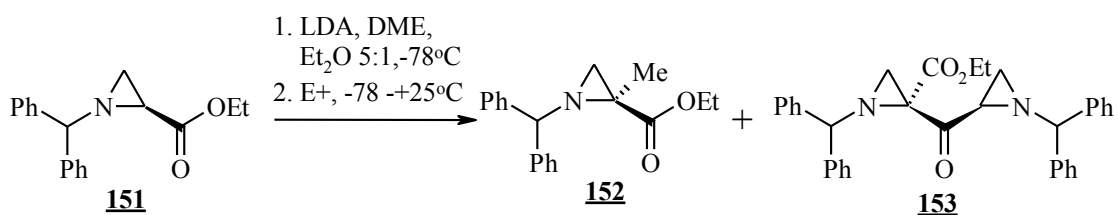
143b	E ⁺	Izn.(%)	dr(%)	konfig.	145b
	TMSCl	38	89/11		2S
	MeI	48	98/2		2R
	AlilBr	49	94/6		2R
	BrCOOtBu	30	95/5		2R



Ziņots arī par konfiguracionāli stabila 2-aziridinilestera anjona iegūšanu un reakcijām ar elektrofilu, ja N-aizvietotājs ir difenilmetil grupa (substrāts **147**) [66]. Produkta **148** iznākumi ir vidēji līdz augsti, pie tam visaugstākos iznākumus dod aldehīdu tipa elektrofilu (piemēri 6 un 7). N-Benzil aizvietota substrāta **149** gadījumā anjona alkilēšanas produktu neiegūst, bet ar zemu iznākumu izdala tikai reciklizācijas produktu – aizvietotu pirolu **150**.

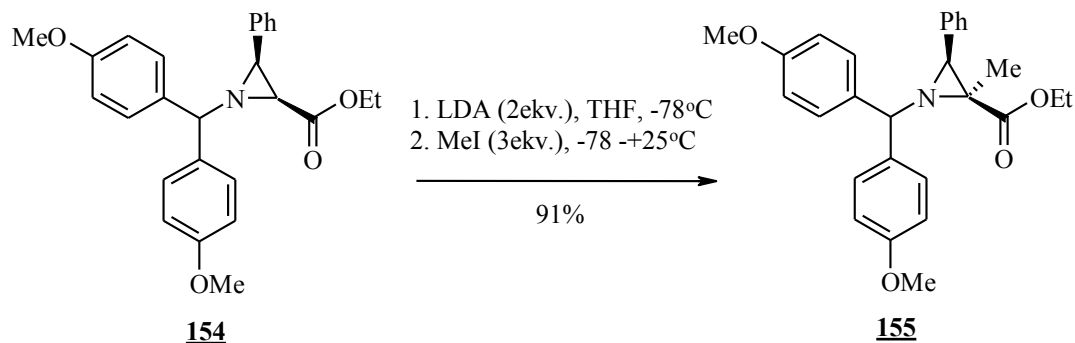


Parādīts, ka anjona paškondensāciju, veidojot diaziridinilketonu, vājina C(3) aizvietotājs aziridīna ciklā. Tā, 3. pozīcijā neaizvietots N-difenilmetilaziridīn-2 karbonskābes esters **151** deprotonējot un metilējot dod pārsvarā paškondensācijas produktu **153**, bet alkilēšanas produkts **152** ir minorais.

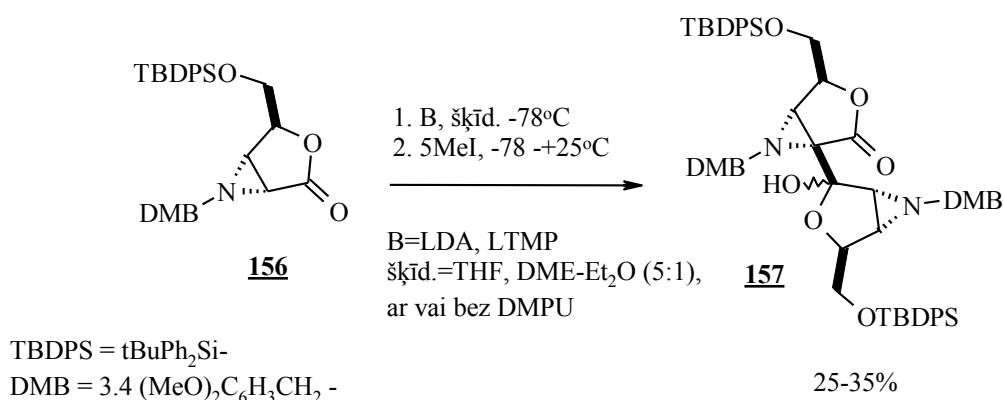


Piev. laiks (min)	Reakc. laiks (min)	mono (%)	ee (mono) (%)	bis (%)
2	30	15	81	74
2	2	29	73	44
30	30	29	78	48

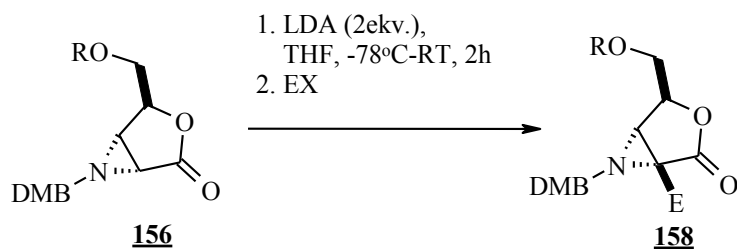
Optimizējot difenilmetil tipa N-aizvietotāju un ievadot tajā kompleksētās spējīgas metoksigrupas (substrāts **154**), izdodas paaugstināt alkilēšanas reakcijas produkta **155** iznākumu līdz 91% ar konfigurācijas saglabāšanos [67].



Līdzīgi kā aziridīn-2-karboksilāti, stabilus anjonus dod arī 2.3-aziridino- γ -laktoni **156** [68].



Lietojot kā elektrofilu metiljodīdu, iegūst tikai dimerizācijas produktu **157**, bet citu elektrofilu, piemēram, aldehīdu un ketonu, gadījumos anjona stabilitāte un reaģētspēja ir līdzīga kā iepriekš apskatītajiem aziridīn-2-karbonskābes esteriem, dodot laktonus **158**.



#	E	Izn.(%) (R=CPh ₃)	Izn.(%) (R=TBDPS)
1	MeI	0	10
2	BnBr	25	25
3	PhCHO	51	
4	tBuCHO	66	
5	iPrCHO	30	
6	nPrCHO	15	
7	PhCH=CH-CHO	28	
8	ciklopentanons	44	33
9	cikloheksanons	56	
10	Et ₂ CO	45	40
11	PhSO ₂ F	62	
12	Bu ₃ SnCl	55	48
13	I ₂	41	
14	TMSCl (30min)	80	85

Analizējot literatūru, var secināt, ka:

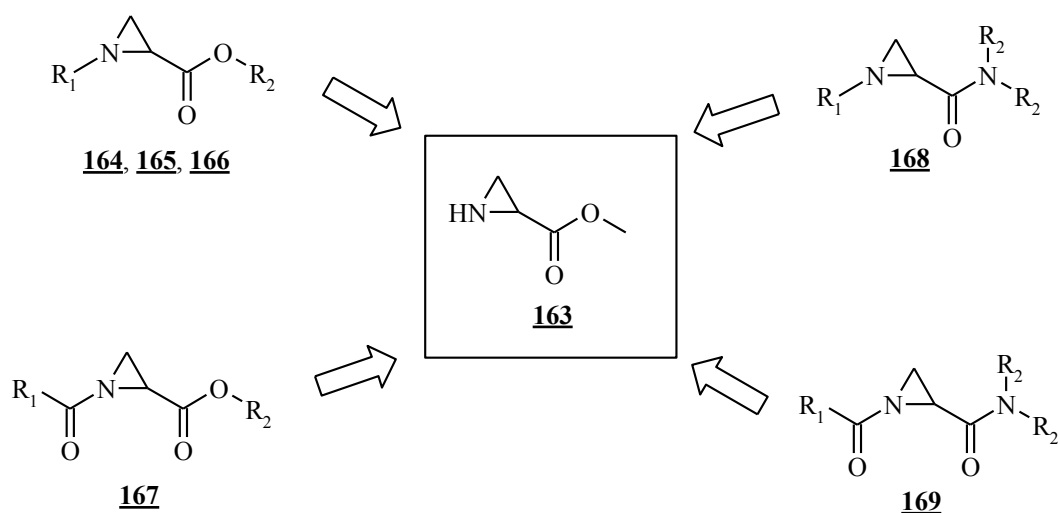
1. Aziridinilanjoni ir viegli iegūstami aziridīnu substrātu reakcijās ar stiprām bāzēm, visbiežāk litija amīdu bāzēm (LDA un LTMP). Atšķirībā no oksiranil anjoniem, tie var saglabāt substrāta konfigurāciju aziridīna N atoma inversijas barjeras dēļ.
2. Anjonus stabilizē dažādi elektronakceptori un arī negatīvo lādiņu delokalizējoši jeb kompleksējoši aizvietotāji pie aziridīna cikla N vai C atomiem. Kā efektīvākais stabilizētājs parādīta oksazolinil grupa, bet salīdzinoši labus rezultātus dod arī karbonilgrupa (karboksilāti, tiokarboksilāti) pie aziridīna C atoma, ja aziridīna N atoms ir aizsargāts ar alkiltipa grupu. Redzams, ka vairumā gadījumu stabilus aziridīn-2-karboksilātu anjonus iegūst no tādiem aziridīn-2-karboksilātiem, kuriem ir kompleksēties spējīgs aizvietotājs pie aziridīna N atoma. Izņēmumi ir *Seebach* izmantotie karboksitiolātu anjoni, kur, iespējams, stabilizējošo funkciju pilda sēra atoms un *Wulff* deprotonētie N-difenilmetil aizvietotie substrāti, bet arī šajā gadījumā labākus rezultātus dod N-(4-metioksidifenil) metil aizvietots substrāts.
3. Aldehīdi kā elektrofilī (benzaldehīds un citi arilaldehīdi) parāda labāku reaģētspēju pret aziridinilanjoniem, nekā halogēnu tipa elektrofilēm (MeI, BnBr, u.c.).

Ņemot vērā šos datus, redzams, ka ir interesanti izpētīt dažādu N-aizvietotu (ar donorām un akceptorām aizsarggrupām) aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu substrātu anjonu stabilitāti un reaģētspēju litija amīdu bāzu gadījumā. Literatūrā ir salīdzinoši maz datu par aziridinilesteru anjoniem, to ģenerēšanu, stabilitāti un nav datu par anjoniem, kas ģenerēti no aziridīn-2-karbonskābes amīdiem. Sīki pētīti tikai 2-oksazolinilaziridīni. Acilgrupu 1-2 migrācija parādīta tikai N-acilētiem aziridīniem LTMP apstākļos, bet ne aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumiem.

2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

2.1. Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu sintēze

Lai veiktu deprotonēšanas pētījumus, mums bija nepieciešams aizvietotu (skābos protonus nesaturošu) aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu klāsts. Visērtāk tos sintezēt no lielākos apjomos iegūstamās izejvielas – aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163**. Plānotajiem eksperimentiem bija nepieciešami noteikta veida aizvietotāji pie aziridīna N atoma un pie karbonilgrupas. Aizvietotājiem pie aziridīna N atoma jābūt izturīgiem pret paredzētajiem stipru bāzu apstākļiem. Tā kā plānojām salīdzināt substrātus ar dažādu elektronu blīvumu aziridīna ciklā, nepieciešami gan alkil, gan acil veida N aizvietotāji. Lai atvieglotu reakciju produktu analīzi ar hromatogrāfijas metodēm, aizvietotajos vēlami aromātiske gredzeni (benzil, tritil, benziloksikarbonil grupas). Interesantas ir arī telpiski lielas grupas (*tert*-butil, tritil) un grupas ar kompleksētās spējīgiem heteroatomiem (dialkilkarbamoil). N-tritil - aizvietotus aziridīnus ir vieglāk kristalizēt, kas atvieglo to attīrīšanu un reakciju maisījumu sadalīšanu.



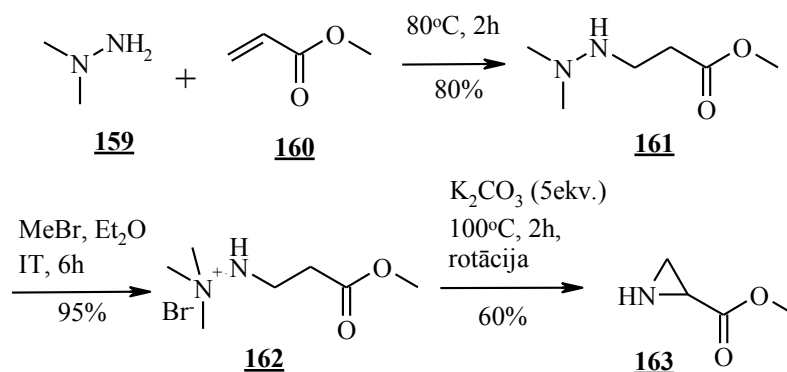
Aizvietotājam pie karbonilgrupas arī ir jāiztur stipru bāzu apstākļi un jāsamazina savienojumu polaritāte izdalīšanas atvieglošanai.

Ievērojot minētās prasības pret nepieciešamo aziridīnu substrātu 1- un 2- aizvietotājiem, funkcionalizējām iegūtos metilesterus, izmantojot pāresterifikācijas,

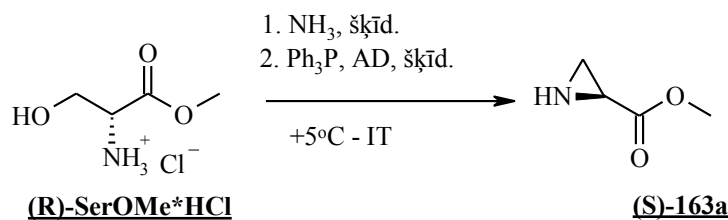
aminolīzes, N-alkilēšanas un acilēšanas reakcijas, kā arī aktivētu amīdu reakcijas ar nukleofīliem pēc *Daidsen* [92] metodes. Tādā veidā sintezējām nepieciešamos aziridīn-2-karbonskābes esterus un amīdus **164-169**.

2.1.1 Ciklizācija

Tālākiem pētījumiem sintezējām racemiskus un optiski aktīvus aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumus. Kā izejvielu racemisko produktu sintēzei mēs izvēlējāmies racemisko metilesteri **163**, kuru ieguvām pēc mūsu izstrādātās metodes [69], pievienojot metilakrilātu **160** N,N-dimetilhidrazīnam **159** Mihaeļa reakcijā, iegūto hidrazinoesteri **161** kvaternizējot un ciklizējot bāzes – kālija karbonāta – pārākuma klātbūtnē "virstošajā slānī". Reakcija "virstošajā slānī" notiek heterogēni, kvaternizētajam produktam **162** kūstot un reaģējot ar bāzi K₂CO₃ uz tās kristālu virsmas. Reakcijas produkts tiek atdestilēts. Šādā veidā var iegūt esteri **163** kilogramu apjomā.



Optiski aktīvos aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumus ieguvām no optiski aktīviem aziridīn-2-karbonskābes metilesteriem **(R)-163a** un **(S)-163a**. Pēdējos ieguvām no L- un D-serīnu metilesteriem Mitsunobu reakcijā. Mitsunobu reakciju izvēlējāmies kā ērtu vienstadijas procesu, kas uzreiz dod vajadzīgos NH-aziridīn-2-karbonskābes metilesteru **163a** enantiomērus bez nepieciešamības aizsargāt N atomu un pēc tam nošķelt aizsarggrupas. Iegūtos metilesterus **(S)-163a** un **(R)-163a** tālāk funkcionalizējām analogiski kā racemisko esteri **163a**.

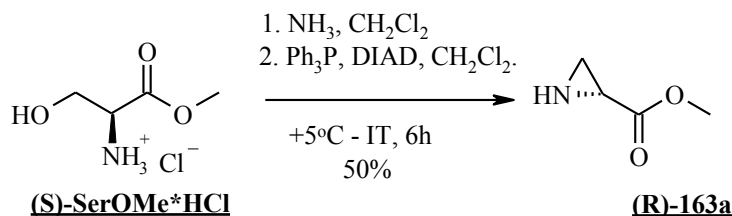


#	šķīd.	AD	Laiks (h)	Iznāk. (R)-163a (%)
1	CHCl ₃	DEAD	12	15 - 35*
2	CH ₂ Cl ₂	DEAD	12	40 - 44 **
3	CH ₂ Cl ₂	DIAD	12	45
4	CH ₂ Cl ₂	DEAD	6	40 - 61***
5	CH ₂ Cl ₂	DIAD	6	43 - 62**

* 2 eksperimenti

** 4 eksperimenti

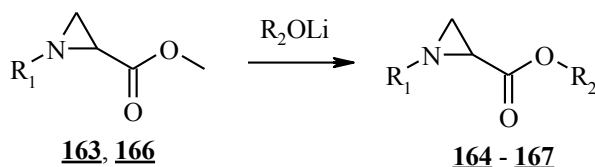
*** 3 eksperimenti



Iekšmolekulāra Mitsunobu reakcija dod iespēju iegūt attiecīgos aziridīnus **163** vienā stadijā ar vidējiem iznākumiem. Process tika optimizēts, izvēloties piemērotāko šķīdinātāju un atrodot labākos reakcijas apstākļus (laiks, temperatūra). Tā, veicot reakciju hloroformā, iznākumi ir nedaudz zemāki, nekā metilēnhlorīda gadījumā. Tas izskaidrojams ar hloroformā esošo HCl piemaisījumu. Metilēnhlorīds gaismā sadalās mazākā mērā nekā hloroforms, turklāt to iespējams atbrīvot no skābju pēdām, destilējot no CaH₂. Noskaidrojām, ka optimāls reakcijas laiks ir 6h, veicot reakciju ilgāk, uzkrājas blakusprodukti, kas apgrūtina esteri **163** izdalīšanu. Dietilazodikarboksilāts (DEAD) un diizopropilazodikarboksilāts (DIAD) uzrāda līdzīgu reaģētspēju. Brīvi serīna metilesteri ir nestabili, tāpēc tos jāiegūst no hidrochlorīdiem *in situ*. Mēģinājumi veikt reakciju, izmantojot polimērsaistīto trifenilfosfīnu, tāpat arī mēģinājums veikt reakciju ``virtošā slānī`` bez šķīdinātāja metilesterus **163** nedevis. Secinājām, ka Mitsunobu reakcija ir piemērota brīvu optiski aktīvu aziridīn-2-karbonskābes metilesteru iegūšanai. Kā procesa trūkumus atzīmējam zemo atomu ekonomiskumu un samērā sarežģīto produkta izdalīšanu, kā arī vidējus ķīmiskos iznākumus.

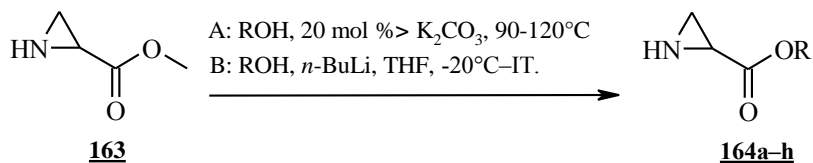
2.1.2. Pāresterifikācija

Aziridīn-2-karbonskābes esteru pāresterifikācija literatūrā nav aprakstīta, bet šī metode dod labus rezultātus citu klašu savienojumiem [70] izmantojot skābo vai bāzisko katalīzi [70-73], kā arī katalīzi ar Luisa skābēm: alvas [74], titānorganiskajiem [75] savienojumiem un indija trijodīdu [76]. Aziridīnu specifisko īpašību dēļ to funkcionalizēšanai ir derīgas bāziskās pāresterifikācijas metodes bez Luisa skābju katalīzes. Paredzams, ka metilesteru **163** un **166** pāresterifikācijai, iegūstot produktus **164-167** optimālā varētu būt *Meth-Cohn* aprakstītā metode [71], lietojot litija alkoholātus. Nepieciešamos alkoholātus viegli iegūt *in situ* no attiecīgajiem spirtiem un litijorganiskajiem reaģentiem.

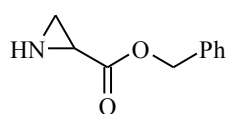


Kā metodes priekšrocība minēta otrējo un trešējo spirtu reaģētspēja [71], (labāk reaģē bāziskākie alkoholāti), bet kā trūkums – reakcija nenotiek ar polifunkcionāliem spirtiem, kuru molekulās ir vairāk par vienu OH, NH₂ vai citu kompleksēties spējīgu grupu.

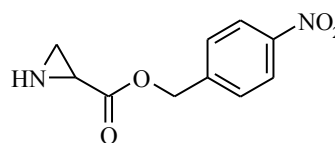
No literatūrā zināmajām pāresterifikācijas metodēm pielietojām pāresterifikāciju bāziskos apstākļos: *Meth-Cohn* litija alkoholātu metodi [71] (metode B) un pāresterifikāciju, kā katalizatoru lietojot kālija karbonātu (metode A). Litija alkoholātus ieguvām, iedarbojoties uz attiecīgajiem spirtiem ar *n*-BuLi. Metilestera **163** N-alkil- un acilatvasinājumus ieguvām pēc zināmajām aminoskābju N-aizsargāšanas metodēm.



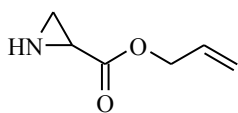
Mēs ieguvām rindu NH - aziridīn-2-karboksilātu **164a-h**, izmantojot pirmējos, otrējos un trešējos spirtus. Salīdzinājām metodes A un B. Produkti iegūti ar vidējiem iznākumiem.



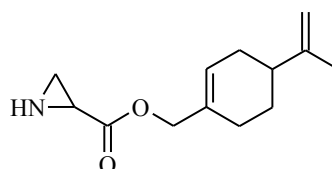
164a



164b



164c



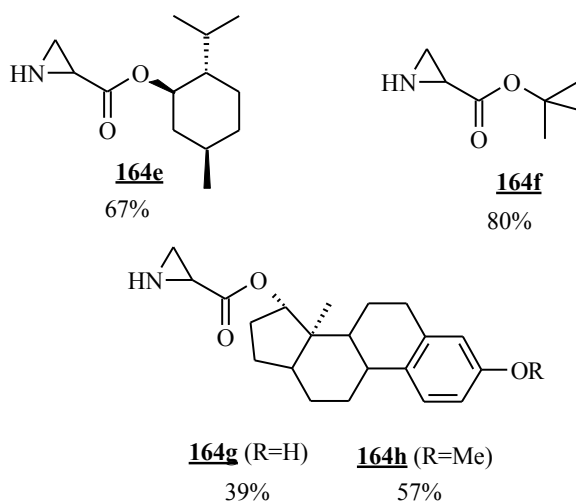
164d

Produkts	Metode	Reakcijas laiks (h)	Izn. (%)
164a	A	24	41
164a	B	1	30
164b	A	2	32
164b	B	40	<1
164c	A	2	40
164c	B	5	4
164d	A	24	78*
164d	B	2	45

* Pēc GH datiem

Salīdzinot abas metodes A un B, var secināt, ka vājas bāzes (K_2CO_3) katalīze (metode A) dod apmierinošus esteri iznākumus tikai pirmējo benzil- un allil- tipa spirtu gadījumā (esteri **164a-d**). Benzilesteris **164a** ir viegli atdestilējams no reakcijas maisījuma, tādēļ metode A ir ērta tā lielāku daudzumu iegūšanai. 4-Nitrobenzilesteris **164b** nav iegūstams ar metodi B, jo nitrogrupas klātbūtne traucē iegūt attiecīgo litija alkoholātu. Perillilspirta gadījumā (esteris **164d**) reakcija notiek pēc metodes A, (iznākums pēc gāzu hromatogrāfijas datiem 78%), bet esteri nav izdalāms no reakcijas maisījuma blakusproduktu veidošanās dēļ.

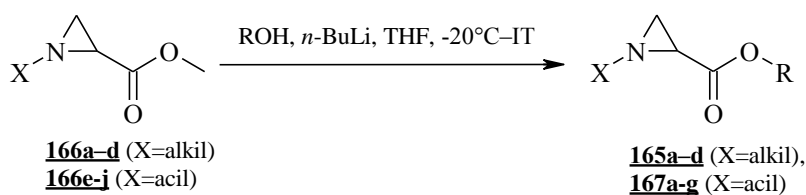
Stēriski apgrūtināto spirtu gadījumā (esteri **164e-h**) pāresterifikācija notiek tikai pēc metodes B, jo otrējo un trešējo spirtu alkoholāti ir stiprākas bāzes par K_2CO_3 . Reakcija notiek 1h laikā. Metode atļauj acilēt alifātiskās OH grupas sarežģītās molekulās, piemēram, steroīdos, kā estradiola atvasinājumi (esteri **164g,h**).



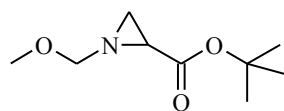
Estradiola gadījumā (esteris **164g**) acilēšana notiek reģioselektīvi tikai pie alicikliskās, bet ne pie aromātiskās hidroksilgrupas, lai gan abu hidroksilgrupu deprotonēšanai izmantoti 2 ekvivalenti *n*-BuLi.

Mēģinājumi veikt pāresterifikācijas reakcijas ar polioliem (glicerīnu, pentaeritrītu, diacetonilglukozi) nedeva gaidītos reakcijas produktus. Lietojot šos spirtus, metode A deva aziridīna cikla šķelšanās produktu maisījumus, bet veicot reakcijas ar attiecīgajiem litija alkoholātiem (metode B), izdalījām tikai izejvielas. Neizdodas veikt pāresterifikāciju arī ar fenoliem (fenolu, anisolu, rezorcīnu, hidrohinonu), jo fenolāti ir pārāk vājas bāzes.

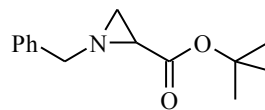
Pāresterifikācija ar litija alkoholātiem ļauj iegūt arī *N*-aizvietotus aziridīn-2-karboksilātus **165a-d**, **167a-g** no attiecīgajiem metilesteriem **166a-j**.



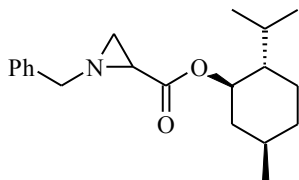
Litija alkoholātu reakcijas ar *N*-alkilaziridīn-2-karbonskābes metilesteriem **165a-d** notiek gludi, dodot esterus **166a-d** ar 41-88% iznākumiem.



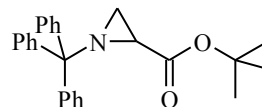
165a
1h, 88%



165b
1h, 79%



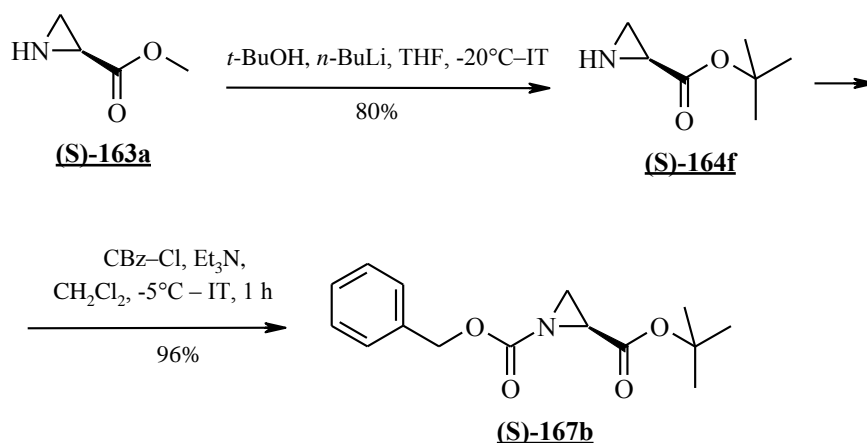
165c
3h, 48%



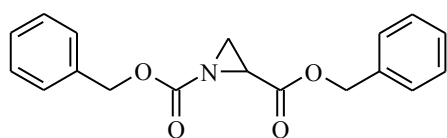
165d
3h, 41%

N-aizvietotāja stēriskie izmēri šīs reakcijas būtiski neietekmē. Metilesteru **166** pāresterifikācija ir labāks ceļš esteru **165c**, **165d** iegūšanai salīdzinot ar esteru **164e** un **164f** alkilēšanu, izmantojot benzil-un tritilhlorīdus kālija karbonāta vai trietilamīna klātbūtnē. Pēdējās reakcijas notiek lēni un ar blakusproduktu veidošanos. Attiecīgo alkilbromīdu lietošana nav efektīva bromīdiona augstākas nukleofilitātes dēļ, kas noved pie aziridīna cikla šķelšanās jau istabas temperatūrā.

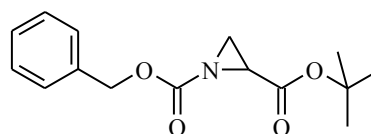
Parādījām, ka N-benzilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteru **165c** diastereomērus ir iespējams sadalīt hromatogrāfiski. NH-mentilesteru **164e** diastereomērus hromatogrāfiski sadalīt nav iespējams. Tāpat noskaidrojām, ka aziridīna cikla C(2)centrs neracemizējas pāresterificēšanas apstākļos. Optiski tīrs esteris **(S)-163**, kas iegūts no L-serīna metilesteru Mitsunobu reakcijā [69], pāresterificējot ar litija *tert*-butilātu pēc metodes B dod esteru **(S)-164f**. Salīdzinot pēc standarta metodes, pāresterificējot un acilējot, iegūto N-benziloksikarbonilatvasinājumu **(S)-167b** ar racemisko esteru **167b** izmantojot HPLC metodi, ar hirālo kolonu, (enantiomēru aiztures laiki 9.3 un 10.5 min.) parādīts, ka esteris **(S)-167b** (aiztures laiks 9.3min) ir optiski tīrs.



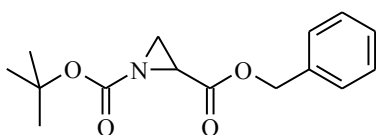
N-acilaziridīn-2-karbonskābes metilesteru **166e-j** pāresterificēšana tāpat ļauj iegūt rindu N-acilētu esteru **167a-f**. Apmierinošus produktu iznākumus (65 un 71%) novērojām, ja N-aizvietotājs ir identisks estera grupai (benzilesteris **167a** un *tert*-butilesteris **167d**).



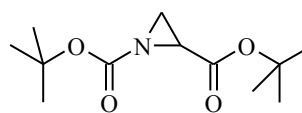
167a
1h, 65%



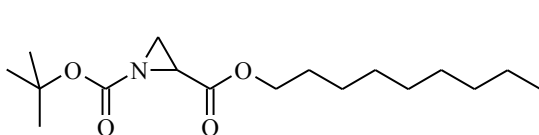
167b
1h, 15% (+15%4h)



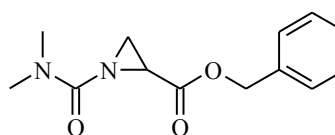
167c
1h, 21%



167d
1h, 71%



167e
2h, 76%

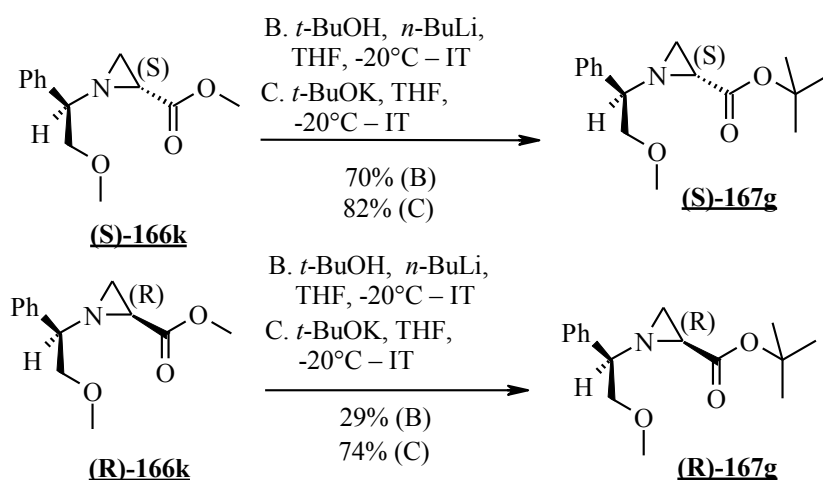


167f
2h, 56%

Pāresterificējot N-benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilesteri **165f** ar litija *tert*-butilātu, rodas esteru **167b** un **167d** maisījums 1:1. Esteris **167d** veidojas pāracilēšanas procesā pie aziridīna cikla N atoma. Tādējādi, esterus **167b** un **167c**

ērtāk iegūt attiecīgo NH esteru **164f** and **164a** N-acilēšanā. Karbamoilatvasinājuma **167f** gadījumā pāresterifikācija notiek gludi (56%). Estera **165e** gadījumā *tert*-butilkarbamāta grupa arī nestājas pāracilēšanas reakcijā, tāpēc izdodas iegūt esteru **167e** ar labu iznākumu.

Mēģinot veikt metilesteru **163** un **166** pāresterifikācijas reakciju ar trifenilkarbinolu un tā litija un kālija alkoholātiem, attiecīgos trifenilmetilesterus **167** iegūt neizdevās. Acīmredzot, trifenilmetilkarbinola vai tā alkoholātu telpiskie izmēri neļauj tam tuvoties reakcijas centram.

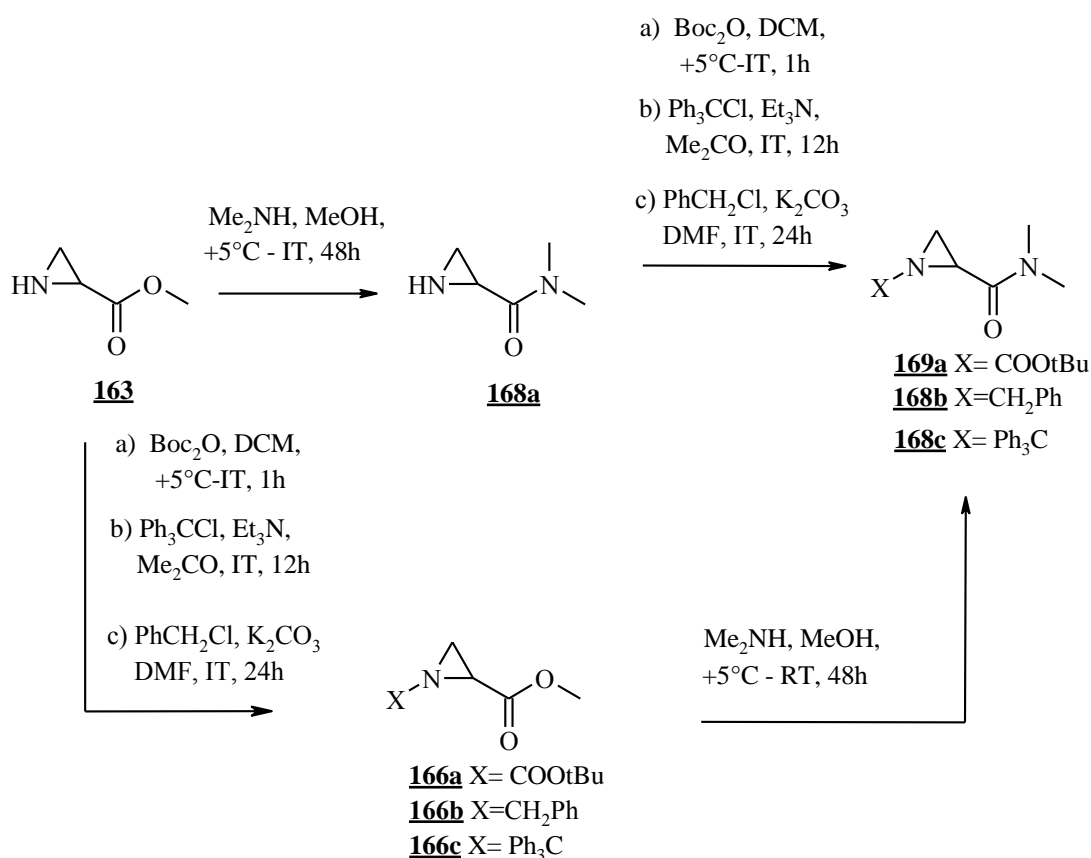


Lai pārbaudītu, vai pāresterifikācijas reakcijās saglabājas aziridīna C(2) konfigurācija N-aizvietotos substrātos **166**, mēs ar divām metodēm B un C (lietojot kālija *tert*-butilātu kā bāzi) parādījām, ka pāresterificējot diastereomēros esterus **(S)-166k** un **(R)-166k**, iegūst diastereomēros esterus **(S)-167g** un **(R)-167g**.

Var secināt, ka aziridīn-2-karbonskābes metilesteru pāresterificēšana ir ērta metode dažādu aziridīn-2-karboksilātu iegūšanai, bet šai metodei ir virkne ierobežojumu. Labus rezultātus dod tikai pāresterifikācija ar vienvērtīgajiem alifātiskajiem spirtiem un no to alkoholātiem. Kā metodes priekšrocība jāatzīmē iespēja ievadīt telpiski lielas esteri grupas.

2.1.3 Alkilēšanas, acilēšanas un aminolīzes reakcijas

Dimetilamīdu **168a** un N-aizvietotos aziridīn-2-karbonskābes amīdus **168b,c** un **169a** ieguvām pēc literatūrā [69] zināmām aminolīzes metodēm. N-Benzilaziridīn-2-karbonskābes metilesteris **166b** gludi reaģē ar dimetilamīnu jau pazeminātā temperatūrā, dodot amīdu **168b** ar 73% iznākumu. Savukārt, metilesteri **166c** (X=CPh₃) un **166a** (X=COOtBu) reakcijā ar dimetilamīnu dod grūti sadalāmus maisījumus, tādēļ amīdu **169a** un **168c** iegūšanai izvēlējamies alternatīvu shēmu ar dimetilamīdu **168a** kā izejvielu. Pēc šīs metodes iegūtos dimetilamīdus **169a** un **168c** vieglāk izdalīt un iznākumi, attiecīgi 71 un 91%, ir pieņemami tālāko reakciju veikšanai.

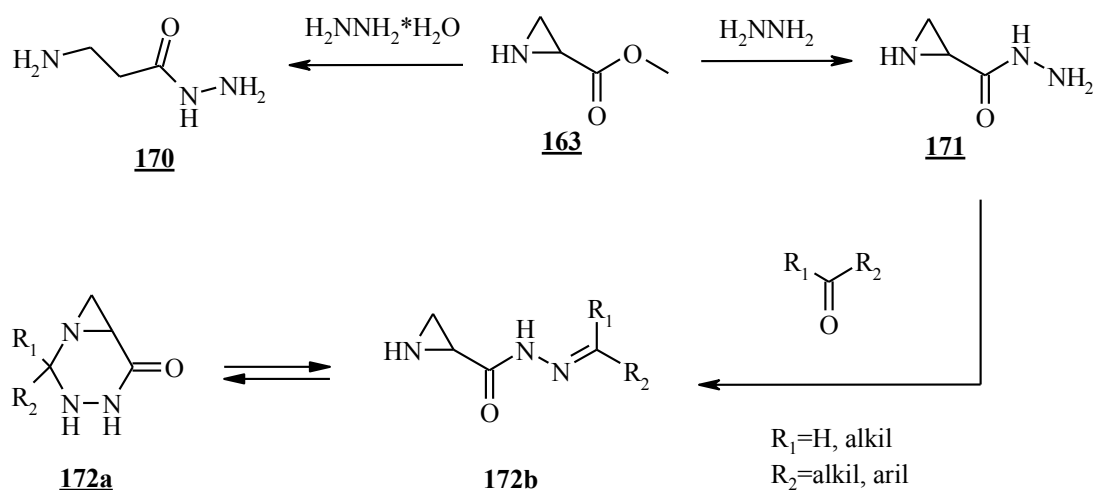


2.1.4 Aziridīn-2-karbonskābes hidrazīda kondensācijas produkti

Vielas, kuru racemāti kristalizējas konglomerātos (katrs enantiomērs kristalizējas atsevišķi), nevis racemiskajos savienojumos, ir viegli sadalāmas enantiomēros, kā arī izmantojamas spontānās deracemizācijas pētījumiem.

Ar rentgenstruktūranalīzes metodi noskaidrots [97], ka bicikliskais hidrazīds **172a** ($R_1 = \text{Me}$, $R_2 = \text{Me}$) kristalizējas telpiskajā grupā $P2_1$. Tas nozīmē, ka šis savienojums kristalizējoties veido konglomerātu. Lai pētītu konglomerātu sadalīšanu un deracemizāciju, un lai noskaidrotu hidrazīda **172a** absolūto konfigurāciju, bija nepieciešams sintezēt racemisku un optiski aktīvu hidrazīdu **172a**.

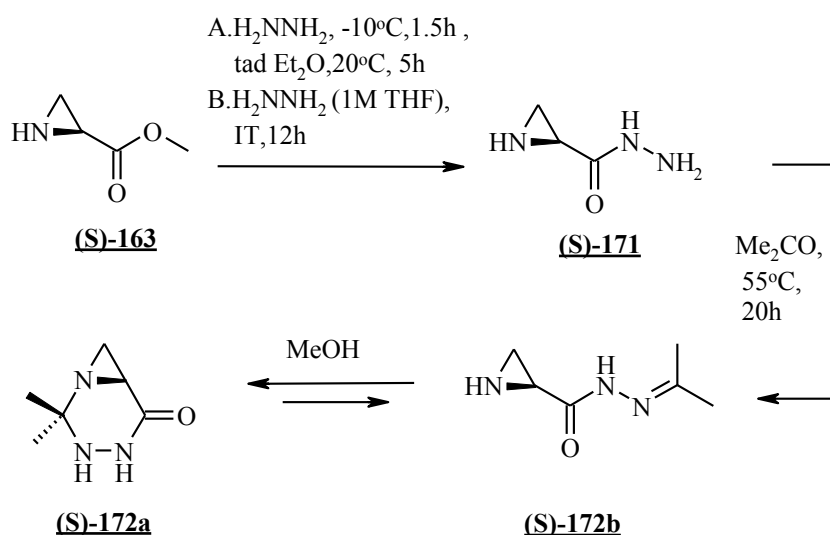
Racemiskos bicikliskos hidrazīdus **172a** iegūst no aziridīn-2-karbonskābes hidrazīda **171** reakcijās ar aldehīdiem un ketoniem [95]. Līdzīgi kā aziridīn-2-karboksilātu **163** aminolīze notiek arī to hidrazinolīze, ar to atšķirību, ka hidrazīns ir labāks nukleofils un polāru šķīdinātāju (ūdens, spirti) gadījumā blakus reakcija estera hidrazinolīzei ir aziridīna cikla atvēršanās, veidojot blakusproduktu **170** [95]. Šī iemesla dēļ hidrazīda **171** iegūšanai jālieto bezūdens hidrazīns. Reakciju veic pie 0°C bez šķīdinātāja, to pievienojot tikai reakcijas gaitā.



Iegūtais hidrazīds **171** viegli reaģē ar aldehīdiem un ketoniem, dodot bicikliskus hidrazīdus **172a** vai vaļējus hidrazonus **172b**. Dažos gadījumos pastāv savienojumu **172a** un **172b** līdzsvars. Līdzīgi iespējams aminolizēt un hidrazinolizēt arī diaziridīn-3.3-dikarbonskābes diesterus [96].

Izmantojot Mitsunobu reakcijā iegūto optiski aktīvo (S)-(-)-aziridīn-2-karbonskābes metilesteri **(S)-163**, sintezējām (S)-(-)-aziridīn-2-karbonskābes hidrazīdu **(S)-171** un tā biciklisku aduktu ar acetonu – (S)-(-)-2,2-dimetil -1,3,4 – triazabicyklo[4,1,10]heptān-5-onu **(S)-172a**, lai salīdzinātu to ar racemisko produktu **172a** un noskaidrotu tā absolūto konfigurāciju.

Aziridīn-2-karbonskābes hidrazīdu **(S)-171** sākotnēji ieguvām pēc zināmās metodes [95] izmantojot bezūdens hidrazīnu (metode a). Šī metode ļauj iegūt mazus produkta **171** daudzumus, jo bezūdens hidrazīns ir higroskopisks un sprādzienbīstams. Tādēļ metode tika optimizēta, nomainot bezūdens hidrazīnu pret 1M hidrazīna šķīdumu THF (metode b). Iegūto hidrazīdu **(S)-171** apstrādājot ar acetona pārākumu, ieguvām hirālu biciklisku hidrazīdu **(S)-172a1**.



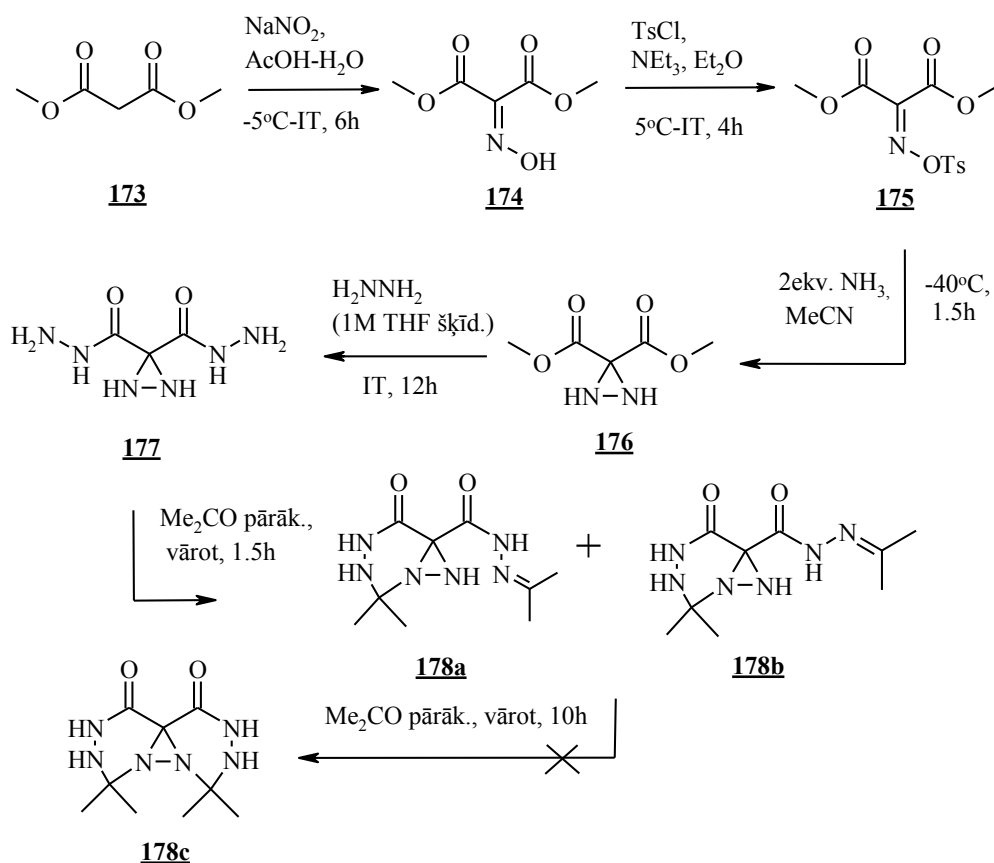
Produkta **(S)-(-)-172a** kušanas temperatūra ir 135-136 °C, kas ir augstāka kā racemātam **172a** (126-127°C). Tas norāda uz konglomerātu, nevis racēmisko savienojumu racemāta **172a** gadījumā.

Produkta **(S)-(-)-172a** optiskās griešanas leņķis (MeOH) mainās no -87° līdz -68.1° 2.3h laikā, sasniedzot konstantu vērtību -59.8° pēc 24h. Pēc NMR datiem, šķīdumā (CDCl₃) savienojums **(S)-(-)-172a** daļēji izomerizējas par izopropilidēnhidrazīdu **(S)-(-)-172b**, sasniedzot līdzsvaru pie attiecības 4:3 = 1:4. Tas izskaidro novēroto mutarotāciju.

2.1.5 Diaziridīn-3,3-dikarbonskābes dihidrazīds un tā reakcija ar acetonu

Turpinot meklēt savienojumus, kas varētu kristalizēties konglomerātos un līdz ar to tikt sadalīti enantiomēros kristalizējot, nolēmām izpētīt savienojuma **171** bis-analoga - diaziridīn-3,3-dikarbonskābes dihidrazīda **177** reakciju ar acetonu. Šādas reakcijas sagaidāmais produkts ir triciklisks bis-hidrazīds **178c**. Šādai molekulai piemīt C_2 simetrija un šāds savienojums varētu kristalizēties monoklīnas singonijas zemas simetrijas ($P2_1$) grupā.

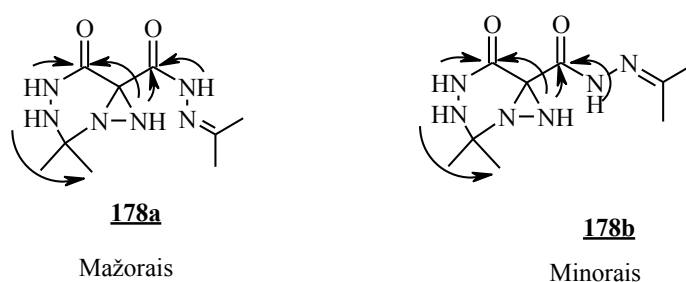
Šāda tricikla sintēzes nolūkā bija jāiegūst un jāattīra diaziridīn-3,3-dikarbonskābes diesteris **176**. Diaziridīnu **176** ieguvām pēc zināmām metodēm [96,100] no dimetilmalonāta **173**, attīrījām sublimējot un pārvērtām hidrazīdā **177**. Savienojums **176** ir stipri higroskopisks, tādēļ tika lietots nākamajā stadijā bez papildu attīrīšanas.



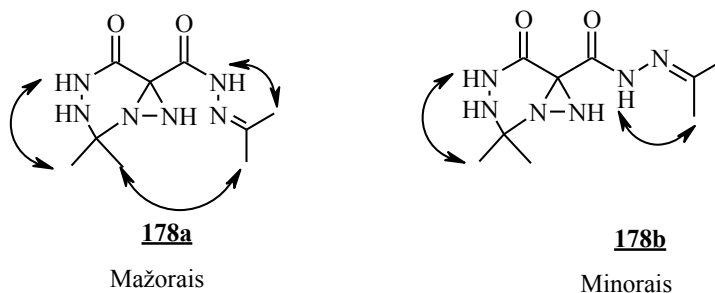
Hidrazīdam **177** reagējot ar acetonu, gaidītā tricikla **178c** vietā radās biciklu **178a** un **178b** maisījums. Sākotnēji radušās nogulsnes satur abus izomērus **178a** un **178b**, bet pēc pārkristalizēšanas no acetona izdalīts tikai izomērs **178b**.

Mēģinājumi pārvērst hidrazonu **178a** un **178b** maisījumu tricikliskajā hidrazīdā **178c** nedeva rezultātus. Tā, vārot **178a,b** šķīdumu acetona-D₆ pie 60 °C 10h un tīrā CD₃OD, kā arī CD₃OD ar 10mol% DABCO piedevu nedeva nekādas izmaiņas ¹H NMR spektros.

Biciklisko hidrazonu **178a** un **178b** struktūra noskaidrota ar KMR spektroskopijas palīdzību. Šķīdinot pārkristalizēto izomēru **178b** DMSO-D₆, ¹H KMR spektrā novērojami abu izomēro hidrazonu **178a** un **178b** signāli līdzsvara attiecībās 3:2. Abas struktūras identificētas ar būtiskajām ¹H – ¹³C sadarbībām HMBC spektrā un novērotajiem Overhauzera efektiem (NOE).

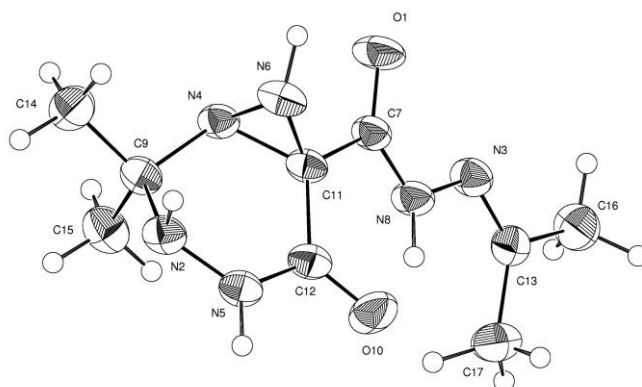


Nozīmīgās ¹H-¹³C sadarbības HMBC spektrā



Novērotie Overhauzera efekti

Pēc šiem novērojumiem, abi izomēri atšķiras ar N-acilhidrazona E/Z ģeometriju un ar konfigurāciju pie diaziridīna NH atoma. Konfigurācija pie diaziridīna NH atoma ir noteikta tādēļ, ka diaziridīna N inversijas barjera ir būtiski augstāka salīdzinot ar vienkāršu aziridīnu.

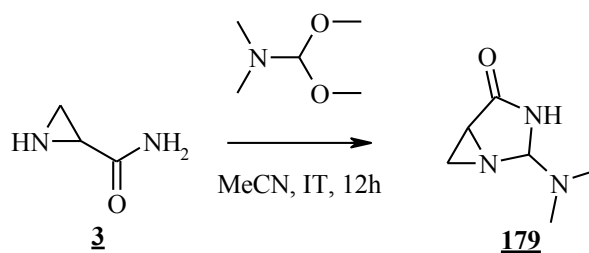


2.1.5.1.att. Bicikliskā hidrazīda **178** struktūra

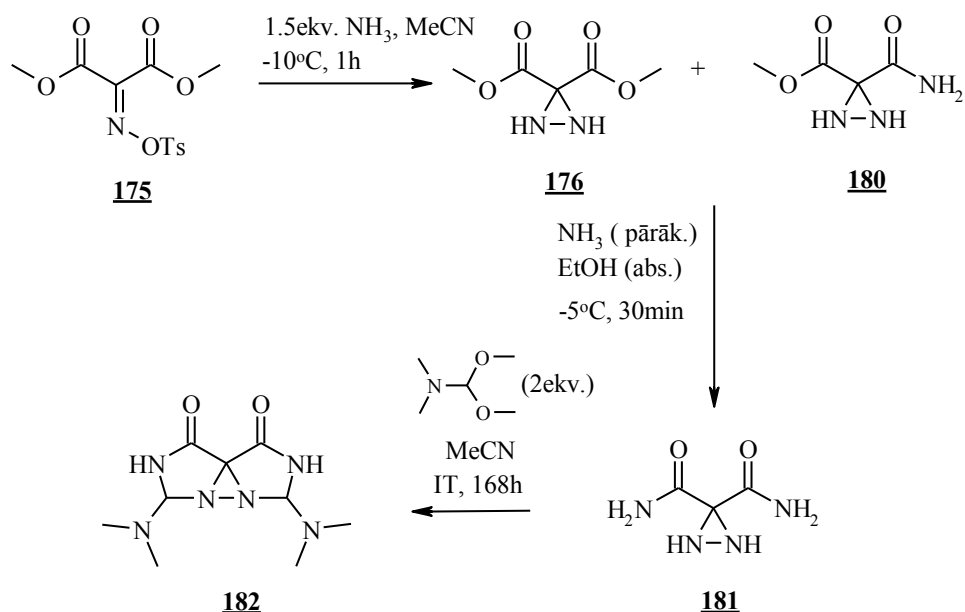
Bicikliskā hidrazīna **178** struktūra apstiprināta ar rentgenstruktūranalīzes datiem (2.1.5.1.att.).

Tā kā pievienojot acetonu hidrazīdam **177**, neizdevās iegūt triciklisko produktu **178c**, meklējām citu ceļu analogiska tricikliska diaziridīna sintēzei.

Ir zināms [*Kostyanovsky*, npublicēti rezultāti], ka aziridīn-2-karbonskābes amīdam **3** reaģējot ar dimetilformamīda dimetilacetātu, viegli rodas biciklisks adukts **179**. Tas paver iespēju sintezēt attiecīgo triciklisko diaziridīnu no diaziridīn-3,3-dikarbonskābes diamīda **181**.



Turpinot tricikliska diaziridīna sintēzes iespēju meklējumus, sintezējām diaziridīn-3,3-dikarbonskābes diamīdu **181** un izpētījām tā reakciju ar dimetilformamīda dimetilacetātu.



Šajā nolūkā bija nepieciešams iegūt aziridīn-3,3-dikarbonskābes diamīdu **181**. Ja tozīlētā oksīma **175** reakciju ar amonjaku izdara, lietojot nelielu (3ekv.) amonjaka pārākumu acetonitrilā, iegūst estera **176**, monoamīda **180** un toluolsulfonamīda maisījumu ar diamīda **181** pēdām. Monoamīds **180** atšķirībā no diestera **176** nesublīmējas, tādēļ to nav iespējams izdalīt un attīrīt. Iedarbojoties uz oksīmu **175** ar lielu amonjaka pārākumu, tāpat iegūst sarežģītu maisījumu. Tāpēc diamīda **181** sintēzei tika izvēlēta divpakāpju shēma, vispirms reakcijā ar 1.5 ekv. amonjaka iegūstot diestera **176** un monoamīda **180** maisījumu, tad to nesadalot apstrādājot ar amonjaka pārākumu absolūtajā etanolā. Šādi izdodas iegūt diamīdu **181** ar 60% iznākumu.

Iegūtais aziridīn-3,3-dikarbonskābes diamīds **181** pilnībā reaģē ar dimetilformamīda dimetilacetātu 1 stundā vārot vai 168 stundās istabas temperatūrā acetonitrila šķīdumā, veidojot triciklisko savienojumu **182**. Veicot reakciju istabas temperatūrā, iegūts produkts ar 70% iznākumu. Vārot 6 stundas ir 61% iznākums, bet triciklam **182** ir zemāka tīrība.

Savienojuma **182** struktūra noskaidrota ar KMR metodēm. No ^1H un ^{13}C KMR spektriem redzams, ka molekula ir simetriska un tajā nav diaziridīna NH protonu, bet ir tikai amīda NH protoni. Tas norāda uz savienojuma **182** triciklisko struktūru.

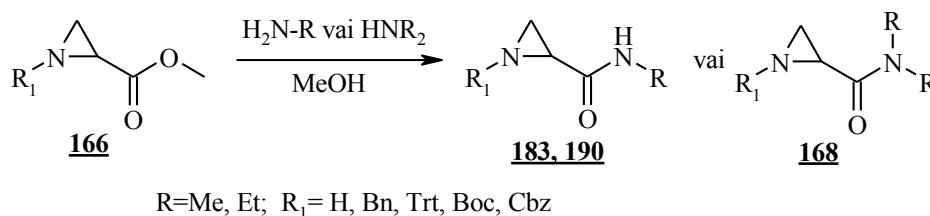
Sakarā ar to, ka savienojums **182** kristalizējas sīku (0.5mm) adatveida kristālu formā, neizdevās iegūt tā struktūras ainu ar rentgenstruktūranalīzes metodi. Tomēr

izdevās noskaidrot, ka savienojums kristalizējas monoklīnajā singonijā P_2 simetrijas grupā.

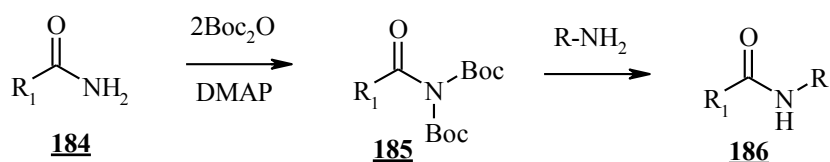
2.1.6 Aziridīn-2-karboksamīdu un karboksilātu sintēze pēc *Davidson* metodes

Literatūrā zināms ierobežots skaits piemēru aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu aktivācijai un esteru un amīdu saišu veidošanai ar zināmajiem aktivējošajiem un kondensācijas reaģentiem, kā DCC [77-79], EDC [80], NCS [81], aziridīn-2-karbonskābes sāļu alkilēšana [82], anhidrīds [83], jauktais anhidrīds [84,85] hloranhidrīds aziridīn 2.2 dikarbonskābes diesteru gadījumā [86-88]. Izmantota arī cietās fāzes peptīdu sintēzes metode [89, 90]. Šīs metodes ierobežoti pielietojamas gadījumos, kad ir pieejama brīva karboksilgrupa vai metāla karboksilāts aziridīnos.

Aziridīn-2-karbonskābes otrējie amīdi **183,190** un trešējie amīdi **168** viegli rodas, tieši aminolizējot attiecīgos esterus **166** tikai vienkāršu amīnu (metilamīns, etilamīns, dimetilamīns, allilamīns) gadījumā.



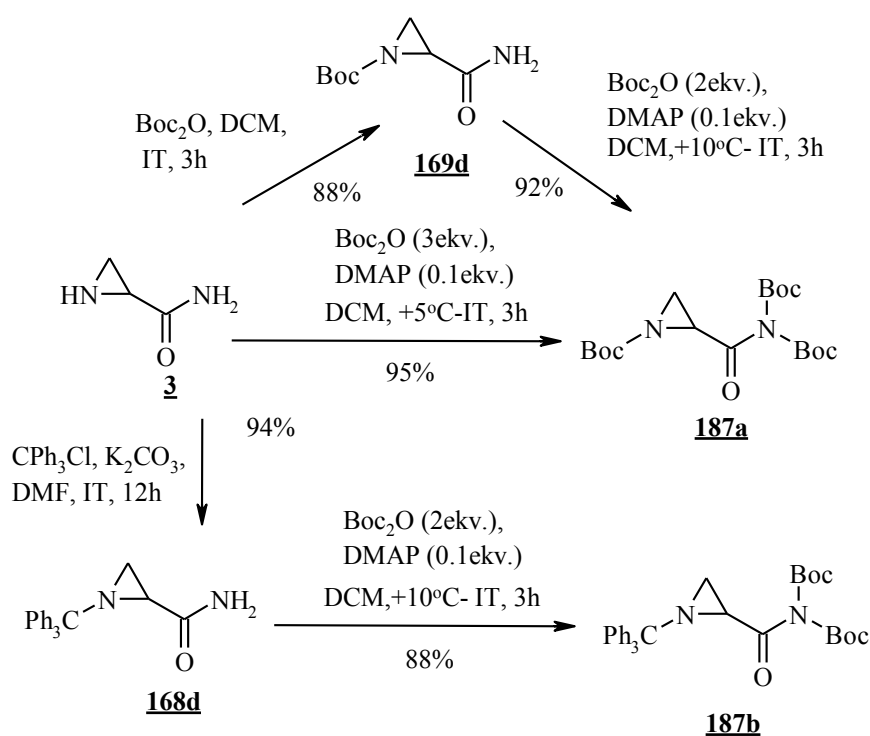
Vairāk funkcionalizēti un telpiski traucēti amīni, kā arī anilīni tieši ar aziridīn-2-karbonskābes esteriem **166** reaģē lēni vai nereaģē. Tādēļ nepieciešama substrāta aktivācija. Var paredzēt, ka derīga būs amīdu **184** aktivēšana caur N-acilimidodikarbonātiem **185** [91, 92], iegūstot funkcionalizētus amīdus **186**. Šī metode nav aprakstīta aziridīnus saturošiem amīdiem, bet literatūrā minētie reakcijas apstākļi ir paredzami savietojami ar aziridīna ciklu.



R, R₁ = alkil, aril, hetaril

Metode izmantota sarežģītu, dažādas funkcijas saturošu (indols, nepiesātināts esters, amīds) amīdu iegūšanai [93] un arī kā aizsardzība hydrogenējot [94]. Tas ļauj prognozēt, ka šī veida aktivācija būs toleranta arī pret aziridīna ciklu.

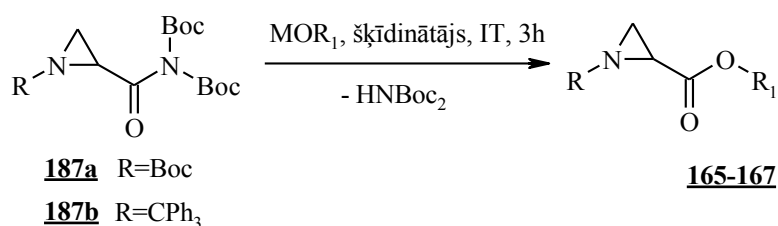
Mēs ieguvām bis-Boc aktivētos amīdus **187a** un **187b** ar labiem iznākumiem, lietojot *Daividsen* [92] aprakstīto Boc₂O – DMAP metodiku. Kā izejvielu izmantojām aziridīn-2-karboksamīdus **3** un **168d**.



Nepievienojot reakcijas maisījumam DMAP, no amīda **3** ieguvām tikai N-Boc amīdu **169d**, kā arī nenovērojām reakciju izejvielas **168d** gadījumā. Tātad bez DMAP katalīzes notiek tikai aziridīna N atoma acilēšana, neskarot amīda funkciju.

Aktivētos amīdus **187a** un **187b** pārbaudījām reakcijās ar spirtiem, alkoholātiem, fenolātiem un tiofenolātiem, pirmējiem un otrējiem amīniem, anilīniem, hidrazīniem un hidroksilamīniem. Metanols un etanols nereaģē ar aktivētajiem amīdiem **187a** un **187b**, savukārt nātrijs un kālija metil un terc-butilalkoholāti reakcijās ar aktivētajiem amīdiem dod attiecīgos esterus **165**, **166** un **167**. Reakcija ar

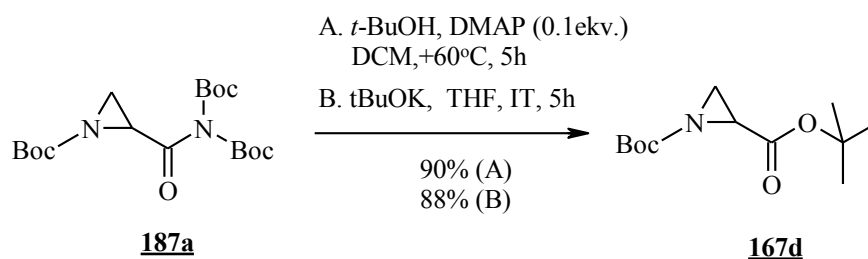
bāziskāko kālija *tert*-butilātu dod augstākus esteru iznākumus, nekā reakcija ar nātrija metilātu.



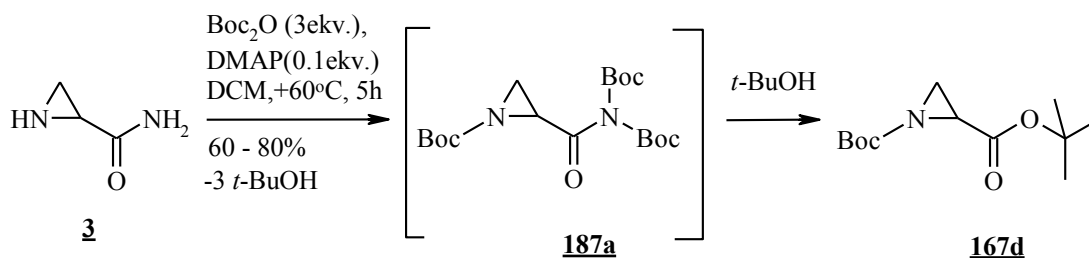
2.1.6.1 tabula. Produktu **165-167** iznākumi.

Esteris	MOR ₁	Šķīdinātājs	R	R ₁	Izn., %
166a	NaOMe	MeOH	Boc	Me	63
166c	NaOMe	MeOH	CPh ₃	Me	66
167d	KOtBu	DCM	Boc	tBu	85
165d	KOtBu	DCM	CPh ₃	tBu	98

tert-Butanols DMAP katalīzes apstākļos reaģē ar aktivēto amīdu **187a**, dodot esteru **167d**. Esteri **167d** novērojām kā blakusproduktu aktivētā amīda **187a** iegūšanā no amīdiem **3** un **169d**, tiem reaģējot ar Boc₂O DMAP katalīzes apstākļos. Tā kā nukleofilu reakcijās ar Boc₂O izdalās *tert*-butanols, pieņemām, ka tas varētu reaģēt ar aktivēto amīdu **187a**, dodot esteru **167d**. Lai pārbaudītu šo pieņēmumu, veicām aktivētā amīda **187a** reakciju ar *tert*-butanolu DMAP katalīzes apstākļos, iegūstot esteru **167d**. Redzams, ka esteris **167d** rodas ar līdzīgiem augstiem iznākumiem gan *t*-BuOH gan *t*-BuOK gadījumā, tātad *t*-BuOH ir pietiekami nukleofils, lai reaģētu ar aktivēto amīdu **187a**.



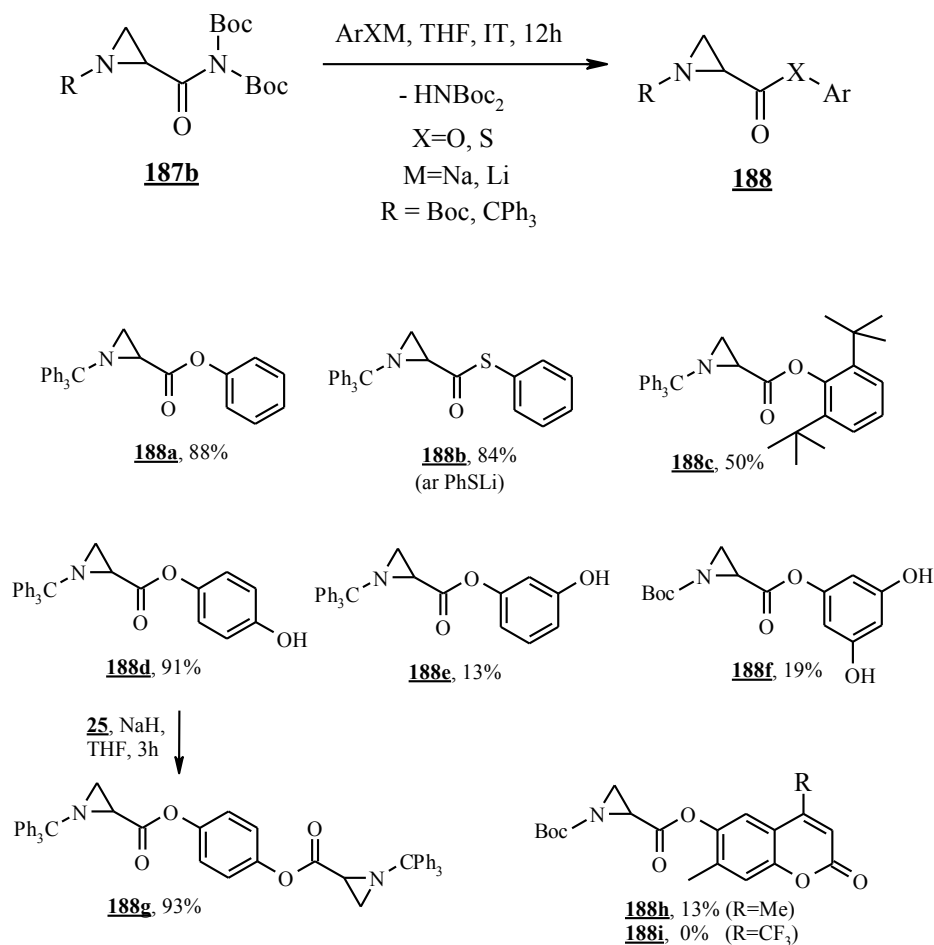
Secinājām, ka aziridīn-2-karboksamīda reakcija ar 3 ekv. Boc₂O sildot DMAP katalīzes apstākļos ir ērts veids N-Boc aizsargāta aziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilestera iegūšanai vienā stadijā.



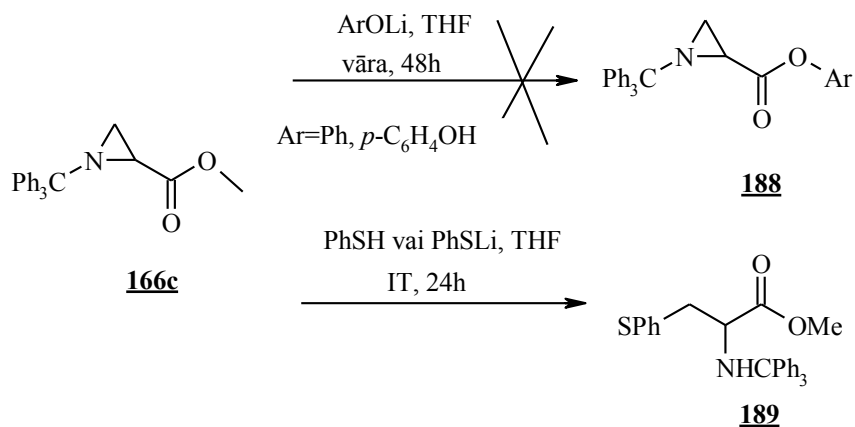
Lai noskaidrotu *Daidsen* metodes pielietojuma robežas aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu sintēzē, aktivētos amīdus **187** izmantojām reakcijās ar dažāda tipa nukleofīliem. Pārbaudījām spirtus, alkoholātus, fenolātus, pirmējos un otrējos amīnus, hidrazīnus un hidroksilamīnus.

Nātrija fenolāti reakcijās ar aktivēto amīdu **187b** dod fenilesterus **188**. Nātrija fenolātus ieguvām no attiecīgajiem fenoliem ar nātrija hidrīdu THF šķīdumā. Ar labu iznākumu veidojas fenilesteris **188a**. Stēriski traucētais nātrija 2,6-di-*tert*-butilfenolāts veido esteri **188c** ar vidēju iznākumu. Rezorcīna un floroglucīna Na fenolāti dod monoesterus **188e** un **188f** ar nelieliem iznākumiem. Attiecīgos bis-un tris-produktus iegūt neizdodas arī, ja lieto NaH pārākumu. Iespējams, ka reakcijas gaitu, līdzīgi kā pāresterifikācijas gadījumā, traucē papildus OH grupu kompleksēšanās ar aktivēto amīdu **187b**. Hidrohinons arī dod monoesteri **188d** neatkarīgi no reakcijā lietotā hidrohinona fenolāta (ar 1 vai 2ekv. NaH). Tomēr esteri **188d** vēlreiz apstrādājot ar NaH un pievienojot iegūtajam fenolātam vēlreiz aktivēto amīdu **187b**, rodas bis-produkts **188g**. No sarežģītākas struktūras fenoliem reakcijā ar aktivēto amīdu **187b** pārbaudīti kumarīni. Ar zemu iznākumu (13%) izdodas iegūt esteri **188h**, bet CF₃-aizvietota kumarīna gadījumā attiecīgais esteri **188i** neveidojas. Aziridīnu cikla atvēršanās produktus šajās reakcijās nekonstatējām.

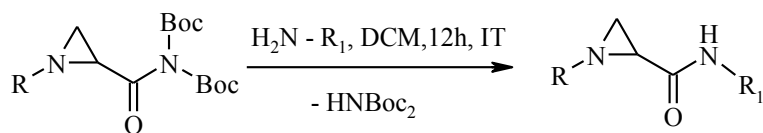
Tā kā fenolātu reakcijās ar aktivēto amīdu **187b** nenovērojām nukleofilās aziridīna cikla atvēršanās pazīmes, šādā pašā reakcijā pārbaudījām arī litija tiofenolātu. Arī šajā gadījumā ar labu iznākumu (84%) ieguvām produktu **188b**.



Atšķirībā no aktivētā amīda **187b**, attiecīgais metilesteris **166c**, apstrādājot to ar fenolātiem, produktus **188** neveido. Tiofenols un tiofenolāti ar aziridīn-2-karboksilātiem un karboksamīdiem reaģē kā nukleofīli, dodot cikla atvēršanās produktus - cisteīna atvasinājumus **189** saturošus maisījumus.



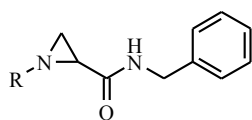
Pirmējie amīni ar aktivētajiem amīdiem **187a** un **187b** reaģē viegli, dodot amīdus **190**. Šajās reakcijās var iegūt arī tādus aziridīn-2-karboksamīdus **190a-d**, kuri tiešā metilesteru **166** aminolīzes ceļā nav iegūstami.



187a R=Boc

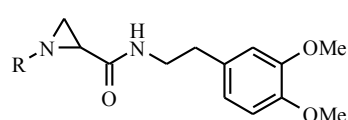
187b R=CPh₃

190

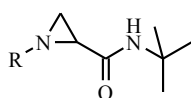


190a 60% (R=Boc)

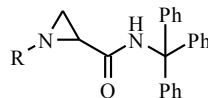
190b 63% (R=CPh₃)



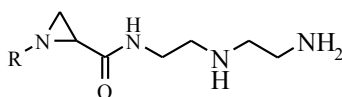
190c 75% (R=Boc)



190d 79% (R=Boc)



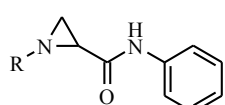
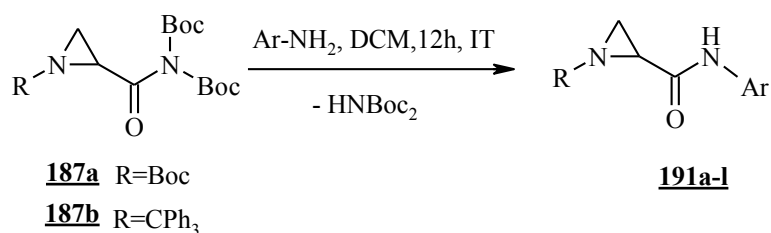
190e 0% (R=Boc, CPh₃)



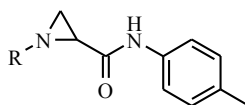
190f 54% (R=CPh₃) (neattīrīts)

Amīdus **190** dod benzil- un aizvietoti fenetilamīni (produkti **190a-c**), kā arī *tert*-butilamīns (amīds **190d**). Stēriski traucētākais trifenilmetilamīns šajā reakcijā nestājas. Dimetilēntriāms reģioselektīvi dod mono produktu **190f**, bet to neizdodas attīrīt no blakus reakciju produktiem.

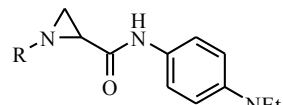
Anilīni ar aktivētajiem amīdiem **187a** un **187b** dod attiecīgos anilīdus **191**. Labi produktu **191** iznākumi novērojami 3- un 4-aizvietotu anilīnu gadījumā, bet ar *orto*-izvietotiem anilīniem reakcija nenotiek. Aziridīn-2-karbonskābes metilesteri **166** ar šiem pašiem anilīniem nereaģē vai arī lēni (vārot un Luisa skābju klātbūtnē) dod cikla atvēršanās produktus.



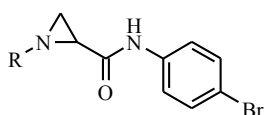
191a 63% (R=Boc)
191b 68% (R=CPh₃)



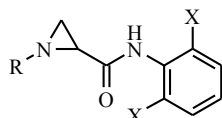
191c 68% (R=Boc)
191d 65% (R=CPh₃)



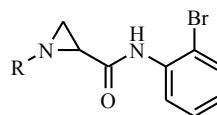
191e 32% (R=CPh₃)



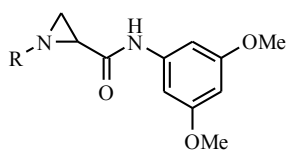
191f 63% (R=CPh₃)



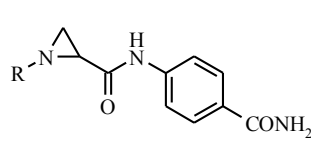
191g 0% (R=Boc, CPh₃;
X=Cl, Br)



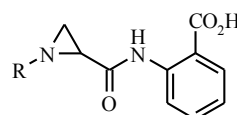
191h 0% (R=CPh₃)



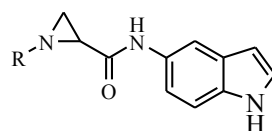
191i 67% (R=Boc)



191j 57% (R=CPh₃)



191k 0% (R=CPh₃)

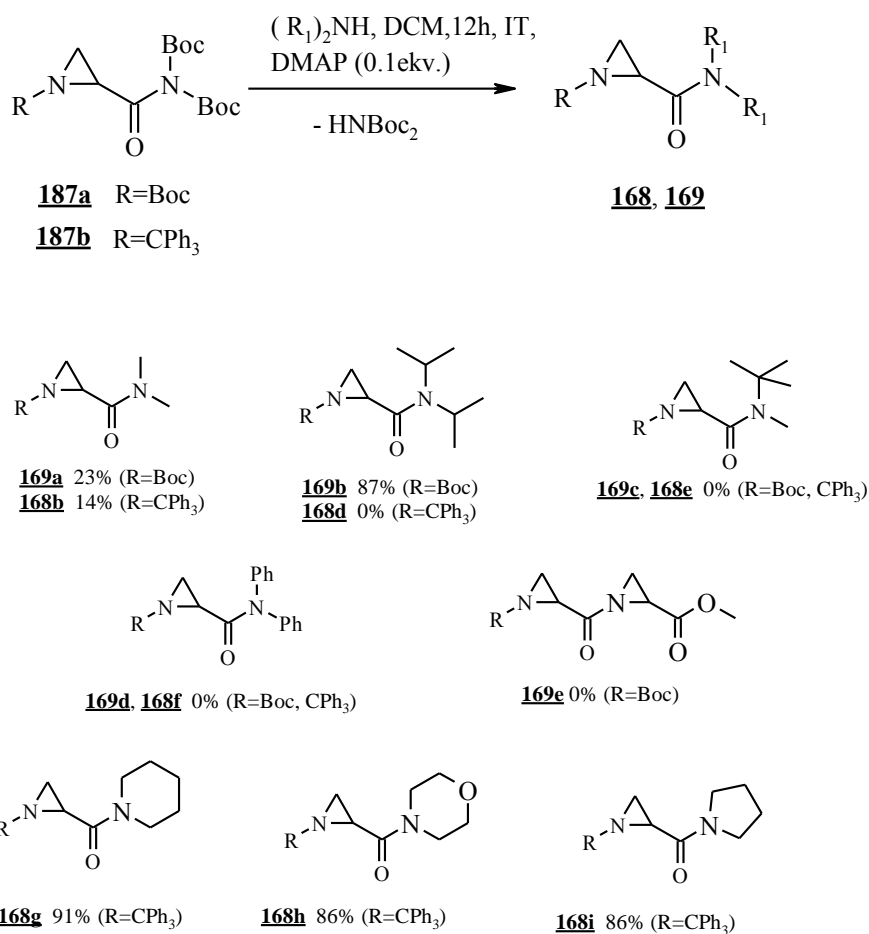


191l 30% (R=CPh₃)

Amīdu **191l** ar nelielu iznākumu izdodas iegūt arī reakcijā ar 5-aminoindolu. Selektīvi reaģē tikai pirmējā anilīna aminogrupa, bet reakcijas produktu neizdodas attīrīt. Ar ganidīnu, aminoguanidīnu un 3-amino-1.2.4-triazolu reakciju veikt neizdodas. Iespējams, ka tie ir pārāk vāji nukleofili.

Otrējo amīnu gadījumā aktivētie amīdi **187a** un **187b** dod reakcijas produktus **168** un **169** DMAP katalīzes apstākļos. Pretrunā ar literatūras [27] datiem trešajos amīdus **168** un **169** izdodas iegūt reakcijās ar maz (dimetilamīns, produkti **169a** un **168b**) un vidēji (diizopropilamīns, produkts **169b**) stēriski traucētiem amīniem. Ar metil-terc-butilamīnu, kā arī elektronefīcītāko difenilamīnu un aziridīn-2-karboksilātu **163** reakcija nenotiek. Cikliskie otrējie amīni - piperidīns, morfolīns un

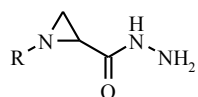
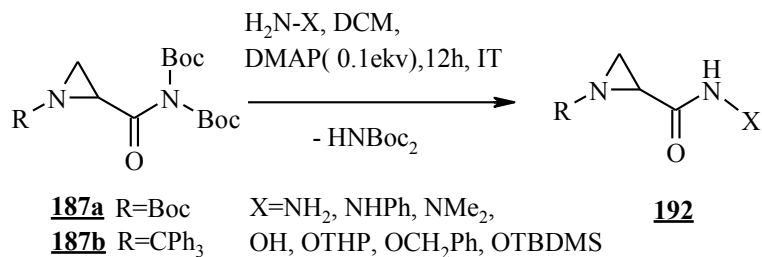
pirolidīns – dod amīdus **168 f-h** ar labiem iznākumiem. Otrējos amīdus **168** un **169** ir vieglāk izdalīt no reakciju maisījumiem nekā pirmējos amīdus **190**, jo tie pēc polaritātes stiprāk atšķiras no reakcijas galvenā blakusprodukta HNBoc₂ un citiem polārajiem piemaisījumiem. Aziridīn-2-karbonskābes diizopropilamīds **169b** nav iegūstams tiešā metilestera aminolīzes reakcijā, kā arī pēc Gabriela metodes un ciklizējot 2-hidrazīnpropionskābes diizopropilamīdu, acīmredzot stērisku traucējumu dēļ.



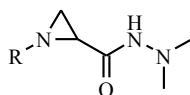
Tomēr ne visas reakcijas ar slāpekļa nukleofīliem norit gludi. Tā reakcijās ar hidrazīniem (hidrazīns, N,N-dimetilhidrazīns, fenilhidrazīns) aktivētais amīds **187a** dod tikai nukleofīlās atvēršanās produktu maisījumus, bet aktivētā amīda **187b** gadījumā izdodas tikai konstatēt hidrazīda **192d** klātbūtni reakcijas maisījumā.

Labākus rezultātus izdodas iegūt reakcijās ar aizsargātiem hidroksilamīniem. O-Benzilhidroksilamīna un O-tetrahidropirānilhidroksilamīna gadījumos rodas aizsargātas (2-aziridīnīl) hidroksāmskābes **192f-i**. Līdzīgi reaģē arī O-TBDMS aizsargāts hidroksilamīns, bet iegūtais produkts **192j** nav stabils. Ar brīvu

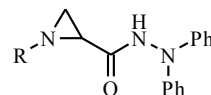
hidrosilamīnu izdodas iegūt hidroksāmskābi **192k** tikai kā 1:1 kompleksu ar DMAP. Ciklisks hidroksilamīns no aizsargātu oksazīnu rindas arī dod analogisku reakcijas produktu **192l**.



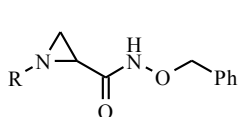
192a 0% (R=Boc)
192b 0% (R=CPh₃)



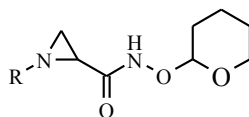
192c 0% (R=Boc)
192d 5% (R=CPh₃)



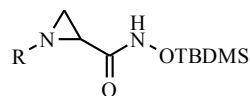
192e 0% (R=CPh₃)



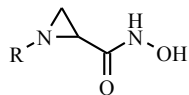
192f 33% (R=Boc)
192g 69% (R=CPh₃)



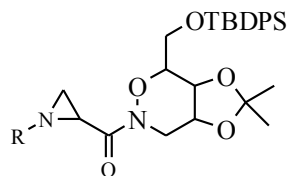
192h 10% (R=Boc)
192i 33% (R=Cbz)



192j 12% (R=Boc) (nestabils)

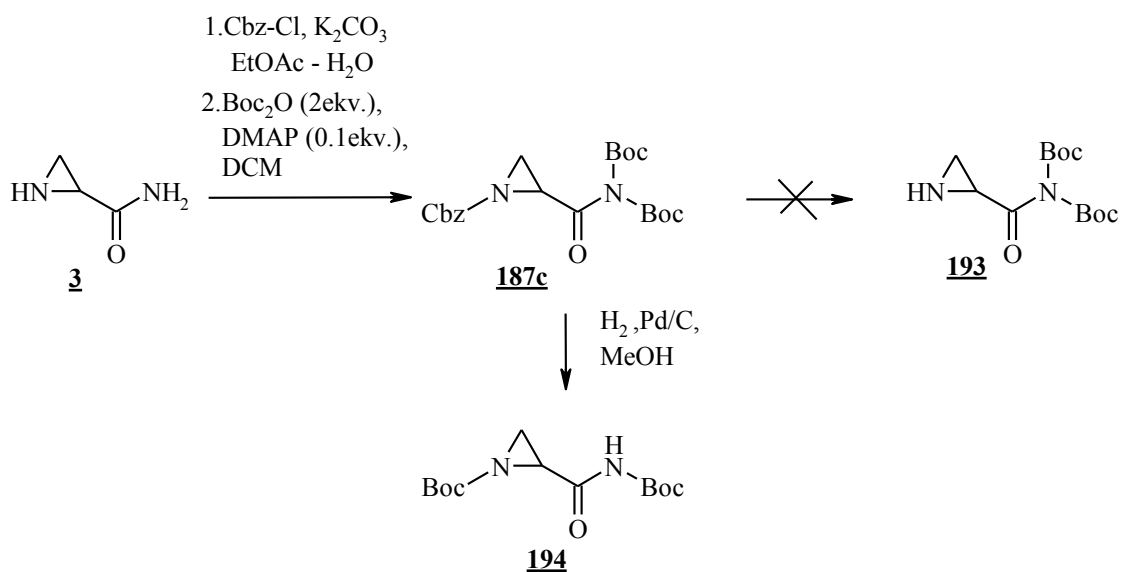


192k 10% (R=CPh₃)



192l 29% (R=CPh₃)

Mēģinot iegūt N-neaizvietotu aktivētu aziridīn-2-karbonskābes amīdu **193**, sintezējām N-Cbz aziridīn-2-karboksamīdu, acilējām to DMAP klātbūtnē pēc *Daidsen* metodes, iegūstot aktivēto amīdu **187c** un pēc tam hidrogenolītiski nošķēlām Cbz aizsarggrupu no aziridīna N atoma. Gaidītā NH-aziridīna **193** vietā ieguvām monoacilētu amīdu **194**.



No eksperimentiem ar aktivēto aziridīn-2-karbonskābes amīdu reakcijām ar nukleofiliem var secināt, ka:

1. šī metode ļauj iegūt aziridīn-2-fenilesterus un anilīdus, kuri nav iegūstami tiešās aziridīn-2-karboksilātu pāresterificēšanas un aminolīzes reakcijās;
2. dažos gadījumos iespējams iegūt arī reakcijas produktus ar vidēji stēriski treucētiem spirtiem un amīniem, lai gan stērisko traucējumu loma reakcijas gaitā ir novērojama;
3. nukleofilie reaģenti, piemēram, fenolāti, tiofenolāts, aizsargāti hidroksilamīni reaģē selektīvi, nomainot aktivēto amīdu un neskarot aziridīna ciklu;
4. metodes galvenais trūkums ir reakcijas produktu attīrīšanas grūtības, ja to polaritāte ir tuva reakcijas blakusprodukta – bis-Boc-amīda polaritātei;
5. piemērotāks substrāts ir elektroniem bagātākais N-tritilamīds **187b**, jo tas mazāk iesaistās blakus reakcijās pa aziridīna ciklu.

2.2 Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu reakcijas ar litijorganiskajiem reaģentiem

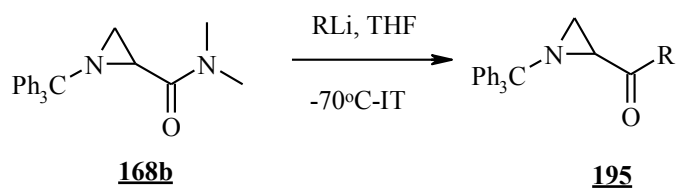
Ar pāresterifikācijas, aminolīzes un *Davidson* metodēm iegūtos un pie aziridīna N atoma aizsargātos aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumus izmantojām kā substrātus reakcijās ar litijorganiskajiem reaģentiem – alkilītijiem, arilītijiem un litija amīda bāzi LDA. Pirmajos eksperimentos konstatējām, ka deprotonēšanas pētījumiem

LDA apstākļos neder aziridīni, kas satur N-benziloksikarbonil (Cbz) funkciju un benzilestera funkciju (esteri **167a-c**). Šādu substrātu apstrāde ar LDA deva maisījumus, no kuriem izdevās izolēt tikai benzilspirtu. Kā perspektīvus substrātus izvēlējamies N-benzi, N-tritil un N-Boc aizsargātus aziridīn-2-karbonskābes esterus, piemēram, **167d**, **165b** un **165d** un trešējos amīdus **169a** un **168 b,c**. Šādus substrātus izvēlējamies tāpēc, ka to molekulās nav cita C-H protona, kas pēc sava skābuma būtu salīdzināms ar aziridīna cikla C(2) atoma esošo protonu, tātad ir sagaidāms tikai viens deprotonēšanās reakcijas centrs.

2.2.1 Reakcijas ar litijorganiskajiem C-nukleofiliem

Zināms, ka C-nukleofili ar aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumiem var reaģēt divos veidos: atverot aziridīna ciklu vai arī sānu ķēdē pie karbonilgrupas C-atoma, ja pie tā ir laba aizejošā grupa. Šajā gadījumā pirmais nukleofila ekvivalents dod ketonu, nākamais, ja iedarbojas uz izdalītu ketonu – veido karbinolu. Literatūrā [7] kā laba aizejošā grupa minēts Veinreba amīda fragments –NHMe(OMe).

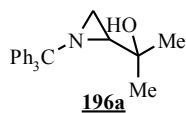
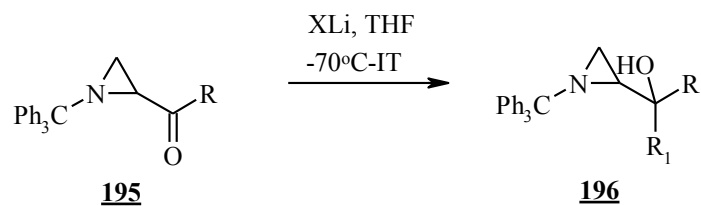
Mēs parādījām, ka salīdzināmus rezultātus ar Veinreba amīdu aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu rindā (reģioselektivitāte, iznākumi) dod N-aizsargāti N, N-dimetilamīdi **168b**, **169a**, kuri ir viegli iegūstami no attiecīgajiem metilesteriem, tātad ir vieglāk sintezējami par Veinreba amīdiem. Kā nukleofilus izmantojam litijorganiskos reaģentus, iegūstot aziridīn-2-ketonus **195** un **197**. Novērojām, ka visaugstākos iznākumus dod stēriski mazākais metillitījs (ketons **195a**), stēriski traucētākie alkilīti dod mazākus ketonu **195b-d** iznākumus. Reakcijas laika palielināšana ketonu iznākumus nepaaugstina. Novērojām, ka litijorganiskā reaģenta pārākums arī ketonu iznākumus nepaaugstina un blakus reakcijas nedod. Tas izskaidrojams ar dimetilamīda **168b** un litijorganiskā reaģenta adukta veidošanos, kurš izšķēļ ketonu **195** tikai reaģējot ar ūdeni reakcijas maisījuma sadalīšanas (hidrolīzes) procesā. Fenillitījs ar amīdu **168b** reaģē lēnāk nekā alkilīti un palielinot reakcijas laiku līdz 12h, ketona **195e** iznākums palielinās no 51 līdz 79%. Tālāka reakcijas laika un fenillitija pārākuma palielināšana ketona **195e** iznākumu nepalielina. Novērojām, ka dotajos reakcijas apstākļos (-78°C) nukleofilās aziridīna cikla atvēršanas blakus reakcijas nenotiek, tātad dimetilamīda grupa ir daudz reaģētspējīgāka par aziridīna ciklu.



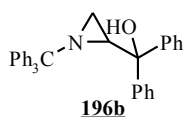
195a			195b			195c		
ekv. RLi	Laiks(h)	Izn.(%)	ekv. RLi	Laiks(h)	Izn.(%)	ekv. RLi	Laiks(h)	Izn.(%)
1	2	77	1	2	39	1	24	36
2.5	2	93	2	2	41			
2.5	24	70						

195d			195e		
ekv. RLi	Laiks(h)	Izn.(%)	ekv. RLi	Laiks(h)	Izn.(%)
1	2	30	1	2	51
2	2	32	1	12	79
2	24	29	4	24	78

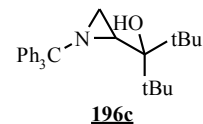
Ja uz iegūtajiem un izdalītajiem ketoniem **195** iedarbojas ar litijorganisko reaģentu (RLi) vēlreiz, notiek litijorganiskā reaģenta pievienošanās karbonilgrupai un pēc reakcijas maisījumu neutralizēšanas iegūst attiecīgos simetriskos un nesimetriskos karbinolus **196**. Šos karbinolus iespējams iegūt arī telpiski lielo *tert*-butilgrupu (*tert*-BuLi kā reaģents) gadījumā (produkts **196c**) Šis produkts rodas arī vienām stadijā no metilestera **166c** ar 69% iznākumu, tam reaģējot ar 2ekv. *t*BuLi. Ketonu reakcijās ar MeLi, PhLi un *tert*-BuLi reakcijas laika palielināšana dod lielākus karbinolu **196a-c** iznākumus. Karbinola **196c** struktūra pierādīta ar rentgenstruktūranalīzi (2.2.1.1.att).



ekv. R ₁ Li	Laiks(h)	Izn.(%)
1	1	33
3	12	32

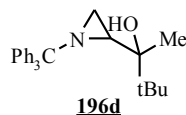


ekv. R ₁ Li	Laiks(h)	Izn.(%)
4	12	79
4	24	98

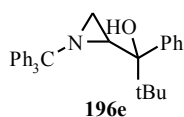


ekv. R ₁ Li	Laiks(h)	Izn.(%)
1	1	30
1	12	68

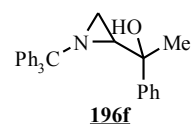
(69% no estera **166c**)



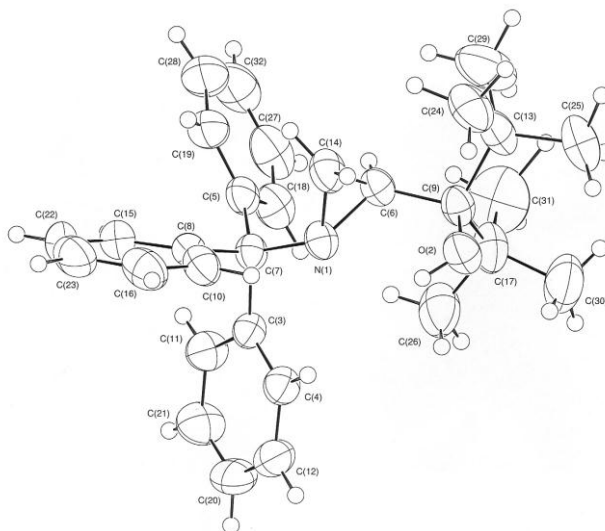
ekv. R ₁ Li	Laiks(h)	Izn.(%)
4 (Me)	12	32
2 (tBu)	12	52



ekv. R ₁ Li	Laiks(h)	Izn.(%)
4(Ph)	12	100



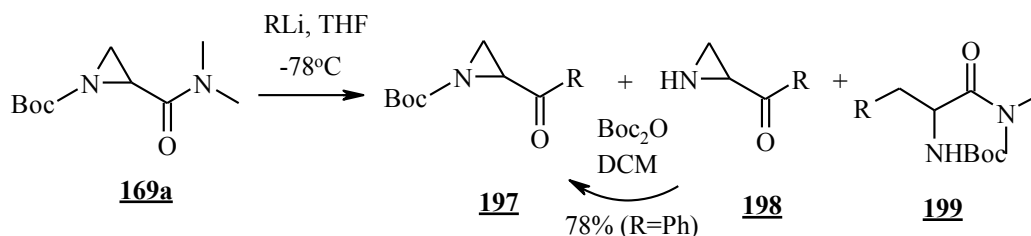
ekv. R ₁ Li	Laiks(h)	Izn.(%)
1(Me)	12	88
4(Me)	12	61



2.2.1.1.att. Karbinola **196c** struktūra.

Elektrononorā aziridīna N-aizvietotāja (CPh₃) (substrāti **168b** un **195**) gadījumā blakus reakcijas aziridīna ciklā ar tā atvēršanos nenovērojām, līdz ar to reakcija norisinās reģioselektīvi. Ja aziridīna N-aizvietotājs ir elektronakceptors

(substrāts **169a**), aziridīna cikls ir elektroniem nabagāks un reaģētspējīgāks attiecībā pret nukleofīliem, dodot arī cikla atvēršanās produktus **199**.

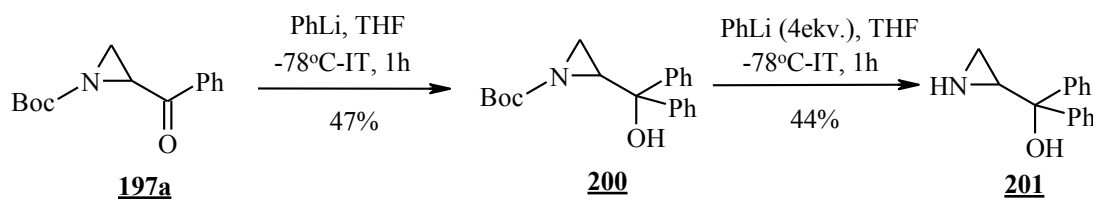


#	R	ekv. RLi	Laiks(h)	197 (%)	198 (%)	199 (%)
1	Ph	4	24*	-	66	15
2	Ph	1	1*	7	-	20
3	Ph	4	1	51	35	-
4	Ph	1	1*	60	-	-
5	Me	1	1*	42	-	-
6	Me	4	1	8	-	-
7	<i>n</i> -Bu	4	1	11	44	-
8	<i>t</i> -Bu	4	1	15	-	-

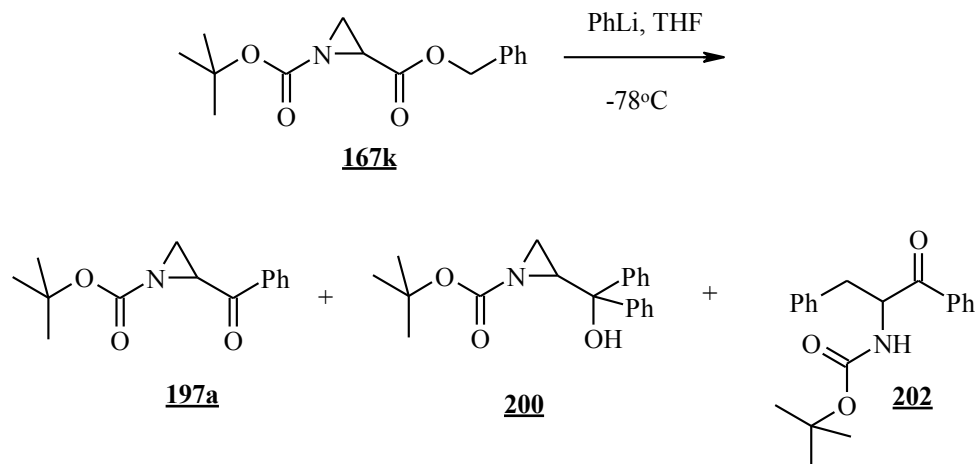
*Atsilda līdz IT pirms H₂O pievienošanas

Izmantojot Boc-aizsargāto substrātu **169a**, bez sagaidāmā ketona **197** rodas arī debloķētais ketons **198** (piemēri 1, 4, 7), karbamātam reaģējot ar litijorganisko reaģentu kā trešējam amīdam. Atsildot reakcijas maisījumu, novēro arī atvērta produkta **199** veidošanos, ja lieto fenillitiju (piemēri 1 un 2). Tas pats notiek arī bez atsildīšanas *n*-butillitija gadījumā (piemērs 7). No shēmas redzams, ka reaģētspējīgākā vieta substrātā **169a** ir dimetilamīda karbonilgrupa, reakcijā pie kuras veidojas ketoni **197**. Mazāk aktīva (iespējams, telpisku traucējumu dēļ) ir karbamāta grupa, reakcija pie tās dod debloķētos ketonus **198**. Vēl neaktīvāks ir pats aziridīna cikls, tā atvēršanās reakcijas notiek, tikai atsildot maisījumu un kā reaģentu lietojot fenillitiju (piemēri 1 un 2).

Iedarbojoties uz ketonu **197a** ar 1ekv. PhLi, ieguvām Boc aizsargātu karbinolu **200**, ko izdodas debloķēt ar PhLi pārākumu, iegūstot NH-karbinolu **201**.



Ja kā substrātu izmanto nevis aziridīn-2-karbonskābes dimetilamīdu **169a**, bet benzilesteri **167k**, rodas attiecīgā ketona **197a** un karbinola **200** maisījums.



#	ekv. PhLi	Laiks (h)	197a (%)	200 (%)	202 (%)
1	1	1	26	5	-
2	2	1	10	40	-
3	4	1	8	12	-
4	2	12*	-	-	48

*Atsilda pirms H₂O pievienošanas

PhLi pārākumā rodas vairāk karbinola **200**. Savukārt atsildot reakcijas maisījumu, iegūst termodinamiski kontrolēto produktu - atvērto aminoketonu **202**.

Tātad, variējot reakcijas apstākļus un substrātu, iespējams reģioselektīvi iegūt 2-aziridinilketonus, simetriskus un nesimetriskus karbinolus, kā arī vaļējas ķēdes ketonus. Pie tam reakcija norisinās tīrāk, kā substrātu lietojot aziridīn-2-karbonskābes N,N-dimetilamīdus, jo tad dimetilamīda un litijorganiskā reaģenta adukts neļauj veidoties karbinoliem **196** un **200** reizē ar ketoniem **195** un **197**.

2.3 Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu deprotonēšana

Analizējot literatūru, secinājām, ka aziridīnus iespējams deprotonēt, iegūstot *in situ* stabilus aziridinilanjonus, kurus var izmantot reakcijās ar elektrofilu. Kā

substrāti minēti oksazolidinilaziridīni (*Florio*), tioesteri (*Seebach*), esteri, (*Husson, Wulff*), bet nav datu par aziridīn-2-karbonskābes dialkilamīdu deprotonēšanu. Tāpat nav datu par aziridīnu substrātiem ar parastām N-aizsarggrupām gan esteru, gan amīdu gadījumos. Iegūtie aziridīn-2-karbonskābes esteri un amīdi tika izmantoti kā substrāti, lai izpētītu to izturēšanos litijorganisko reaģentu un litija amīdu bāzu klātbūtnē - deprotonēšanas (aziridīnu anjonu metodoloģijas) apstākļos.

2.3.1 Starpmolekulārā kondensācija

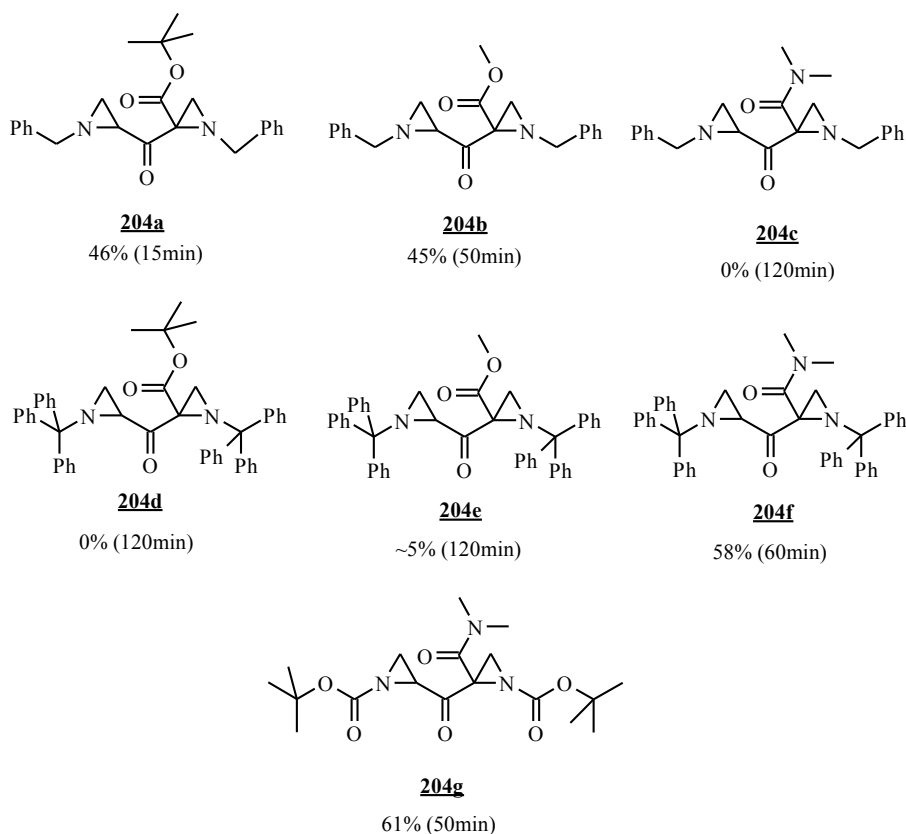
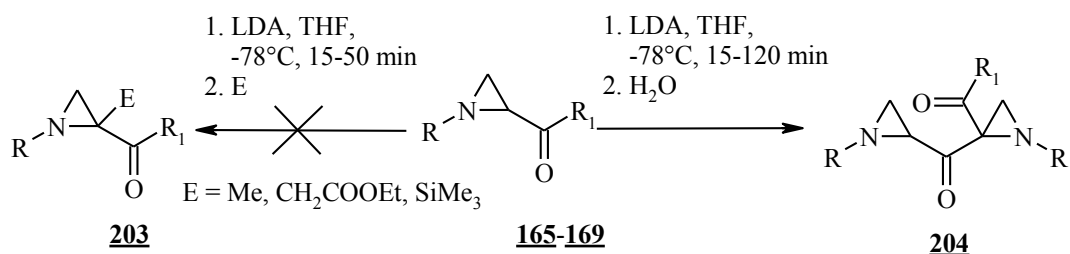
Sākot deprotonēšanas pētījumus, mēs veicām amīdu **169a** un **168b,c** deprotonēšanu un iegūto anjonu apstrādi ar vienkāršāko elektrofīlu – metiljodīdu, lai iegūtu 2-metilaizvietotos produktus **203**. Tomēr deprotonējot amīdu **169a** un pievienojot reakcijas maisījumiem metiljodīdu, izdevās iegūt tikai aziridīnu **204g** (iznākums 33%). Šis pats produkts **204g** (iznākums 58%) tika iegūts arī, bez papildus elektrofīla klātbūtnes apstrādājot reakcijas maisījumu ar ūdeni un sadalot radušo produktu maisījumu.

Šos reakcijas apstākļus mēs izmantojām substrātu **165-169** deprotonēšanai. No N-benzilaizvietotajiem esteriem **165b** un **166b** veidojas attiecīgie diaziridinilketoni **204a** un **204b**. Diaziridinilketonus **204** grūti iegūt ar citām metodēm.

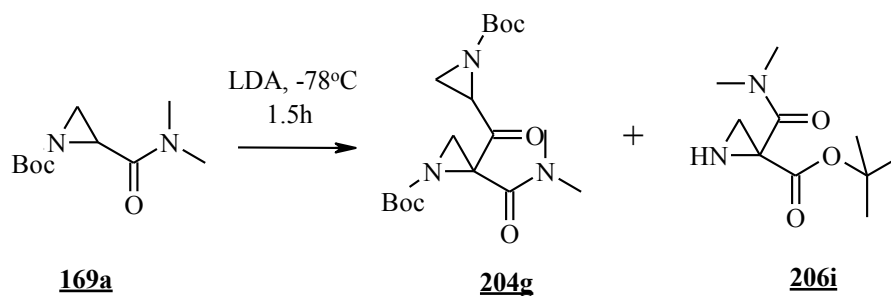
Ne visos gadījumos mūsu izmantoto esteru deprotonēšanas reakcijas noritēja ar viennozīmīgu aziridinilketonu **204** veidošanos. Tā, N-*terc*-butoksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīds **169a** deva ketonu **204g** maisījumā ar aziridīnu **206i**. Šī tipa migrācijas produktu veidošanās tiks apskatīta nākošajā nodaļā. Mēģinājumā iegūt ketonu **204e** veidojas hromatogrāfiski nesadalāms maisījums, kurš satur ketonu **204e**, izejvielu **166c** un nelielu daudzumu (<5%) 1-tritilaziridīn-2-karbonskābes diizopropilamīda. Karbanjoni, kas iegūti no amīda **168b** un *terc*-butilestera **165d** (deprotonējot parādās raksturīgais oranžsarkanais reakcijas maisījuma krāsojums), `dzēšot` reakcijas maisījumu ar ūdeni, produktu **204c** un **204d** vietā dod attiecīgās izejvielas **168b** un **165d**. Savukārt, ketons **204f** veidojas tikai, atsilidot reakcijas maisījumu līdz istabas temperatūrai 3h laikā un `dzēšot` to ar ūdeni pēc atsilidšanas.

Varam secināt, ka telpiski lielais tritil aizvietotājs pie slāpekļa atoma samazina substrātu **165-169** reaģētspēju. Pie kam N-tritilaizvietotiem substrātiem diaziridinilketonu veidošanās notiek tikai dimetilamīda **168c** gadījumā, bet ne stēriski

traucētākā 1-tritilaziridīn-2-karbonskābes terc-butilestera **165d** gadījumā. Savukārt N-benzilamīda **168b** nespēju paškondensēties, iespējams, nosaka nevis stēriskie, bet elektroniskie efekti un tāpēc tas varētu būt perspektīvs substrāts deprotonēšanās pētījumiem.



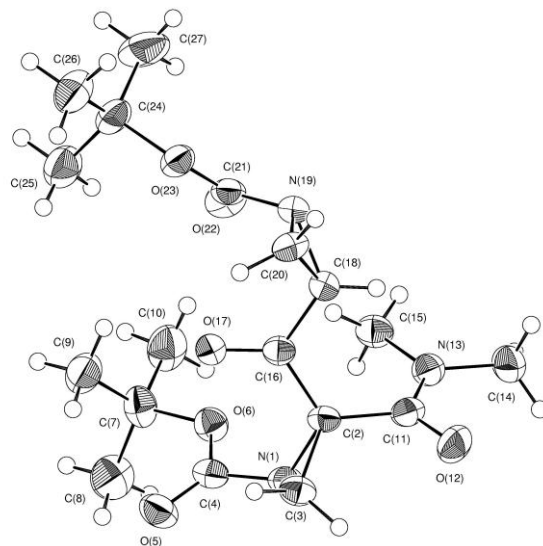
Produkts **204g** pastāv divu izomēru **204g1** un **204g2** formā, kā arī reakcijas maisījumā var konstatēt nelielu daudzumu (0.5-1.0%) Boc 1-2 migrācijas produkta **206i**. Hromatogrāfiski sadalot šo maisījumu, izdodas iegūt produktu **204g1** un **204g2** maisījumu 1:1, bet 1-2 migrācijas produktu **206i** tīrā veidā iegūt neizdodas.



#	LDA (ekv.)	šķīdinātājs	204g (%)	206i (%)
1	1.1	THF	30	pēdas
2	1.1	Et ₂ O	22	0
3	1.1	MTBE	40	~1
4	2.0	THF	45*	5
5	1.1	THF+TMEDA	29	0

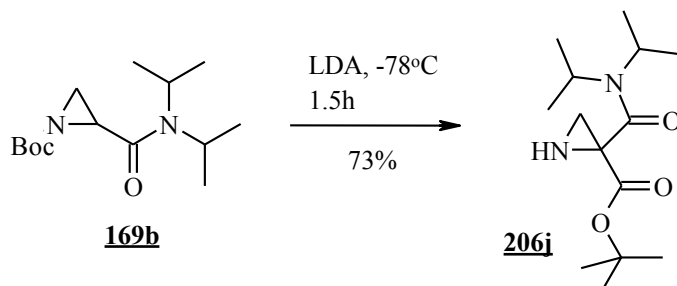
* Vienu no **204g** izomēriem izdodas iegūt kristālistisku.

Apstrādājot produkta **204g** izomēru maisījumu ar petrolēteri un kristalizējot no tā, izdodas iegūt vienu no **204g** izomēriem kristālistiskā veidā. Ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību noskaidrots, ka tas ir produkts **204g1** (2.3.1.1.att.). No šķīduma izdodas iegūt maisījumu, kas bagātināts ar otru izomēru **204g2**, bet šo izomēru kristalizēt neizdodas.



2.3.1.1.att. Diaziridinilketona **204g1** struktūra

Mēģinājumi mainot reakcijas apstākļus, šķīdinātāju un pievienojot kompleksējošu piedevu TMEDA novirzīt reakcijas gaitu produkta **206i** veidošanās virzienā nedeva gaidītos rezultātus. Visos gadījumos rodas pamatprodukts **204g**.



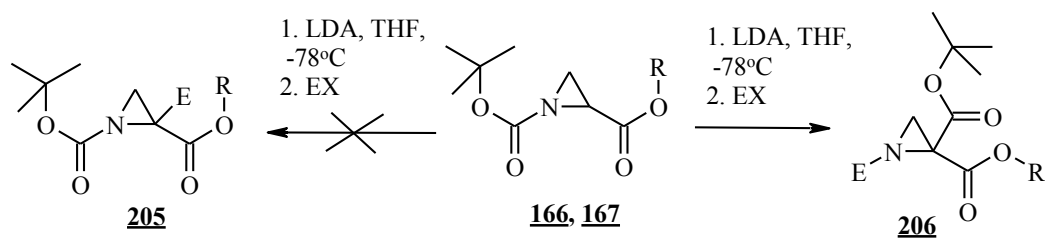
Apstrādājot ar LDA telpiski traucētāko diizopropilamīdu **169b**, starpmolekulārās kondensācijas procesu izdodas novērst. Ar labu (73%) iznākumu veidojas nesimetriskais acilgrupas 1-2 migrācijas produkts **206i**.

Dimetilamīds **168b** un terc-butilesteris **165d** diaziridinilketonus **204c** un **204d** neveido, pēc apstrādes ar LDA izdalījām tikai izejvielas. Tas nozīmē, ka dimetilamīda **168b** un estera **165d** anjoni varētu būt stabili LDA apstākļos un izmantojami kā substrāti anjonu ģenerēšanai un reakcijās ar elektrofilu.

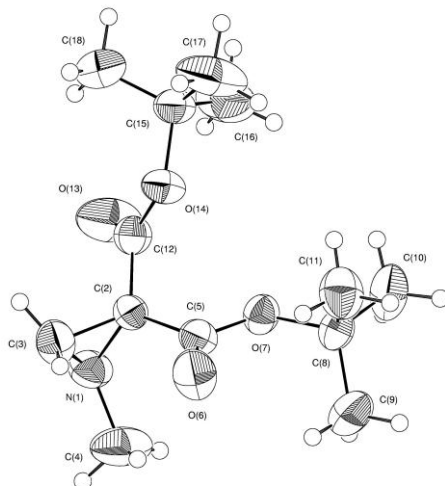
2.3.2 Acilgrupas 1-2 migrācija

Iepriekšējā nodaļā veiktie eksperimenti deva N-acilaizvietotāja (Boc) 1-2 migrācijas produktu **206i** kā starpmolekulārās kondensācijas reakcijas blakus produktu un aziridīnu **206j** kā reakcijas pamatproduktu. Tālāk vēlējamies noskaidrot šāda veida produktu rašanās mehānismu un šīs reakcijas pielietojuma robežas.

Iedarbojoties uz 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes esteriem **166**, **167** ar LDA un elektrofilu, gaidīto α -alkilēšanas produktu **205** vietā ieguvām N-alkilētus aziridīn-2,2-dikarboksilātus **206**, notiekot *Hodgson* [45] aprakstītajai acilgrupas 1-2 migrācijai. Reakcijā ievadītais elektrofilis stājas pie aziridīna N atoma. Iegūtā diestera **206a** (E=Me) struktūra pierādīta ar rentgenstruktūranalīzes metodi (2.3.2.1att.).

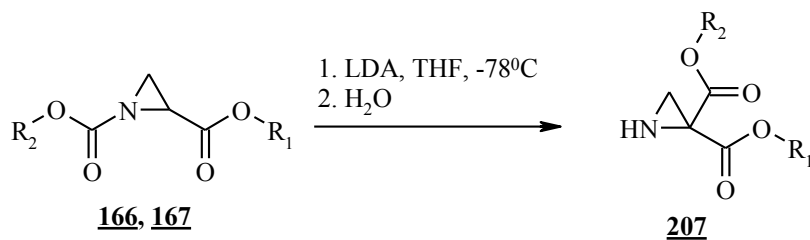


R = *t*-Bu, EX= MeI, 62%; R = *t*-Bu, EX= PhCH₂Br, 43%; R = 1-(*S*) Mentil, EX= MeI, 55%.



2.3.2.1att. Diestera **206a** struktūra

Novērotās migrācijas pielietojuma robežas pārbaudījām uz virkni iegūto aziridī-2-karbonskābes esteru N-acilatvasinājumiem. Deprotonējot 1-alkiloksikarbonilaziridīn-2-karboksilātus **166**, **167** ar LDA un neitralizējot iegūtos anjonus ar ūdeni, ieguvām rindu simetrisku un nesimetrisku aziridīn-2.2-dikarboksilātu **207**.



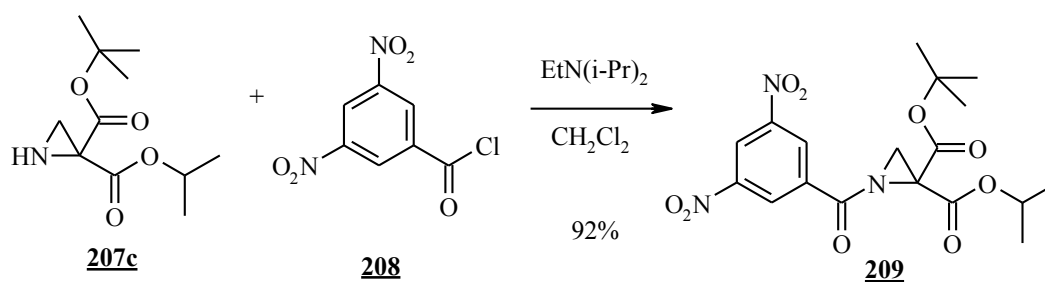
Reakcijas izdarījām ar 1.0–1.1 ekv. *in situ* pagatavota LDA. Atšķirībā no eksperimentiem, kur notiek otras molekulas karbonilgrupas uzbrukums anjonam (kondensācija), raksturīgais dzeltenī oranžais krāsojums nav novērojams, kas norāda uz ļoti ātru migrācijas produkta veidošanos.

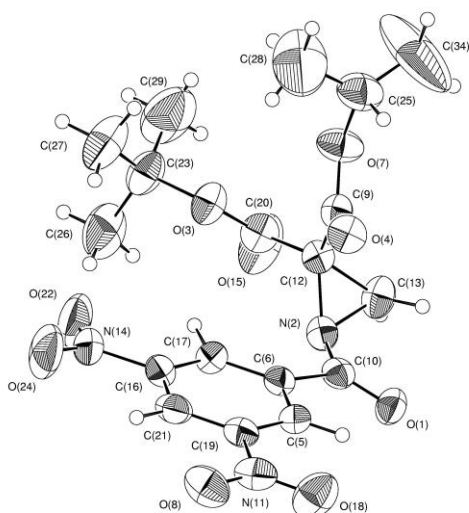
2.3.2.1.tabula. Migrācijas produktu iznākumi.

R ₁	R ₂	Substrāts	Produkts	Iznākums, (%)
Me	<i>t</i> -Bu	166a	207a	20*
Et	<i>t</i> -Bu	167l	207b	4
<i>i</i> -Pr	<i>t</i> -Bu	167m	207c	49
(1- <i>S</i>) mentil	<i>t</i> -Bu	167n	207d	77
<i>t</i> -Bu	<i>t</i> -Bu	167d	207e	80
Me	(1- <i>S</i>) mentil	167o	207f	5**
Et	(1- <i>S</i>) mentil	167p	207g	10
<i>i</i> -Pr	(1- <i>S</i>) mentil	167r	207h	33
<i>t</i> -Bu	(1- <i>S</i>) mentil	167s	207d	80
<i>t</i> -Bu	Et	167t	207b	76
(1- <i>S</i>) mentil	Et	167u	207g	72

*ar DMPU piedevu. **Produkts detektēts ar GC-MS, nav izdalīts

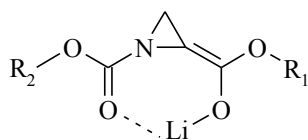
Lai pierādītu nesimetriskā dikarboksilāta **207c** struktūru, tam pagatavojām kristālisku 3,5-dinitrobenzoilatvasinājumu **209** un veicām tā rentgenstruktūranalīzi (2.3.2.2att.).



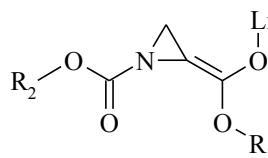


2.3.2.2att. Diestera **209** struktūra

Analizējot iegūtos rezultātus, mēs atradām, ka estera grupas telpiskais lielums ietekmē migrācijas produkta iznākumu. Telpiski liela estera grupa (COOtBu un COO(-)-mentil) dod labākus migrācijas produktu **207** iznākumus, bet nelielas estera grupas dod zemu iznākumu etilestera **167l** gadījumā vai arī nedod migrācijas produktu, kā metilestera **166a** gadījumā. Mēs pieņemam, ka šis efekts ir skaidrojams ar E- un Z-enolātu rašanos deprotonēšanas reakcijās. Ir zināms, ka telpiski neapgrūtināti alifātiskie esteri (COOMe un COOEt), deprotonējot ar LDA, dod pārsvarā E-enolātu, bet telpiski lielu estera grupu gadījumā – Z-enolātu. 1-alkoksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes estera Z-enolāta gadījumā litijs var koordinēties ar N-aizvietotāja karbonilgrupu un šī koordinācija var stabilizēt enolātu. Tas izskaidro augstākus iznākumus *tert*-butil **167h** un mentilestera **167n** gadījumā.



Z

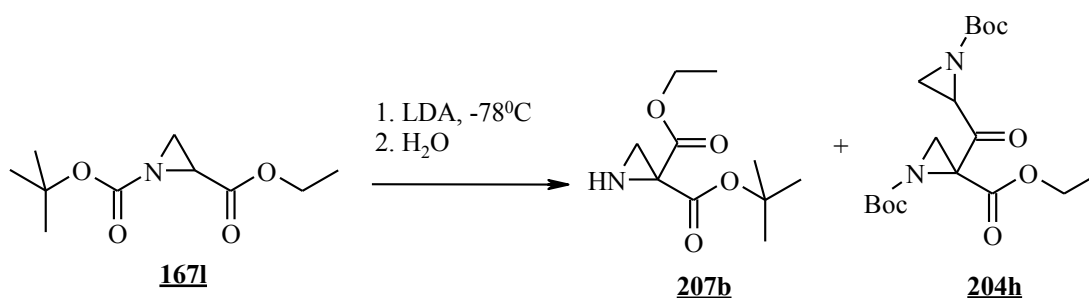


E

Tātad, lai paaugstinātu produktu **207** iznākumus metilestera **166a** un etilestera **167l** gadījumā, jāstabilizē radies E-enolāts vai arī jāģenerē stabils Z-enolāts. Lai stabilizētu E-enolātu, mēs veicām deprotonēšanu DME un Et₂O maisījumā, kā arī

THF ar TMEDA piedevu. Lietojot DME un Et₂O maisījumu kā šķīdinātāju, kā pamatprodukts tika izdalīts starpmolekulārās kondensācijas produkts **204h**. Stabilizējošā TMEDA piedeva deva migrācijas produktu **207b** ar 26% iznākumu.

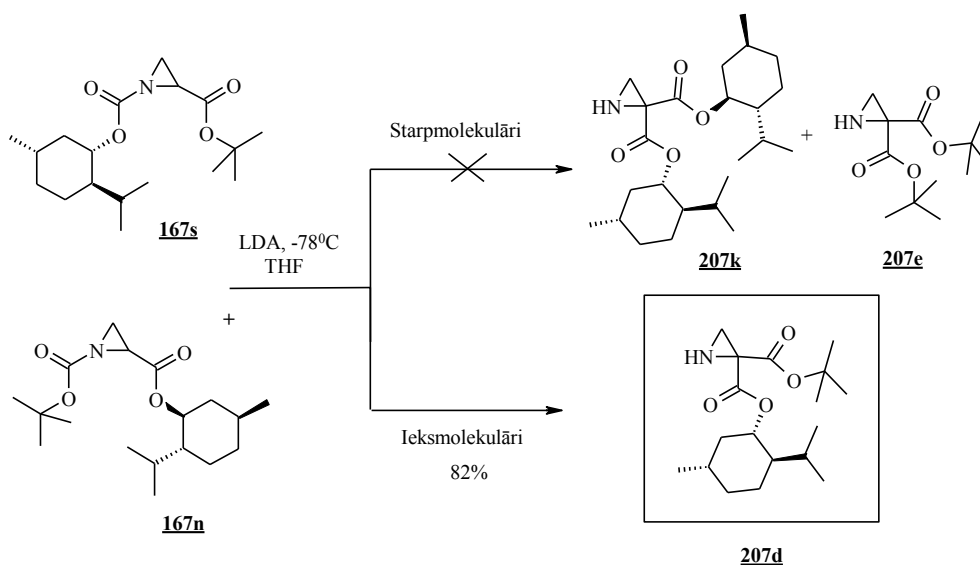
Literatūrā [65] zināms, ka selektīvai Z-enolātu ģenerēšanai telpiski nelielu alifātisko estera grupu gadījumā var lietot DMPU piedevu. Substrāta **167l** gadījumā LDA deprotonēšana ar DMPU piedevu deva būtiski augstāku migrācijas produkta iznākumu - 56%. Arī metilestera **166a** gadījumā ar DMPU piedevu izdevās iegūt migrācijas produktu **207a** ar 20% iznākumu.



2.3.2.2 tabula. Produktu **207b** un **204h** iznākumi

Šķīdinātājs	Produkta 207b iznākums(%)	Produkta 204h iznākums(%)
DME / Et ₂ O (5:1)	22	31
THF	4	0
THF / TMEDA (3ekv.)	26	0
THF / DMPU (3ekv.)	56	0

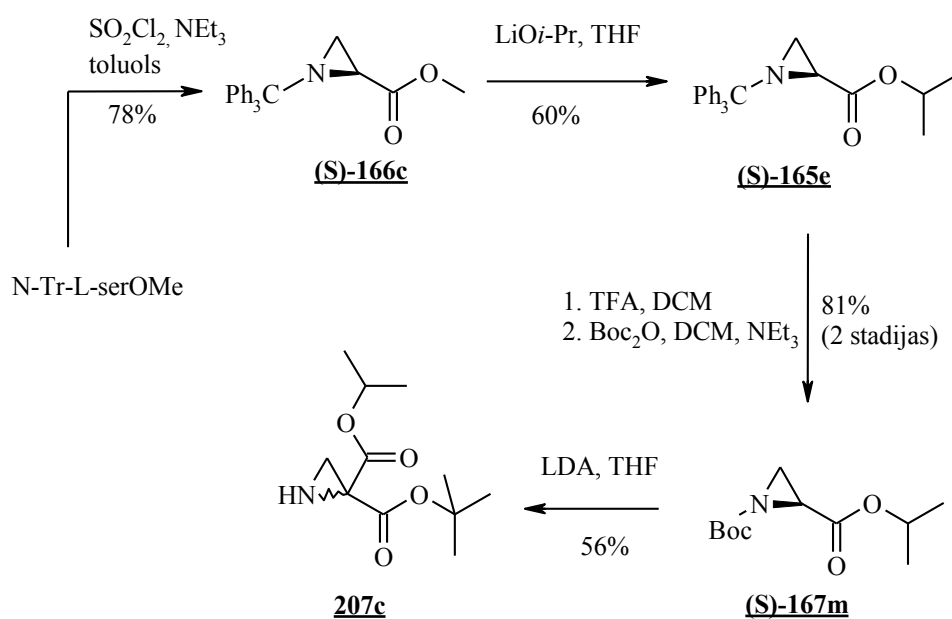
Tā kā acilgrupas 1-2 migrācijas reakcijas ātrums ir lielāks, nekā elektrofīla pievienošanās ātrums, mēs pieņemām, ka migrācijas process notiek iekšmolekulāri. Lai to pārbaudītu, mēs apstrādājām divu substrātu **167s** un **167n** maisījumu ar LDA.



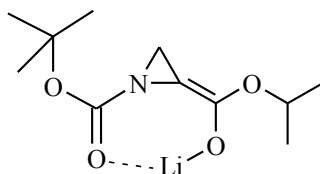
Reakcijā tika iegūts tikai produkts **207d**, bet iespējamie starpmolekulārās acilēšanas produkti **207k** un **207e** konstatēti netika. Tātad acilgrupas 1-2 migrācija notiek iekšmolekulāri.

Migrācijas produktu iznākumu atkarība no estera grupu telpiskajiem izmēriem un no enolātus stabilizējošām piedevām netieši norāda uz to, ka aziridīn-2-karboksilāta α -deprotonēšanās rezultātā veidojas enolāts, nevis piramidālais karbanjons, kā minēts literatūrā [88-90].

Lai pārbaudītu konfigurācijas saglabāšanās iespēju, tika izmantoti sintezētie optiski aktīvs t-butoksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes izopropilesteris **(S)-167m**.



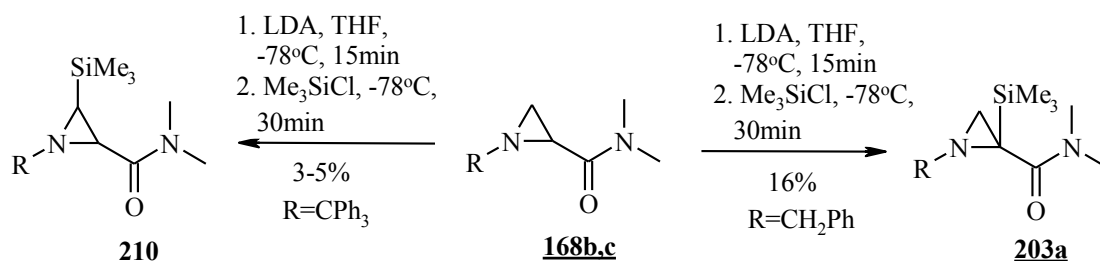
Izdarot optiski aktīvā estera **(S)-167m** reakciju ar LDA, iegūst racemisku migrācijas produktu – diesteri **207c**. Racemizācija notiek tādēļ, ka no estera **(S)-167m** iegūtais anjons, iespējams, pastāv stabilizēta enolāta veidā.



Šādā gadījumā substrāta **(S)-167m** C(2) konfigurācija nesaglabājas.

2.3.3 Aziridinlanjonu alkilēšana

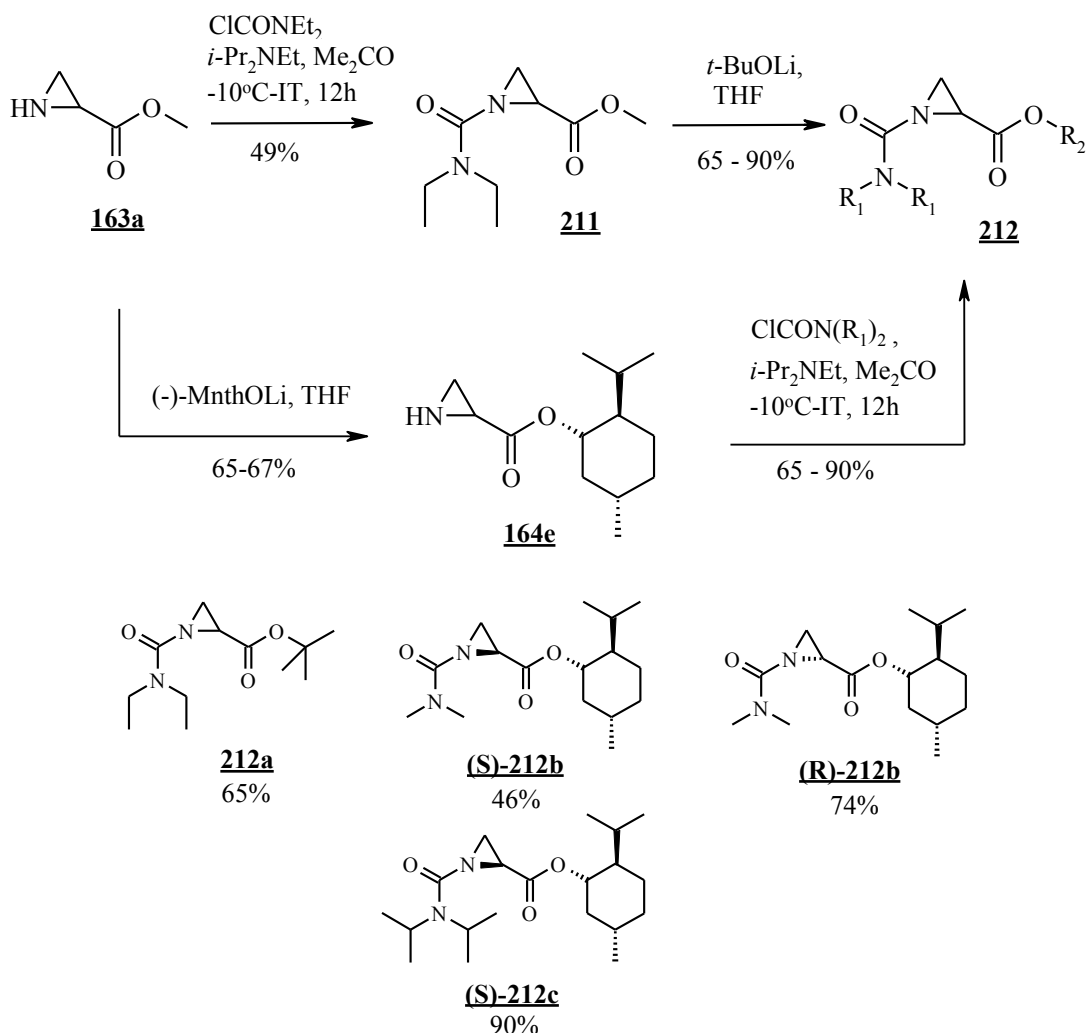
Kā redzams no iepriekšējiem eksperimentiem, gandrīz visos aziridīn-2-karbonskābes esteri deprotonēšanas gadījumos ieguvām starpmolekulārās kondensācijas vai acilgrupas 1-2 migrācijas produktus. Iedarbojoties uz N-benzilaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīdu **168b** ar LDA, starpmolekulārās kondensācijas produktu neieguvām, iedarbojāties uz šī substrāta anjonu, izmantojot literatūrā [86-88] minētos vienkāršos elektrofilus – MeI, BnBr, kā arī Me₃SiCl.



N-Benzilaizvietota amīda **168b** gadījumā Izdodas iegūt α -sililētu amīdu **203a** un β -sililēta amīda **210** zīmes telpiski lielākā N-tritilaizvietotāja (amīds **168c**) gadījumā, lietojot Me₃SiCl. Šie rezultāti sakrīt ar *Florio* grupas novērojumiem oksazolinilaziridīnu rindā [78]. Izmantojot MeI un BnBr, attiecīgos alkilētos produktus iegūt neizdodas.

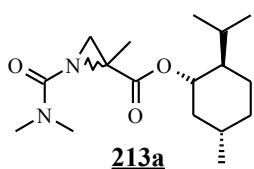
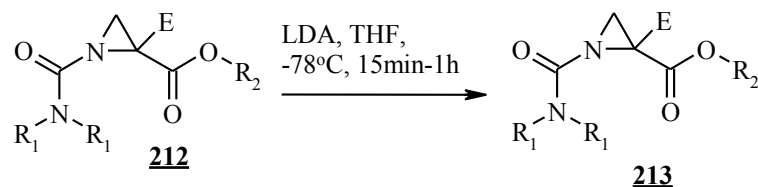
Zinot, ka aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumi, kur pie aziridīna slāpekļa ir elektroniem bagātāki aizvietotāji, tādi kā benzil, tritil, dod galvenokārt kondensācijas produktus - diaziridinilketonus **204**, bet acil tipa N aizsargāti substrāti dod galvenokārt acil 1-2 migrācijas produktus **207**, izvēlējamies sintezēt un pārbaudīt

substrātus ar tādiem acil tipa aizvietotājiem, kas būtu elektroniem bagātāki par N-acilētajiem aziridīn-2-karbonskābes esteriem, bet ar mazāku elektronu blīvumu kā N-alkilaizvietotajos aziridīn-2-karbonskābes esteros un amīdos. Kā šādu N-aizvietotāju izvēlējamies N,N-dialkilkarbamoilgrupas.

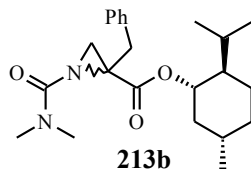


Sintezējām attiecīgos N,N-dialkilkarbamoilaziridīnus **211** un **212** no racemiska un optiski aktīva AzyOMe **163a**, tos acilējot ar attiecīgajiem karbamoilhlorīdiem un pēc tam pāresterificējot pēc *Meth-Cohn* metodes [71] ar litija *tert*-butilātu vai arī acilējot ar karbamoilhlorīdiem iepriekš pāresterifikācijas procesā iegūtos (-)-mentilesterus **164e**. Izdarot esteru **(S)-212b** un **(R)-212b** augsti efektīvās hromatogrāfijas analīzes, novērojām, ka tie sastāv no individuāliem diastereomēriem, aiztures laiki produktam **(S)-212b** un **(R)-212b** ir 9.6 un 9.3min attiecīgi. Esteru **212b** diastereomērā tīrība pārbaudīta ar hirālo hromatogrāfiju, izomēru aiztures laiki 6.1 un 9.1min attiecīgi.

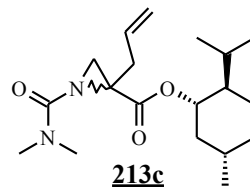
Iegūtos esterus **212** ($R_1 = \text{Me, Et, } i\text{-Pr}$, $R_2 = \textit{tert}\text{-Bu}$) deprotonējām ar LDA un ``dzēsām`` iegūto anjonu ar ūdeni, atgūstot izejvielas **212**. No tā secinājām, ka anjons ir stabils un veicām deprotonēšanu un reakcijas ar vienkāršiem alkilējošajiem elektrofilu – metiljodīdu, benzilbromīdu un alilbromīdu. Izmantojām parastos deprotonēšanas reakciju apstākļus - -78°C temperatūru un 15min līdz 1h reakcijas laiku.



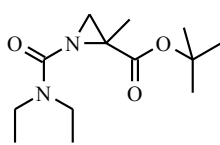
72% no (S)-**212b**
71% no (R)-**212b**



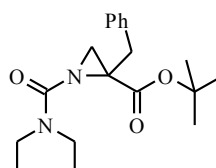
64% no (S)-**212b**
60% no (R)-**212b**



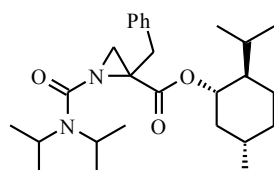
60% no (S)-**212b**
64% no (R)-**212b**



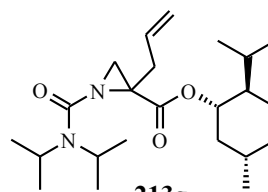
75%



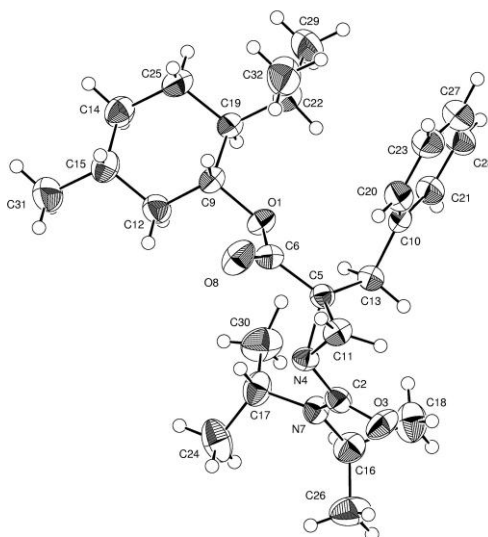
53%



80%



76%



2.3.3.1 att. Estera **213f** struktūra

Ieguvām α -alkilēšanas produktus **213a-g** ar labiem iznākumiem. Redzams, ka nedaudz lielāki iznākumi ir N,N-diizopropilkarbamoil aizvietotāja gadījumā (produkti **213f**, **213g**). Produkta **213f** struktūra noteikta ar rentgenstruktūranalīzi (2.3.3.1 att.).

Novērojām, ka arī substrāts **212c** ar telpiski lielu N-aizvietotāju un estera grupu deprotonējas un alkilējas C(2) vietā, atšķirībā no N-tritil substrāta **168c**.

Pēc KMR datiem redzams, ka deprotonējot un alkilējot izejvielas **(S)-212b** un **(R)-212b**, rodas vieni un tie paši diastereomēru maisījumi **213a-c** neatkarīgi no izejvielu **212b** konfigurācijas. Augsti efektīvā hromatogrāfija parāda, ka C(2) benzilaizvietotie produkti **213b**, kas iegūti no izejvielām **(S)-212b** un **(R)-212b** abos gadījumos satur vienu un to pašu diastereomēru maisījumu (izomēru aiztures laiki 8.1 un 9.4min). C(2) Alilaizvietotie produkti **213c** arī uzrāda vienādus diastereomēru maisījumus neatkarīgi no lietotā substrāta **212b** konfigurācijas (izomēru aiztures laiki 7.2 un 7.6min).

KMR un augsti efektīvās hromatogrāfijas dati liek secināt, ka iegūtie anjoni nav konfiguracionāli stabili. Tas norāda uz enolātu, nevis piramidālu karbanjonu rašanos, deprotonējot substrātus **212**.

3 EKSPERIMENTĀLLA DAĻA

3.1 Pielietotās metodes un aparātūra

^1H NMR un ^{13}C NMR spektri reģistrēti ar *Varian Mercury* 200 (200MHz) un *Varian Mercury plus* 400 (400MHz) spektrometriem, ar TMS (šķīdinātājs CDCl_3) vai HMDSO (šķīdinātājs $d_6\text{DMSO}$) iekšējo standartu.

Elementanalīzes veiktas ar *Carlo Erba* EA-1108 aparātu.

Kušanas temperatūras noteiktas ar *Gallenkamp* iekārtu. Rentgenstruktūranalīzes veiktas ar *Bruker-Nonius* Kappa CCD iekārtu -100°C temperatūrā.

Optiskās griešanas leņķi noteikti ar *Atago* AP-100 automātisko polarimetru.

Plānslāņa hromatogrāfija veikta ar DC *Alufolien* plāksnēm, pārklājums *Kieselgel* 60, attīstītāji – ninhidrīns, fosformolibdēnskābe, joda kamera, UV lampa 210 un 254nm.

Kolonnu hromatogrāfija veikta ar sorbentu *Kieselgel (Acros)*, 0.023 – 0.070 mm, poru diametrs apm. 6 nm.

Metilēnhlorīds un DMPU destilēti no CaH_2 . Tetrahidrofurāns un dietilēteris destilēti no Na/benzofenona. TMEDA destilēts no Na.

Augsti efektīvā šķidrums hromatogrāfija esteriem **212** un **213** izdarīta ar *Waters* hromatogrāfisko sistēmu uz kolonnas *LiChrospher* CN 4.6X250mm ar eluentu sistēmu heksāns – etanols 99:1, plūsma 1.5ml/min, detektors UV 210nm.

Hirālā hromatogrāfija esteriem **212** un **213** izdarīta ar *Gilson* hromatogrāfisko sistēmu uz kolonnas *Chiralpak* IA 4.6X250mm ar eluentu sistēmu heksāns – etanols 90:10, plūsma 1.5ml/min, detektors UV 210nm.

Hirālā hromatogrāfija esteriem **167b** izdarīta ar *Gilson* hromatogrāfisko sistēmu uz kolonnas *Chiralcel OD (Daicel)* 4.6X250mm ar eluentu sistēmu heksāns – metanols 95:5, plūsma 1.0ml/min, detektors UV 254nm.

Šķidrums hromatogrāfija – masspektrometrija veikta ar *Alliance Waters* 2695 hromatogrāfijas moduli uz kolonnas *Waters XBridge* C18 3.5 μm , 2.1X50mm ar eluentu sistēmu 0.1% HCOOH ūdenī – acetonitrils ar gradientu 5-100% acetonitrila 15 min., plūsma 0.6ml/min. Masas detektors *Micromass Waters* 3100 elektroizsmidzināšanas jonizācijas režīmā, konusa spriegums 40V, spriegums uz kapilāra 3.5kV.

Augstas izšķirtspējas masspektrometrija veikta ar Q-TOF *micro* (Micromass) augstas izšķirtspējas masspektrometru elektroizsmidzināšanas jonizācijas režīmā, pilna jonu strāva m/z 100-1000, konusa spriegums 45V, spriegums uz kapilāra 3kV.

3.2 Sintēžu apraksti

Vispārējā metode aziridīn-2-karbonskābes esteru iegūšanai, ciklizējot 3-(2.2.2-trimetilhidrazīnij)propionskābes esteru bromīdus "virstošajā slānī"[69]

Apalkolbā sajauc 1.0 ekv. sausu, sasmalcinātu alkil 3-(2.2.2-trimetilhidrazīnij)-propionāta bromīdu ar 2.5 – 5.0 ekv. žāvēta K₂CO₃. Kolbu savieno ar rotācijas ietvaicētāju, kura uztvērējkolbu dzesē ar „sauso ledu”. Ietvaicē, sildot eļļas vannā 140°C temperatūrā. Kad strauja reakcija beigusies, temperatūru vannā paceļ līdz 160°C un savāc destilātu. Produktu žāvē virs CaH₂ vai Na₂SO₄, ja H₂O saturs paraugā ir lielāks par 5%. Produktu pārdestilē pie ūdensstrūklas sūkņa, pirms destilēšanas pievienojot 50-100mg hidrohinona, vai arī attīra ar kolonnu hromatogrāfiju.

Aziridīn-2-karbonskābes metilesteris 163a

6.00g (23.5mmol) 3-(2.2.2-trimetilhidrazīnij) propionskābes metilestera bromīda **162** sajauc ar 8.13g (58.8mmol) kālija karbonāta. Produktu atdestilē vakuumē (p = 15mbar), iegūst 1.14g (42%) bezkrāsas šķidruma. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.19 (pl.s, 1H); 1.82-1.89 (m, 1H); 1.99-2.05 (m, 1H); 2.49-2.55 (m, 1H); 3.78 (s, 3H).

Aziridīn-2-karbonskābes etilesteris 163b

6.00g (23.5mmol) 3-(2.2.2-Trimetilhidrazīnij) propionskābes etilestera bromīda **162b** sajauc ar 8.13g (58.8mmol) kālija karbonāta. Produktu atdestilē vakuumē (p = 15mbar), iegūst 1.14g (42%) bezkrāsas šķidruma ar vt 70-72°C (40torr). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.05 (s, 1H); 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 1.86 (m, 1H); 2.00 (m, 1H); 2.52 (m, 1H); 4.23 (kv, 2H, J = 7.2 Hz) [69].

Optiski aktīvo aziridīn-2-karbonskābes metilesteru iegūšana no L- un D- serīnu metilesteru hidrogenhlorīdiem Mitsunobu reakcijā.

Esteri (R)-163a un (S)-163a

L- vai D-Serīna metilestera hidrogenhlorīdu (15.56g, 100.0mmol) suspendē 50ml CH₂Cl₂ un atdzesē līdz 0--5°C. Suspensiju piesātina ar sausu NH₃, maisa 30min -5°C temperatūrā, tad ievaicē pazeminātā spiedienā, temperatūrai nepārsniedzot +10°C, atlikumu šķīdina 50ml CH₂Cl₂, atdzesē līdz -5°C, izpūš ar argonu, pievieno 26.23g (100.00mmol) PPh₃, 50mg hidrohinona un 15min laikā piepilina 100.00mmol DEAD vai DIAD šķīdumu 10ml CH₂Cl₂. Reakcijas maisījumu iztur 12h maisot argona atmosfērā istabas temperatūrā. Šķīdinātāju ietvaicē līdz ¼ sākotnējā tilpuma, pievieno 250ml dietilētera, nofiltrē izkritušās nogulsnes un no filtrāta atdestilē šķīdinātāju, sildot līdz 60°C pie atmosfēras spiediena. Atlikumu pārdestilē pie pazemināta spiediena, savāc frakciju ar vt 70-72°C (40torr).

(S)-Aziridīn-2-karbonskābes metilesteris (S)-163a

Iegūst 36% bezkrāsas šķidrums ar vt 72°C (40torr), ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.19 (pl.s, 1H); 1.82-1.89 (m, 1H); 1.99-2.05 (m, 1H); 2.49-2.55 (m, 1H); 3.78 (s, 3H).

[α]_D(20) = -23.1° (c = 1.0, MeOH)

(R)-aziridīn-2-karbonskābes metilesteris (R)-163a

Iegūst 33% bezkrāsas šķidrums ar vt 72°C (40torr), ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.19 (pl.s, 1H); 1.82-1.89 (m, 1H); 1.99-2.05 (m, 1H); 2.49-2.55 (m, 1H); 3.78 (s, 3H).

[α]_D(20) +23.1° (c = 1.0, MeOH)

(2S)-N-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes metilestera (S)-166c iegūšana no N-trifenilmetil-L-serīna metilestera

N-Trifenilmetil-L-serīna metilesteri (5.00g, 13.83mmol) suspendē toluolā (60ml), pievieno 4.20g (41.50mmol) trietilamīna, atdzesē maisot argona plūsmā līdz -50°C, tad 15min laikā piepilina 2.24g (16.60mmol) sulfūrilhlorīda. Reakcijas maisījumu atslida līdz IT 2h laikā, tad izlej 100ml ūdens un 100ml EtOAc maisījumā, ūdens slāni ekstrahē ar EtOAc (2x40ml), apvienotos EtOAc ekstraktus skalo ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvē virs Na₂SO₄, nofiltrē caur silikagelu (50ml),

ietvaicē un pārkristalizē no PE. Iegūst 3.71g (78%) baltas kristāliskas vielas, $t_m = 132-133^\circ\text{C}$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.41 (dd, 1H, $J = 1.9, 6.0\text{Hz}$); 1.89 (dd, 1H, $J = 2.6, 6.0\text{Hz}$); 2.26 (dd, 1H, $J = 1.9, 2.6\text{Hz}$); 7.15-7.34 (m, 9H); 7.45-7.53 (m, 6H).

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{NO}_2$ C 80.87, H 6.79, N 7.86. Atrasts C 80.48, H 6.77, N 7.88

$[\alpha]_D(20) -18.8^\circ$ ($c = 1.0, \text{MeOH}$)

Vispārējā metode A pāresterifikācijai

Metilesteri **163** (10.1g, 100mmol) sajauc ar 100mmol spirta, 20°C temperatūrā maisot pievieno 41.4g (300mmol) kālija karbonāta. Iegūto maisījumu silda līdz 150°C maisot argona plūsmā, atdestilējot metanolu. Kad metanola izdalīšanās beigusies, reakcijas maisījumu atdzesē līdz IT, izlej 50ml H_2O un ekstrahē ar dietilēteri (3 x 20ml). Ētera ekstraktus apvieno, skalo ar H_2O (2 x 20ml) un 20 ml piesātināta NaCl ūdens šķīduma, žāvē virs Na_2SO_4 un ēteri ietvaicē vakuumā. Iegūtos esterus attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluējot ar sistēmu petrolēteris-etilacetāts vai pārdestilē vakuumā.

Vispārējā metode B pāresterifikācijai

Apaļkolbu (100ml) karsē 5h pie 150°C un atdzesē argona plūsmā līdz istabas temperatūrai. Sagatavotajā kolbā sajauc 1 ekvivalentu spirta ar sausu THF (2ml THF uz 1mmol spirta). Iegūto šķīdumu argona plūsmā atdzesē līdz -20°C un piepilina 1 ekvivalentu n-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Pēc 15min iegūtajam alkoholāta šķīdumam pievieno 1 ekvivalentu aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163** šķīdumu absolūtā THF (1ml THF uz 1mmol substrāta). Iegūto šķīdumu maisa 1-5h pie -20°C , tad atsilda līdz IT, izlej ūdenī un ekstrahē ar dietilēteri (3 x 20ml). Ekstraktus apvieno, skalo ar piesātinātu NaCl šķīdumu ūdenī, žāvē (Na_2SO_4), filtrē un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu .

Vispārējā metode C pāresterifikācijai

Apaļkolbu (100ml) karsē 5h pie 150°C un atdzesē argona plūsmā līdz istabas temperatūrai. Tajā ievieto 100mol kālija *tert*-butilāta un pievieno 15ml absolūta THF. Iegūto šķīdumu argona plūsmā atdzesē līdz -20°C un piepilina 100 mmol metilestera **165k** šķīduma 15ml absolūta THF. Iegūto šķīdumu maisa 1.5h -20°C temperatūrā,

atsilda līdz IT, izlej 25ml ūdens-ledus un ekstrahē ar dietilēteri (3 x 25ml). Ekstraktus apvieno, skalo ar ūdeni (2 x 25ml) piesātinātu NaCl šķīdumu ūdenī (25ml), žāvē (Na₂SO₄), filtrē un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu.

Azīdīn-2-karbonskābes benzilesteris 164a

Metode A. No 1.00g (9.89mmol) azīdīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 1.07g (9.89mmol) benzilspirta, 3.86g (27.95mmol) K₂CO₃, reakcijas laiks 24h. Produktu pārdestilē vakuumā (p=15mbar). Iegūst 0.72g (41%) bezkrāsaina šķidrums. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.09 (pl.s, 1H); 1.74-1.93 (m, 1H); 1.93-2.08 (m, 1H); 2.47-2.63 (m, 1H); 5.18 (s, 2H); 7.30-7.41 (m, 5H).

Metode B. No 1.00g (9.89mmol) azīdīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 1.07g (9.89mmol) benzilspirta, 3.96ml (9.89mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos), reakcijas laiks 1h. Produktu pārdestilē vakuumā (p=15mbar). Iegūst 0.53g (30%) bezkrāsaina šķidrums.

Azīdīn-2-karbonskābes 4-nitrobenzilesteris 164b

Metode A. No 1.00g (9.89mmol) azīdīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 1.51g (9.89mmol) 4-nitrobenzilspirta, 3.86g (27.95mmol) K₂CO₃, reakcijas laiks 2h. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.70g (32%) gaiši dzeltena pulvera, kt = 115-117°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.11 (pl.s, 1H); 1.71-2.06 (m, 2H); 2.40-2.64 (m, 1H); 5.22 (s, 2H); 7.76 (d, 2H, J = 9.0 Hz); 8.22 (d, 2H, J = 9.0 Hz).

EA. Aprēķināts uz C₁₀H₁₀N₂O₄ C 54.06, H 4.54, N 12.61. Atrasts C 52.69, H 4.64, N 12.16

Metode B. No 1.00g (9.89mmol) azīdīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 1.51g (9.89mmol) 4-nitrobenzilspirta, 3.96ml (9.89mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos), reakcijas laiks 48h. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.02g (1%) gaiši dzeltena pulvera, kt = 115-117°C.

Azīdīn-2-karbonskābes alilesteris 164c

Metode A. No 1.00g (9.89mmol) azīdīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 0.57g (9.89mmol) alilspirta, 3.86g (27.95mmol) K₂CO₃, reakcijas laiks 2h. Produktu pārdestilē vakuumā (p=15mbar). Iegūst 0.50g (40%) bezkrāsaina šķidrums. ¹H KMR

(200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.08 (pl.s, 1H); 1.78-2.12 (m, 2H); 2.48-2.65 (m, 1H); 5.22 (s, 2H); 4.63-4.71 (m, 2H); 5.24-5.43 (m, 2H); 5.84-6.06 (m, 2H).

Metode B. No 1.00g (9.89mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 0.57g (9.89mmol) alilspirta, 3.96ml (9.89mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos), reakcijas laiks 5h. Produktu pārdestilē vakuumā (p=15mbar). Iegūst 0.05g (4%) bezkrāsaina šķidruma.

Aziridīn-2-karbonskābes izopropilesteris 163c

Metode B. No 1.00g (9.89mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 1.19g (19.80mmol) izopropanola, 7.90ml (19.80mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Iegūst 0.44 g (35%) bezkrāsaina šķidruma. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.01 (s, 1H); 1.19 (d, 6H, J = 5.0 Hz); 1.69-1.81 (m, 1H); 1.84-1.94 (m, 1H); 2.33-2.47 (m, 1H); 4.98 (heptets, 1H, J = 6.4 Hz) [3]

Aziridīn-2-karbonskābes perillilesteris 164d

Metode A. No 3.00g (29.67mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 4.53g (29.67mmol) perillilspirta, 11.58g (83.85mmol) K₂CO₃, reakcijas laiks 24h. Produktu pārdestilē vakuumā (p=15mbar). Iegūst 2.22g (34%) bezkrāsaina šķidruma. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.07 (pl.s, 1H); 1.35-2.26 (m, 9H); 1.74 (s, 3H); 2.50-2.60 (neizšķirts d, 1H); 4.47-4.64 (m, 2H); 4.68-4.80 (m, 2H); 5.75-5.86 (m, 1H).

Metode B. No 1.00g (9.89mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 1.51g (9.89mmol) perillilspirta, 3.96ml (9.89mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos), reakcijas laiks 2h. Produktu pārdestilē vakuumā (p=15mbar). Iegūst 0.98g (45%) bezkrāsaina šķidruma.

Aziridīn-2-karbonskābes (-)mentilesteris 164e

Metode B. No 3.94g (38.97mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 6.70g (42.87mmol) (-)mentola, 17.00ml (42.50mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 5.88g (67%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.77 (d, 3H, J = 6.9 Hz); 0.91 (d, 6H, J = 5.2 Hz); 0.95-2.05 (m, 11H); 2.43-2.54 (m, 1H); 4.66-4.83 (m, 1H) [2].

(2S)-Aziridīn-2-karbonskābes (-)mentilesteris (S)-164e

Metode B. No 4.00g (39.56mmol) (2S)-aziridīn-2-karbonskābes metilestera **(2S)-163a**, 6.80g (43.52mmol) (-)mentola, 22.00ml (43.52mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 5.88g (67%) bezkrāsainas eļļas. $R_f = 0.25$ (PE-EtoAc 2:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.77 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz); 0.91 (d, 6H, $J = 6.6$ Hz); 0.82-2.07 (m, 11H); 2.43-2.54 (m, 1H); 4.75 (dt, 1H, $J = 4.4, 10.8$ Hz). ^{13}C KMR (400MHz, CDCl_3 , ppm) δ 16.4, 20.9, 22.1, 23.5, 26.4, 27.3, 29.3, 31.5, 34.3, 40.9, 47.1, 75.7, 172.7.

(2R)-Aziridīn-2-karbonskābes (-)mentilesteris (R)-164e

Metode B. No 0.55g (5.44mmol) (2R)-aziridīn-2-karbonskābes metilestera **(2R)-163a**, 0.94g (5.98mmol) (-)mentola, 2.80ml (5.98mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.80g (65%) bezkrāsainas eļļas. $R_f = 0.27$ (PE-EtoAc 2:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.76 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz); 0.91 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz); 0.92 (d, 3H, $J = 6.7$ Hz); 0.82-2.08 (m, 11H); 2.42-2.55 (m, 1H); 4.68-4.85 (dt, 1H, $J = 4.4, 10.9$ Hz).

Aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 164f

Metode B. No 4.00g (39.56mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a**, 2.93g (39.56mmol) *terc*-butanola, 16.00ml (40.00mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Iegūst 4.53g (80%) bezkrāsaina šķidrums. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.96 (s, 1H); 1.48 (s, 9H); 1.70-1.84 (m, 1H); 1.86-1.98 (m, 1H); 2.33-2.48 (m, 1H) [2].

(2R)-Aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris (R)-164f

Metode B. No 4.00g (39.56mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilestera **(R)-163a**, 2.93g (39.56mmol) *terc*-butanola, 16.00ml (40.00mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Iegūst 4.53g (80%) bezkrāsaina šķidrums. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.96 (s, 1H); 1.48 (s, 9H); 1.70-1.84 (m, 1H); 1.86-1.98 (m, 1H); 2.33-2.48 (m, 1H)

Aziridīn-2-karbonskābes 9-estradiolilesteris 164g

Metode B. No 1.00g (9.89mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 2.69g (9.89mmol) estradiola, 3.96ml (9.89mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos), reakcijas laiks 1h. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 1.32g (39%) bezkrāsainu kristālu, *kt* = 129-130°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.85 (s, 3H); 1.08-2.38 (m, 15H); 2.55 (dd, 1H, *J* = 3.0, 5.4 Hz); 2.71-2.88 (m, 3H); 4.68-4.82 (m, 1H); 4.52-5.53 (pl.s, 1H); 6.55 (d, 1H, *J* = 2.4 Hz); 6.61 (dd, 1H, *J* = 2.4, 8.3 Hz); 7.14 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz).

EA. Aprēķināts uz C₂₁H₂₇NO₃ C 73.87, H 7.97, N 4.10. Atrasts C 73.63, H 8.24, N 3.50

Aziridīn-2-karbonskābes 9-(3-metoksi)estradiolilesteris 164h

Metode B. No 1.00g (9.89mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilesterā **163a**, 2.83g (9.89mmol) estradiola, 3.96ml (9.89mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos), reakcijas laiks 1h. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 2.00g (57%) bezkrāsainu kristālu, *kt* = 135-136°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.86 (s, 3H); 1.05 (pl.s, 1H); 1.17-2.08 (m, 12H); 2.12-2.38 (m, 3H); 2.47-2.59 (m, 1H); 2.79-2.93 (m, 2H); 3.78 (s, 3H); 4.69-4.84 (m, 1H); 6.63 (d, 1H, *J* = 2.8 Hz); 6.71 (dd, 1H, *J* = 2.8, 8.6 Hz); 7.20 (d, 1H, *J* = 8.6 Hz).

EA. Aprēķināts uz C₂₂H₂₉NO₃ C 74.33, H 8.22, N 3.94. Atrasts C 74.14, H 8.28, N 3.92

1-Metoksimetilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 165a

Metode B. No 1.50g (10.33mmol) 1-metoksimetilaziridīn-2-karbonskābes metilesterā, 0.77g (10.33mmol) *terc*-butanola, 4.13ml (10.33mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 1.70g (88%) bezkrāsaina šķidrums. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.47 (s, 9H); 1.81 (dd, 1H, *J* = 1.2, 6.8 Hz); 2.07 (dd, 1H, *J* = 1.2, 3.0 Hz); 2.27 (dd, 1H, *J* = 3.0, 6.8 Hz); 3.43 (s, 3H); 3.93 un 3.97 (AB sistēma, 1H un 1H, *J* = 7.9Hz).

1-Benzilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 165b

Metode B. No 2.00g (10.46mmol) 1-benziilaziridīn-2-karbonskābes metilestera 166b, 0.78g (10.46mmol) *terc*-butanola, 4.18ml (10.46mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 1.93g (79%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.46 (s, 9H); 1.64 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.3 Hz); 2.07 (dd, 1H, J = 3.2, 6.3 Hz); 2.19 (dd, 1H, J = 1.3, 3.2 Hz); 3.54 un 3.57 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 13.7 Hz); 7.19-7.38 (m, 5H).

1-Benzilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 165c

Metode B. No 2.00g (10.46mmol) 1-benzilaziridīn-2-karbonskābes metilestera 166b, 1.63g (10.46mmol) (-)-mentola, 4.18ml (10.46mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Iegūst 1.58g (48%) bezkrāsains eļļas. Diastereomērus dala ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu.

Diastereomērs 165c1 iegūts kā 0.75g bezkrāsainu kristālu, kt = 107-109°C. R_f = 0.63. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.60-2.27 (m, 21H); 3.37 un 3.73 (AM sistēma, 1H un 1H, J = 13.8 Hz); 4.73 (dt, 1H, J = 4.4, 10.7 Hz); 7.11-7.40 (m, 5H).

EA. Aprēķināts uz C₂₀H₂₉NO₂ C 76.15, H 9.27, N 4.44. Atrasts C 75.44, H 9.60, N 3.97

Diastereomērs 165c2 iegūts kā 0.71g bezkrāsainu kristālu, kt = 111-112°C. R_f = 0.57. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.46-2.33 (m, 21H); 3.26 un 3.85 (AM sistēma, 1H un 1H, J = 13.7 Hz); 4.75 (dt, 1H, J = 4.4, 10.9 Hz); 7.04-7.48 (m, 5H).

EA. Aprēķināts uz C₂₀H₂₉NO₂ C 76.15, H 9.27, N 4.44. Atrasts C 76.00, H 9.23, N 4.36

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 165d

Metode B. No 2.50g (7.28mmol) 1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes metilestera 166c, 0.54g (7.28mmol) *terc*-butanola, 2.91ml (7.28mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 9:1 eluentu. Iegūst 1.15g (41%) bezkrāsainu kristālu, kt = 146-147°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.31 (dd, 1H, J = 1.6, 6.1 Hz); 1.49 (s, 9H); 1.77 (dd, 1H, J = 2.6, 6.1 Hz); 2.20 (dd, 1H, J = 1.6, 2.6 Hz); 7.46-7.56 (m, 15H).

EA. Aprēķināts uz C₂₆H₂₇NO₂ C 81.01, H 7.06, N 3.63. Atrasts C 80.89, H 7.05, N 3.65

(2S)-1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes izopropilesteris (S)-165e

Metode B. No 0.78g (2.27mmol) (2S)-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes metilestera (S)-166c, 0.41g (6.81mmol) izopropanola, 4.30ml (6.81mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 9:1 eluentu. Iegūst 0.51g (60%) bezkrāsainu putu. R_f = 0.40 (PE-EtOAc 9:1). ŠH-MS m/z: 372 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.26 (d, 3H, J = 6.2Hz); 1.28 (d, 3H, J = 6.2Hz); 1.37 (dd, 1H, J = 1.6, 6.1Hz); 1.84 (dd, 1H, J = 2.8, 6.1Hz); 2.25 (dd, 1H, J = 1.6, 2.8Hz); 5.13 (heptets, J = 6.2Hz); 7.15-7.34 (m, 9H); 7.44-7.59 (m, 6H).

$$[\alpha]_D(20) = -11.8^\circ (c = 1.0, \text{MeOH})$$

1-Benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes benzilesteris 167a

Metode B. No 1.00g (4.25mmol) 1-benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilestera, 0.46g (4.25mmol) benzilspirta, 1.70ml (4.25mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.86g (65%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 2.47 (dd, 1H, J = 1.2, 5.6 Hz); 2.62 (dd, 1H, J = 1.2, 3.1 Hz); 3.14 (dd, 1H, J = 3.1, 5.6 Hz); 5.02-5.21 (m, 4H); 7.32-7.38 (m, 10H).

1-Benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 167b

Metode B. No 1.00g (4.25mmol) 1-benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilestera, 0.32g (4.25mmol) *terc*-butanola, 1.70ml (4.25mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.18g (15%) bezkrāsainu kristālu, kt = 137.5-138.5°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 2.40 (dd, 1H, J = 1.3, 5.0 Hz); 2.55 (dd, 1H, J = 1.3, 3.1 Hz); 3.00 (dd, 1H, J = 3.1, 5.0 Hz); 5.11 un 5.17 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 12.1Hz); 7.32-7.40 (m, 5H).

EA. Aprēķināts uz C₁₅H₁₉NO₄ C 64.97, H 6.91, N 5.05. Atrasts C 64.94, H 6.89, N 5.11

Hirālā AEŠH izdarīta *Gilson* hromatogrāfisko sistēmu uz kolonnas *Chiralcel OD (Daicel)* ar eluentu sistēmu heksāns – metanols 95:5, plūsma 1.0ml/min, detektors UV 254nm. Enantiomēru iznākšanas laiki 9.3 un 10.5 min.

1-Benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris (R)-167b

No 1.00g (4.25mmol) 1-benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilesterā, 0.32g (4.25mmol) *terc*-butanola, 1.70ml (4.25mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 1.15g (96%) bezkrāsainu kristālu, $t_m = 137.5-138.5^\circ\text{C}$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 2.40 (dd, 1H, $J = 1.3, 5.0$ Hz); 2.55 (dd, 1H, $J = 1.3, 3.1$ Hz); 3.00 (dd, 1H, $J = 3.1, 5.0$ Hz); 5.11 un 5.17 (AB sistēma, 1H un 1H, $J = 12.1$ Hz); 7.32-7.40 (m, 5H).

Hirālā AEŠH izdarīta *Gilson* hromatogrāfisko sistēmu uz kolonnas *Chiralcel OD (Daicel)* ar eluentu sistēmu heksāns – metanols 95:5, plūsma 1.0ml/min, detektors UV 254nm. Enantiomēra iznākšanas laiks 9.3min.

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes benzilesteris 167c

Metode B. No 1.00g (4.97mmol) 1-*terc*-butoksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilesterā **166a**, 0.54g (4.97mmol) benzilspirta, 1.99ml (4.97mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.29g (21%) bezkrāsainas eļļas. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.43 (s, 9H); 2.40 (dd, 1H, $J = 1.4, 5.2$ Hz); 2.55 (dd, 1H, $J = 1.2, 3.3$ Hz); 3.00 (dd, 1H, $J = 3.2, 5.1$ Hz); 5.18 un 5.25 (AB sistēma, 1H un 1H, $J = 12.4$ Hz); 7.30-7.42 (m, 5H).

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 167d

Metode B. No 1.00g (4.97mmol) 1-*terc*-butoksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilesterā **166a**, 0.37g (4.97mmol) *terc*-butanola, 1.99ml (4.97mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 9:1 eluentu. Iegūst 0.86g (71%) bezkrāsainas eļļas. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.47 (s, 9H); 1.50 (s, 9H); 2.32 (dd, 1H, $J = 1.6, 5.2$ Hz); 2.47 (dd, 1H, $J = 1.6, 3.1$ Hz); 2.93 (dd, 1H, $J = 3.1, 5.2$ Hz).

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{NO}_4$ C 59.24, H 8.70, N 5.76. Atrasts C 59.07, H 8.79, N 5.57

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes nonilesteris 167e

Metode B. No 1.00g (4.97mmol) 1-*terc*-butoksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilestera **166a**, 0.72g (4.97mmol) *n*-nonanola, 1.99ml (4.97mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 1.18g (76%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.86 (t, 3H, J=6.7Hz); 1.16-1.49 (m, 21H); 1.55-1.73 (m, 2H); 2.38 (dd, 1H, J = 1.5, 5.5 Hz); 2.50 (dd, 1H, J = 1.5, 3.2 Hz); 3.00 (dd, 1H, J = 3.2, 5.5 Hz); 4.02-4.26 (m, 2H).

1-Dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes benzilesteris 167f

Metode B. No 1.00g (5.81mmol) 1-N,N-dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes metilestera, 0.63g (5.81mmol) benzilspirta, 2.32ml (5.81mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.81g (56%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 2.48 (dd, 1H, J = 1.2, 3.2 Hz); 2.55 (dd, 1H, J = 1.2, 6.3 Hz); 2.92 (s, 3H); 3.02-3.08 (neizšķirts dd, 1H); 3.05 (s, 3H); 5.14-5.28 (m, 2H); 7.34-7.39 (m, 2H).

1-(2-Metoksi-1-feniletil)-aziridīn-2-(S)-karbonskābes *terc*-butilesteris (S)-167g

Metode B. No 1.00g (4.25mmol) 1-(2-Metoksi-1-feniletil)-aziridīn-2-(S)-karbonskābes metilestera **(S)-166k**, 0.32g (4.25mmol) *terc*-butanola, 1.70ml (4.25mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.83g (70%) bezkrāsainu kristālu.

Metode C. No 1.00g (4.25mmol) 1-(2-Metoksi-1-feniletil)-aziridīn-2-(S)-karbonskābes metilestera **(S)-166k**, 0.48g (4.25mmol) kālija *terc*-butilāta. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.97g (82%) bezkrāsainu kristālu, R_f = 0.59; kt = 128-129°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.42 (dd, 1H, J = 1.0, 6.3 Hz); 1.50 (s, 9H); 2.01 (dd, 1H, J = 1.0, 3.4 Hz); 2.38 (dd, 1H, J = 3.4, 6.3 Hz); 2.69 (dd, 1H, J = 4.8, 7.7 Hz); 3.37 (s, 3H); 3.61 (dd, 1H, J = 4.8, 9.8 Hz); 3.70 (dd, 1H, J = 7.7, 9.8 Hz); 7.25-7.45 (m, 5H).

EA. Aprēķināts uz C₁₆H₂₃NO₃ C 69.29, H 8.36, N 5.05. Atrasts C 69.30, H 8.40, N 4.99

1-(2-Metoksi-1-feniletil)-aziridīn-2-(R)-karbonskābes *terc*-butilesteris (R)-167g

Metode B. No 1.00g (4.25mmol) 1-(2-Metoksi-1-feniletil)-aziridīn-2-(R)-karbonskābes metilestera **(R)-166k**, 0.32g (4.25mmol) *terc*-butanola, 1.70ml (4.25mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.34g (29%) bezkrāsainu putu.

Metode C. No 1.00g (4.25mmol) 1-(2-Metoksi-1-feniletil)-aziridīn-2-(R)-karbonskābes metilestera **(R)-166k**, 0.48g (4.25mmol) kālija *terc*-butilāta. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela ar PE – EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.87g (74%) bezkrāsainu putu, $R_f = 0.46$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.40 (s, 9H); 1.87 (dd, 1H, $J = 3.3, 6.4$ Hz); 1.98 (dd, 1H, $J = 1.0, 6.3$ Hz); 2.39 (dd, 1H, $J = 1.0, 3.3$ Hz); 2.75 (dd, 1H, $J = 4.5, 7.9$ Hz); 3.34 (s, 3H);); 3.54 (dd, 1H, $J = 4.8, 9.8$ Hz); 3.72 (dd, 1H, $J = 7.9, 9.8$ Hz); 7.23-7.42 (m, 5H).

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{NO}_3$ C 69.29, H 8.36, N 5.05. Atrasts C 69.11, H 8.51, N 5.03.

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes etilesteris 167l

Metode B: No 2.33g (11.56mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a**, 9.64g (13.87mmol) etanola, 5.60ml (13.87mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Iegūst 0.46g (19%) bezkrāsainas eļļas. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.22-1.35 (m, 3H); 1.46 (s, 9H); 2.38 (neizšķirts dd, 1H); 2.51 (neizšķirts dd, 1H); 2.98 (neizšķirts dd, 1H); 4.07-4.33 (m, 2H).

1-Dietilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 212a

Metode B: No 2.57g (7.84mmol) 1-dietilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes metilestera **211**, 0.64g (8.63mmol) *terc*-butanola, 4.10ml (8.63mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Iegūst 1.23g (65%) bezkrāsainas eļļas. $R_f = 0.40$ (PE-EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z : 243 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.12 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$); 1.19 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$); 1.49 (s, 9H); 2.34 (dd, 1H, $J = 1.5, 3.7\text{Hz}$); 2.52 (dd, 1h, $J = 1.5, 6.5\text{Hz}$); 2.84 (dd, 1H, $J = 3.7, 6.5\text{Hz}$), 3.21-3.71 (m, 4H).

Vispārēja metode esteru aminolīzei ar dimetilamīnu

Aziridīn-2-karbonskābes metilesteri (100mmol) šķīdina absolūtā metanolā (10ml). Iegūto šķīdumu atdzesē līdz 5°C un 20min laikā piesātina ar sausa

dimetilamīna pārākumu. Iegūto šķīdumu maisot (argona atmosfērā) atilda līdz IT un turpina maisīt 48h. Metanolu ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela (200ml uz 1 g maisījuma) ar hloroforms – metanols 9:1 vai petrolēteris – etilacetāts 1:1 eluentu.

Aziridīn-2-karbonskābes dimetilamīds 168a

No 10.1g (100.00mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a**, iegūst 10.0g (88%) šķidruma ar vt 85-87°C (15mbar). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.40 (pl.s, 1H); 1.67-1.83 (m, 2H); 2.55-2.68 (m, 1H); 2.95 (s, 3H,); 3.13 (s, 3H).

1-Benzilaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīds 168b

No 5.0g (26.15mmol) 1-benzilaziridīn-2-karbonskābes metilestera **166b** [99], iegūst 3.90g (73%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.69 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.2Hz); 2.23-2.35 (m, 2H); 2.94 (s, 3H,); 2.99 (s, 3H); 3.50 un 3.65 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 13.4Hz); 7.22-7.43 (m, 5H).

Aziridīn-2-karbonskābes metilestera reakcija ar hidrazīnu

Metode A [95]: 50mmol aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a** sajauc ar 60mmol bezūdens hidrazīna. Temperatūru uztur -10--15°C robežās. Maisa 10 – 15 min, kad reakcijas maisījums sāk sabiezēt, pievieno 100ml sausa dietilētera, atilda līdz IT un maisa 5h. Izkritušos kristālus nfiltrē, žāvē vakuumā, pārkristalizē no EtOH.

Metode B: 50mmol aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a** sajauc ar 60ml 1M hidrazīna THF šķīduma. Reakcijas maisījumu iztur argona atmosfērā maisot IT 12h. Šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu pārkristalizē no EtOH.

(S)-Aziridīn-2-karbonskābes hidrazīds (S)-171

No 5g (0.05mmol) estera **(S)-163a**, iegūst 2.75g (55%) (metode A) un 4.05g (81%) (metode B) baltas kristāliskas vielas. ¹H KMR (400 MHz, D₂O, m.d.) 1.81-1.95 (m, 2H); 2.54 (dd, 1H, J = 3.5, 5.5Hz).[α]_D(20) = -27.8° (c = 1.0, MeOH)

(S)-Aziridīn-2-karbonskābes hidrazīda (S)-171 reakcija ar acetonu

2.2-Dimetil-1.3.4-triazabicyklo[4.1.10]heptān-5-ons (S)-172a

(S)-Aziridīn-2-karbonskābes hidrazīdu **(S)-171** (2.00g, 19.78mmol) sajauc ar 10ml sausa acetona un maisot vāra zem atteces dzesinātāja argona atmosfērā 2h. Tad reakcijas maisījumu atdzesē un acetona pārākumu ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu pārkristalizē no acetona. Iegūst 2.40g (86%) baltas kristāliskas vielas, kt = 135 – 136°C. $[\alpha]_D(20) = -87.0^\circ$ (c = 2.1, MeOH); $[\alpha]_D(20) = -92.2^\circ$ (c = 1.2, EtOH); $[\alpha]_D(20) = -40.8^\circ$ (c = 0.9, CHCl₃). ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.29 (s, 3H); 1.40 (s, 3H); 2.13 (dd, 1H, J = 1.0, 5.9Hz); 2.25 (dd, 1H, J = 1.0, 3.0Hz); 2.65 (ddd, 1H, J = 2.7, 3.0, 5.9Hz); 3.94 (s, 1H); 6.82 (s, 1H). ¹³C KMR (100MHz, CDCl₃, ppm) δ 24.1, 25.0, 25.1, 32.7, 67.8, 169.5.

Aziridīn-2-karbonskābes izopropilidēnhidrazīds (S)-172b

Eksistē līdzsvarā attiecībās 1:4 ar biciklisko hidrazīdu **(S)-172a** MeOH šķīdumā. Kristāliskā veidā iegūst, kristalizējot līdzsvara maisījumu no benzola. Balta krsitāliska viela, kt = 117 – 118°C. $[\alpha]_D(20) = -6.7^\circ$ (c = 0.2, MeOH). ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.68 (pl.s, 1H); 1.87 (s, 3H); 1.90 (m, 1H); 2.06 (s, 3H); 2.09 (m, 1H); 2.83 (m, 1H); 8.51 (pl.s, 1H).

2-Toziloksiminomalonskābes dimetilesteris 175

Produktu **175** sintezē pēc literatūrā [100] aprakstītās metodes, iegūst 5.22g (73%) baltas kristāliskas vielas, ¹H KMR (400 MHz, d₆DMSO, m.d.) δ 2.47 (s, 3H); 3.84 (s, 3H); 3.94 (s, 3H); 7.33-7.44 (m, 2H); 7.83-7.94 (m, 2H).

Diaziridīn-3.3-dikarbonskābes dimetilesteris 176

Produktu **176** sintezē pēc literatūrā [96] aprakstītās metodes, izdala no reakcijas maisījuma sublimējot, iegūst kā stipri higroskopisku bezkrāsainu kristālisku vielu, iznākums 39% un izmanto nākamajās reakcijās bez attīrīšanas.

Diaziridīn-3.3-dikarbonskābes dihidrazīda 177 iegūšana un reakcija ar acetonu.

Bicikliskie aduktī 178a, 178b.

Svaigi iegūtu un sublimētu diaziridīn-3.3-dikarbonskābes dimetilesteri **176** (170mg, 1.06mmol) šķīdina 10ml sausa THF un pievieno 2.20ml 1M hidrazīna THF šķīduma. Iegūto maisījumu iztur maisot argona atmosfērā IT 12h. Izkritušās baltās

dihidrazīda **177** nogulsnes filtrē argona atmosfērā, izšķīdina sausā acetonā (10ml) un vāra zem atces 1.5h. Tad reakcijas maisījumu atdzesē līdz IT, izkritušās nogulsnes nofiltrē, žāvē vakuumā un pārkristalizē no acetona. Iegūst 50mg (20%) adukta **178b**. ŠH-MS m/z: 263 [M+Na]⁺

Adukts **178a** (šķīdumā) ¹H KMR (600 MHz, d₆DMSO, HMDSO, m.d.) δ 1.12 (s, 3H); 1.32 (s, 3H); 1.80 (s, 3H); 1.83 (s, 3H); 3.76 (s, 1H); 4.85 (s, 1H); 8.90 (s, 1H); 10.62 (s, 1H). ¹³C KMR (150MHz, d₆DMSO, m.d.) δ 17.7, 21.8, 24.9, 25.3, 52.5, 71.3, 159.1, 161.0, 167.9.

Adukts **178b** (šķīdumā) ¹H KMR (600 MHz, d₆DMSO, HMDSO, m.d.) δ 1.16 (s, 3H); 1.17 (s, 3H); 1.87 (s, 3H); 1.94 (s, 3H); 4.10 (s, 1H); 5.16 (s, 1H); 9.42 (s, 1H); 11.32 (s, 1H). ¹³C KMR (150MHz, d₆DMSO, m.d.) δ 18.0, 21.5, 24.9, 25.3, 57.7, 71.8, 151.1, 165.2, 167.7.

Diaziridīn-3.3-dikarbonskābes diamīds 181

2-Toziloksiminomalonskābes dimetilesteri **175** (4.07g, 12.91mmol) šķīdina sausā acetonitrilā (20ml). Iegūto šķīdumu atdzesē līdz -10°C (NaCl-ledus) un 1min laikā pievieno 5ml NH₃-MeCN (0.09g/ml) šķīduma. Reakcijas maisījumu iztur maisot -10°C temperatūrā argona atmosfērā 1h. Tad maisījumu atsilda līdz IT, izkritušās nogulsnes nofiltrē un filtrātu ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu šķīdina sausā dietilēterī (2ml), šķīdumu nofiltrē un filtrātu ietvaicē. Iegūst 2.27g dzeltenas eļļas, kas kristalizējas 1h laikā IT – diestera **176** un monoamīda **180** maisījumu. 1.29g šī maisījuma šķīdina abs. EtOH (30ml) un šķīdumu atdzesē līdz -5°C (NaCl-ledus). Atdzesētajam šķīdumam barbotē cauri NH₃ pārākumu 30min. Izkritušās nogulsnes nofiltrē un žāvē vakuumā. Iegūst 0.63g (60%) balta pulvera. ŠH-MS m/z: 131 [M+H]⁺. ¹H KMR (400 MHz, d₆DMSO, HMDSO, m.d.) δ 3.50 (s, 2H); 7.69 (pl.s, 4H). ¹³C KMR (150MHz, d₆DMSO, m.d.) δ 55.6, 169.6.

EA. Aprēķināts uz C₃H₆N₃O₂ C 27.70, H 4.65, N 43.06. Atrasts C 27.95, H 4.67, N 42.73

Diaziridīn-3.3-dikarbonskābes diamīda 181 reakcija ar dimetilformamīda dimetilacetālu

Tricikliskais adukts 182

Diaziridīn-3.3-dikarbonskābes diamīdu **181** (0.11g, 0.85mmol) suspendē sausā acetonitrilā (5ml) un pievieno 0.22ml (1.70mmol) DMF-DMA. Iegūto maisījumu

iztur maisot IT argona atmosfērā 168h. Izkritušās nogulsnes nofiltrē un žāvē. Iegūst 0.14g (70%) balta pulvera. ŠH-MS m/z: 241 [M+H]⁺. ¹H KMR (400 MHz, d₆DMSO, HMDSO, m.d.) δ 2.33 (s, 2H); 4.98 (s, 2H); 8.82 (pl.s, 2H). ¹³C KMR (150MHz, d₆DMSO, m.d.) δ 37.5, 62.5, 90.2, 165.1.

EA. Aprēķināts uz C₉H₁₆N₆O₂ C 44.99, H 6.71, N 34.98. Atrasts C 44.97, H 6.75, N 35.18

Vispārējā metode aziridīn-2-karbonskābes esteru, amīdu un ketonu N-acilēšanai ar Boc-anhidrīdu

1 Ekvivalentu aziridīn-2-karbonskābes atvasinājuma šķīdina metilēnhlorīdā (2ml metilēnhlorīda uz 1mmol substrāta), reakcijas maisījumu atdzesē līdz 0°C. Tad maisot piepilina 1-1.1 ekv. Boc-anhidrīda šķīduma metilēnhlorīdā (1ml metilēnhlorīda uz 1mmol Boc anhidrīda). Reakcijas maisījumu atsilda līdz IT un maisa 3-5h. Tad šķīdumu ietvaicē un iegūto eļļu hromatografē uz silikagela (200 cm³ silikagela uz 1g maisījuma) ar PE – EtOAc 1:1 vai 4:1 eluentu.

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilesteris 166a

No 1.04g (10.29mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a**, 2.47g (11.32mmol) Boc-anhidrīda. Iegūst 1.76g (85%) bezkrāsainas eļļas ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.46 (s, 9H); 2.42 (dd, 1H, J = 1.3, 5.4 Hz); 2.53 (dd, 1H, J = 1.3, 3.2 Hz); 3.05 (dd, 1H, J = 3.2, 5.4 Hz); 3.79 (s, 3H).

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes etilesteris 167l

No 0.51g (4.46mmol) aziridīn-2-karbonskābes etilestera **163b**, 0.97g (4.46mmol) Boc-anhidrīda. Iegūst 0.95g (99%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 1.46 (s, 9H); 2.40 (dd, 1H, J = 1.3, 5.4 Hz); 2.52 (dd, 1H, J = 1.3, 3.2 Hz); 3.02 (dd, 1H, J = 3.2, 5.4 Hz); 4.21-4.37 (m, 2H). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 14.0, 14.1, 27.7, 27.8, 30.8, 31.1, 34.8, 35.6, 61.6, 62.6, 81.9, 82.5, 159.5, 160.9, 167.1, 168.3.

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes izopropilesteris 167m

No 0.73g (5.65mmol) aziridīn-2-karbonskābes izopropilestera, 1.36g (6.22mmol) Boc-anhidrīda. Iegūst 1.24g (96%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.20-1.30 (m, 6H); 1.47 (s, 9H); 2.38 (dd, 1H, J = 1.5, 5.5

Hz); 2.51 (dd, 1H, J = 1.5, 3.4 Hz); 2.99 (dd, 1H, J = 3.4, 5.5 Hz); 5.08 (heptets, 1H, 6.4 Hz). [98]

**(2S)-1-*tert*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes izopropilesteris (S)-167m
no izopropilestera (S)-165e**

(2S)-1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes izopropilesteri (S)-165e (0.76g, 2.05mmol) šķīdina 20ml CH₂Cl₂ un 5ml MeOH maisījumā, pievieno 0.47g (4.09mmol) trifluoretiķskābes, iztur maisot IT argona atmosfērā 1h, tad pievieno 0.62g (6.14mmol) trietilamīna, iztur IT maisot 30min, šķīdinātājus ietvaicē pie pazemināta spiediena, atlikumu šķīdina 20ml CH₂Cl₂ un pievieno 0.89g (4.09mmol) Boc anhidrīda. Iegūto šķīdumu iztur maisot IT argona atmosfērā 12h, tad šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena, atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE-EtOAc 5:1 eluentu. Iegūst 0.38g (81%) bezkrāsainas eļļas. R_f = 0.50 (PE-EtOAc 5:1). ŠH-MS m/z: 230 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.20-1.30 (m, 6H); 1.47 (s, 9H); 2.38 (dd, 1H, J = 1.5, 5.5 Hz); 2.51 (dd, 1H, J = 1.5, 3.4 Hz); 2.99 (dd, 1H, J = 3.4, 5.5 Hz); 5.08 (heptets, 1H, 6.4 Hz).

$$[\alpha]_D(20) = -22.4^\circ (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

1-*tert*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilesteris 167d

No 0.41g (2.86mmol) aziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilestera, 0.62g (2.86mmol) Boc-anhidrīda. Iegūst 0.63g (90%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.46 (s, 9H); 1.50 (s, 9H); 2.31 (dd, 1H, J = 1.6, 5.2 Hz); 2.47 (dd, 1H, J = 1.6, 3.1 Hz); 2.92 (dd, 1H, J = 3.1, 5.2 Hz).

1-*tert*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 167n

No 0.28g (1.22mmol) aziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera 164e, 0.29g (1.34mmol) Boc-anhidrīda. Iegūst 0.31g (79%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.77 (t, 3H, J = 6.9 Hz); 0.90 (d, 3H, J=6.8 Hz); 0.96-1.22 (m, 4H); 1.27-1.56 (m, 2H); 1.46 (s, 9H); 1.61-1.78 (m, 2H); 1.79-2.12 (m, 1H); 2.37 (dd, 1H, J = 1.5, 5.3 Hz); 2.49 (dd, 0.5H, J=1.5, 3.1Hz); 2.50 (dd, 0.5H, J=1.5, 3.1Hz); 3.00 (dd, 1H, J = 3.1, 5.3 Hz); 4.76 (tdd, 1H, J=2.0, 4.4, 10.9Hz). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.), (abi diastereomēri) δ 16.2, 16.3, 20.5, 20.5, 21.75, 21.8, 23.3, 26.0, 27.6, 27.7, 30.9, 31.0, 31.2, 31.2, 33.9, 34.8, 34.9, 40.5, 40.7, 46.7, 46.7, 75.6, 75.6, 81.6, 81.6, 159.3, 159.4, 167.9, 167.9.

AIMS. Atrasts m/z 348.2378 $[M+Na]^+$. $C_{18}H_{31}NO_4$. $M+Na = 348.2151$

1-*tert*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīds 169a

No 11.40g (100.00mmol) aziridīn-2-karbonskābes dimetilamīda **168a**, 21.80g (100.00mmol) Boc-anhidrīda. Iegūst 15.20g (71%) bezkrāsainas eļļas. 1H KMR (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, m.d.) δ 1.25 (s, 9H); 2.15 (dd, 1H, $J = 1.2, 5.3$ Hz); 2.42 (dd, 1H, $J = 1.2, 3.1$ Hz); 2.79 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H, $J = 3.1, 5.3$ Hz); 3.79 (s, 3H); 3.08 (s, 3H).

1-*tert*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 169d

Aziridīn-2-karbonskābes amīdu **3** (0.14g, 1.63mmol) suspendē CH_2Cl_2 un maisot pievieno 1.05g (4.80mmol) Boc anhidrīda. Reakcijas maisījumu iztur 2h IT argona atmosfērā. Tad nogulsnes nofiltrē, žāvē un pārkristalizē no EtOAc. Iegūst 0.27g (88%) baltas kristāliskas vielas, $kt = 53^\circ C$. $R_f = 0.35$ (PE-EtOAc 1:1). 1H KMR (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 2.31 (neizšķirts dd, 1H, $J = 3.2$ Hz); 2.51 (neizšķirts dd, $J = 6.8$ Hz); 2.96 (dd, 1H, $J = 3.2, 6.8$ Hz); 5.47 (pl.s, 1H); 6.17 (pl.s, 1H).

(1-*tert*-Butiloksikarbonil)aziridīn-2-il-fenil metanons 197a

No 0.51g (3.45mmol) ketona **198a**, 0.90g (4.13mmol) Boc-anhidrīda, 30ml CH_2Cl_2 . Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 170 silikagela ar PE – EtOAc 2:1 eluentu. Iegūst 0.67g (78%) bezkrāsainas eļļas. $R_f = 0.70$ (PE-EtOAc 2:1). 1H KMR (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 2.54 (dd, 1H, $J = 1.5, 5.3$ Hz); 2.70 (dd, 1H, $J = 1.5, 3.3$ Hz); 3.94 (dd, 1H, $J = 3.3, 5.3$ Hz); 7.46-7.71 (m, 3H); 8.05-8.16 (m, 2H).

Vispārējā metode A aziridīn-2-karbonskābes esteru un amīdu N-alkilēšanai ar alkilhlorīdiem

Aziridīn-2-karbonskābes esterī vai dimetilamīdu (50mmol) šķīdina acetonā (20ml) un pievieno 50mmol trietilamīna. Pēc tam piepilina 50 mmol alkilhlorīda šķīdumu acetonā (10ml). Iegūto maisījumu iztur maisot argona atmosfērā IT 12h. Tad maisījumu izlej uz 20ml ledus/ ūdens un ekstrahē ar dietilēteri (3x20ml). Ētera ekstraktus apvieno, skalo ar ūdeni (2x20ml), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (20ml) un žāvē virs Na_2SO_4 , tad nofiltrē un šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena.

Iegūto produktu atīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela (200ml silikagela uz 1g maisījuma) ar eluentu petrolēteris – etilacetāts 3:1.

Vispārējā metode B aziridīn-2-karbonskābes esteru un amīdu N-alkilēšanai ar alkilhlorīdiem

Aziridīn-2-karbonskābes esteri vai amīdu (1ekv.) sajauc ar DMF (15ml uz 1g), K₂CO₃ (2ekv.) un alkilhlorīdu (1ekv.) Reakcijas maisījumu iztur maisot argona atmosfērā IT 96h. Tad reakcijas maisījumu izlej ūdenī (15ml/mmol) un ekstrahē ar etilacetātu (2 x 15ml/mmol). Apvienotos etilacetāta ekstraktus skalo ar ūdeni (2x15ml/mmol) un piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (15ml/mmol), tad žāvē virs Na₂SO₄ un ietvaicē. Atlikumu kristalizē no etilacetāta vai atīra ar kolonnu hromatogrāfiju.

1-Benzilaziridīn-2-karbonskābes metilesteris 166b

Metode B: No 10.0g (98.8mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a**, 50.0g (361.6mmol) K₂CO₃ un 12.52g (98.8mmol) benzilhlorīda. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 2000ml silikagela ar PE-EtOAc 4:1, tad 1:1 eluentu. Iegūst 17.6g (93%) bezkrāsainas eļļas. R_f = 0.25 (PE-EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 192 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.76 (dd, 1H, J = 1.2, 6.5Hz); 2.21 (dd, 1H, J = 3.1, 6.5Hz); 2.27 (dd, 1H, J = 1.2, 3.1Hz); 3.53 un 3.56 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 13.3Hz); 3.72(s, 3H); 7.24-7.37 (m, 5H). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 34.9, 37.7, 52.6, 64.3, 127.7, 128.4, 128.8, 138.0, 171.5.

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes metilesteris 166c

Metode A: No 2.90ml (32mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a**, 4.50ml (32mmol) trietilamīna un 9.00g (32mmol) trifenilmetilhlorīda. Iegūst 10.00g (91%) bezkrāsainu kristālu, kt = 133°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.41 (dd, 1H, J = 1.9, 6.0Hz); 1.89 (dd, 1H, J = 2.6, 6.0Hz); 2.26 (dd, 1H, J = 1.9, 2.6Hz); 7.16-7.33 (m, 9H); 7.46-7.54 (m, 6H).

EA. Aprēķināts uz C₂₃H₂₁NO₂ C 80.87, H 6.79, N 7.86. Atrasts C 80.44, H 6.79, N 7.71

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 168d

Metode B: No 5.00g (58.08mmol) aziridīn-2-karbonskābes amīda **3**, 16.04g (116.16mmol) K₂CO₃, 16.20g (58.08mmol) trifenilemetilhlorīda. Produkts izkrīt no EtOAc ekstrakta, to nofiltrē un kristalizē no EtOAc. Iegūst 8.95g (47%) baltas kristāliskas vielas, kt = 88°C. Rf = 0.45 (PE-EtOAc 1:2). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.51 (neizšķirts dd, 1H, J = 7.0Hz); 1.98 (neizšķirts dd, 1H, J = 7.0Hz); 2.07 (neizšķirts dd, 1H); 5.43 (pl.s., 1H); 6.68 (pl. s., 1H); 7.18-7.50 (m, 15H).

EA. Aprēķināts uz C₂₂H₂₀N₂O C 80.46, H 6.14, N 8.53. Atrasts C 79.12, H 6.16, N 8.33

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīds 168c

Metode A: No 5.70g (50mmol) aziridīn-2-karbonskābes dimetilamīda **168a**, 7.00ml trietilamīna un 13.90g (50mmol) trifenilmetilhlorīda. Iegūst 16.20g (91%) bezkrāsainu kristālu, kt = 141°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.35 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.0Hz); 1.94 (dd, 1H, J = 2.9, 6.0Hz); 2.36 (neizšķirts dd, 1H); 2.80 (s, 3H); 2.99 (s, 3H); 7.15-7.34 (m, 9H); 7.50-7.59 (m, 6H).

EA. Aprēķināts uz C₂₄H₂₄N₂O C 80.87, H 6.79, N 7.86. Atrasts C 80.44, H 6.79, N 7.71

Vispārējā metode N-acilēšanai ar hlorformiātiem

1 Ekvivalentu aziridīn-2-karbonskābes atvasinājuma šķīdina acetonā (2ml acetona uz 1mmol substrāta) un pievieno 2.5 ekvivalentus diizopropiletilamīna. Reakcijas maisījumu atdzesē līdz 0°C un tad pievieno 1 ekv. alkilhlorformiāta. Iegūto maisījumu maisa pie IT 3-5h. Nogulsnes nofiltrē, filtrātu ietvaicē un atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (200 cm³ silikagela uz 1g maisījuma) ar PE – EtOAc 4:1 eluentu.

1-(-)Mentiloksikarbonil-aziridīn-2-karbonskābes metilesteris 167o

No 5.06g (50.05mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a**, 12.04g (55.05mmol) (+)mentilhlorformiāta, 16.17g (125.12mmol) diizopropiletilamīna. Iegūst 5.38g (76%) baltas kristāliskas vielas, kt = 35°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.75-0.85 (m, 3H); 0.86-0.94 (m, 6H); 0.94-1.25 (m, 4H); 1.27-1.56 (m, 2H); 1.58-1.75 (m, 2H); 1.79-2.12 (m, 1H); 2.41-2.49 (m, 1H); 2.52-2.59 (m, 1H); 3.07 (dd, 1H, J = 3.2, 5.5 Hz); 3.78 (s, 3H); 4.59 (heptets, 1H, J = 5.2Hz). ¹³C KMR

(400MHz, CDCl₃, m.d.), (diastereomēru pāris) δ 16.1, 16.2, 20.7, 20.8, 21.9, 22.00, 23.2, 23.3, 25.9, 26.1, 31.2, 31.3, 31.4, 34.1, 34.6, 34.8, 40.6, 40.7, 46.9, 47.1, 52.6, 52.6, 77.1, 77.3, 160.5, 160.6, 168.6, 168.8.

EA. Aprēķināts uz C₁₅H₂₅NO₄ C 63.58, H 8.89, N 4.94. Atrasts C 63.53, H 9.01, N 4.82

1-(-)Mentiloksikarbonil-aziridīn-2-karbonskābes etilesteris 167p

No 0.44g (3.82mmol) aziridīn-2-karbonskābes etilestera **163b**, 0.92g (4.20mmol) (+)mentilhlorformiāta, 1.24g (9.55mmol) diizopropiletilamīna. Iegūst 1.13g (99%) baltas kristāliskas vielas, kt = 62°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.), (diastereomēru pāris) δ 0.77 (d, 1.5H, J = 6.9Hz); 0.79 (d, 1.5H, J = 6.9Hz); 0.86-0.94 (m, 6H); 0.94-1.20 (m, 3H); 1.31 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 1.36-1.56 (m, 2H); 1.59-1.75 (m, 2H); 1.79-2.16 (m, 2H); 2.42 (dd, 0.5H, J = 1.4, 2.6Hz); 2.45 (dd, 0.5H, J = 1.4, 2.6Hz); 2.52-2.59 (m, 1H); 3.06 (dd, 1H, J = 3.2, 5.4 Hz); 4.14-4.33 (m, 2H); 4.59 (heptets, 1H, J = 5.2Hz). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.), (diastereomēru pāris) δ 14.0, 14.1, 16.1, 16.2, 20.7, 20.7 21.9, 21.9, 23.2, 23.3, 25.9, 26.0, 31.1, 31.3, 34.1, 34.8, 34.9, 40.6, 40.7, 46.9, 47.1, 61.7, 77.1, 77.2, 160.5, 160.6, 168.1, 168.3.

EA. Aprēķināts uz C₁₆H₂₇NO₄ C 64.62, H 9.15, N 4.71. Atrasts C 64.47, H 9.36, N 4.63

1-(-)Mentiloksikarbonil-aziridīn-2-karbonskābes izopropilesteris 167r

No 1.56g (12.08mmol) aziridīn-2-karbonskābes izopropilestera **163c**, 2.91g (13.29mmol) (+)mentilhlorformiāta, 3.90g (30.20mmol) diizopropiletilamīna. Iegūst 2.97g (79%) baltas kristāliskas vielas, kt = 67°C. ¹H KMR (diastereomēru maisījums) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.77 un 0.79 (d un d, 3H, J = 6.9 un 6.9 Hz); 0.84-0.94 (m, 6H); 0.95-1.16 (m, 3H); 1.23-1.34 (m, 6H); 1.34-1.55 (m, 2H); 1.60-1.175 (m, 2H); 1.82-2.14 (m, 2H); 2.40 (dd, 0.5H, J = 1.4, 3.0Hz); 2.43 (dd, 0.5H, J = 1.4, 3.0Hz); 2.50-2.57 (m, 1H); 2.98-3.06 (m, 1H); 4.59 (heptets, 1H, J = 5.2 Hz); 5.09 (heptets, 1H, J = 6.3Hz.). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.), (diastereomēru maisījums) δ 14.0, 14.1, 16.1, 16.1, 16.2, 16.2, 20.7, 20.7, 21.6, 21.7, 21.7, 21.9, 21.9, 23.2, 23.2, 23.3, 23.3, 25.8, 25.89, 26.0, 26.0, 31.1, 31.1, 31.3, 31.3, 34.1, 34.1, 34.1, 34.1, 34.7, 34.8, 34.9, 35.0, 40.6, 40.6, 40.7, 40.74, 46.9, 46.9, 47.0, 47.1, 61.7, 69.45, 69.5, 77.0, 77.1, 77.1, 160.5, 160.6, 160.7, 167.7, 167.8, 168.1, 168.3.

EA. Aprēķināts uz $C_{18}H_{31}NO_4$ C 65.57, H 9.39, N 4.50. Atrasts C 65.44, H 9.29, N 4.51

1-(-)Mentiloksikarbonil-aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 167s

No 0.60g (4.19mmol) aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera **164f**, 1.01g (4.61mmol) (+)-mentilhlorformiāta, 1.35g (12.48mmol) diizopropiletilamīna. Iegūst 1.07g (78%) baltas kristāliskas vielas, $kt = 70^{\circ}C$. 1H KMR (diastereomēru maisījums) (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, m.d.) δ 0.77 un 0.79 (d un d, 3H, $J = 6.8$ un $6.8Hz$); 0.84-0.95 (m, 6H); 0.94-1.19 (m, 3H); 1.28-1.45 (m, 2H); 1.49 (s, 9H); 1.60-1.75 (m, 2H); 1.84-2.14 (m, 2H); 2.34 (dd, 0.5H, $J = 1.5, 5.3Hz$); 2.37 (dd, 0.5H, $J = 1.5, 5.3Hz$); 2.48 (dd, 0.5H, $J = 1.5, 3.1Hz$); 2.50 (dd, 0.5H, $J = 1.5, 3.1Hz$); 2.96 (dd, 0.5H, $J = 3.1, 5.3Hz$); 2.97 (dd, 0.5H, $J = 1.5, 5.3Hz$); 4.50-4.70 (m, 1H). ^{13}C KMR (400MHz, $CDCl_3$, m.d.), (abi diastereomēri) δ 16.1, 16.2, 20.74, 20.7, 21.8, 22.0, 22.0, 23.2, 23.3, 25.8, 26.1, 28.0, 28.0, 30.9, 31.1, 31.3, 34.2, 34.2, 35.6, 35.7, 40.7, 40.9, 46.9, 47.2, 76.9, 77.1, 82.5, 82.6, 160.7, 160.8, 167.2, 167.3.

EA. Aprēķināts uz $C_{17}H_{29}NO_4$ C 66.43, H 9.60, N 4.30. Atrasts C 66.29, H 9.79, N 4.25

1-Etiloksikarbonil-aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 167t

No 0.52g (3.60mmol) aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera **164f**, 0.43g (3.96mmol) etilhlorformiāta, 1.16g (8.99mmol) diizopropiletilamīna. Iegūst 0.70 (90%) bezkrāsainas eļļas. 1H KMR (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, m.d.) δ 1.28 (t, 3H, $J = 7.2$ Hz); 1.49 (s, 9H); 2.38 (dd, 1H, $J = 1.4, 5.2$ Hz); 2.52 (dd, 1H, $J = 1.4, 3.1$ Hz); 2.98 (dd, 1H, $J = 3.1, 5.2$ Hz); 4.17 un 4.18 (kv. un kv., 2H, $J = 7.2$ un 7.2 Hz). ^{13}C KMR (400MHz, $CDCl_3$, m.d.) δ 14.2, 27.8, 30.9, 35.7, 62.6, 82.6, 160.9, 167.2.

1-Etiloksikarbonil-aziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 167u

No 1.00g (4.44mmol) aziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera **164e**, 0.35g (4.88mmol) etilhlorformiāta, 1.43g (11.10mmol) diizopropiletilamīna. Iegūst 1.10g (83%) bezkrāsainas eļļas. 1H KMR (diastereomēru maisījums) (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, m.d.) δ 0.76 un 0.78 (d un d, 3H, $J = 6.8$ un $6.8Hz$); 0.90 (d, 3H, $J = 6.8Hz$); 0.92 (d, 3H, $J = 6.8Hz$); 0.94-1.20 (m, 3H); 1.27 un 1.28 (t un t, 3H, $J = 7.2$ un 7.2 Hz); 1.35-1.55 (m, 2H); 1.61-1.77 (m, 2H); 1.78-2.09 (m, 2H); 2.41-2.46 (m, 1H); 2.56 (dd, 1H, $J = 1.4, 3.2$ Hz); 3.06 (dd, 1H, $J = 3.2, 5.3$ Hz); 4.04-4.31 (m, 2H); 4.68-

4.86 (m, 1H). ^{13}C KMR (abi diastereomēri) (400MHz, CDCl_3 , m.d.) δ 14.1, 14.2, 16.2, 16.2, 20.6, 20.6, 21.9, 21.9, 23.3, 26.1, 31.0, 31.0, 31.3, 31.3, 34.0, 34.9, 35.1, 40.6, 40.7, 46.8, 46.8, 62.7, 62.8, 76.0, 76.0, 160.8, 160.8, 167.8, 167.9.

AIMS. Atrasts m/z 320.2053 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. $\text{M}+\text{Na} = 320.1838$

Vispārējā metode N-acilēšanai ar dialkylkarbamoilhlorīdiem

Aziridīn-2-karbonskābes atvasinājumu (10mmol) šķīdina 20ml acetona vai metilēnhlorīda, atdzesē līdz -10°C , pievieno 25mmol diizopropiletilamīna un 0 vai 1mmol DMAP, tad maisot lēni piepilina 10 mmol dialkylkarbamoilhlorīda. Iztur 15 min maisot -10°C temperatūrā argona atmosfērā, tad atsilda līdz IT un iztur maisot 24h. Tad maisījumam pievieno 15ml H_2O un ekstrahē ar EtOAc (3x10ml). Apvienotos ekstraktus skalo ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvē virs Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela (150ml) ar PE-EtOAc 4:1 eluentu.

1-Dietilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes metilesteris 211

No 1.02g (17.95mmol) aziridīn-2-karbonskābes metilestera **163a**, 5.80g (44.88mmol) diizopropiletilamīna, 2.43g (17.95mmol) dietilkarbamoilhlorīda un 20 ml acetona. Iegūst 1.77g (49%) bezkrāsainas eļļas. $R_f = 0.20$ (PE-EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z : 201 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.12 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$); 1.19 (t, 3H, $J = 7.2\text{Hz}$); 2.41 (dd, 1H, $J = 1.5, 3.6\text{Hz}$); 2.55 (dd, 1h, $J = 1.5, 6.5\text{Hz}$); 3.03 (dd, 1H, $J = 3.6, 6.5\text{Hz}$); 3.33 (kv, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$); 3.53 (kv, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$); 3.78 (s, 3H).

(2S)-1-Dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)mentilesteris (S)-212b

No 1.55g (6.88mmol) (2S)-aziridīn-2-karbonskābes (-)mentilestera **(S)-164e**, 2.22g (17.20mmol) diizopropiletilamīna, 0.08g (0.69mmol) DMAP, 0.81g (7.57mmol) dimetilkarbamoilhlorīda un 20 ml CH_2Cl_2 . Iztur maisot IT 42h, tad reakcijas maisījumam pievieno 2g silikagela un ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela 150ml ar PE-EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 0.93g (46%) bezkrāsainas eļļas, $R_f = 0.30$ (PE-EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z : 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.75 (d, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$); 0.90 (d, 6H, $J = 6.7\text{Hz}$); 0.81-2.04 (m, 9H); 2.42 (dd, 1H, $J = 1.3, 3.5\text{Hz}$); 2.57 (dd, 1H, $J = 1.3, 6.4\text{Hz}$); 2.88-2.96 (m, 1H); 2.94 (s, 3H); 3.08 (s, 3H); 4.69-4.86 (m, 1H).

^{13}C KMR (400MHz, CDCl_3 , m.d.) δ 16.4, 21.0, 22.2, 23.5, 26.5, 31.6, 31.6, 34.3, 36.5, 36.6, 36.7, 40.9, 47.1, 75.8, 162.9, 168.8.

AEŠH: Izomēra aiztures laiks 9.6min.

Hirālā AEŠH: Izomēra aiztures laiks 9.0min

(2R)-1-Dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)mentilesteris (R)-212b

No 0.70g (3.11mmol) (2S)-aziridīn-2-karbonskābes (-)mentilestera (R)-164e, 1.00g (7.77mmol) diizopropiletilamīna, 0.04g (0.34mmol) DMAP, 0.37g (3.42mmol) dimetilkarbamoilhlorīda un 20 ml CH_2Cl_2 . Iztur maisot IT 72h, tad reakcijas maisījumam pievieno 2g silikagela un ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela 150ml ar PE-EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 0.69g (74%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, $t_m = 118^\circ\text{C}$. $R_f = 0.25$ (PE-EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z : 297 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.75 (d, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$); 0.82-0.94 (m, 1H); 0.89 (d, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$); 0.91 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$); 0.96-1.12 (m, 2H); 1.38-1.57 (m, 2H); 1.64-1.73 (m, 2H); 1.87 (dupletu heptets, 1H, $J = 2.8, 7.0\text{Hz}$); 1.95-2.03 (m, 1H); 2.42 (dd, 1H, $J = 1.3, 3.4\text{Hz}$); 2.56 (dd, 1H, $J = 1.6, 6.5\text{Hz}$); 2.92 (dd, 1H, $J = 3.6, 6.1\text{Hz}$); 2.95 (s, 3H); 3.10 (s, 3H); 4.76 (dt, 1H, $J = 4.5, 10.9\text{Hz}$).

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{N}_2\text{O}_3$ C 64.83, H 9.52, N 9.45. Atrasts C 64.93, H 9.78, N 9.46.

AEŠH: Izomēra aiztures laiks 9.3.

Hirālā: AEŠH Izomēra aiztures laiks 6.1min

(2S)-1-Diizopropilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)mentilesteris (S)-212c

No 0.55g (2.44mmol) (2S)-aziridīn-2-karbonskābes (-)mentilestera (S)-164e, 0.79g (6.10mmol) diizopropiletilamīna, 0.03g (0.24mmol) DMAP, 0.44g (2.69mmol) diizopropilkarbamoilhlorīda un 20 ml CH_2Cl_2 . Iztur maisot IT 72h, tad reakcijas maisījumam pievieno 2g silikagela un ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela 150ml ar PE-EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 0.77g (90%) bezkrāsainas eļļas. $R_f = 0.50$ (PE-EtOAc 3:1), ŠH-MS m/z : 353 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.68 (d, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$); 0.82 (d, 3H, $J = 7.0\text{Hz}$); 0.83 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$); 0.74-0.86 (m, 1H); 0.88-1.05 (m, 2H); 1.10 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$); 1.13 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$); 1.22 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$); 1.25 (d, 3H, $J = 6.7\text{Hz}$); 1.31-1.48 (m, 2H); 1.57-1.65 (m, 2H); 1.80 (dupletu heptets, 1H, $J = 2.7, 7.0\text{Hz}$);

1.86-1.93 (m, 1H); 2.20 (dd, 1H, J = 1.6, 3.6Hz); 2.54 (dd, 1H, J = 1.6, 6.7Hz); 2.73 (dd, 1H, J = 3.6, 6.7Hz); 3.42 (heptets, 1H, J = 6.7Hz); 4.52 (heptets, 1H, J = 6.7Hz); 4.70 (dt, 1H, J = 4.5, 11.0Hz). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 16.3, 20.4, 20.5, 20.9, 21.0, 22.1, 23.4, 26.2, 30.9, 31.5, 34.3, 36.5, 40.8, 45.6, 47.0, 47.9, 75.5, 161.2, 169.0.

Vispārēja metode aziridīn-2-karbonskābes amīdu *Davidson* aktivēšanai

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 100ml apaļkolbā ar pilināmo piltuvi un termometru ievieto 100mmol aziridīn-2-karbonskābes amīda, 10mmol DMAP un 50ml CH₂Cl₂. Iegūto šķīdumu vai suspensiju atdzesē līdz +5°C un pievieno 300mmol (amīda 3 gadījumā) vai 200mmol (pārējos gadījumos) Boc-anhidrīda šķīduma 30ml CH₂Cl₂ pilinot 7-10min laikā. Pilināšanas laikā maisījumu dzesē, uzturot temperatūru ne zem +10°C. Iegūto šķīdumu maisot atsilda līdz IT. Reakcijas gaitu kontrolē ar plānslāņa hromatogrāfiju (eluents EtOAc-PE 1:3). Pēc 3h, izzūdot izejvielai, reakcijas maisījumu ietvaicē vakuumā, atlikumu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela (200ml silikagela uz 1g maisījuma, eluents EtOAc – PE 1:3 līdz 1:5).

N,N-Di-(*tert*-butiloksikarbonil)-1-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds **187a**

No 1.00g (11.62mmol) aziridīn-2-karbonskābes amīda **3**, 0.14g (1.16mmol) DMAP un 7.6g (34.85mmol) Boc-anhidrīda. Pārkrīstalizē no PE-EtOAc 5:1. Iegūst 2.39g (54%) baltas kristāliskas vielas, kt = 67°C. Rf = 0.66 (PE-EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 1.54 (s, 18H); 2.48 (dd, 1H, J = 1.6, 5.5Hz); 2.59 (dd, 1H, J = 1.6, 3.2Hz); 4.01 (dd, 1H, J = 3.2, 5.5Hz). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 27.5, 27.8, 32.4, 36.0, 82.0, 85.4, 149.0, 159.8, 168.5

EA. Aprēķināts uz C₁₈H₃₀N₂O₇ C 55.95, H 7.82, N 7.25. Atrasts C 56.06, H 7.94, N 7.14

No 1.00g (5.37mmol) 1-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīda **169d**, 0.07g (0.54mmol) DMAP un 2.34g (10.72mmol) Boc anhidrīda. Pārkrīstalizē no PE-EtOAc 5:1. Iegūst 1.24g (60%) baltas kristāliskas vielas, kt = 67°C. Rf = 0.66 (PE-EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 1.54 (s,

18H); 2.48 (dd, 1H, J = 1.6, 5.5Hz); 2.59 (dd, 1H, J = 1.6, 3.2Hz); 4.01 (dd, 1H, J = 3.2, 5.5Hz).

N,N-Di-(*tert*-butiloksikarbonil)-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 187b

No 1.00g (3.04mmol) N-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīda **168d**, 0.04g (0.30mmol) DMAP un 1.32g (6.08mmol) Boc anhidrīda. Pārkristalizē no PE-EtOAc 5:1. Iegūst 1.43g (89%) baltas kristāliskas vielas, kt = 88°C. Rf = 0.70 (PE-EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.41-1.49 (m, 19H); 2.39 (neizšķirts dd, 1H, J = 2.7Hz); 2.87 (dd, 1H, J = 2.7, 6.2Hz); 7.15-7.34 (m, 10H); 7.47-7.58 (m, 5H).

EA. Aprēķināts uz C₃₂H₃₆N₂O₅ C 72.70, H 6.86, N 5.30. Atrasts C 73.00, H 6.92, N 5.39

N,N-Di-(*tert*-butiloksikarbonil)-1-benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 187c

Aziridīn-2-karbonskābes amīdu **3** (9.20g, 107.00mmol) sajauc ar 100ml H₂O un 100ml EtOAc. Maisot pievieno 14g (166.70mmol) NaHCO₃ un 5min laikā piepilina 18.2g (106.70mmol) CbzCl. Reakcijas maisījumu iztur maisot pēc CO₂ izdalīšanās beigām 24h. Tad nodala slāņus dalāmajā piltuvē un EtOAc slāni žāvē virs Na₂SO₄, nofiltrē un ietvaicē pazeminātā spiedienā. Iegūst 23.08g (98%) baltas kristāliskas vielas, kt = 125-125°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 2.40 (dd, 1H, J = 0.5, 3.4Hz); 2.59 (dd, 1H, J = 0.5, 6.6Hz); 3.05 (dd, 1H, J = 3.4, 6.6Hz); 5.12 un 5.19 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 11.9Hz); 5.63 (pl. s, 1H); 6.15 (pl. s, 1H); 7.28-7.48 (m, 5H). N-Cbz-aziridīnkarbonskābes amīdu lieto nākamajā stadijā bez attīrīšanas.

No 2.00g (9.08mmol) N-Cbz-aziridīnkarbonskābes amīda, 0.11g (0.91mmol) DMAP, 3.96 g (18.16mmol) Boc anhidrīda. Atīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela (PE – EtOAc 4:1 eluents). Iegūst 2.08 g (54.5%) bezkrāsas eļļas. Rf = 0.70 (PE – EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.53 (s, 9H); 2.54-2.62 (m, 2H); 4.10 (dd, 1H, J = 3.6, 5.9Hz); 5.11 un 5.18 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 12.1Hz); 7.29-7.43 (m, 5H). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 27.6, 28.0, 32.7, 36.1, 68.6, 81.9, 85.5, 128.4, 128.5, 135.4, 149.0, 161.0, 168.4.

N-*tert*-Butiloksikarbonil-1-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds
194

N,N-Di-(*tert*-butiloksikarbonil)-1-benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīdu **187c**, (1.00g, 2.38mmol) šķīdina 10ml sausa THF, pievieno 100mg 10% Pd/C un maisot hidrogenē IT atmosfēras spiedienā 3h. Reakcijas maisījumu nofiltrē, filtrātu ietvaicē pie pazemināta spiediena, atlikumu pārkristalizē no PE – EtOAc 1:1. Iegūst baltu kristālisku vielu, $t_m = 105^\circ\text{C}$. $R_f = 0.3$ (PE-EtOAc 4:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.47 (s, 9H); 1.51 (s, 9H); 2.38 (neizšķirts dd, 1H, $J = 3.4\text{Hz}$); 2.55 (neizšķirts dd, $J = 6.7\text{Hz}$); 3.27-3.43 (m, 1H); 7.92 (pl.s, 1H).

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{13}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_5$ C 54.53, H 7.74, N 9.78. Atrasts C 54.33, H 7.72, N 9.45

Aziridīn-2-karbonskābes bis-Boc amīdu 187 reakcijas ar spirtiem un alkoholātiem

N-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilesteris 167d no aziridīn-2-karbonskābes amīda 3

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 100ml apaļkolbā ievieto 8.61g (100mmol) aziridīn-2-karbonskābes amīda **3**, pievieno 20ml CH_2Cl_2 un 1.2 g (10mmol) DMAP. Pievieno 65.48g (300mmol) Boc-anhidrīda šķīduma 20ml CH_2Cl_2 . Iegūto maisījumu maisot argona atmosfērā zem attecēs silda līdz 60°C 5h. Kad uz plānslāņa hromatogrammas redzams tikai produkts **167d** (salīdzina ar pāresterifikācijā iegūto paraugu), maisījumu atdzesē līdz IT, šķīdinātāju ietvaicē pazeminātā spiedienā un atlikumu izšķīdina minimālā daudzumā PE-EtOAc 3:1 un sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela 1500ml ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 19.47g (87%) bezkrāsainas eļļas, $R_f = 0.71$ (PE-EtOAc 4:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.46 (s, 9H); 1.50 (s, 9H); 2.31 (dd, 1H, $J = 1.6, 5.2\text{ Hz}$); 2.47 (dd, 1H, $J = 1.6, 3.1\text{ Hz}$); 2.92 (dd, 1H, $J = 3.1, 5.2\text{ Hz}$).

N-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilesteris 167d no N-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīda 169d

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 10ml apaļkolbā ievieto 1.86g (10mmol) N-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīda **169d**, pievieno 5ml CH_2Cl_2 un 0.12 g (1mmol) DMAP. Pievieno 2.45g (20mmol) Boc-anhidrīda šķīduma 5ml CH_2Cl_2 . Iegūto maisījumu maisot argona atmosfērā zem

atteces silda līdz 60°C 5h. Kad uz plānslāņa hromatogrammas redzams tikai produkts **167d** (salīdzina ar pāresterifikācijā iegūto paraugu), maisījumu atdzesē līdz IT, šķīdinātāju ietvaicē pazeminātā spiedienā un atlikumu izšķīdina minimālā daudzumā PE-EtOAc 3:1 un sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela 1500ml ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 2.46g (87%) bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.71 (PE-EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.46 (s, 9H); 1.50 (s, 9H); 2.31 (dd, 1H, J = 1.6, 5.2 Hz); 2.47 (dd, 1H, J = 1.6, 3.1 Hz); 2.92 (dd, 1H, J = 3.1, 5.2 Hz).

N-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilesteris 167d no bis-Boc-amīda 187a un *tert*-butanola

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 30ml apaļkolbā sajauc 0.10g (0.26mmol) bis-Boc-amīda **187a**, *tert*-butanolu (0.08g, 1.08mmol) un 1mg DMAP ar 2.5ml CH₂Cl₂. Iegūto šķīdumu iztur maisot argona atmosfērā IT 24h. Tad šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena un atlikumu hromatografē uz silikagela (150ml) ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.05g (81%) bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.71 (PE-EtOAc 4:1).

N-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilesteris 167d no bis-Boc-amīda 187a un kālija *tert*-butilāta

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 30ml apaļkolbā sajauc 0.10g (0.26mmol) bis-Boc-amīda **187a**, kālija *tert*-butilātu (0.03g, 0.26mmol) ar 5ml sausa THF. Iegūto šķīdumu iztur maisot argona atmosfērā -10°C temperatūrā 24h. Tad šķīdumu izlej 10ml ūdens-ledus un ekstrahē ar dietilēteri (2x5ml). Apvienotos ekstraktus skalo ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu hromatografē uz silikagela (150ml) ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.05g (85%) bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.71 (PE-EtOAc 4:1).

N-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilesteris 165d no bis-Boc-amīda 187b un kālija *tert*-butilāta

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 100ml apaļkolbā sajauc 5.29g (10mmol) bis-Boc-amīda **187b**, kālija *tert*-butilātu (1.12g, 10mmol) ar 25ml sausa THF. Iegūto šķīdumu iztur maisot argona atmosfērā -10°C temperatūrā 24h. Tad šķīdumu izlej 100ml ūdens-ledus un ekstrahē ar dietilēteri (2x50ml). Apvienotos

ekstraktus skalo ar piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu, žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē pie pazemināta spiediena. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 250ml silikagela ar PE – EtOAc 9:1 eluentu. Iegūst 3.78g (98%) bezkrāsainu kristālu, kt = 146-147°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.31 (dd, 1H, J = 1.6, 6.1 Hz); 1.49 (s, 9H); 1.77 (dd, 1H, J = 2.6, 6.1 Hz); 2.20 (dd, 1H, J = 1.6, 2.6 Hz); 7.46-7.56 (m, 15H).

Vispārējā metode bis-Boc amīdu 187 reakcijām ar alkoholātiem un fenolātiem

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 30ml apaļkolbā ievieto 5ml sausa THF, pievieno 10mmol NaH vai n-BuLi (2.5M heksānu šķīduma veidā), iegūto maisījumu argona atmosfērā atdzesē līdz -5 - -20°C un pievieno 10mmol spirta vai fenola šķīdumu 5ml THF. Pēc 5min maisīšanas -20°C temperatūrā pie pagatavoto alkoholāta vai fenolāta šķīdumu atsilda līdz IT un pievieno 10mmol bis-Boc-amīda **187a** vai **187b** šķīduma 5ml THF. Reakcijas maisījumu iztur maisot argona atmosfērā 12h, šķīdinātāju ietvaicē pazeminātā spiedienā un atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela.

1-terc-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilesteris 166a no bis-Boc-amīda 187a

No 3.86g (10mmol) bis-Boc amīda **187a** un 10mmol NaOMe (pagatavota no 0.24g (10mmol) NaH un MeOH pārākuma (10ml)). Iegūst 1.27g (63%) bezkrāsainas eļļas ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.46 (s, 9H); 2.42 (dd, 1H, J = 1.3, 5.4 Hz); 2.53 (dd, 1H, J = 1.3, 3.2 Hz); 3.05 (dd, 1H, J = 3.2, 5.4 Hz); 3.79 (s, 3H).

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes metilesteris 166c no bis-Boc-amīda 187b

No 5.29g (10mmol) bis-Boc amīda **187b** un 10mmol NaOMe (pagatavota no 0.24g (10mmol) NaH un MeOH pārākuma (10ml)). Iegūst 2.27g (66%) bezkrāsainu kristālu, kt = 133°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.41 (dd, 1H, J = 1.9, 6.0Hz); 1.89 (dd, 1H, J = 2.6, 6.0Hz); 2.26 (dd, 1H, J = 1.9, 2.6Hz); 7.16-7.33 (m, 9H); 7.46-7.54 (m, 6H).

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes fenilesteris 188a

No 0.11g (1.17mmol) fenola, 0.05g (2.08mmol) NaH un 0.61g (1.15mmol) bis-Boc amīda **187b**. Pievienošanu izdara -5°C temperatūrā, tad atsilda līdz IT un iztur

maisot argona atmosfērā 12h. Maisījumu sadala starp 10ml ūdens un 10ml dietilētera. Ūdens slāni ekstrahē ar dietilēteri (2x5ml). Apvienotos ētera ekstraktus žāvē virs Na₂SO₄, nofiltrē un šķīdinātāju ietvaicē vakumā. Atlikumu hromatografē uz silikagela (50ml) ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.41g (88%) bezkrāsainu kristālu, kt = 121°C. Rf = 0.60 (PE-EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 406 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.53 (dd, 1H, J = 2.5, 6.3Hz); 2.11 (dd, 1H, J = 2.5, 6.3Hz); 2.44 (dd, 1H, J = 1.4, 2.5Hz); 7.06-7.66 (m, 20H).

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes tiofenilesteris 188b

Litija tiofenolātu (0.05g, 0.44mmol) un bis-Boc amīdu **187b** (0.12g, 0.23mmol) sajauc ar 7ml CH₂Cl₂. Maisījumu iztur maisot IT argona atmosfērā 12h. Tad šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena un atlikumu hromatografē uz silikagela (50ml) ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.08g (84%) bezkrāsainu kristālu, kt = 133°C. Rf = 0.55 (PE-EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 422 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.50 (dd, 1H, J = 1.5, 6.3Hz); 2.27 (dd, 1H, H = 2.4, 6.3Hz); 2.38 (dd, 1H, J = 1.5, 2.4Hz); 7.17-7.62 (m, 20H).

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes 2.6-di-*terc*-butilfenilesteris 188c

No 0.69g (1.31mmol) bis-Boc amīda **187b** un 1.31mmol nātrija 2.6-di-*terc*-butilfenolāta (pagatavota no 0.052g NaH 60% dispersijas minerāleļļā un 0.27g (1.31mmol) 2.6-di-*terc*-butilfenola). Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 3:1, tad 2:1 eluentu. Iegūst 0.34g (50%) gaiši dzeltenas amorfas masas. Rf = 0.15 (PE – EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 518 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.43-1.47 (m, 18H); 1.48-1.53 (m, 1H); 2.39 (dd, 0.5H, J = 1.8, 2.8Hz); 2.50 (dd, 0.5H, J = 1.8, 2.8Hz); 2.71 (dd, 0.5H, J = 2.8, 6.3Hz); 2.87 (dd, 0.5H, J = 2.8, 6.3Hz); 7.12-7.63 (m, 18H).

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes 4-hidroksifenilesteris 188d

No 1.50g (2.84mmol) bis-Boc amīda **187b** un 2.81mmol nātrija 4-hidroksifenolāta (pagatavota no 0.23g NaH un 0.31g (2.81mmol) hidrohinona). Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 3:1. Iegūst 1.09g (91%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, kt = 154°C. Rf = 0.15 (PE – EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 444 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.52 (dd, 1H, J = 1.4, 6.1Hz); 2.11 (dd, 1H, J = 2.7, 6.1Hz); 2.43 (neizšķirts dd, 1H, J

= 2.7Hz); 6.48 (s, 1H); 6.76 (td, 2H, J = 2.3, 9.0Hz); 6.91 (td, J = 2.3, 9.0Hz); 7.15-7.35 (m, 9H); 7.49-7.61 (m, 6H).

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes 3-hidroksifenilesteris 188e

No 0.34g (0.64mmol) bis-Boc amīda **187b** un 0.64mmol nātrija 3-hidroksifenolāta (pagatavota no 0.025g NaH 60% dispersijas minerāleļļā un 0.07g (0.64mmol) rezorcīna). Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 3:1. Iegūst 0.04g (13%) gaiši dzeltenas amorfas masas. Rf = 0.20 (PE – EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 444 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.52 (dd, 1H, J = 1.5, 6.0Hz); 2.10 (dd, 1H, J = 2.8, 6.0Hz); 2.42 (dd, 1H, J = 1.5, 2.8Hz); 6.20 (pl.s, 1H); 6.59-6.75 (m, 2H); 7.10-7.46 (m, 11H); 7.48-7.64 (m, 6H).

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes 3.5-dihidroksifenilesteris 188f

No 0.34g (0.88mmol) bis-Boc amīda **187a** un 0.88mmol floroglucīna fenolāta (pagatavota no 0.034g NaH 60% dispersijas minerāleļļā un 0.11g (0.88mmol) floroglucīna). Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 3:1, tad 2:1 eluentu. Iegūst 0.05g (19%) bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.15 (PE – EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 318 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.56 (s, 9H); 2.53 (dd, 1H, J = 1.5, 5.5Hz); 2.65 (dd, 1H, J = 1.5, 3.1Hz); 3.23 (dd, 1H, J = 3.1, 5.5Hz); 6.21-6.24 (m, 3H).

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes 4-(1-trifenilmetilaziridīn -2-oksikarbonil)-fenilesteris 188g

No 0.16g (0.30mmol) bis-Boc amīda **187b** un 2.81mmol nātrija 4-(1-trifenilmetilaziridīn-2-oksikarbonil) fenolāta (pagatavota no 0.01g NaH 60% dispersijas minerāleļļā un 0.13g (0.32mmol) produkta **188d**). Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 3:1. Iegūst 0.21g (93%) bezkrāsainas amorfas masas. Rf = 0.75 (PE – EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 733 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.54 (dd, 2H, J = 1.5, 6.1Hz); 2.11 (dd, 2H, J = 2.5, 6.1Hz); 2.44 (dd, 2H, J = 1.5, 2.5Hz); 7.16 (s, 4H); 7.19-7.37 (m, 18H); 7.50-7.62 (m, 12H).

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes 2-(4.7-dimetil-2-okso-2H-hromēn-6-il)-esteris 188h

No 0.16g (0.41mmol) bis-Boc amīda **187a** un 0.21mmol 6-hidroksi-4.7-dimetil hromēn-2-ona fenolāta (pagatavota no 0.004g NaH 60% dispersijas minerāleļļā un 0.04g (0.21mmol) 6-hidroksi-4.7-dimetil hromēn-2-ona). Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 300ml silikagela ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.01g (13%) bezkrāsainas eļļas. R_f = 0.55 (PE – EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 360 [M+H]⁺ ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.47 (s, 9H); 2.30 (s, 3H); 2.38 (s, 3H); 2.59 (dd, 1H, J = 1.0, 5.5Hz); 2.70 (dd, 1H, J = 1.0, 3.0Hz); 3.32 (dd, 1H, J = 3.0, 5.5Hz); 6.27 (s, 1H); 7.21 (s, 1H); 7.30 (s, 1H).

Vispārējā metode aziridīn-2-karbonskābes bis-Boc amīdu reakcijām ar amīniem

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 100ml apaļkolbā ievieto 100mmol bis-Boc amīda **187a** vai **187b**, 50ml CH₂Cl₂, 0 vai 10mmol DMAP un pievieno 100mmol vai pārākumu amīna šķīduma 50ml CH₂Cl₂ vai MeCN. Iegūto šķīdumu iztur maisot IT vai vārot ar atteci 12-24h argona atmosfērā, kontrolējot reakcijas norisi ar plānslāņa hromatogrāfiju. Kad izejviela plānslāņa hromatogrāfijā vairs nav redzama, reakcijas maisījumu ietvaicē pie pazemināta spiediena, atlikumu izšķīdina minimālā daudzumā PE – EtOAc 1:1 un sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela, eluents PE – EtOAc 1:1 līdz 4:1.

N,N-Dimetil-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 168b

Sajauc 0.50g (0.94mmol) bis-Boc amīda **187b**, 0.01g (0.08mmol) DMAP ar 10ml CH₂Cl₂ un iegūtajam šķīdumam 30min laiž cauri sausa dimetilamīna plūsmu. Tad iegūto šķīdumu iztur maisot IT 12h. Šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena un atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.05g (14%) bezkrāsainu kristālu, kt = 141°C. ŠH-MS m/z: 357 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.35 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.0Hz); 1.94 (dd, 1H, J = 2.9, 6.0Hz); 2.36 (neizšķirts dd, 1H); 2.80 (s, 3H); 2.99 (s, 3H); 7.15-7.34 (m, 9H); 7.50-7.59 (m, 6H).

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes piperidīds 168g

No 0.15g (0.28mmol) bis-Boc amīda **187b**, 0.24g (2.84mmol) piperidīna un 10ml MeCN. Iztur maisot IT argona atmosfērā 12h. Pēc hromatogrāfijas iegūst 0.10g

(91%) amorfas masas. Rf = 0.25 (PE – EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 397 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.28-1.40 (m, 3H); 1.51-1.63 (m, 4H); 1.91 (dd, 1H, J = 3.1, 6.4Hz); 2.37 (dd, 1H, J = 1.4, 3.1Hz); 3.17-3.28 (m, 2H); 3.48-3.72 (m, 2H); 7.12-7.61 (m, 15H).

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes morfolīds 168h

No 0.20g (0.38mmol) bis-Boc amīda **187b**, 0.03g (0.38mmol) morfolīna un 7ml MeCN. Iztur maisot IT argona atmosfērā 48h. Pēc hromatogrāfijas iegūst 0.13g (86%) baltas kristāliskas vielas, kt = 166°C. Rf = 0.15 (PE – EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 399 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.36 (dd, 1H, J = 1.2, 6.0Hz); 1.89 (dd, 1H, J = 2.6, 6.0Hz); 2.41 (dd, 1H, J = 1.2, 2.6Hz); 3.22-3.35 (m, 2H); 3.42-3.53 (m, 2H); 3.53-3.63 (m, 1H); 3.63-3.72 (m, 2H); 3.73-3.86 (m, 1H); 7.17-7.36 (m, 9H); 7.47-7.60 (m, 6H).

EA. Aprēķināts uz C₂₆H₂₆N₂O₂ C 78.36, H 6.58, N 7.03. Atrasts C 76.87, H 6.33, N 6.81.

1-Trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes pirolidīds 168i

No 0.15g (0.28mmol) bis-Boc amīda **187b**, 0.04g (0.56mmol) pirolidīna un 7ml MeCN. Iztur maisot IT argona atmosfērā 12h. Pēc hromatogrāfijas iegūst 0.10g (86%) baltas kristāliskas vielas, kt = 158°C. Rf = 0.20 (PE – EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 383 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.32 (dd, 1H, J = 1.7, 6.0Hz); 1.65-1.95 (m, 5H); 2.40 (dd, 1H, J = 1.7, 3.0Hz); 2.99-3.22 (m, 2H); 3.39-3.70 (m, 2H); 7.13-7.43 (m, 9H); 7.46-7.65 (m, 6H).

EA. Aprēķināts uz C₂₆H₂₆N₂O C 81.64, H 6.85, N 7.32. Atrasts C 80.62, H 7.16, N 6.91.

N,N-Dimetil-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 169a

Sajauc 0.50g (1.29mmol) bis-Boc amīda **187a**, 0.01g (0.08mmol) DMAP ar 10ml CH₂Cl₂ un iegūtajam šķīdumam 30min laiž cauri sausa dimetilamīna plūsmu. Tad iegūto šķīdumu iztur maisot IT 12h. Šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena un atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.06g (23%) bezkrāsainas eļļas. ŠH-MS m/z: 215 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.25 (s, 9H); 2.15 (dd, 1H, J = 1.2, 5.3

Hz); 2.42 (dd, 1H, J = 1.2, 3.1 Hz); 2.79 (s, 3H); 3.05 (dd, 1H, J = 3.1, 5.3 Hz); 3.79 (s, 3H); 3.08 (s, 3H).

N,N-Diizopropil-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 169b

No 0.50g (1.29mmol) bis-Boc amīda **187a**, 0.01g (0.08mmol) DMAP un 0.13g (0.84mmol) diizopropilamīna. Reakcijas maisījumu iztur maisot argona atmosfērā 12h. Iegūst 0.30g (87%) baltas kristāliskas vielas, $kt = 88^{\circ}\text{C}$. ŠH-MS m/z : 271 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.32 (d, 6H, J = 7.0Hz); 1.36 (d, 1H, J = 7.0Hz); 1.46 (s, 9H); 2.31 (dd, 1H, J = 1.1, 5.5Hz); 2.68 (dd, 1H, J = 1.1, 3.2Hz); 3.16 (dd, 1H, J = 3.2, 5.5Hz); 3.70 (heptets, 1H, J = 7.0Hz); 4.49 (heptets, J = 7.0Hz).

N-Benzil-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 190a

No aktivētā amīda **187a** (0.12g, 0.31mmol), benzilamīna (0.03g, 0.32mmol), 1mg DMAP. Iztur maisot IT, reakcijas laiks 48h, produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE – EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 0.05g (60%) bezkrāsainas eļļas. $R_f = 0.23$ (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z : 277 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 2.27 (dd, 1H, J = 0.6, 3.4Hz); 2.48 (dd, 1H, J = 0.6, 6.8Hz); 3.04 (dd, 1H, J = 3.4, 6.8Hz); 7.29-7.55 (m, 2H); 6.68 (pl.s, 1H); 7.19-7.39 (m, 5H).

N-Benzil-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 190b

No aktivētā amīda **187b** (1.00g, 1.89mmol), benzilamīna (0.20g, 1.89mmol), DMAP (0.02g, 0.19mmol). Vāra ar atteci, reakcijas laiks 15h. Ietvaicēto atlikumu apstrādājot ar PE un pārkristalizējot no PE – EtOAc 10:1, iegūst 0.50g (63%) baltas kristāliskas vielas, $kt = 133^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.17$ (PE – EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z : 419 $[\text{M}+\text{H}]^{+}$ ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.51 (neizšķirts dd, 1H); 1.98-2.12 (m, 2H); 4.33 (dd, 1H, J = 5.0, 15.0Hz); 4.77 (dd, 1H, J = 7.1, 15.0Hz); 7.05 – 7.17 (m, 1H), 7.18 – 7.47 (m, 20H).

N-(3,4-Dimetoksifenil)-etil-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 190c

No aktivētā amīda **187a** (0.22g, 0.57mmol), 3,4-dimetoksifenetilamīna (0.10g, 0.57mmol). Iztur maisot IT, reakcijas laiks 12h, produktu izdala ar kolonnu

hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE – EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 0.15g (75%) baltas kristāliskas vielas, $kt = 154^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.13$ (PE – EtOAc 3:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.46 (s, 9H); 2.14 (neizšķirts dd, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$); 2.46 (neizšķirts dd, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$); 2.64-2.86 (m, 2H); 2.97 (dd, 1H, $J = 3.5, 7.0\text{Hz}$); 3.35-3.61 (m, 2H); 3.87 (s, 3H); 3.88 (s, 3H); 6.24-6.40 (m, 1H); 6.67-6.85 (m, 3H).

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{18}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_7$ C 61.70, H 7.48, N 7.99. Atrasts C 61.74, H 7.60, N 7.84

N-*terc*-Butil-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 190d

No aktivētā amīda **187a** (0.10g, 0.26mmol), *terc*-butilamīna (0.10g, 0.27mmol). Iztur maisot IT, reakcijas laiks 12h, produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE – EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 0.05g (79%) baltas amorfas masas. $R_f = 0.29$ (PE – EtOAc 3:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.34 (s, 9H); 1.47 (s, 9H); 2.22 (dd, 1H, $J = 0.8, 3.2\text{Hz}$); 2.43 (dd, 1H, $J = 0.8, 7.0\text{Hz}$); 2.88 (dd, 1H, $J = 3.2, 7.0\text{Hz}$); 6.06 (pl. s, 1H).

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_3$ C 59.48, H 9.15, N 11.56. Atrasts C 59.10, H 9.31, N 11.28

N-[2-(2-aminoetilamino)-etil]-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 190f

No 0.51g (0.96mmol) bis-Boc-amīda **187b**, 0.01g (0.08mmol) DMAP, 0.05g (0.48mmol) dietilēntriāminā. Reakcijas maisījumu iztur 24h maisot argona atmosfērā IT, šķīdinātāju ietvaicē, atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar hloroforms – metanols 9:1 eluentu un kristalizē no PE-EtOAc 1:1. Iegūst 0.38g (54%) baltas kristāliskas vielas, $kt = 124 - 126^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.33$ (CHCl_3 -MeOH 9:1), ŠH-MS m/z : 437 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.35-1.50 (m, 2H); 1.59 (pl.s, 2H); 1.87-2.05 (m, 4H); 2.82-2.97 (m, 4H); 3.21-3.42 (m, 1H); 3.44-3.66 (m, 1H); 7.07-7.54 (M, 16H).

N-Fenil-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 191a

No aktivētā amīda **187a** (0.14g, 0.36mmol), anilīna (0.03g, 0.43mmol), 1mg DMAP. Vāra ar atteci, reakcijas laiks 12h, produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE – EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 0.06g (63%) baltas kristāliskas vielas, $kt = 139^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.23$ (PE- EtOAc 3:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.50 (s, 9H); 2.37 (neizšķirts dd, 1H, $J = 3.5\text{Hz}$); 2.60 (neizšķirts dd, 1H, $J =$

7.0Hz); 3.13 (dd, 1H, J = 3.5, 7.0Hz); 7.08-7.14 (m, 1H); 7.26-7.37 (m, 2H); 7.51-7.59 (m, 2H); 8.02 (pl.s, 1H).

EA. Aprēķināts uz C₁₄H₁₈N₂O₃ C 64.11, H 6.92, N 10.68. Atrasts C 63.76, H 6.94, N 10.54

N-Fenil-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 191b

No aktivētā amīda **187b** (0.10g, 0.19mmol), anilīna (0.02g, 0.19mmol) un 5ml CH₂Cl₂. Maisa IT argona atmosfērā, reakcijas laiks 12h, produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.05g (68%) baltas kristāliskas vielas, kt = 160°C. Rf = 0.21 (PE- EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.56-1.65 (m, 1H); 2.09- 2.20 (m, 2H); 7.08-7.68 (m, 20H); 8.68 (pl. s, 1H).

EA. Aprēķināts uz C₂₈H₂₄N₂O C 83.14, H 5.98, N 6.93. Atrasts C 80.87, H 5.90, N 6.69.

N-(4-Metilfenil)-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 191c

No aktivētā amīda **187a** (0.10g, 0.26mmol), 4-metilānilīna (0.03g, 0.26mmol), 1mg DMAP. Vāra ar atteci, reakcijas laiks 12h, produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE – EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 0.06g (82%) baltas kristāliskas vielas, kt = 131°C. Rf = 0.44 (PE- EtOAc 3:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.50 (s, 9H); 2.33 (s, 3H); 2.38 (neizšķirts dd, 1H, J = 3.7Hz); 2.60 (neizšķirts dd, 1H, J = 7.1Hz); 3.13 (dd, 1H, J = 3.7, 7.1Hz); 7.14 (d, 2H, J = 8.6Hz); 7.44 (d, 2H, J = 8.6Hz); 8.01 (pl.s, 1H).

EA. Aprēķināts uz C₁₅H₂₀N₂O₃ C 65.20, H 7.30, N 10.14. Atrasts C 65.32, H 7.19, N 10.19.

N-(4-Metilfenil)-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 191d

No aktivētā amīda **187b** (0.10g, 0.19mmol), 4-metilānilīna (0.02g, 0.19mmol). Maisa IT argona atmosfērā, reakcijas laiks 12h, produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.03g (42%) baltas kristāliskas vielas, kt = 163°C. Rf = 0.22 (PE- EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.53-1.64 (m, 1H); 2.09-2.18 (m, 2H); 2.34 (s, 3H); 7.12-7.56 (m, 19H); 8.61 (pl.s, 1H)

EA. Aprēķināts uz C₂₉H₂₆N₂O C 83.22, H 6.26, N 6.69. Atrasts C 81.08, H 6.64, N 6.14

N-(4-Dietilaminofenil)-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 191e

No 0.40g (0.76mmol) bis-Boc amīda **187b**, 0.01g (0.08mmol) DMAP un 0.12g (0.84mmol) 4-(dietilamino)-anilīna. Reakcijas maisījumu maisot argona atmosfērā silda līdz 60°C 12h. Iegūst 0.12g (32%) baltas kristāliskas vielas, kt = 142°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.16 (t, 6H, J = 7.0Hz); 1.56 (neizšķirts dd, J = 6.2Hz); 2.10-2.16 (m, 2H); 3.35 (kv, J = 7.0, 14.0Hz); 7.23-7.53 (m, 19H); 8.44 (pl.s, 1H).

N-(4-Bromfenil)-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 191f

No 0.40g (0.76mmol) bis-Boc amīda **187b**, 0.01g (0.08mmol) DMAP un 0.13g (0.84mmol) 4-bromanilīna. Reakcijas maisījumu maisot argona atmosfērā silda līdz 60°C 12h. Iegūst 0.23g (63%) baltas kristāliskas vielas, kt = 137°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.60-1.64 (m, 1H); 2.13-2.16 (m, 2H); 7.26-7.58 (m, 19H); 8.68 (pl.s, 1H).

N-(3,5-Dimetoksifenil)-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 191i

No 0.40g (1.04mmol) bis-Boc amīda **187a**, 0.01g (0.08mmol) DMAP, 0.16g (1.04mmol) 3,5-dimetoksianilīna un 20ml CH₂Cl₂. Reakcijas maisījumu maisot argona atmosfērā vāra zem attecis 12h, tad šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena. Atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE-EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.22g (67%) baltas kristāliskas vielas, kt = 136°C. R_f = 0.25 (PE-EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 323 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.49 (s, 9H); 2.37 (neizšķirts dd, 1H, J = 3.5Hz); 2.59 (neizšķirts dd, J = 7.0Hz); 3.12 (dd, 1H, J = 3.5, 7.0Hz); 3.78 (s, 6H); 6.24 (t, 1H, J = 2.1Hz); 6.78 (d, 2H, J = 2.1Hz); 7.96 (pl.s, 1H).

N-(4-Karbamoilfenil)-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 191j

No 0.40g (0.76mmol) bis-Boc amīda **187b**, 0.01g (0.08mmol) DMAP un 0.12g (0.84mmol) 4-aminobenzoskābes amīda. Reakcijas maisījumu maisot argona atmosfērā silda līdz 60°C 12h. Iegūst 0.19g (57%) baltas kristāliskas vielas, kt =

133°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.61-1.66 (m, 1H); 2.15-2.18 (m, 2H); 5.75-6.25 (m, 2H); 7.22-7.45 (m, 15H); 7.73 (d, 2H, J = 8.2Hz); 7.87 (d, 2H, J = 8.2Hz); 8.85 (br.s, 1H).

N-(5-Indolil)-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 191i

No 0.40g (0.76mmol) bis-Boc amīda **187b**, 0.01g (0.08mmol) DMAP un 0.10g (0.77mmol) 5-aminoindola. Reakcijas maisījumu maisot argona atmosfērā iztur IT 16h, šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena, atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE-EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 0.10g (30%) amorfas, sārtas, gaisā nestabilas masas. R_f = 0.70 (PE-EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 466 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, d₆DMSO, TMS, m.d.) δ 1.14-1.25 (m, 2H); 1.92 (dd, 1H, J = 2.7, 5.6Hz); 2.20 (pl.s, 1H); 6.32-6.40 (m, 1H); 7.11-7.53 (m, 19H); 7.84 (s, 1H).

N,N'-dimetil-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes hidrazīds 192d

No 0.14g (0.26mmol) bis-Boc amīda **187b**, 0.01g (0.08mmol) DMAP un 0.02g (0.26mmol) N,N-dimetilhidrazīna. Reakcijas maisījumu maisot argona atmosfērā iztur IT 16h, šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena, atlikumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE-EtOAc 1:1 eluentu. Iegūst 5.0mg (5%) amorfas, gaisā nestabilas masas. R_f = 0.60 (PE-EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 394 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.36 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.0Hz); 1.95 (dd, 1H, J = 2.7, 6.0Hz); 2.35-2.41 (m, 1H); 2.82 (s, 3H); 3.01 (s, 3H); 7.17-7.62 (m, 16H).

N-Benziloksi-1-terc-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 192f

Aktivēto amīdu **187a** (0.10g, 0.26mmol) sajauc ar O-benzilhidroksilamīna hidroģenhlorīdu (0.04g, 0.26mmol) un kālija karbonātu (0.04g, 0.29mmol), pievieno 5.00ml MeCN. Reakcijas maisījumu iztur maisot IT 48h. Tad šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena un atlikumu sadala starp 10ml H₂O un 10ml EtOAc. Ūdens slāni ekstrahē ar EtOAc (2x5ml). Apvienotos EtOAc ekstraktus žāvē virs Na₂SO₄, nofiltrē un ietvaicē. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 100ml silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.03g (33%) baltas glabājot IT nestabilas kristāliskas vielas, kt = 116 - 117°C. R_f = 0.45 (PE- EtOAc 5:1). ŠH-MS m/z: 293 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 2.27 (neizšķirts dd, 1H, J =

3.2Hz); 2.43 (neizšķiers dd, 1H, J = 6.4Hz); 2.94 (dd, 1H, J = 3.2, 6.4Hz); 4.91 (s, 2H); 7.36-7.40 (m, 5H); 8.86 (pl.s, 1H).

N-Benziloksi-1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīds 192g

Aktivēto amīdu **187b** (0.10g, 0.26mmol) sajauc ar O-benzilhidroksilamīnu (0.144g, 1.17mmol) (pagatavotu no O-benzilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda (0.203g) un K₂CO₃ (0.18g)), pievieno 5.00ml CH₂Cl₂ un 0.014g (0.12mmol) DMAP. Reakcijas maisījumu iztur maisot argona atmosfērā IT 12h. Izkritušās nogulsnes nofiltrē, žāvē vakuumā, pārkristalizē no PE-EtOAc 1:1. Iegūst 0.57g (69%) baltas kristāliskas vielas, kt = 142°C. Rf = 0.55 (PE- EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 435 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.43 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.4Hz); 1.93 (neizšķirts dd, 1H, J = 2.5Hz); 2.01 (dd, 1H, J = 2.5, 6.4Hz); 4.93-5.09 (m, 2H); 7.16-7.56 (m, 20H).

EA. Aprēķināts uz C₂₉H₂₆N₂O₂ C 80.16, H 6.03, N 6.45. Atrasts C 79.43, H 5.97, N 6.50.

N-Tetrahidropiraniloksi-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 192h

No 0.30g (0.78mmol) bis-Boc amīda **187a** un 0.09g (0.84mmol) O-tetrahidropiranilhidroksilamīna. Reakcijas maisījumu iztur maisot argona atmosfērā IT 12h. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 100ml silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.02g (10%) baltas amorfas masas. Rf = 0.40 (PE- EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 309 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) (izomēru maisījums) δ 1.48 (s, 9H); 1.77-1.93 (m, 6H); 2.39 (neizšķirts dd, 1H, J = 3.2Hz); 2.47 (dd, 1H, J = 3.2, 6.6Hz); 3.00 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.6Hz); 3.57-3.70 (m, 1H); 3.88-4.05 (m, 1H); 4.89-5.04 (m, 1H); 9.07 (pl.s, 1H).

N-Tetrahidropiraniloksi-1-benziloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 192i

No 2.08g (4.95mmol) bis-Boc amīda **187c** un 0.58g (4.95mmol) O-tetrahidropiranilhidroksilamīna. Reakcijas maisījumu iztur maisot argona atmosfērā IT 12h. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 100ml silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.52g (33%) baltas amorfas masas. Rf = 0.44 (PE- EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 343 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) (izomēru

maisījums) δ 1.51-1.93 (m, 6H); 2.39-2.51 (m, 1H); 2.55 (neizšķirts dd, 1H, H = 6.1Hz); 2.99-3.13 (m, 1H); 3.52-3.71 (m, 1H); 3.81-4.02 (m, 1H); 4.82-4.90 (m, 0.5H); 4.92-5.01 (m, 0.5H); 5.05-5.24 (m, 2H); 7.30-7.54 (m, 5H).

N-*terc*-Butildimetilsililoksi-1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes amīds 192j

No 0.20g (0.52mmol) bis-Boc amīda 187a un 0.08g (0.52mmol) O-*terc*-butildimetilsililhidroksilamīna. Reakcijas maisījumu iztur maisot argona atmosfērā IT 12h. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 100ml silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.02g (12%) baltas amorfas glabājot nestabilas masas. Rf = 0.35 (PE- EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 317 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.96 (s, 6H); 1.51 (s, 9H); 2.30 (neizšķirts dd, 1H, J = 3.0Hz); 2.49 (neizšķirts dd, 1H, J = 5.9Hz); 2.99 (dd, 1H, J = 3.0, 5.9Hz); 8.45 (pl.s, 1H).

N-Hidroksi-1-*terc*-trifenilmetilaziridīn-2-karbonskābes amīda 192k 1:1 komplekss ar DMAP

Aktivēto amīdu 187b (0.84g, 1.59mmol) sajauc ar hidroksilamīna hidroģenhlorīdu (0.11g, 1.59mmol) un kālija karbonātu (0.23g, 1.66mmol), pievieno 5.00ml CH₂Cl₂. Reakcijas maisījumu iztur 5min maisot IT argona atmosfērā, tad nofiltrē neorganisko materiālu, filtrātu iztur maisot vēl 12h IT argona atmosfērā, izkritušās nogulsnes nofiltrē, žāvē vakuumā. Iegūst 0.07g (10%) baltas kristāliskas vielas, kt = 128-129°C. Rf = 0.15 (PE- EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 345 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.37 (neizšķirts dd, 1H, J = 5.8Hz); 1.91-2.05 (m, 2H); 3.01 (s, 6H); 6.49 (d, 2H, J = 5.9Hz); 7.02–7.57 (m, 17H); 8.19 (d, 2H, J = 5.9Hz).

[4-(*terc*-butildifenilsilaniloksimetil)-2.2-dimetiltetrahidro-1.3.5-trioksa-6-azaindol-6-il](1-trifenilmetilaziridīn-2-il)metanons 192l

No 0.06g (0.16mmol) bis-Boc amīda 187b, 0.05g (0.12mmol) 4-(*terc*-butildifenilsilaniloksimetil)-2.2-dimetiltetrahidro-1.3.5-trioksa-6-azaindola un 4ml MeCN. Reakcijas maisījumu iztur maisot argona atmosfērā IT 48h, tad silda līdz 50°C 12h. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 100ml silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.02g (29%) baltas glabājot IT nestabilas amorfas masas. Rf = 0.30 (PE- EtOAc 5:1). ŠH-MS m/z: 739 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.)

(izomēru maisījums) δ 1.02 (s, 9H), 1.32 (s, 1.5H); 1.36 (s, 3H); 1.40 (s, 1.5H); 2.22-2.41 (m, 2H); 3.27-3.48 (m, 1H); 3.49-3.63 (m, 2H); 4.29-4.44 (m, 1H); 4.58-4.73 (m, 1H); 4.78-4.97 (m, 1H); 6.95-7.79 (m, 25H).

Vispārējā metode aziridīn-2-karbonskābes esteru un dimetilamīdu reakcijām ar litijorganiskajiem reaģentiem

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 100ml apaļkolbā ievieto 20ml abs. THF un pievieno 10mmol aziridīn-2-karbonskābes atvasinājuma. Iegūto šķīdumu argona plūsmā atdzesē līdz -70°C un maisot 10 min laikā piepilina 10, 20, 25 vai 40 mmol litijorganiskā reaģenta šķīduma heksānos vai toluolā. Reakcijas maisījumu iztur -78°C temperatūrā maisot 2, 12 vai 24h, tad pievieno 20ml ūdens-THF 1:1 maisījuma, atilda līdz IT un sadala starp ūdeni (50ml) un dietilēteri (50ml) un ekstrahē ar dietilēteri (3x20ml). Ētera ekstraktus apvieno, skalo ar ūdeni (2x20ml), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (20ml) un žāvē virs Na₂SO₄, tad nofiltrē un šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena. Iegūto produktu atīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela (200ml silikagela uz 1g maisījuma) ar eluentu petrolēteris – etilacetāts.

1-(1-Trifenilmetilaziridīn-2-il)-etanons 195a

No 2.04g (5.72mmol) dimetilamīda **168c**, 8.90ml (14.31mmol) MeLi 1.5M šķīduma heksānos, 25ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 400ml silikagela ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 1.75g (93%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, kt = 100°C. Rf = 0.50 (PE- EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.44 (dd, 1H, J = 0.9, 6.3Hz); 1.98 (dd, 1H, J = 2.6, 6.3Hz); 2.21 (d, 1H, J = 0.9, 2.6Hz); 2.86 (s, 3H); 7.17-7.36 (m, 9H); 7.39-7.52 (m, 6H).

EA. Aprēķināts uz C₂₃H₂₁NO C 84.37, H 6.46, N 4.28. Atrasts C 83.53, H 6.44, N 4.09.

1-(1-Trifenilmetilaziridīn-2-il)-pentān-1-ons 195b

No 2.26g (6.57mmol) dimetilamīda **168c**, 2.63ml (6.57mmol) *terc*-BuLi 2.5M šķīduma heksānos, 10ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 400ml silikagela ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 1.07g (44%) bezkrāsainas amorfas vielas. Rf = 0.55 (PE- EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.93 (t, 3H, J =

7.1Hz); 1.25-1.45 (m, 3H); 1.52-1.69 (m, 2H); 2.00 (dd, 1H, J = 2.9, 6.3Hz); 2.17-2.22 (m, 1H); 2.39-2.80 (m, 1H); 7.16-7.34 (m, 15H).

2-Metil-1-(1-trifenilmetilaziridīn-2-il) butān-1-ons 195c

No 0.54g (1.50mmol) dimetilamīda **168c**, 1.20ml (1.50mmol) *s*-BuLi 1.25M šķīduma heksānos, 15ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE-EtOAc 9:1 eluentu. Iegūst 0.20g (36%) bezkrāsainas amorfas vielas. Rf = 0.50 (PE- EtOAc 10:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) (izomēru maisījumam) δ 0.86 (dt, 3H, J = 2.4, 7.4Hz); 1.02 un 1.06 (d un d, 1.5H un 1.5H, J = 7.0 un 7.0Hz); 1.36 (dupletu heptets, 1H, J = 2.4, 7.4Hz); 1.43 (dd, 1H, J = 1.7, 6.2Hz); 1.65 (nonets, J = 7.0Hz); 2.03 (dd, 1H, J = 2.8, 6.3Hz); 2.18-2.25 (m, 1H); 2.68 (heptets, 1H, J = 7.0Hz); 7.15-7.35 (m, 9H); 7.40-7.56(m, 6H).

2.2-Dimetil-1-(1-trifenilmetilaziridīn-2-il)-propān-1-ons 195d

No 2.14g (6.00mmol) dimetilamīda **168c**, 8.00ml (12.00mmol) *terc*-BuLi 1.5M šķīduma heksānos, 15ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 300ml silikagela ar PE-EtOAc 10:1 eluentu. Iegūst 2.58g (79%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, kt = 135°C. Rf = 0.35 (PE- EtOAc 10:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.04 (s, 9H); 1.44 (d, 1H, J = 2.4, 6.1Hz); 2.16-2.29 (m, 2H); 7.15-7.37 (m, 9H); 7.42-7.57 (m, 6H).

EA. Aprēķināts uz C₂₆H₂₇NO C 84.51, H 7.37, N 3.79. Atrasts C 84.43, H 7.51, N 3.73

(1-Trifenilmetilaziridīn-2-il)-fenil-metanons 195e

No 3.00g (8.42mmol) dimetilamīda **168c**, 16.80ml (33.66mmol) PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 25ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 400ml silikagela ar PE-EtOAc 10:1 eluentu. Iegūst 2.58g (79%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, kt = 129°C. Rf = 0.30 (PE- EtOAc 10:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.60 (dd, 1H, J = 2.0, 6.3Hz); 2.43 (neizšķirts dd, J = 2.0Hz); 2.74 (dd, 1H, J = 2.8, 6.3Hz); 7.11 – 7.91 (m, 20H).

EA. Aprēķināts uz C₂₈H₂₃NO C 86.34, H 5.96, N 3.60. Atrasts C 86.08, H 5.92, N 3.49.

(1-*tert*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-il)-fenil-metanons 197a no estera 167c

No 1ekv. estera 167c, 1, 2 vai 4 PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 20ml THF. Reakcijas laiks 1h. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 300ml silikagela ar PE-EtOAc 1:1, tad MeOH eluentu. Iegūst 8, 10 vai 26% bezkrāsainas kristāliskas vielas, kt = 55°C. Rf = 0.70 (PE-EtOAc 2:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 2.54 (dd, 1H, J = 1.5, 5.3Hz); 2.70 (dd, 1H, J = 1.5, 3.3Hz); 3.94 (dd, 1H, J = 3.3, 5.3Hz); 7.46-7.71 (m, 3H); 8.05-8.16 (m, 2H).

EA. Aprēķināts uz C₁₄H₁₇NO₃ C 68.00, H 6.93, N 5.66. Atrasts C 68.23, H 5.56, N 6.88.

Difenil-(1-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-il)-metanols 200 no estera 167c

No 1ekv. estera 167c, 1, 2 vai 4 PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 20ml THF. Reakcijas laiks 1h. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 300ml silikagela ar PE-EtOAc 1:1, tad MeOH eluentu. Iegūst 5, 40 vai 12% bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.55 (PE-EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 348 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 2.26 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.3Hz); 2.36 (neizšķirts dd, J = 3.8Hz); 2.76 (s, 1H); 3.38 (dd, 1H, J = 3.8, 6.3Hz); 7.20-7.42 (m, 8H); 7.3-7.72 (m, 2H).

(1-*tert*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-il)-metil-metanons 197b

No 0.51g (2.38mmol) dimetilamīda 169a, 1.50ml (2.38mmol) MeLi 1.5M šķīduma heksānos, 10ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 100ml silikagela ar PE-EtOAc 2:1 eluentu. Iegūst 0.18g (42%) bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.55 (PE-EtOAc 2:1). ŠH-MS m/z: 186 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.40 (s, 9H); 2.15 (s, 3H); 2.35 (dd, 1H, J = 0.9, 3.3Hz); 2.40 (dd, 1H, J = 0.9, 6.0Hz); 3.06 (dd, 1H, J = 3.3, 6.0Hz).

(1-*tert*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-il)-*n*-butil-metanons 197c

No 1ekv. dimetilamīda 169a, 1 vai 4ekv. *n*-BuLi 2.5M šķīduma heksānos, 10ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 100ml silikagela ar PE-EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 11 vai 54% bezkrāsainas amorfas vielas. Rf = 0.70 (PE-EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 228 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.83 (t, 3H, J = 7.3Hz); 1.14-1.33 (m, 2H); 1.36 (s, 9H); 1.43-1.60 (m, 2H); 2.28-2.35 (m, 2H); 2.35-2.56 (m, 2H); 3.01-3.10 (m, 1H).

(1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-il)-*terc*-butil-metanons 197d

No 0.58g (2.71mmol) dimetilamīda **169a**, 1.80ml (2.71mmol) *terc*-BuLi 1.5M šķīduma heksānos, 20ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 40ml silikagela ar PE-EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 0.09g (15%) bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.70 (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 228 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.23 (s, 9H); 1.42 (s, 9H); 3.33 (dd, 1H, J = 1.9, 5.1Hz); 2.42 (dd, 1H, J = 1.9, 3.3Hz); 3.43 (dd, 1h, J = 3.3, 5.1Hz).

Aziridīn-2-il-fenil-metanons 198a

No 1.28g (5.96mmol) dimetilamīda **169a**, 11.90ml (23.84mmol) PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 20ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 300ml silikagela ar PE-EtOAc 1:1, tad MeOH eluentu. Iegūst 0.58g (66%) bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.15 (PE- EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 170 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.89-1.99 (m, 1H); 2.04 (dd, 1H, J = 1.4, 5.7Hz); 2.14 (pl.s, 1H); 3.50 (dd, 1H, J = 2.9, 5.7Hz); 7.45-7.71 (m, 3H); 7.99-8.18 (m, 2H).

1-Aziridīn-2-il-pentān-1-ons 198b

No 0.45g (2.08mmol) dimetilamīda **169a**, 3.30ml (8.31mmol) *n*-BuLi 2.5M šķīduma heksānos, 10ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 100ml silikagela ar PE-EtOAc 3:1 eluentu. Iegūst 44% bezkrāsainas amorfas vielas. Rf = 0.10 (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 159 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.79-0.96 (m, 1H); 0.91 (t, 3H, J = 7.0Hz); 1.09-1.71 (m, 6H); 1.71-1.90 (m, 2H); 2.55-2.70 (m, 1H).

N-*terc*-Butiloksikarbonilfenilalanīna dimetilamīds 199

No 0.81g (3.78mmol) dimetilamīda **169a**, 1.90ml (3.78mmol) PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 20ml THF. Reakcijas maisījumu iztur maisot 15min pie -78°C, tad atsilda līdz IT. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 3:1, tad 1:1. Iegūst 0.22g (20%) bezkrāsainas amorfas vielas. Rf = 0.20 (PE-EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 324 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.41 (s, 9H); 2.39 (s, 6H); 3.40-3.68 (m, 2H); 4.26 (dd, 1H, J = 5.3, 7.8Hz); 4.85-5.06 (m, 1H); 7.34-7.64 (m, 3H); 7.98-8.13 (m, 2H).

(1-Benzil-2-okso-2-feinil-etil)-karbamīnskābes *terc*-butilesteris 202

No 0.36g (1.30mmol) estera **167c**, 1.30ml (2.60mmol) PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 20ml THF. Reakcijas maisījumu iztur maisot 5min pie -78°C, tad atsilda līdz IT un iztur maisot 12h. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 7:1. Iegūst 0.20g (48%) bezkrāsainas amorfas vielas. Rf = 0.30 (PE- EtOAc 1:1). ŠH-MS m/z: 348 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.43 (s, 9H); 2.71-2.90 (m, 1H); 3.32-3.53 (m, 1H); 3.60 (dd, 1H, J = 4.3, 6.9Hz); 4.59-4.80 (m, 1H); 7.23-7.46 (m, 10H).

Vispārējā metode (2-aziridinil) ketonu reakcijām ar litijorganiskajiem reaģentiem

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 100ml apaļkolbā ievieto 20ml abs. THF un pievieno (2-aziridinil) ketona. Iegūto šķīdumu argona plūsmā atdzesē līdz -70°C un maisot 10 min laikā piepilina 10, 20, 30 vai 40 mmol litijorganiskā reaģenta šķīduma heksānos vai toluolā. Reakcijas maisījumu iztur -78°C temperatūrā maisot 1, 12 vai 24h, tad pievieno 20ml ūdens-THF 1:1 maisījuma, atsilda līdz IT un sadala starp ūdeni (50ml) un dietilēteri (50ml) un ekstrahē ar dietilēteri (3x20ml). Ētera ekstraktus apvieno, skalo ar ūdeni (2x20ml), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (20ml) un žāvē virs Na₂SO₄, tad nofiltrē un šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena. Iegūto produktu atīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela (200ml silikagela uz 1g maisījuma) ar eluentu petrolēteris – etilacetāts.

2-(1-Trifenilmetilaziridīn-2-il)-propān-2-ols 196a

No 0.44g (1.34mmol) ketona **195a**, 2.52ml (33.66mmol) MeLi 1.6M šķīduma heksānos, 15ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 140ml silikagela ar PE-EtOAc 10:1 eluentu. Iegūst 0.15g (33%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, kt = 120°C. Rf = 0.350 (PE- EtOAc 10:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.07-1.14 (m, 1H); 1.11 (s, 3H); 1.17 (s, 3H); 1.38 (dd, 1h, J= 3.3, 6.5Hz); 1.89 (neizšķirts dd, 1H, J= 3.3Hz); 3.10 (s, 1H); 7.16-7.58 (m, 15H).

EA. Aprēķināts uz C₂₄H₂₅NO C 83.93, H 7.34, N 4.08. Atrasts C 83.52, H 6.42, N 4.20.

Difenil-(1-trifenilmetilaziridīn-2-il)-metanols 196b

No 0.50g (1.28mmol) ketona 195e, 2.60ml (33.66mmol) PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 15ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 170ml silikagela ar PE-EtOAc 10:1 eluentu. Iegūst 0.59g (98%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, $kt = 154^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.45$ (PE- EtOAc 10:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.36 (neizšķirts dd, 1H, $J = 6.2\text{Hz}$); 2.11 (neizšķirts dd, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$); 2.39 (dd, 1H, $J = 3.0, 6.2\text{Hz}$); 4.46 (s, 1H); 7.03-7.69 (m, 25H).

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{34}\text{H}_{29}\text{NO}$ C 87.33, H 6.25, N 3.00. Atrasts C 85.03, H 6.11, N 2.85.

2.2.4.4-tetrametil-(1-trifenilmetilaziridīn-2-il)-pentān-3-ols 196c

No 1.03g (3.00mmol) estera 166c, 4.00ml (6.00mmol) *terc*-BuLi 1.5M šķīduma heksānos, 15ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 200ml silikagela ar PE-EtOAc 10:1 eluentu. Iegūst 0.88g (69%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, $kt = 167^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.50$ (PE- EtOAc 10:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.86 (s, 9H); 0.93 (s, 9H); 1.31-1.42 (m, 2H); 2.31 (neizšķirts dd, 1H, $J = 3.0\text{Hz}$); 2.89 (s, 1H); 7.10-7.33 (m, 9H); 7.46-7.62 (m, 6H).

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{NO}$ C 84.25, H 8.72, N 3.28. Atrasts C 83.93, H 8.98, N 3.27.

3.3-Dimetil-1-(1-trifenilmetilaziridīn-2-il)-butān-1-ols 196d

No 0.15g (3.00mmol) ketona 195d, 1.02ml (1.62mmol) MeLi 1.6M šķīduma heksānos, 15ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 50ml silikagela ar PE-EtOAc 10:1 eluentu. Iegūst 0.05g (52%) bezkrāsainas amorfas vielas, $R_f = 0.20$ (PE- EtOAc 10:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.84 (s, 9H); 1.11 (s, 3H); 1.31 (neizšķirts dd, 1H, $J = 6.0\text{Hz}$); 1.89-2.00 (m, 2H); 2.15 (s, 1H); 6.68-6.80 (m, 2H); 7.04-7.20 (m, 2H); 7.22-7.40 (m, 8H); 7.45-7.57 (m, 3H).

2.2-Dimetil-1-fenil-(1-trifenilmetilaziridīn-2-il)-propān-1-ols 196e

No 0.15g (0.41mmol) ketona 195d, 0.81ml (1.62mmol) PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 10ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 100ml silikagela ar PE-EtOAc 10:1 eluentu. Iegūst 0.18g (100%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, $kt = 170^{\circ}\text{C}$. $R_f = 0.50$ (PE- EtOAc 4:1). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.70 (s,

9H); 1.32 (neizšķirts dd, 1H, J = 7.0Hz); 1.39 (neizšķirts dd, J = 3.6Hz); 2.14 (dd, 1H, J = 3.6, 7.0Hz); 4.55 (s, 1H); 7.04-7.65 (m, 20H).

EA. Aprēķināts uz C₃₂H₃₃NO C 85.87, H 7.43, N 3.13. Atrasts C 85.98, H 7.17, N 2.97.

1-Fenil-(1-trifenilmetilaziridīn-2-il)-etanols 196f

No 0.78g (2.00mmol) ketona 195e, 5.00ml (33.66mmol) MeLi 1.6M šķīduma heksānos, 15ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.49g (61%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, kt = 151°C. Rf = 0.60 (PE- EtOAc 4:1). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.25 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.2Hz); 1.37 (s, 3H); 1.90 (dd, 1H, J = 3.0, 6.2Hz); 2.03 (neizšķirts dd, 1H, J = 3.0Hz); 3.61 (s, 1H); 7.05-7.48 (m, 20H).

EA. Aprēķināts uz C₂₉H₂₇NO C 85.89, H 6.71, N 3.45. Atrasts C 84.88, H 6.68, N 3.43.

Difenil-(1-terc-butiloksikarbonilaziridīn-2-il)-metanols 200 no ketona 197a

No 0.40g (1.62mmol) ketona 197a, 0.80ml (1.62mmol) PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 10ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.49g (61%) bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.55 (PE- EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 348 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.45 (s, 9H); 2.26 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.3Hz); 2.36 (neizšķirts dd, J = 3.8Hz); 2.78 (s, 1H); 3.38 (dd, 1H, J = 3.8, 6.3Hz); 7.20-7.42 (m, 8H); 7.3-7.72 (m, 2H).

Aziridīn-2-il-difenil-metanols 201

No 0.10g (0.29mmol) difenil-(1-terc-butiloksikarbonilaziridīn-2-il) metanola 200, 0.60ml (1.17mmol) PhLi 2.0M šķīduma toluolā, 10ml THF. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 20ml silikagela ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst 0.03g (44%) bezkrāsainas eļļas. Rf = 0.15 (PE- EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 248 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.94 (pl.s, 1H); 1.75 (neizšķirts dd, 1H, J = 3.6Hz); 1.87 (neizšķirts dd, J = 6.1Hz); 2.92 (dd, 1H, J = 3.6, 6.1Hz); 3.57 (pl.s., 1H); 7.21-7.51 (m, 10H).

Vispārējā metode aziridīn-2-karbonskābes esteru un dimetilamīdu starpmolekulārās kondensācijas reakcijām

Izkarsētā (5h, 150°C) un argona plūsmā atdzesētā 100ml apaļkolbā ievieto 10ml abs. THF un pievieno 0.51g (5.00mmol) sausa diizopropilamīna. Iegūto šķīdumu argona atmosfērā atdzesē līdz -20°C un piepilina 2.00ml (5.00mmol) *n*-BuLi (2.5M šķīdums heksānos). Iegūto LDA šķīdumu maisa 15min -20°C temperatūrā, tad argona plūsmā atdzesē līdz -78°C un piepilina 5.00mmol aziridīn-2-karbonskābes estera vai dimetilamīda šķīdumu 5ml THF. Tad reakcijas maisījumu iztur maisot -78°C temperatūrā 15-60min, maisījums iegūst oranžsarkanu krāsu. Pēc tam pievieno 10ml H₂O-THF 1:1 maisījuma un pēc krāsojuma izzušanas atsilta līdz IT. Tad maisījumu izlej uz 20ml ledus - ūdens un ekstrahē ar dietilēteri (3x20ml). Ētera ekstraktus apvieno, skalo ar ūdeni (2x20ml), piesātinātu NaCl ūdens šķīdumu (20ml) un žāvē virs Na₂SO₄, tad nofiltrē un šķīdinātāju ietvaicē pie pazemināta spiediena. Iegūto produktu atīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz silikagela (200ml silikagela uz 1g maisījuma) ar eluentu petrolēteris – etilacetāts 3:1.

1-Benzil-2-(1-benzilaziridīn-2-karbonil)aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 204a

No 0.96g (5.00mmol) 1-benzilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera **165b**. Reakcijas laiks 15min. Iegūst 0.90g (46%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.41 (s, 9H); 1.71 (dd, 1H, J = 1.2, 6.5Hz); 2.15-2.19 (m, 1H); 2.25-2.28 (m, 1H); 2.30 (neizšķirts dd, 1H); 2.52 (dd, 1H, J = 3.0, 6.5Hz); 3.41 un 3.55 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 13.9Hz); 3.78 un 3.96 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 13.8Hz); 7.17 – 7.50 (m, 10H).

AIMS. Atrasts *m/z* 393.2165 [M+H]⁺. C₂₄H₂₈N₂O₃. M+H = 393.2178

1-Benzil-2-(1-benzilaziridīn-2-karbonil)aziridīn-2-karbonskābes metilesteris 204b

No 0.96g (5.00mmol) 1-benzilaziridīn-2-karbonskābes metilestera **166b**. Reakcijas laiks 50min. Iegūst 0.79g (45%) bezkrāsainas eļļas. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.75 (neizšķirts dd, 1H, J = 6.5Hz); 2.13-2.17 (m, 1H); 2.26-2.29 (m, 1H); 2.37 (neizšķirts dd, 1H); 2.59 (dd, 1H, J = 2.7, 6.5Hz); 3.41 un 3.56 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 13.4Hz); 3.64 (s, 3H); 3.79 un 3.95 (AB sistēma, 1H un 1H, J = 13.6Hz); 7.20 – 7.38 (m, 10H).

AIMS. Atrasts m/z 350.1736 $[M+H]^+$. $C_{21}H_{22}N_2O_3$. $M+H = 350.1756$

1-Trifenilmetil-2-(1-trifenilmetilaziridīn-2-karbonil)aziridīn-2-karbonskābes dimetilamīds 204f

No 1.78g (5.00mmol) 1-trifenilemtilaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīda **168c**. Reakcijas laiks 3h (ar atsildīšanu līdz IT). Iegūst 1.94g (58%) bezkrāsainas eļļas. 1H KMR (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, m.d.) δ 1.44 (dd, 1H, $J = 1.6, 6.6Hz$); 1.91 (neizšķirts dd, 1H); 2.05 (d, 1H, $J = 6.8Hz$); 2.38 (s, 3H); 2.50 (d, 1H, $J = 6.8Hz$); 2.54 (s, 3H); 2.89 (dd, 1H, $J = 2.3, 6.6Hz$); 7.05-7.28 (m, 20H); 7.36-7.54 (m, 10H).

AIMS. Atrasts m/z 690.3132 $[M+Na]^+$. $C_{46}H_{41}N_2O_3$. $M+Na = 690.3096$

1-*tert*-Butiloksikarbonil-2-(1-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonil)aziridīn-2-karbonskābes dimetilamīds (kristāliskais izomērs) 204g

No 2.28g (10.64mmol) 1-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīda **169a**, 4.71ml (11.70mmol) 2.5M *n*-BuLi šķīduma heksānos un 1.18g (11.70mmol) diizopropilamīna. Reakcijas laiks 5min. Reakcijas maisījumu sadala ar kolonu hromatogrāfiju uz 250ml silikagela ar EtOAc-PE 1:1 eluentu. Hromatogrāfiski homogēno frakciju kristalizē no heptāna. Iegūst 0.92g (23%) bezkrāsainas kristāliskas vielas, $kt = 135^\circ C$. $R_f = 0.40$ (PE- EtOAc 1:1). 1H KMR (200 MHz, $CDCl_3$, TMS, m.d.) δ 1.42 (s, 9H); 1.44 (s, 9H); 2.43 (dd, 1H, $J = 1.8, 5.4Hz$); 2.49 (dd, 1H, $J = 1.8, 3.0Hz$); 2.63 (d, 1H, $J = 1.8Hz$); 2.78 (d, 1H, $J = 1.8Hz$); 3.03 (s, 3H); 3.25 (s, 3H); 3.43 (dd, 1H, $J = 3.0, 5.4Hz$).

EA. Aprēķināts uz $C_{18}H_{29}N_3O_6$ C 56.38, H 7.62, N 10.96. Atrasts C 56.41, H 7.68, N 10.97.

Vispārējā metode A deprotonēšanas reakcijām

Diizopropilamīnu (1.1ekv.) šķīdina sausā THF (5ml THF uz 1mmol amīna), šķīdumu atdzesē argona atmosfērā līdz $-20^\circ C$. Iegūtajam šķīdumam pievieno 1.1ekv. *n*-BuLi (2.5M šķīdumu heksānos). Pēc 5 min šķīdumu atdzesē līdz $-78^\circ C$ un pievieno 1.0ekv. aziridīn-2-karbonskābes estera šķīdumu sausā THF (0.5ml THF uz 1mmol estera). Maisījumu iztur $-78^\circ C$ temperatūrā 15 min, tad dzēš ar THF- H_2O maisījumu. Emulsijai ļauj uzsilt līdz istabas temperatūrai un to ekstrahē 3x ar Et_2O . Ekstraktus apvieno, skalo ar pies. NaCl ūdens šķīdumu, žāvē ar Na_2SO_4 , filtrē un ietvaicē. Atlikumu hromatogrāfē uz silikagela ($150cm^3$) ar PE – EtOAc 4:1 eluentu.

Vispārējā metode B deprotonēšanas reakcijām

Diizopropilamīnu (1.1ekv.) šķīdina sausā DME-Et₂O 5:1 (5ml šķīdinātāja uz 1mmol amīna), šķīdumu atdzesē argona atmosfērā līdz -20°C. Iegūtajam šķīdumam pievieno 1.1ekv. *n*-BuLi (2.5M šķīdumu heksānos). Pēc 5 min šķīdumu atdzesē līdz -78°C un pievieno 1.0ekv. aziridīn-2-karbonskābes estera šķīdumu sausā DME-Et₂O 5:1 (0.5ml šķīdinātāja uz 1mmol estera). Maisījumu iztur -78 °C temperatūrā 15 min, tad dzēš ar THF-H₂O maisījumu. Emulsijai ļauj uzsilt līdz istabas temperatūrai un to ekstrahē 3x ar Et₂O. Ekstraktus apvieno, skalo ar pies. NaCl ūdens šķīdumu, žāvē ar Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (150cm³) ar PE – EtOAc 4:1 eluentu.

Vispārējā metode C deprotonēšanas reakcijām

Diizopropilamīnu (1.1ekv.) šķīdina sausā THF (5ml THF uz 1mmol amīna), šķīdumu atdzesē argona atmosfērā līdz -20°C. Iegūtajam šķīdumam pievieno 1.1ekv. *n*-BuLi (2.5M šķīdumu heksānos). Pēc 5 min šķīdumu atdzesē līdz -78°C un pievieno 1.0ekv. aziridīn-2-karbonskābes estera šķīdumu DMPU (3ekv.). Maisījumu iztur -78 °C temperatūrā 15 min, tad dzēš ar THF-H₂O maisījumu. Emulsijai ļauj uzsilt līdz istabas temperatūrai un to ekstrahē 3x ar Et₂O. Ekstraktus apvieno, skalo ar pies. NaCl ūdens šķīdumu, žāvē ar Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (150cm³) ar PE – EtOAc 4:1 eluentu.

Vispārējā metode D deprotonēšanas reakcijām

Diizopropilamīnu (1.1ekv.) šķīdina sausā THF (5ml THF uz 1mmol amīna), šķīdumu atdzesē argona atmosfērā līdz -20°C. Iegūtajam šķīdumam pievieno 1.1eq *n*-BuLi (2.5M šķīdumu heksānos). Pēc 5 min šķīdumu atdzesē līdz -78°C un pievieno 1.0eq aziridīn-2-karbonskābes estera šķīdumu TMEDA (3ekv.) Maisījumu iztur -78 °C temperatūrā 15 min, tad dzēš ar THF-H₂O maisījumu. Emulsijai ļauj uzsilt līdz istabas temperatūrai un to ekstrahē 3x ar Et₂O. Ekstraktus apvieno, skalo ar pies. NaCl ūdens šķīdumu, žāvē ar Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Atlikumu hromatografē uz silikagela (150cm³) ar PE – EtOAc 4:1 eluentu.

1-terc-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes metilestera reakcija ar LDA

2-terc-Butil-2-metilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207a

No 0.46g (2.29mmol) 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes metilestera **166a**, 1.02ml (2.52mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.25g (2.52mmol) diizopropilamīna, 0.88g (6.86mmol) DMPU. Iegūst baltu kristālisku vielu, kt = 48°C. Iznākums: Metode A – 0%, metode C – 0.09g (20%). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.50 (s, 9H); 1.68-1.85 (m, 1H); 2.17-2.29 (m, 2H); 3.82 (s, 3H). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) 27.8, 32.5, 40.8, 52.8, 83.6, 167.8.

EA. Aprēķināts uz C₉H₁₅NO₄ C 53.72, H 7.51, N 6.96. Atrasts C 54.04, H 7.58, N 6.78

1-terc-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes etilestera reakcija ar LDA

2-terc-Butil-2-etilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207b

Iegūts kā bezkrāsaina eļļa.

MetodeA: No 0.48g (2.23mmol) 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes etilestera **167l**, 1.00ml (2.45mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.26g (2.45mmol) diizopropilamīna. Iznākums: 0.02g (4%),

MetodeB: No 0.18g (0.84mmol) 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes etilestera **167l**, 0.40ml (1.00mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.10g (1.00mmol) diizopropilamīna. Iznākums: 0.04g (22%),

MetodeC: No 0.27g (1.34mmol) 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes etilestera **167l**, 0.60ml (1.48mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.15g (1.48mmol) diizopropilamīna, 0.52g (4.03mmol) DMPU. Iznākums: 0.15g (56%),

MetodeD: No 0.25g (1.16mmol) 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes etilestera **167l**, 0.50ml (1.28mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.13g (1.28mmol) diizopropilamīna, 0.41g (3.49mmol) TMEDA. Iznākums: 0.07g (26%).

¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.32 un 1.33 (t un t, 3H, J = 7.2 un 7.2Hz); 1.50 (s, 9H); 1.64-1.85 (m, 1H); 2.15-2.30 (m, 2H); 4.10-4.43 (m, 2H).

1-Etiloksikarbonil -aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera reakcija ar LDA

2-*terc*-Butil-2-etilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207b

No 0.52g (2.42mmol) 1-etiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera **167t**, 1.10ml (2.66mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.27g (2.66mmol) diizopropilamīna. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: Metode A – 0.39g (74%), ¹H KMR (izomēru maisījums) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.31 un 1.33 (t un t, 3H, J = 7.2 un 7.2Hz); 1.50 (s, 9H); 1.65-1.85 (pl.s, 1H); 2.15-2.29 (m, 2H); 4.11-4.43 (m, 2H). ¹³C NMR (izomēru maisījums) (200MHz, CDCl₃, m.d.) δ 14.0, 27.8, 27.8, 32.3, 32.6, 40.9, 41.1, 61.6, 62.5, 82.4, 83.7, 166.0, 167.3, 168.2, 169.8.

AIMS. Atrasts *m/z* 238.1660 [M+Na]⁺. C₁₀H₁₇NO₄. M+Na = 238.1055

1-*terc*-Butiloksikarbonil-2-(1-*terc*-butiloksikarbonil-aziridīn-2-karbonil)aziridīn-2-karbonskābes etilesteris 204h

Iegūts kā bezkrāsaina eļļa. Iznākums: Metode A – 0%, metode B, no 0.18g (0.84mmol) 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes etilestera, 0.40ml (1.00mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.10g (1.00mmol) diizopropilamīna -31%, metode C – 0%, metode D – 0%. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.32 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 1.44 (s, 9H); 1.49 (s, 9H); 2.51 (dd, 1H, J = 1.8, 5.7 Hz); 2.64 (d, 1H, J = 1.4 Hz); 2.68 (dd, 1H, J = 1.8, 3.1 Hz); 2.94 (d, 1H, J = 1.4 Hz); 3.58 (dd, 1H, J = 3.1, 5.6 Hz); 4.16-4.42 (m, 2H). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 14.0, 27.8, 27.9, 28.2, 33.8, 36.0, 38.5, 48.7, 62.9, 88.1, 88.9, 157.5, 159.5, 165.2, 195.7.

AIMS. Atrasts *m/z* 407.1625 [M+Na]⁺. C₁₈H₂₈N₂O₇. M+Na = 407.1794

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes izopropilestera reakcija ar

LDA

2-*terc*-Butil-2-izopropilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207c

No 0.22g (0.96mmol) 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes izopropilestera, 0.40ml (1.00mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.11g (1.06mmol) diizopropilamīna. Iegūst baltu kristālisku vielu, kt = 45°C. Iznākums: Metode A – 0.11g (49%). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.30 (d, 6H, J = 6.3Hz); 1.50 (s, 9H); 1.65-1.80 (pl.s, 1H); 2.13-2.27 (m, 2H); 5.10 (heptets, 1H, J = 6.3Hz). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 21.6, 27.8, 32.2, 32.4, 41.12, 41.2, 69.3, 70.4, 82.3, 83.6, 166.1, 166.8, 168.4, 169.3.

EA. Aprēķināts uz C₁₁H₁₉NO₄ C 57.63, H 8.35, N 6.11. Atrasts C 57.42, H 8.37, N 5.97.

2-terc-Butil-2-izopropilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207c no izejvielas (S)-167v

No 0.16g (0.70mmol) (2S)-1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes izopropilestera **(S)-167v**, 0.31ml (0.77mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.08g (0.77mmol) diizopropilamīna. Iegūst baltu kristālisku vielu, kt = 44-45°C. Iznākums: Metode A – 0.09g (56%). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.30 (d, 6H, J = 6.3Hz); 1.50 (s, 9H); 1.65-1.80 (pl.s, 1H); 2.13-2.27 (m, 2H); 5.10 (heptets, 1H, J = 6.3Hz).

$$[\alpha]_D(20) = 0^\circ (c = 1.0, \text{CHCl}_3)$$

2-terc-Butil-2-izopropil-1(3,5-dinitrobenzoi) aziridīn-2,2-dikarboksilāts 209

0.02g (0.09mmol) aziridīn-2,2-dikarboksilāta **207c** šķīdina 2ml metilēnhlorīda (dest. no CaH₂) un pievieno 0.03ml (0.22mmol) trietilamīna. Reakcijas maisījumu atdzesē līdz 0°C un pievieno 0.02g (0.09mmol) 3,5-dinitrobenzoihlchlorīda. Reakcijas maisījumu maisa 5h pie IT, tad izlej ūdenī (5ml) un ekstrahē ar metilēnhlorīdu (3x10ml). Ekstraktus apvieno un skalo ar piesāt. NeCl ūdens šķīdumu (2x15ml), žāvē uz Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Atlikumu attīra ar kolonnas hromatogrāfiju uz silikagela (50 cm³) ar PE-EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst bezkrāsainu kristālisku vielu. Iznākums 0.03g (92%), kt = 115°C. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.27 (d, 3H, J = 6.4 Hz); 1.32 (d, 3H, J = 6.4 Hz); 1.37 (s, 9H); 2.98 (s, 1H); 3.04 (s, 1H); 5.12 (heptets, 1H, J = 6.3Hz); 9.20 (d, 1H, J = 2.2Hz); 9.21 (d, 1H, J = 2.2Hz); 9.33 (d, 1H, J = 2.2Hz). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 21.3, 21.4, 27.6, 34.6, 49.6, 71.5, 77.2, 85.4, 121.9, 128.6, 136.9, 148.7, 164.2, 171.6.

EA. Aprēķināts uz C₁₈H₂₁N₃O₉ C 51.07, H 5.00, N 9.92. Atrasts C 51.55, H 4.98, N 9.78

1-terc-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes (-)mentilestera reakcija ar LDA

2-terc-Butil-2-(-)mentilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207d

No 0.20g (0.62mmol) 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes (-)mentilestera **167n**, 0.30ml (0.68mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.07g (0.68mmol) diizopropilamīna. Iegūst baltu kristālisku vielu, kt = 53°C. Iznākums: Metode A – 0.14g (71%). ¹H KMR (Diastereomēru maisījums) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.): δ 0.77 (d, 3H, J = 6.8 Hz); 0.86-0.96 (m, 6H); 0.96-1.20 (m, 3H); 1.32-1.46 (m, 2H); 1.49 (s, 9H), 1.59-1.78 (m, 3H); 1.78-2.12 (m, 2H); 2.12-2.27 (m, 2H); 4.67-4.89 (m, 1H).

1-(-)Mentiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera reakcija ar LDA

2-*terc*-Butil-2-(-)mentilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207d

No 0.10g (0.31mmol) 1-(-)-mentiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera **167s**, 0.14ml (0.34mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.1ml (0.34mmol) diizopropilamīna. Iegūst baltu kristālisku vielu, kt = 53°C. Iznākums: Metode A – 0.14g (71%). ¹H KMR (Diastereomēru maisījums) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.): δ 0.76 un 0.78 (d un d, 3H, J = 6.8 un 6.8Hz); 0.86-0.96 (m, 6H); 0.97-1.19 (m, 3H); 1.32-1.44 (m, 2H); 1.49 (s, 9H), 1.61-1.78 (m, 3H); 1.78-2.11 (m, 2H); 2.12-2.27 (m, 2H); 4.68-4.88 (m, 1H). ¹³C KMR (diastereomēru un rotamēru maisījums) (400MHz, CDCl₃, m.d.) 15.6, 15.9, 16.3, 16.3, 20.6, 20.8, 20.9, 21.9, 21.9, 22.7, 23.0, 23.4, 25.4, 25.7, 26.0, 26.2, 27.7, 27.78, 27.9, 31.3, 32.2, 32.3, 32.4, 32.6, 34.0, 34.1, 34.1, 34.1, 40.4, 40.5, 40.6, 40.7, 41.3, 41.4, 41.5, 46.8, 46.9, 47.0, 47.1, 75.5, 75.7, 76.9, 77.2, 82.3, 82.4, 83.6, 83.8, 166.0, 166.1, 166.9, 166.9, 168.4, 168.5, 169.5.

EA. Aprēķināts uz C₁₈H₃₁NO₄ C 66.43, H 9.60, N 4.30. Atrasts C 66.47, H 9.72, N 4.28

1-*terc*-Butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera reakcija ar

LDA

di-*terc*-Butilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207e

No 0.44g (1.81mmol) 1-Boc-aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera **167h**, 0.90ml (2.17mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.22g (2.17mmol) diizopropilamīna. Iegūst baltu kristālisku vielu, kt = 70°C. Iznākums: Metode A – (80%). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.50 (s, 9H); 1.51 (s, 9H); 1.66 (neizšķirts d, 1H); 2.12 (dd, 1H, J = 1.4, 10.4Hz); 2.19 (dd, 1H, J = 1.4, 9.3Hz). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 27.8, 32.1, 41.8, 82.1, 83.3, 166.4, 168.7.

EA. Aprēķināts uz C₁₂H₂₁NO₄ C 59.24, H 8.70, N 5.76. Atrasts C 59.51, H 8.98, N 5.74

1-(-)Mentiloksikarbonil -aziridīn-2-karbonskābes etilestera reakcija ar LDA

2-etil-2-(-)mentilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207g

No 0.51g (1.70mmol) 1-(-)-mentiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes etilestera **167p**, 0.80ml (1.87mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.19g (1.87mmol) diizopropilamīna. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: Metode A – 0.05g (10%). ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.77 (d, 3H, J = 6.9 Hz); 0.85-0.94 (m, 6H);

0.94- 1.18 (m, 3H); 1.30 (t, 3H, J = 7.2 Hz); 1.36-1.56 (m, 2H); 1.60-1.86 (m, 3H); 1.87-2.10 (m, 2H); 2.14-2.34 (m, 2H); 4.12-4.36 (m, 2H); 4.78 (dt, 1H, J = 4.1, 10.8Hz).

1-Etiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes (-)mentilestera reakcija ar LDA

2-Etil-2-(-)mentilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207g

No 0.30g (1.81mmol) 1-etilaziridīn-2-karbonskābes (-)mentilestera **167u**, 0.40ml (1.11mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.11g (1.11mmol) diizopropilamīna. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: Metode A – 0.22g (72%). ¹H KMR (izomēru maisījums) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.77 (d, 3H, J = 6.9Hz); 0.87-0.95 (m, 6H); 0.97-1.19 (m, 3H); 1.30 un 1.32 (t un t, 3H, J = 7.2 un 7.2 Hz); 1.36-1.59 (m, 2H); 1.60-1.88 (m, 2H); 1.92-2.11 (m, 2H); 2.17-2.35 (m, 2H); 4.14-4.39 (m, 2H); 4.71-4.89 (m, 1H). ¹³C KMR (stereoizomēru un rotamēru maisījums) (200MHz, CDCl₃, m.d.) δ 13.9, 15.8, 15.9, 16.2, 20.7, 20.7, 21.9, 22.8, 23.0, 23.3, 25.6, 25.7, 25.9, 26.2, 31.3, 32.5, 32.7, 32.8, 34.1, 40.4, 46.9, 61.8, 61.9, 62.7, 75.9, 76.0, 77.1, 77.2, 166.6, 167.1, 169.0, 169.7

AIMS. Atrasts *m/z* 320.1659 [M+Na]⁺. C₁₆H₂₇NO₄. M+Na = 320.1838

1-(-)Mentiloksikarbonil -aziridīn-2-karbonskābes izopropilestera reakcija ar

LDA

2-Izopropil-2-(-)mentilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 207h

No 0.14g (0.45mmol) 1-(-)mentiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes izopropilestera **167r**, 1.02ml (0.50mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.05g (0.50mmol) diizopropilamīna. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: Metode A – 0.10g (71%). ¹H KMR (izomēru maisījums) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.76, 0.77 un 0.78 (d, d un d, 3H, J = 6.9, 6.9 un 6.9Hz); 0.86-0.96 (m, 6H); 0.97-1.18 (m, 3H); 1.28 un 1.30 (d un d, 6H, J = 6.3 un 6.3Hz); 1.35-1.56 (m, 2H); 1.58-1.89 (m, 3H); 1.89-2.11 (m, 2H); 2.16-2.33 (m, 2H); 4.81 (dt, 1H, J = 4.3, 10.9Hz); 5.00-5.22 (m, 1H). ¹³C KMR (stereoizomēru un rotamēru maisījums) (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 15.6, 15.8, 16.2, 20.6, 20.6, 20.8, 20.8, 21.4, 21.5, 21.5, 21.6, 21.9, 22.7, 22.9, 23.3, 25.4, 25.5, 25.9, 26.2, 31.3, 32.4, 32.6, 32.7, 32.8, 34.0, 34.0, 34.10, 34.1, 34.1, 40.4, 40.5, 40.5, 40.5, 40.5, 40.6, 40.7, 46.8, 46.9, 46.9, 47.0, 69.4, 69.6, 70.6, 70.8, 75.7, 75.8, 166.5, 166.6, 169.1, 169.2.

AIMS. Atrasts *m/z* 334.2860 [M+Na]⁺. C₁₇H₂₉NO₄. M+Na = 334.1994

Krusteniskais eksperiments. 1-*terc*-Butiloksikarbonil -aziridīn-2-karbonskābes(-)mentilestera un 1-(-)mentiloksikarbonil -aziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera maisījuma reakcija ar LDA

2-*terc*-Butil-2-(-)mentilaziridīn-2,2-dikarboksilāts

0.10g (0.95mmol) diizopropilamīna šķīdina 5 ml sausa THF, atdzesē līdz -20°C argona atmosfērā un maisot pievieno 0.40ml (0.95mmol) 2.5M *n*-BuLi šķīduma heksānos. Pēc 5 min iegūto šķīdumu atdzesē līdz -78°C un pievieno 0.14g (0.43mmol) 1-*terc*-Butiloksikarbonil -aziridīn-2-karbonskābes (-)mentilestera **167n** un 0.14g (0.43mmol) 1-(-)mentiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera **167s** šķīdumu 5 ml THF. Maisījumu iztur maisot -78°C temperatūrā 15 min, tad apstrādā ar 5 ml THF-H₂O maisījuma. Iegūto maisījumu atilda līdz istabas temperatūrai, ekstrahē ar Et₂O (3x 5ml). Ekstraktus apvieno, skalo ar piesāt. NaCl -H₂O šķīdumu (5ml), žāvē (Na₂SO₄), filtrē un ietvaicē. Iegūto eļļu hromatogrāfē uz 150 cm³ silikagela ar PE - EtOAc 4:1 eluentu.

Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.23g (82%). ¹H KMR (izomēru maisījums) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.76 un 0.78 (d un d, 3H, J = 6.9 un 6.9Hz); 0.86- 0.96 (m, 6H); 0.97-1.19 (m, 3H); 1.25-1.47 (m, 2H); 1.49 (s, 9H); 1.61-1.78 (m, 3H); 1.78-2.12 (m, 2H); 2.12-2.28 (m, 2H); 4.70-4.88 (m, 1H). ¹³C KMR (izomēru maisījums) (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 15.5, 15.8, 16.2, 16.2, 20.6, 20.7, 20.8, 20.9, 21.8, 22.1, 22.6, 22.9, 23.3, 25.3, 25.5, 25.7, 25.9, 26.1, 27.6, 27.6, 27.7, 31.2, 32.1, 32.2, 32.2, 32.4, 33.9, 34.0, 40.27, 40.3, 40.4, 40.5, 40.6, 41.1, 41.3, 41.4, 46.7, 46.8, 46.9, 47.0, 75.4, 75.5, 76.7, 82.1, 82.2, 83.5, 83.6, 165.9, 166.8, 168.3, 169.4.

AIMS. Atrasts *m/z* 348.2359 [M+Na]. C₁₈H₃₁NO₄. M+Na = 348.2151

2-Dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris **206i**

(blakusprodukts diaziridinilketona **204g iegūšanas reakcijā)**

No 2.28g (10.64mmol) 1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīda **169a**, 8.56ml (21.27mmol) 2.5M *n*-BuLi šķīduma heksānos un 2.15g (21.27mmol) diizopropilamīna. Reakcijas laiks 5min. Reakcijas maisījumu sadala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 250ml silikagela ar EtOAc-PE 1:1 eluentu. Iegūst 0.11g (5%) eļļas. R_f = 0.25 (PE- EtOAc 1:1). ŠH-MS *m/z*: 215 [M+H]⁺. ¹H KMR (200

MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.39 (s, 9H); 1.72 (pl.s, 1H); 2.57 (d, 1H, J = 1.8Hz); 2.83 (d, 1h, J = 1.8Hz); 2.97 (s, 3H); 3.24 (s, 3H).

2-Diizopropilkarbamolaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 206j

No 0.21g (0.76mmol) 1-*terc*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes diizopropilamīda **169b**, 0.40ml (0.83mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.08g (0.83mmol) diizopropilamīna. Produktu izdala ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150 cm³ silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: Metode A – 0.15g (73%). R_f = 0.35 (PE- EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 271 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.14-1.25 (m, 6H); 1.40 (dd, 6H, J = 6.9, 17.8Hz); 1.48 (s, 9H); 1.57-1.66 (m, 1H); 2.14 (d, 1H, J = 9.1Hz); 2.20 d, 1H, J = 9.1Hz); 3.28-3.44 (m, 1H); 4.06 (heptets, 1H, J = 6.9Hz).

Vispārēja metode aziridīnīl anjonu alkilēšanas reakcijām

1.1 Ekv. diizopropilamīna šķīdina sausā THF (5ml THF uz 1 mmol amīna). Šķīdumu atdzesē līdz -20°C argona atmosfērā un maisot pievieno 1.1ekv. 2.5M *n*-BuLi šķīduma heksānos. Pēc 5 min iegūto šķīdumu atdzesē līdz -78°C un pievieno 1 ekv. Aziridīna substrāta šķīdumu sausā THF (0.5ml THF uz 1 mmol substrāta). Maisījumu iztur maisot -78°C temperatūrā 15 min, tad pievieno 1.1 ekv. elektrofila. Iegūto maisījumu iztur -78°C temperatūrā 30min, apstrādā ar THF/H₂O 1:1 un atilda līdz istabas temperatūrai, ekstrahē ar 3x ar Et₂O. Ekstraktus apvieno, skalo ar piesātinātu NaCl–H₂O šķīdumu (5ml), žāvē virs Na₂SO₄, filtrē un ietvaicē. Iegūto eļļu hromatografē uz 150 cm³ silikagela ar PE – EtOAc 4:1 eluentu.

1-Benzil-2-trimetilsililaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīds 203a

No 0.22g (1.08mmol) dimetilamīda **168b**, 0.50ml (1.29mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.13g (1.29mmol) diizopropilamīna, 0.23g (2.16mmol) TMSCl. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 1:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.05g (16%). R_f = 0.45 (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 277 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.01 un 0.18 (s un s, 4.5H un 4.5H); 1.62 un 1.76 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.08 un 2.26 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.68 un 4.37 (d un d, 0.5H un 0.5H, J = 14.4 un 14.4Hz); 2.80 un 2.88 (s un s, 1.5H un 1.5H); 2.17 un 3.08 (s un s, 1.5H un 1.5H); 3.02 un 4.24 (d un d, 0.5H un 0.5H, J = 12.5 un 12.5Hz); 7.09-7.35 (m, 5H).

di-*tert*-Butil-1-metilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 206a

No 0.20g (0.82mmol) 1-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilestera **167h**, 0.36ml (0.90mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.09g (0.90mmol) diizopropilamīna, 0.13g (0.90mmol) MeI. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 50ml silikagela, eluents EA-PE 1:4. Iegūst baltu kristālisku vielu, $t_m = 71-73^\circ\text{C}$. Iznākums: 73mg (62%). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.49 (s, 9H); 1.51 (s, 9H); 2.01 (d, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$); 2.20 (d, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$); 2.49 (s, 3H). ^{13}C KMR (400MHz, CDCl_3 , m.d.) δ 27.9, 39.5, 40.6, 48.4, 82.0, 82.5, 164.7, 166.9

EA. Aprēķināts uz $\text{C}_{13}\text{H}_{23}\text{NO}_4$ C 60.68, H 9.01, N 5.44. Atrasts C 60.83, H 9.26, N 5.37

di-*tert*-Butil-1-benzilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 206b

No 0.50g (2.06mmol) 1-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes *tert*-butilestera **167h**, 0.90ml (2.26mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.23g (2.26mmol) diizopropilamīna, 0.39g (2.93mmol) BnBr. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 50ml silikagela, eluents EA-PE 1:4. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.23g (43%). ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 1.33 (s, 9H); 1.50 (s, 9H); 2.29 (d, 2H, $J = 5.2\text{Hz}$); 3.82 (s, 2H); 7.18-7.47 (m, 5H). ^{13}C KMR (400MHz, CDCl_3 , m.d.) δ 27.7, 27.9, 38.5, 48.4, 56.4, 82.0, 82.6, 126.8, 127.6, 128.1, 138.3, 164.8, 166.7.

AIMS. Atrasts m/z 356.1740 $[\text{M}+\text{Na}]^+$. $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_4$. $\text{M}+\text{Na} = 356.1838$

2-*tert*-Butil-2-(-)mentil-1-metilaziridīn-2,2-dikarboksilāts 206c

No 0.19g (0.58mmol) 1-*tert*-butiloksikarbonilaziridīn-2-karbonskābes(-)mentilestera **167s**, 0.30ml (0.64mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.07g (0.64mmol) diizopropilamīna, 0.08g (0.58mmol) MeI. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 50ml silikagela, eluents EA-PE 1:4. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.11g (55%). ^1H KMR (izomēru maisījums) (200 MHz, CDCl_3 , TMS, m.d.) δ 0.69-0.82 (m, 4H); 0.83-0.96 (m, 8H); 1.42-1.53 (m, 12H); 1.61-1.77 (m, 2H); 2.00-2.11 (m, 2H); 2.19-2.27 (m, 1H); 2.46-2.53 (m, 3H); 4.70-4.89 (m, 1H).

1-Trifenilmetil-3-trimetilsililaziridīn-2-karbonskābes dimetilamīds 210

No 0.25g (0.73mmol) dimetilamīda **168c**, 0.35ml (0.87mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.07g (0.85mmol) diizopropilamīna, 0.16g (0.74mmol) TMSCl . Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 4:1. Iegūst bezkrāsainu

eļļu. Iznākums: 0.02g (5%). Rf = 0.45 (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 429 [M+H]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.07(s, 9H); 0.65 (d, 1H, J = 7.2Hz); 1.84 (d, 1H, J = 7.2Hz); 2.74 (s, 3H); 2.93 (s, 3H); 7.14-7.33 (m, 15H).

1-Dimetilkarbamoil-2-metilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 213a no izejvielas (S)-212b

No 0.19g (0.62mmol) (2S)-1-dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera **(S)-212b**, 0.34ml (0.69mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.07g (0.69mmol) diizopropilamīna, 0.10g (0.69mmol) MeI. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 3:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.14g (72%). Rf = 0.40 (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 311 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.75 (d, 3H, J = 7.0Hz); 0.86-0.93 (m, 6H); 0.80-1.16 (m, 3H); 1.34-1.55 (m, 2H); 1.44 un 1.47 (s un s, 1.5H un 1.5H); 1.61-2.03 (m, 4H); 2.39 un 2.42 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.62 un 2.68 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.94-3.01 (m, 6H); 4.73 (tdd, J = 1.9, 4.4, 10.9Hz).

1-Dimetilkarbamoil-2-metilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 213a no izejvielas (R)-212b

No 0.12g (0.39mmol) (2R)-1-dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera **(R)-212b**, 0.21ml (0.43mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.04g (0.43mmol) diizopropilamīna, 0.06g (0.43mmol) MeI. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 3:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.09g (71%). Rf = 0.40 (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 311 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.72-0.77 (m, 3H); 0.87-0.93 (m, 6H); 0.81-1.12 (m, 3H); 1.77 un 1.47 (s un s, 1.5H un 1.5H); 1.38-2.55 (m, 2H); 1.64-1.73 (m, 2H); 1.78-1.89 (m, 1H); 1.89-1.99 (m, 1H); 2.38 un 2.41 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.63 un 2.68 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.94-3.00 (m, 6H); 4.68-4.77 (m, 1H). ¹³C KMR (izomēru maisījumam) (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 16.0, 16.3, 16.4, 16.5, 21.1, 22.3, 22.3, 23.4, 23.5, 26.4, 26.5, 31.6, 31.7, 34.4, 34.4, 36.6, 36.7, 36.8, 36.8, 36.9, 40.9, 40.9, 42.8, 42.9, 47.0, 47.2, 76.0, 161.8, 161.9, 170.0.

1-Dimetilkarbamoil-2-benzilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 213b no izejvielas (S)-212b

No 0.15g (0.51mmol) (2S)-1-dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera **(S)-212b**, 0.28ml (0.56mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.06g (0.56mmol) diizopropilamīna, 0.10g (0.56mmol) PhCH₂Br. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 4:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.13g (64%). R_f = 0.45 (PE- EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 387 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.61 un 0.75 (d un d, 1.5 un 1.5H, J = 6.5 un 6.5Hz); 0.65 un 0.82 (d un d, 1.5 un 1.5H, J = 7.0 un 7.0Hz); 0.86 un 0.89 (d un d, 1.5H un 1.5H, J = 7.0 un 7.0Hz); 0.77-1.06 (m, 4H); 1.25-1.50 (m, 2H); 1.59-1.70 (m, 2H); 1.77-1.84 (m, 0.5H); 1.85-1.92 (m, 0.5H); 2.40 un 2.52 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.76 (d, 0.5H, J = 14.5Hz); 2.83 un 2.85 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.91-3.03 (m, 6H); 3.43 un 3.54 (d un d, 0.5H un 0.5H, J = 14.5 un 14.5Hz); 4.63-4.74 (m, 1H); 7.18-7.30 (m, 5H). ¹³C KMR (izomēru maisījumam) (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 16.0, 16.3, 21.0, 21.2, 22.2, 22.3, 23.1, 23.5, 25.7, 26.4, 31.6, 31.7, 34.3, 34.4, 35.0, 35.4, 36.4, 36.7, 36.8, 37.1, 40.7, 40.8, 47.0, 47.1, 47.3, 47.5, 76.2, 76.3, 127.1, 127.1, 128.6, 128.7, 129.4, 129.8, 136.6, 136.8, 161.6, 161.7, 169.0, 169.0.

AEŠH izomēru aiztures laiki 8.1 un 9.4min

Hirālā AEŠH izomēru aiztures laiki 6.2 un 7.3min

1-Dimetilkarbamoil-2-benzilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 213b no izejvielas (R)-212b

No 0.14g (0.47mmol) (2S)-1-dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera **(R)-212b**, 0.21ml (0.52mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.05g (0.52mmol) diizopropilamīna, 0.09g (0.52mmol) PhCH₂Br. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 4:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.11g (60%). R_f = 0.45 (PE- EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 387 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.61 un 0.75 (d un d, 1.5 un 1.5H, J = 6.5 un 6.5Hz); 0.65 un 0.82 (d un d, 1.5 un 1.5H, J = 7.0 un 7.0Hz); 0.86 un 0.89 (d un d, 1.5H un 1.5H, J = 7.0 un 7.0Hz); 0.77-1.06 (m, 4H); 1.25-1.51 (m, 2H); 1.59-1.70 (m, 2H); 1.77-1.84 (m, 0.5H); 1.85-1.92 (m, 0.5H); 2.40 un 2.52 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.76 (d, 0.5H, J = 14.5Hz); 2.83 un 2.85 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.91-3.03 (m, 6H); 3.43 un 3.54 (d un d, 0.5H un 0.5H, J = 14.5 un 14.5Hz); 4.63-4.74 (m, 1H); 7.18-7.30 (m, 5H). ¹³C KMR (izomēru maisījumam) (400MHz, CDCl₃,

m.d.) δ 16.0, 16.3, 21.0, 21.2, 22.3, 22.3, 23.2, 23.5, 25.8, 26.4, 31.7, 31.7, 34.4, 34.4, 35.0, 35.4, 36.4, 36.7, 36.8, 36.9, 37.1, 40.8, 40.9, 47.0, 47.2, 47.4, 47.5, 76.3, 76.3, 127.2, 127.2, 128.6, 128.7, 129.5, 129.8, 136.7, 136.9, 161.7, 161.7, 169.0, 169.1.

AEŠH: Izomēru aiztures laiki 8.1 un 9.4min

Hirālā AEŠH: Izomēru aiztures laiki 6.2 un 7.3min

1-Dimetilkarbamoil-2-alilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 213c no izejvielās (S)-212b

No 0.16g (0.54mmol) (2S)-1-dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera **(S)-212b**, 0.30ml (0.59mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.06g (0.59mmol) diizopropilamīna, 0.07g (0.59mmol) alilbromīda. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 4:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.11g (60%). Rf = 0.40 (PE- EtOAc 4:1). ŠH-MS m/z: 337 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.73 un 0.74 (d un d, 1.5H un 1.5H, J = 7.0 un 7.0Hz); 0.87-0.93 (m, 6H); 0.80-1.11 (m, 3H); 1.36-1.56 (m, 2H); 1.64-1.74 (m, 2H); 1.78-1.99 (m, 2H); 2.27-2.34 (m, 1H); 2.35 un 2.41 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.69 un 2.76 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.77-2.90 (m, 1H); 2.90-3.03 (m, 6H); 4.68-4.79 (m, 1H); 5.07-5.17 (m, 2H); 5.74-5.86 (m, 1H). ¹³C KMR (izomēru maisījumam) (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 16.2, 16.3, 21.1, 21.1, 22.3, 22.3, 23.3, 23.4, 26.1, 26.5, 31.7, 31.7, 34.4, 34.4, 34.5, 34.6, 34.9, 35.1, 36.7, 37.0, 37.1, 40.9, 46.1, 46.3, 47.0, 47.2, 76.2, 76.2, 118.6, 118.7, 132.8, 132.9, 161.6, 161.7, 169.0.

AEŠH: Izomēru aiztures laiki 7.2 un 7.6min

Hirālā AEŠH: Izomēru aiztures laiki 5.1 un 5.9min

1-Dimetilkarbamoil-2-alilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 213c no izejvielās (R)-212b

No 0.13g (0.44mmol) (2R)-1-dimetilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera **(R)-212b**, 0.24ml (0.48mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.05g (0.48mmol) diizopropilamīna, 0.06g (0.48mmol) alilbromīda. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 4:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.10g (64%). Rf = 0.50 (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 337 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 0.73 un 0.74 (d un d, 1.5H un 1.5H, J = 7.0 un 7.0Hz); 0.87-0.93 (m, 6H); 0.80-1.11 (m, 3H); 1.36-1.56 (m, 2H); 1.64-1.73 (m, 2H); 1.78-1.99 (m, 2H); 2.27-2.34 (m, 1H); 2.35 un 2.41 (s un s,

0.5H un 0.5H); 2.69 un 2.76 (s un s, 0.5H un 0.5H); 2.77-2.90 (m, 1H); 2.90-3.03 (m, 6H); 4.68-4.79 (m, 1H); 5.07-5.17 (m, 2H); 5.74-5.86 (m, 1H). ¹³C KMR (izomēru maisījumam) (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 16.2, 16.3, 21.1, 21.1, 22.3, 22.3, 23.3, 23.4, 26.2, 26.5, 31.7, 31.7, 34.4, 34.4, 34.5, 34.6, 34.9, 35.1, 36.7, 37.0, 37.1, 40.9, 40.9, 46.1, 46.3, 47.0, 47.2, 76.2, 118.6, 118.8, 132.8, 132.9, 161.6, 161.7, 169.1.

AEŠH: Izomēru aiztures laiki 7.2 un 7.6min

Hirālā AEŠH: Izomēru aiztures laiki 5.1 un 5.9min

1-Dietilkarbamoil-2-metilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 213d

No 0.23g (0.96mmol) 1-dietilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera **212a**, 0.50ml (1.06mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.11g (1.06mmol) diizopropilamīna, 0.15g (1.06mmol) MeI. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 1:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.18g (75%). R_f = 0.60 (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 279 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.01 (t, 3H, J = 7.2Hz); 1.06 (t, 3H, J = 7.2Hz); 1.34 (s, 9H); 2.24 (s, 1H); 2.49 (s, 1H); 3.08-3.41 (m, 4H). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 13.2, 13.6, 15.9, 27.9, 35.9, 41.1, 41.5, 43.3, 82.0, 160.9, 169.2.

AIMS. Atrasts m/z 279.1932 [M+Na]⁺. C₁₃H₂₄N₂O₃. M+Na = 279.1685

1-Dietilkarbamoil-2-benzilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilesteris 213e

No 0.22g (0.91mmol) 1-dietilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes *terc*-butilestera **212a**, 0.50ml (1.06mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.11g (1.06mmol) diizopropilamīna, 0.15g (1.06mmol) PhCH₂Br. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 1:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.16g (53%). R_f = 0.75 (PE- EtOAc 3:1). ŠH-MS m/z: 355 [M+Na]⁺. ¹H KMR (200 MHz, CDCl₃, TMS, m.d.) δ 1.14 (t, 3H, J = 7.2Hz); 1.20 (t, 3H, J = 7.2Hz); 1.37 (s, 9H); 2.43 (s, 1H); 2.66 (d, 1H, J = 14.4Hz); 2.80 (s, 1H); 3.24-3.53 (m, 4H); 3.45 (d, 1H, J = 14.4Hz). ¹³C KMR (400MHz, CDCl₃, m.d.) δ 13.4, 13.9, 28.0, 34.7, 36.3, 41.4, 41.7, 47.9, 82.5, 127.0, 128.5, 129.7, 137.0, 160.9, 168.2.

AIMS. Atrasts m/z 355.2113 [M+Na]⁺. C₁₉H₂₈N₂O₃. M+Na = 355.1998

1-Diizopropilkarbamoil-2-benzilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 213f no izejvielas (S)-212c

No 0.18g (0.51mmol) (2S)-1-diizopropilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera (S)-212c, 0.28ml (0.56mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.06g (0.56mmol) diizopropilamīna, 0.10g (0.56mmol) PhCH₂Br. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 6:1. Iegūst bezkrāsainu kristālisku vielu, *kt* = 109°C. Iznākums: 0.18g (80%). *R_f* = 0.45 (PE- EtOAc 6:1). ŠH-MS *m/z*: 443 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, *m.d.*) δ 0.62 (d, 3H, *J* = 7Hz); 0.74-0.90 (m, 8H); 0.90-1.10 (m, 2H); 1.16 (d, 3H, *J* = 6.7Hz); 1.24 (dd, 3H, *J* = 2.7, 6.7Hz); 1.28-1.33 (m, 1H); 1.36 (d, 3H, *J* = 6.7Hz); 1.43 (dd, 3H, *J* = 2.7, 6.7Hz); 1.48-1.72 (m, 3H); 1.73-1.93 (m, 1H); 2.45-2.60 (m, 1H); 2.65-2.77 (m, 2H); 3.35-3.52 (m, 2H); 4.46-4.7 (m, 2H); 7.18-7.34 (m, 5H).

EA. Aprēķināts uz C₂₇H₄₂N₂O₃ C 73.26, H 9.56, N 6.33. Atrasts C 73.13, H 9.97, N 6.67

1-Diizopropilkarbamoil-2-alililaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilesteris 213g no izejvielas (S)-212c

No 0.17g (0.47mmol) (2S)-1-diizopropilkarbamoilaziridīn-2-karbonskābes (-)-mentilestera (S)-212c, 0.21ml (0.52mmol) 2.5M *n*-BuLi, 0.05g (0.52mmol) diizopropilamīna, 0.06g (0.52mmol) alilbromīda. Produktu attīra ar kolonnu hromatogrāfiju uz 150ml silikagela, eluents EA-PE 6:1. Iegūst bezkrāsainu eļļu. Iznākums: 0.14g (76%). *R_f* = 0.45 (PE- EtOAc 6:1). ŠH-MS *m/z*: 393 [M+H]⁺. ¹H KMR (izomēru maisījumam) (200 MHz, CDCl₃, TMS, *m.d.*) δ 0.70-0.77 (m, 3H); 0.85-0.93 (m, 7H); 0.93-1.10 (m, 3H); 1.14 (d, 3H, *J* = 7.0Hz); 1.18 (d, 3H, *J* = 7.0Hz); 1.33 (dd, 3H, *J* = 2.2, 6.6Hz); 1.40 (dd, 3H, *J* = 2.2, 6.6Hz); 1.44-1.60 (m, 1H); 1.61-1.76 (m, 2H); 1.78-2.11 (m, 3H); 2.46-2.63 (m, 2H); 2.77-2.92 (m, 1H); 3.39 (pentets, 1H, *J* = 7.1Hz); 4.36-4.62 (m, 1H); 4.74 (dt, 1H, *J* = 4.2, 10.8Hz); 5.03-5.20 (m, 2H); 5.70-5.94 (m, 1H).

SECINĀJUMI

1. Aziridīn-2-karbonskābes metilestera bāziskā pāresterifikācija ir ērta metode dažādu racemisku un optiski aktīvu aziridīn-2-karboksilātu sintēzes metode.
2. Aziridīn-2-karboksilātu aminolīze, hidrazinolīze un reakcijas ar ketoniem izmantojamas arī diaziridīn-3.3-dikarbonskābes esteru funkcionalizēšanai, iegūstot bicikliskus un tricikliskus diaziridīnus ar labiem iznākumiem.
3. Aziridīn-2-karbonskābes amīdu aktivēšana pēc *Davidson* metodes caur N-acilimidodikarbonātiem dod iespēju iegūt aziridīn-2-karbonskābes esterus, fenilesterus, tioesterus, otrējos un arī trešējos amīdus un aizvietotus hidroksamātus, nenovērojot aziridīna cikla nukleofīlo atvēršanos.
4. Nukleofīlie C-litijorganiskie reaģenti ar aziridīn-2-karboksilātiem un karboksamīdiem reaģē, dodot attiecīgos ketonus. No aziridinilketoniem iegūstami attiecīgie simetriskie un nesimetriskie trešējie aziridinil karbinoli. Nukleofīlās cikla atvēršanas reakcijas novēro tikai atsildot reakcijas maisījumus. Aziridinilketonu iegūšanai N,N-dimetilaziridīn-2-karboksamīds ir tikpat laba izejviela, kā literatūrā minētie Veinreba amīdi.
5. Elektronēm bagātākie alkilaziridīn-2-karboksilāti un karboksamīdi LDA deprotonēšanas apstākļos dod starpmolekulāras kondensācijas produktus – diaziridinilketonus.
6. Elektronēm nabagākie acilaziridīn-2-karboksilāti LDA apstākļos dod iekšmolekulāras acilgrupu 1-2 migrācijas produktus - simetriskus un nesimetriskus aziridīn-2,2-dikarbonskābes diesterus. Reakciju norise netieši norāda uz to, ka šie anjoni eksistē enolātu formā. Kā bāze izmantojams LDA, pretēji literatūrā (*Hodgson*) minētajam LTMP.
7. Dialkylkarbamoilaizvietoti aziridīn-2-karboksilāti dod *in situ* stabilus aziridinilanjonus, kurus iespējams alkilēt, iegūstot α -aizvietotus aziridīnus.

PUBLIKĀCIJU SARAKSTS

Raksti

1. Strumfs B.; Liepin,sh E.; Belyakov S.; Trapencieris P.; Kostyanovsky R.G. Reaction of diaziridine-3,3-dicarboxylic acid dihydrazide with acetone. *Mendeleev Commun.* **2009**, *19*, 81-83.
2. Штрумф Б.; Хермане Е.; Калвиньш И.; Трапенциерис П. Неприродные аминокислоты. 3. Азиридирилкетоны из сложных эфиров и амидов азиридин-2-карбоновой кислоты = Unnatural amino acids. 3. Aziridinyl ketones from esters and amides of aziridine-2-carboxylic acids. *Химия гетероцикл.соед.* **2007**(2), 220-225; *Chem.Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)*. **2007**, *43*(2), 169-174.
3. Штрумф Б.; Черняк Д.; Кумс И.; Калвиньш И.; Трапенциерис П. Неприродные аминокислоты. 2. Простой способ получения сложных эфиров азиридин-2-карбоновой кислоты в реакции переэтерификации = Unnatural amino acids. 2. Simple method of obtaining esters of aziridine-2-carboxylic acids by a transesterification reaction . *Химия гетероцикл.соед.* **2004**(6), 850-859; *Chem.Heterocycl. Comp. (Engl. Ed.)*. **2004**, *40*(6), 725-733.
4. Kostyanovsky R.G.; Domrov P.E.; Trapencieris P.; Strumfs B.; Kadorkina G.K.; Chervin I.I.; Kalvinsh I.Y. Optically active 2,2-dimethyl-1,3,4-triazabicyclo[4.1.0]heptan-5-one: synthesis, spontaneous resolution and absolute configuration. *Mendeleev Commun.* **1999**(1), 26-27.
5. Strumfs, B.; Hermane, J.; Belyakov, S.; Trapencieris, P. Acyl migration from N to C in aziridine-2-carboxylic esters. *Organic Letters* (in preparation)

Referāti tēžu krājumos

1. Jaudzems K.; Štrumfs B.; Krjučkovska A.; Trapencieris P.; Liepiņš E. Reaction of aziridine-2-carboxamide with sulfur nucleophiles without activation. .In *Program & Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis (BOS-2010) Balticum Organicum Syntheticum, June 27-30, 2010: Riga, Latvia. PO58, 2010; 117.
2. Hermane J.; Baikstis T.; Strumfs B.; Trapencieris P. Reaction of 1-acyl aziridine-2-carboxylic acid derivatives with LDA. In *Program and Abstract*

- Book*, International Conference on Organic Synthesis Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2008) , June 29 - July 2, 2008: PO40. Vilnius, Lithuania, 2008; 87.
3. Hermane J.; Prokofjevs A.; Strumfs B.; Trapencieris P. Catalytic hydrogenation of N-Cbz- α -amino acids bis-Boc amines. .In *Program and Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2006), June 25-29, 2006: PO41. Tallinn, Estonia, 2006; 95
 4. Strumfs B.; Trapencieris P. Reactions of aziridine-2-carboxylates and carboxamides with lithium bases . In *Program & Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis, June 27 - July 1, 2004: Balticum Organicum Syntheticum. Riga, Latvia, 2004.
 5. Strumfs B.; Chernyak D.; Bērziņa K.; Trapencieris P. Bis-boc-amides - new and powerful activating agents for cyclic α -amino acids. In *Programme and abstracts*, International conference on Organic Synthesis = Tarptautine organines sintezes konference, June 23-27, 2002: Vilnius, Lithuania, 2002; 126.
 6. Štrumfs B.; Kalviņš I.; Trapencieris P. Unexpected products from deprotonation of N-protected aziridine-2-carboxylates. In *Program & Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis, June 26-29, 2000: Balticum Organicum Syntheticum, Vilnius, Lithuania, 2000; 75.
 7. Strumfs B.; Trapencieris P. Deprotonation of aziridinyl-2-ketones. In *Program & Abstracts*, 7th international symposium on carbanion chemistry (ISCC-7) Alicante, Spain, July 7-11, 2004.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Tanner, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1994**, *33*, 599 – 619
2. M^cCoull, W.; Davis, F.A. *Synthesis* **2000**, *10*, 1347 – 1365
3. Iyengar, B.S.; Dorr, R.T.; Remers, W.A. *J. Med. Chem.* **2004**, *47* (1), 218–223
4. Iyengar, B.S.; Dorr, R.T., Alberts, D.S.; Hersh, E.M.; Salmon, S.E.; Remers, W.A. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 510 – 514
5. Deyrup, J.A.; Moyer, C.L. *J. Org. Chem.* **1970**, *35* (10), 3424 – 3432
6. Jeong, Y-C.; Huang, Y.D.; Choi, S.; Ahn, K-H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 3497 – 3501
7. Woydowski, K.; Liebscher, J. *Synthesis* **2000**, *10*, 1444 – 1448
8. Yung, M.Y.; Sim, T.B.; Hahm, H.S.; Lee, W.K.; Ha, H.-J. *J. Org. Chem.* **2003**, *68* (20), 7675 – 7680
9. Hodgson, D.M.; Štefane, B.; Miles, T.J., Witherington, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8510 – 8515
10. Sweeney, J.B. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31*, 247- 258
11. Hodgson, D.M.; Štefane, B.; Miles, T.J.; Witherington, J. *Chem. Commun.* **2004**, 2234- 2235
12. Hodgson, D.M.; Štefane, B.; Miles, T.J.; Witherington J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8510 – 8515
13. Muller, P.; Nury, P. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 662 – 677
14. O'Brien, P.; Rosser, C.M.; Caine, D. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9779 – 9791
15. Florio, S.; Luisi, R. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5128 – 5157
16. Turner, A.B.; Heine, H.W.; Irving, J.; Bush, J.B.; *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1050
17. Rubottom, G.M.; Stevenson, G.R. *Tetrahedron Lett.* **1972**, *34*, 3591-3594
18. Vedejs, E.; Moss, W.O. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1607-1608
19. Kim, M.; Vedejs, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7262 – 7265
20. Wiedner, S.D.; Vedejs, E. *Org. Lett.* **2010**, *12*(18), 4030-4033
21. Luisi, R.; Capriati, V.; Florio, S.; Musio, B. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1263-1266
22. Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R.; Mazzanti, A.; Musio, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3197-3204

23. Capriati, V.; Florio, S.; P.G.; Luisi, R.; Musio, B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3749-3752
24. Affortunato, F.; Florio, S.; Luisi, R.; Musio, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9214-9220
25. De Ceglie, M.C.; Musio, M.; Affortunato, F.; Moliterni, A.; Altomare, A.; Florio, S.; Luisi, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, 286 – 296
26. Satoh, T.; Fukuda, Y. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9803 – 9810
27. Satoh, T.; Ozawa, T.; Yamakawa, K. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2345
28. Satoh, T.; Ozawa, M.; Takano, K.; Chyoma, T.; Okawa, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4415
29. Quast, H.; Velez, C.A.V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1974**, *13*, 342 – 343
30. Hayes, J.F.; Prevost, N.; Prokeš, I.; Shipman, M.; Slavin, A.M.Z.; Twin, H. *Chem. Commun.* **2003**, *12*, 1344-1345
31. Yamauchi, Y.; Kawate, T.; Itahashi, H.; Katagiri, T., Uneyama, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6319-6322
32. Yamauchi, Y.; Kawate, T.; Katagiri, T., Uneyama, K. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9839-9847
33. Vedejs, E.; Kendall, J.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6941-6942
34. Bisseret, P.; Bouix-Peter, C.; Jacques, O.; Henriot, S.; Eustache, J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1181-1182
35. Breternitz, H-J.; Schaumann, J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1299-1302 /59/
36. Takizawa, E.; Nagaki, A.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1397 – 1400
37. Hodgson, D.M.; Humpreys, P.G.; Ward, J.G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1153-1156
38. Musio, B.; Clarkson, G.J.; Shipman, M.; Florio, S.; Luisi, R. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 325-328
39. Hodgson, D.M.; Hughes, S.P.; Thompson, A.L.; Heightman, T.D. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3453-3456
40. Hodgson, D.M.; Miles S.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 935-938
41. Hodgson, D.M.; Humpreys, P.G.; Ward, J.G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 995-998
42. Beak, P.; Wu, S.; Yum, E.K.; Jun, Y.M. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 276-277
43. Capriati, V.; Florio, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3749 – 3752
44. Hodgson, D.M.; Xu, Z. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 978 – 983

45. Hodgson, D.M.; Humphreys, P.G.; Xu, Z.; Ward, J.G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2245-2248
46. Hodgson, D.M.; Humphreys, P.G.; Miles, S.M.; Brierley, C.A.J.; Ward, J.G. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10009 – 10021
47. Tarburton, P.; Wall, D.K.; Cromwell, N.H. *J. Heterocyclic Chem.* **1976**, *13*, 411-413
48. Tarburton, P.; Wall, D.K.; Cromwell, N.H. *J. Heterocyclic Chem.* **1978**, *15*, 1281-1286
49. Reutrakul, V.; Prapansiri, V.; Panyachotipun, C. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1949-1952
50. Coutrot, P.; Elgadi, A.; Grison, C. *Heterocycles* **1989**, *28*, 1179-1192
51. Florio, S.; Troisi, L.; Capriati, V.; Ingrosso, G. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6101-6104
52. Luisi, R.; Capriati, V.; Florio, S.; Ronaldo, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2677-2681
53. Luisi, R.; Capriati, V.; Florio, S.; Di Cunto, P.; Musio, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3251-3260
54. Luisi, R.; Capriati, V.; Di Cunto, P.; Florio, S.; Mansueto, R. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3295-3298
55. Troisi, L.; Granito, C.; Carlucci, C.; Bona, F.; Florio, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 775-781
56. Troisi, L.; Granito, C.; Pindinelli, E.; Ronzini, L. *Heterocycles* **2007**, *71*, 1381-1396
57. De Vitis, L.; Florio, S.; Granito, C.; Ronzini, L.; Troisi, L.; Capriati, V.; Luisi, R.; Pilati, T. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1175-1182
58. Degennaro, L.; Mansueto, R.; Carezza, E.; Rizzi, R.; Florio, S.; Pratt, L.M.; Luisi, R. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4992 – 5003
59. Satoh, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3303 – 3325
60. Hodgson, D.M.; Bray, C.D.; Humphreys, P.G. *Synlett* **2006**, *1*, 0001-0022
61. Hodgson, D.M. *Latvijas Ķīmijas Žurnāls*, **2009**, *4*, 263- 265
62. Seebach, D.; Haener, R. *Chem. Lett.* **1987**, *1*, 49-52
63. Haener, R.; Olano, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1676-1691
64. Alezra, V.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H-P. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 651-654

65. Alezra, V.; Bonin, M; Micouin, L.; Policar, C.; Husson, H-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 2589-2594
66. Patwardhan, A.P.; Pulgam, V.R.; Zhang, Yu; Wulff, W.D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6169-6172
67. Lu, Z.; Zhang, Yu; Wulff, W.D. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 7185-7194
68. Valle, M.S.; Tarrade-Matha, A; Dauban, P.; Dodd, R.H. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 419-432
69. Trapencieris, P., Kalviņš, I., Kauliņa, L., Kausis, V. *Org. Proc. Res. & Develop.* **1997**, *1*, 259 – 263
70. Otera, J. *Chem. Rev.* **1993**, *96*, 1449
71. Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 69 - 99
72. Vasin, V.A.; Razin, V.V. *Synlett* **2001**, 658 – 665
73. Stanton, M.G.; Gagne, M.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5075
74. Furlan, R.L.E.; Matta, E.G.; Mascaretti, O.A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2257
75. Krasik, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4223
76. Ranu, B.C.; Dutta, P., Sarkar, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6027
77. Tanaka, T.; Nakajima, K.; Okawa, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *63*, 1352 – 1355
78. Polyak, F.; Dorofeeva, T.; Sturkovich, R.; Goldberg, Yu. *Synth. Commun.* **1991**, *21(2)*, 239 – 248
79. Korn, A.; Rudolph-Buhner, S.; Moroder, L. *Tetrahedron* **1994**, *50(6)*, 1717 – 1430
80. Schaschke, N., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 855 – 857
81. Roehn, U.; Becaud, J.; Mu. L.; Srinivasan, A.; Stellfeld, T.; Fitzner, A., Graham, K.; Dinkelborg, L.; Schubiger, A.; Ametamey, S.M. *Journal of Fluorine Chemistry* **2009**, *130*, 902 – 912
82. Lambert, C.; Viehe, H.G. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26 (42)*, 4439 – 4442
83. Deyrup, J.A.; Clough, S.C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39(7)*, 903 – 907
84. Sisko, J.; Henry, R.J.; Weinreb, M.S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4945 – 4951
85. Prabhakaran, E.N.; Nandy, J.P.; Shukla, S.; Tewari, A.; Das, S.K.; Iqbal, J. *Tetrahedron* **2002**, *43*, 6461 -6466
86. Henke, B.R.; Kouklis, A.J.; Heathcock, C.H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 7056 - 7066

87. Griffith, D.A.; Heathcock, C.H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36(14), 2381 – 2384
88. Cardillo, G.; Fabbroni, S.; Gentilucci, L.; Gianotti, M.; Perciaccante, R.; Selva, S.; Tolomelli, A. *Tetrahedron : Assymetry* **2002**, 13, 1411 – 1415
89. Konno, H.; Kubo, K.; Makabe, H.; Toshiro, E., Hinoda, N.; Nosaka, K.; Akaji, K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 9502 – 9513
90. Galoni, D.P.; Ide, N.D.; van der Donk, W.A.; Gin, D.Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127 (20), 7359- 7369
91. Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Angew.Chem.* **1985**, 97 (6), 519 – 520
92. Davidsen, S.K.; May, P.D; Summers J.B. *J.Org.Chem.* **1991**, 56, 5482-5485
93. Vedejs, E.; Kongkittigam, C. *J.Org.Chem.* **2001**, 66, 7355-7364
94. Collot, V. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38 (46) 8033-8036
95. Trapentsier, P.T.; Kalvinsh, I.Ya.; Liepinsh, E.E.; Lukevits, E.Ya.; Bremanis, G.A.; Eremeev, A.V. *Химия гетероциклических соединений* **1985**, 774
Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) **1985**, 21, 646
96. Kostyanovskii, R.G.; Shustov, G.V.; Markov, V.I. *Изв. АН СССР, сер. хим.* **1974**, 2823 (*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1974**, 23, 2725)
97. Mishniev, A.F.; Bundule, M.F.; Bleidelis, Ya.Ya.; Trapentsier, P.T.; Kalvinsh, I.Ya.; Lukevits, E.Ya. . *Химия гетероциклических соединений* **1986**, 477
Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.) **1986**, 22, 390
98. von Kyburz, E.; Els, H.; Majnoni, S.; Englert, G.; von Planta, C.; Furst, A.; Plattner, P.A. *Helv. Chim. Acta* **1966**, 49, 359-369
99. Davoli, P.; Forni, A.; Moretti, I.; Prati, F.; Torre, G. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 1801-1808
100. Zambito, A. J.; Howe, E.E. *Org. Synth. Coll. Vol.*, **1973**, 5, 373 – 374.

PIELIKUMS

Optically active 2,2-dimethyl-1,3,4-triazabicyclo[4.1.0]heptan-5-one synthesis, spontaneous resolution and absolute configuration

Remir G. Kostyanovsky,^{a*} Pavel E. Dormov,^a Peteris Trapencieris,^b Boris Strumf,^b Gulnara K. Kadorkina,^a Ivan I. Chervin^a and Ivars Ya. Kalvin^b

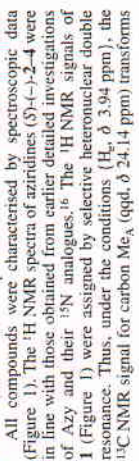
^a N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, 117977 Moscow, Russian Federation.

Fax: +7 095 938 2156; e-mail: kost@centerchiph.ras.ru

^b Latvian Institute of Organic Synthesis, LV-1006 Riga, Latvia. E-mail: peteris@osi.lanet.lv

Bicyclic (\pm)-1 crystallises as a conglomerate (space group $P2_1$) and undergoes spontaneous resolution on crystallisation from chloroform or acetone (16–44% ee). The absolute configuration (S)-(-)-1 was determined by synthesis from (S)-Ser-OMe; mutarotation due to the partial conversion of 1 into the corresponding isopropylidene-4 was observed in MeOH solution.

Azy-OMe (S)-(-)-2 was prepared under Mitsunobu conditions¹⁵ and was converted into (S)-(-)-1 by a known procedure;⁵ the mp of (-)-2 is higher than that of its racemate: 135–136 °C and 126–127 °C, respectively. The rotation of (S)-(-)-1 in MeOH was found to decrease gradually from -87° to -68.1° (after 1.6 h), -65.7° (after 2.3 h), reaching a constant value of -59.8° after 24 h. According to ¹H NMR, the isomerisation of (S)-(-)-1 into isopropylidenehydrazide (S)-(-)-4 to reach equilibrium 1:4 = 2:1 (Scheme 2) is responsible for the observed mutarotation. All compounds were characterised by spectroscopic data (Figure 1). The ¹H NMR spectra of aziridines (S)-(-)-2–4 were in line with those obtained from earlier detailed investigations of Azy and their ¹⁵N analogues.¹⁶ The ¹H NMR signals of 1 (Figure 1) were assigned by selective heteronuclear double resonance. Thus, under the conditions (H_c , δ 3.94 ppm), the ¹³C NMR signal for carbon Me₃ (q, δ 24.14 ppm) transforms



into H_c and its coupling constant $J_{Me_3-H_c}$ is 5.0 Hz. At the same time under the conditions (Me_3 , δ 1.40 ppm), the spectrum for carbon Me₃ (q, δ 24.98 ppm) transforms into a pure q . This is in agreement with the molecular structure of 1,¹⁶ dihedral angles $Me_3-C-N-H_c \approx 0^\circ$, $Me_3-C-N-H_c \approx 90^\circ$. In addition, we observed two features in the ¹H NMR spectrum of 1: large coupling constant $J_{H_c-H_b}$, 2.7 Hz and a strikingly high difference in the coupling constants $\Delta J_{H_c-H_b} = 18.9$ Hz between protons H_b and H_c (usually for aziridine¹⁶ this difference does not exceed 11.6 Hz).^{17,18}

This work was supported by the Russian Foundation for Basic Research (grant no. 97-03-33021) and the Latvian Scientific Council (grant no. 722).

References

1. K. Okawa and K. Nakajima, *Biochemistry*, 1981, 20, 1811.
2. K. Okawa, K. Nakajima and T. Tanaka, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 1984, 42, 390.
3. D. Zimmer, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1994, 33, 599.
4. W. H. Pearson, B. W. Lian and S. C. Bergmeier, *Aziridines and Acirrine: Monocyclic, in Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, ed. A. Padwa, Pergamon, New York, 1996, vol. 1A, p. 1.
5. P. T. Trapencieris, I. Ya. Kalvin sh. E. E. Liepin sh. E. Ya. Lukevits, G. A. Brenmanis and A. V. Eremeev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1985, 774 [*Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 1985, 21, 646].

Received: Moscow, 17th September 1998
 Cambridge, 5th November 1998; Com. 807878E

6. A. F. Mishnev, M. F. Bundule, Ya. Ya. Bludelis, P. T. Trapencieris, I. Ya. Kalvin sh. and E. Ya. Lukevits, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1986, 477 [*Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 1986, 22, 390].
7. K. F. Koehler, H. Zaddach, G. K. Kaurikma, I. I. Chervin and R. G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk. Ser. Khim.*, 1991, 2136 [*Russ. Chem. Bull.*, 1993, 42, 2049].
8. U. Bieker, *Parich. Med.*, 1978, 96, 661.
9. I. Ya. Kalvin sh. and E. B. Asapenko, *Belg. Patent*, 860239, 1978 [*Chem. Abstr.*, 1979, 90, 34103j].
10. I. Ya. Kalvin sh., N. M. Gpsh, A. G. Merson, E. B. Asapenko and P. T. Trapencieris, *USSR Inventor's Certificate* no. 787994, (*Izv. Izobret.*, 1980, no. 46, 214).
11. K. Jahnisch, F. Grundemann and A. Kunath, *XIII International Symposium in Organic Chemistry*, Oxford, 1993.
12. S. T. Stinson, *Chem. Eng. News*, 1997, 75 (42), 38.
13. J. Jacques, A. Collet and S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, Krieger Publ. Comp., Malabar, Florida, 1994.
14. G. A. Poter, C. Garcia, R. McCague, B. Adger and A. Collet, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, 35, 1666.
15. O. Mitsunobu, *Syntheses*, 1981, 1.
16. I. I. Chervin, A. A. Fomichev, A. S. Moskalenko, N. L. Zaichenko, A. E. Aleev, A. V. Prosyank, V. N. Voznesenski and R. G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.*, 1988, 1110 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1988, 37, 972].
17. I. I. Chervin, A. E. Aleev, V. N. Voznesenski, S. V. Vudamov and R. G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.*, 1987, 1917 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1988, 36, 1781].
18. I. I. Chervin, A. E. Aleev, V. N. Voznesenski and R. G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.*, 1992, 41, 1312 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1992, 41, 1312].
19. G. V. Shustov, S. N. Denisenko, I. I. Chervin and R. G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk SSSR. Ser. Khim.*, 1988, 1606 [*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1988, 37, 1422].

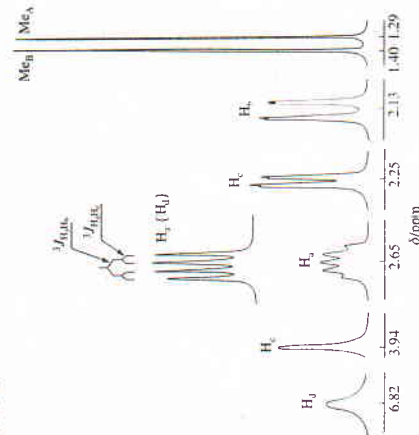


Figure 1 ¹H NMR spectrum of (\pm)-1 in $CDCl_3$.

The simplest method for obtaining enantiopure materials is their spontaneous resolution by crystallisation, which may occur when the racemate is a conglomerate.^{13,14} For the strained aziridine-2-carboxylic acid derivative 2,2-dimethyl-1,3,4-triazabicyclo[4.1.0]heptan-5-one 1 the non-centrosymmetric space group $P2_1$ was determined by X-ray structural analysis.⁵ This means that compound 1 forms a conglomerate. Indeed, on crystallisation (from $CHCl_3$ or acetone) of (\pm)-1 prepared by a known procedure,⁵ crystalline samples showing (+) or (-) rotation were obtained.¹

In order to determine its absolute configuration compound 1 was synthesised from commercial (S)-Ser-OMe hydrochloride ($[\alpha]_D^{25} = 3.5^\circ$ (c 5.0 MeOH)) (Scheme 1), eventually giving (S)-(-)-1.

¹Characteristics and spectroscopic data. NMR spectra were recorded on a Bruker WM-400 spectrometer (with TMS as an internal standard) at 400.13 MHz (¹H) and 100.62 MHz (¹³C). Optical rotation was measured on 'Perkin Elmer-141' and 'Polarimat A' polarimeters. The CD spectra were taken on a JASCO-J-500A instrument with a DP-500N data processor.

(\pm)-1: obtained by method described in ref. 5, mp 126–127 °C (acetone). ¹H NMR ($CDCl_3$): δ 1.29 (s, 3H, Me₃), 1.40 (s, 3H, Me₃), 2.13 (dd, 1H, H_a, $J_{H_a-H_b}$ 5.9 Hz, $J_{H_a-H_c}$ 1.0 Hz), 2.25 (dd, 1H, H_b, $J_{H_b-H_c}$ 3.0 Hz, $J_{H_b-H_d}$ 2.65 (dd, 1H, H_c, $J_{H_c-H_d}$ 5.9 Hz, $J_{H_c-H_e}$ 2.7 Hz), 3.94 (s, 1H, H_d), 6.82 (s, 1H, H_e). ¹³C NMR ($CDCl_3$): δ 24.14 (qd, Me₃), 127.9 Hz, J_{CH} 4.4 Hz, J_{CH} 5.0 Hz, 24.98 (q, Me₃), 127.9 Hz, J_{CH} 4.4 Hz, 25.08 (ddd, 7-C, J_{CH} 181.7 Hz, J_{CH} 162.8 Hz, J_{CH} 2.2 Hz), 32.73 (d, 6-C, J_{CH} 183.8 Hz, 67.80 (s, 2-C), 169.48 (s, 5-C).

Spontaneous resolution of (\pm)-1: by crystallisation of (\pm)-1 (68 mg) from $CHCl_3$ at slow evaporation at 20 °C samples (+)-1 (2.0 mg, druse, $[\alpha]_D^{25} = 14.2^\circ$ (c 0.2, MeOH), ee 16.3%) or (-)-1 (4.6 mg, small crystals, $[\alpha]_D^{25} = -14.8^\circ$ (c 0.5, MeOH), ee 17.0%) were obtained. The crystallisation of (\pm)-1 (34 mg) from acetone at 4–6 °C gave one crystal (+)-1 (1 mg, $[\alpha]_D^{25} = 40.9^\circ$ (c 0.1, EtOH), ee 44.3%).

(S)-(-)-1: yield 86%, mp 135–136 °C (acetone), $[\alpha]_D^{25} = -87^\circ$ (c 2.1, MeOH), $[\alpha]_D^{25} = -92.2^\circ$ (c 1.2, EtOH), $[\alpha]_D^{25} = -40.8^\circ$ (c 0.9, $CHCl_3$), $\Delta\epsilon = -3.5$ (27.5 nm), $\Delta\epsilon = 0.223$ (nm), $\Delta\epsilon = +7.7$ (212.5 nm) (0.13 mol l⁻¹, MeOH).

(S)-(-)-2: yield 36%, bp 72 °C (40 Torr), $[\alpha]_D^{25} = -23.1^\circ$ (c 1.0, MeOH) (cf. ref. 19).
 (S)-(-)-3: yield 50%, oil, $[\alpha]_D^{25} = -27.8^\circ$ (c 1.0, MeOH).
 (S)-(-)-4: mp 117–118 °C (C_6H_6) (cf. ref. 5), $[\alpha]_D^{25} = -6.7^\circ$ (c 0.2, MeOH), calculated from $[\alpha]_D^{25}$ for pure (S)-(-)-1 and $[\alpha]_D^{25} = -34.3^\circ$ (c 0.2, MeOH) for mixture 4:1 = 2:1 ¹H NMR ($CDCl_3$): δ 1.68 (br. s, 1H, H_a), 1.87 (s, 3H, Me₃), 1.90 (br. m, 1H, H_b), 2.06 (s, 3H, Me₃), 2.09 (br. m, 1H, H_c), 2.83 (br. m, 1H, H_d), 8.51 (br. s, 1H, H_e).

UNNATURAL AMINO ACIDS.

2*. SIMPLE METHOD OF OBTAINING ESTERS OF AZIRIDINE-2-CARBOXYLIC ACIDS BY A TRANSESTERIFICATION REACTION

B. Shtrumfs, D. Chernyak, I. Kums, I. Kalvins, and P. Trapencieris

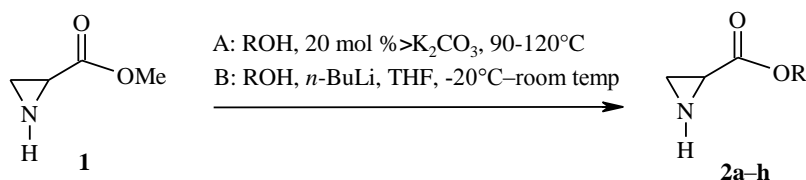
A series of N-unsubstituted esters of aziridine-2-carboxylic acid has been obtained by transesterification in basic medium using primary, secondary, and tertiary alcohols. Methods of transesterification using various bases (K_2CO_3 , $ROLi$, $t-BuOK$) have been compared. Transesterification with lithium alcoholates also affords the possibility of obtaining esters of N-substituted aziridine-2-carboxylic acids. Transesterification of chiral esters proceeds with retention of the configuration of the chiral center.

Keywords: diastereomers, esters of aziridine-2-carboxylic acid, enantiomers, transesterification.

Esters of aziridine-2-carboxylic acid are a convenient source of various derivatives of α - and β -amino acids, due to the high reactivity of the aziridine ring [2,3]. In difference to esters of other amino acids, aziridine-2-carboxylates have no tendency to dimerize, consequently the direct transesterification method may be used in the aziridine-2-carboxylate series.

The transesterification of aziridine-2-carboxylates has not been described in the literature, although good results have been obtained for compounds of other classes [4] on using acid or base catalysis, catalysis by alcoholates [4-7], organotin [8] and organotitanium compounds [9], and also indium triiodide [10]. To obtain aziridine-2-carboxylates we chose the base catalysis method [4,5] since aziridines are unstable under acid conditions and in the presence of strong Lewis acids. Lithium alcoholates, used in [5], are readily obtained from the corresponding alcohols by reaction with butyllithium. As starting materials we used aziridine-2-carboxylic acid methyl ester **1**, for which a convenient method of synthesis has been developed [1], and its 1-alkyl and 1-acyl derivatives obtained by known methods used for the protection of the amino group of amino acids [11].

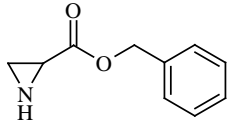
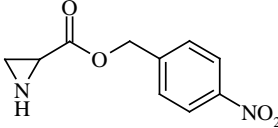
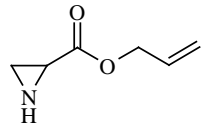
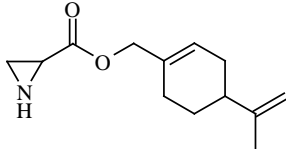
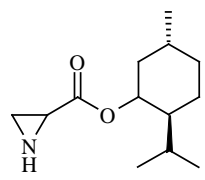
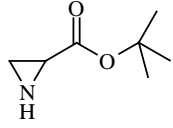
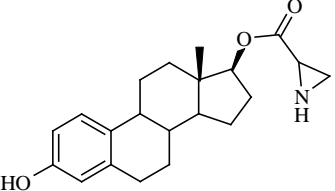
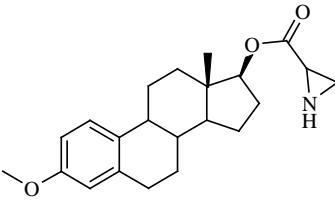
We have obtained a series of N-unsubstituted aziridine-2-carboxylates **2a-h**, using primary, secondary, and tertiary alcohols, and have compared two methods (A and B) of transesterification. The transesterification products were obtained in high or moderate yields (Table 1).



* For Part 1 see [1].

Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga LV-1006; e-mail: boriss@osi.lv. Translated from Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, No. 6, pp. 850-859, June, 2004. Original article submitted March 23, 2004.

TABLE 1. Yields of Esters **2a-h** Synthesized by Methods A and B

	Ester	Method A		Method B	
		Reaction time, h	Yield, %*	Reaction time, h	Yield, %*
2a		24	41	1	30
2b		2	32	48	<1
2c		2	40	5	4
2d		24	78*	2	45
2e		240	0	1	67
2f		100	0	1	80
2g		100	0	1	39
2h		100	0	1	57

* According to data of gas chromatography.

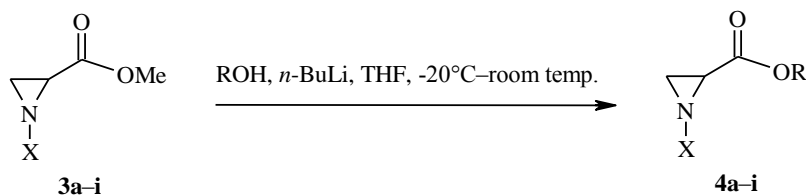
Method A is based on catalysis by K_2CO_3 base and by the shift in chemical equilibrium in the direction of forming reaction products by distilling out the more volatile alcohol MeOH. Reaction was carried out without solvent. In method B [5] the appropriate lithium alcoholate was used as reagent, generated with butyllithium *in situ* from the corresponding alcohol.

Comparison of methods A and B showed that catalysis by a weak base (K_2CO_3) gives satisfactory yields of esters only with primary alcohols of the benzyl and allyl types (esters **2a-d**). In the case of perillyl alcohol (ester **2d**) the reaction proceeds by method A (according to data of gas chromatography the yield was 78%), but the ester was not isolated successfully due to side product formation. The 4-nitrobenzyl ester **2b** was successfully obtained only by method A. This is not unexpected since the incompatibility of organolithium bases with nitro compounds is known.

In the case of the more sterically hindered alcohols (esters **2e-h**) the transesterification proceeds only by method B, since the alcoholates of secondary and tertiary alcohols are more strongly basic than K_2CO_3 . This method enables acylation of alcoholic groups of complex molecules such as steroids, particularly of estradiol derivatives (esters **2g,h**). Acylation in the case of estradiol (ester **2g**) occurs regioselectively only at the alicyclic and not at the phenolic hydroxyl, although for deprotonation both alcoholic groups use 2 equivalents of BuLi.

Attempts to carry out the transesterification reaction with polyhydric alcohols (glycerol, pentaerythritol, diacetylglucose) did not give the expected reaction products. When using these alcohols in method A a mixture of aziridine ring fission products was obtained, on using the corresponding lithium alcoholates (method B), only starting materials were obtained.

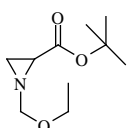
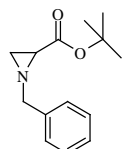
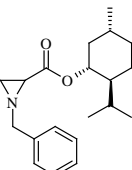
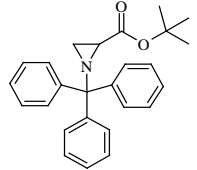
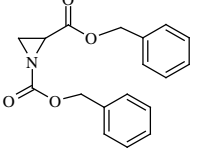
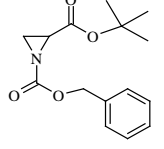
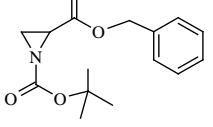
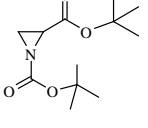
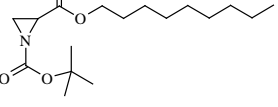
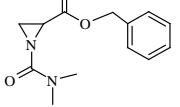
Transesterification with lithium alcoholates also enables esters of the N-substituted aziridine-2-carboxylic acids **4a-j** to be obtained from the corresponding methyl esters (Table 2).

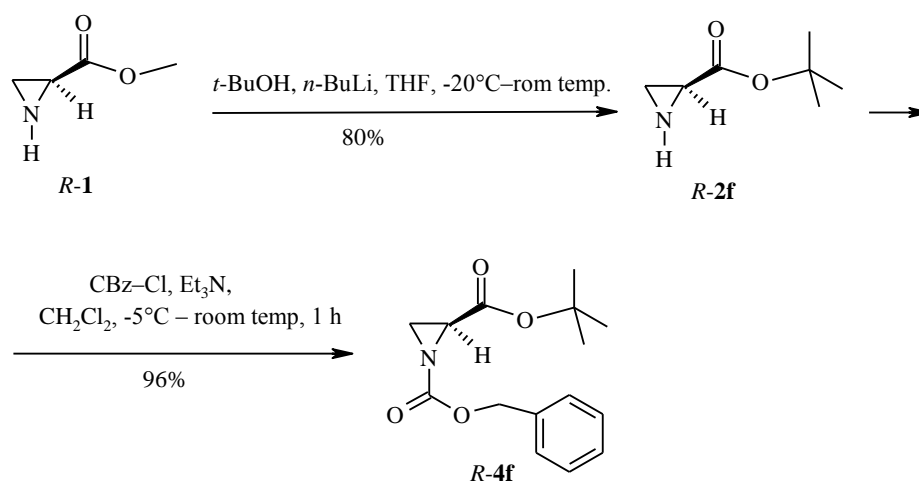


The reaction of lithium alcoholates with N-alkyl derivatives of aziridine-2-carboxylic acid methyl ester **3a-d** proceeds smoothly with yields of esters **4a-d** of 41-88%. The steric effects of the substituent at the nitrogen atom proved to have no significant effect on the course of the reaction. Transesterification of methyl esters is the most convenient route to obtain esters **4c,d**, since alkylation of esters **2e,f** with benzyl and trityl chlorides proceeds slowly and with the formation of side products. The use in this reaction of the corresponding bromides is undesirable due to the higher nucleophilicity of bromide ion, which leads to fission of the aziridine ring even at room temperature.

It was shown that the diastereomers of the (-)-menthyl ester of N-benzylaziridine-2-carboxylic acid **4c** and **4'c** may be separated chromatographically. In the case of the N-unsubstituted compounds **2e** the diastereomers are not separable. It was also established that the asymmetric center $C_{(2)}$ of the aziridine ring is not racemized on transesterification. The optically pure ester *R*-**1** [1], obtained from the methyl ester of *L*-serine by the Mitsunobu reaction [12], on transesterification with lithium *tert*-butylate by method B gives ester *R*-**2f**. Comparison of the N-benzyloxycarbonyl derivative of this ester *R*-**4f**, obtained by the standard method [11], with the racemic ester *R,S*-**4f** by HPLC on a chiral column (enantiomer retention times 9.3 and 10.5 min) showed that ester *R*-**4f** (retention time 9.3 min) is enantiomerically pure.

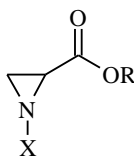
TABLE 2. Yields of Esters **4a-j**

	Ester	Reaction time, h	Yield, %
4a		1	88
4b		1	79
4c		3	48
4d		3	41
4e		1	65
4f		1	15
4g		1	21
4h		1	71
4i		2	76
4j		2	56



Transesterification of the corresponding methyl esters of N-acylaziridine-2-carboxylic acid **3e-j** also enables the preparation of the series of esters of N-acyl aziridine-2-carboxylic acid **4e-j**. Satisfactory yields were observed when the substituent at the nitrogen atom was identical to the ester group (esters **4e,h**). On transesterification of the methyl ester of N-benzyloxycarbonylaziridine-2-carboxylic acid **3f** with lithium *tert*-butylate a 1:1 mixture of esters **4f** and **4h** was formed. Ester **4h** is formed by transacylation at the nitrogen atom of the aziridine ring, consequently esters **4f** and **4g** are conveniently obtained by the N-acylation of esters **2f** and **2a** respectively. In the case of the carbamoyl derivative **4j** the transesterification reaction proceeds smoothly (56%). The *tert*-butyl carbamate group of ester **3i** is also not subject to a transacylation side reaction, and also provides a good yield of ester **4i**.

TABLE 3. ¹H NMR Spectra of Aziridine-2-carboxylic Acid Esters **2a-h** and **4a-n**



Compound	X	R	¹ H NMR spectrum (CDCl ₃), δ, ppm (<i>J</i> , Hz)
1	2	3	4
2a	H	Bn	1.09 (1H, br. s, NH); 1.74-1.93 (1H, m, H-3); 1.93-2.08 (1H, m, H-3); 2.47-2.63 (1H, m, H-2); 5.18 (2H, s, CH ₂ Ph); 7.30-7.41 (5H, m, arom.)
2b	H	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ CH ₂	1.11 (1H, br. s, NH); 1.71-2.06 (2H, m, H-3); 2.40-2.64 (1H, m, H-2); 5.22 (2H, s, CH ₂ Ph); 7.76 (2H, d, <i>J</i> = 9.0, <i>o</i> -H arom.); 8.22 (2H, d, <i>J</i> = 9.0, <i>m</i> -H arom.)
2c	H	Allyl	1.08 (1H, br. s, NH); 1.78-2.12 (2H, m, H-3); 2.48-2.65 (1H, m, H-2); 4.63-4.71 (2H, m, CH ₂ -CH . . .); 5.24-5.43 (2H, m, CH ₂ -CH . . . H ₂); 5.84-6.06 (1H, m, CH ₂ -CH . . .)

TABLE 3 (continued)

1	2	3	4
2d	H	Perillyl	1.07 (1H, br. s, NH); 1.35-2.26 (9H, m, aliph.); 1.74 (3H, s, CH ₃); 2.50-2.60 (1H, unresolved dd, H-2); 4.47-4.64 (2H, m, OCH ₂); 4.68-4.80 (2H, m, C=CH ₂); 5.75-5.86 (1H, m, aliph.)
2e	H	Menthyl	0.76 and 0.77 (3H, d and d, <i>J</i> = 7.0 and <i>J</i> = 7.0, menthyl CH ₃); 0.79-1.16 (4H, m, aliph.); 0.91 (6H, d, <i>J</i> = 6.5, <i>i</i> -Pr); 1.31-2.07 (9H, m, aliph.); 4.73 (1H, ddt, ³ <i>J</i> = 2.2, ³ <i>J</i> = 4.5, ³ <i>J</i> = 10.8, OCH)
2f	H	<i>t</i> -Bu	0.96 (1H, br. s, NH); 1.48 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 1.70-1.84 (1H, m, H-3); 1.86-1.98 (1H, m, H-3); 2.33-2.47 (1H, m, H-2)
2g	H	Estradiolyl	0.85 (3H, s, CH ₃); 1.08-2.38 (15H, m, aliph., NH); 2.55 (1H, dd, ² <i>J</i> = 3.0, ³ <i>J</i> = 5.4, H-2); 2.71-2.88 (3H, m, aliph.); 4.68-4.82 (1H, m, OCH); 4.53-5.52 (1H, br. s, OH); 6.55 (1H, d, <i>J</i> = 2.4, <i>o</i> -H arom.); 6.61 (1H, dd, <i>J</i> = 2.4, <i>J</i> = 8.3, <i>o</i> -H arom.); 7.14 (1H, d, <i>J</i> = 8.3, <i>m</i> -H arom.)
2h	H	3-Methoxy-estradiolyl	0.86 (3H, s, CH ₃); 1.05 (1H, br. s, NH); 1.17-2.08 (12H, m, aliph.); 2.12-2.38 (3H, m, aliph.); 2.47-2.59 (1H, m, aliph.); 2.79-2.93 (2H, m, aliph.); 3.78 (3H, s, OCH ₃); 4.69-4.84 (1H, m, OCH); 6.63 (1H, d, <i>J</i> = 2.8, <i>o</i> -H arom.); 6.71 (1H, dd, <i>J</i> = 2.8, <i>J</i> = 8.6, <i>o</i> -H arom.); 7.20 (1H, d, <i>J</i> = 8.6, <i>m</i> -H arom.)
4a	CH ₂ OMe	<i>t</i> -Bu	1.47 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 1.81 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.2, ³ <i>J</i> _{cis} = 6.8, <i>cis</i> -H-3); 2.07 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.2, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.0, <i>trans</i> -H-3); 2.27 (1H, dd, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.0, ³ <i>J</i> _{cis} = 6.8, H-2); 3.43 (3H, s, OCH ₃); 3.93 and 3.97 (1H and 1H, AB system, <i>J</i> = 7.9, NCH ₂ O)
4b	Bn	<i>t</i> -Bu	1.46 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 1.64 (1H, unresolved dd, ³ <i>J</i> _{cis} = 6.3, <i>cis</i> -H-3); 2.07 (1H, dd, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.2, ³ <i>J</i> _{cis} = 6.3, H-2); 2.19 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.3, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.2, <i>trans</i> -H-3); 3.54 and 3.57 (1H and 1H, AB system, <i>J</i> = 13.7, CH ₂ Ph); 7.19-7.38 (5H, m, arom.)
4c	Bn	Menthyl	0.60-2.27 (21H, m, aliph.); 3.37 and 3.73 (1H and 1H, A, <i>J</i> = 13.8, CH ₂ Ph); 4.73 (1H, dt, ³ <i>J</i> = 4.4, ³ <i>J</i> = 10.7, OCH); 7.11-7.40 (5H, m, arom.)
4'c	Bn	Menthyl	0.46-2.33 (21H, m, aliph.); 3.26 and 3.85 (1H and 1H, A, <i>J</i> = 13.7, CH ₂ Ph); 4.75 (1H, dt, ³ <i>J</i> = 4.4, ³ <i>J</i> = 10.9, OCH); 7.04-7.48 (5H, m, arom.)
4d	CPh ₃	<i>t</i> -Bu	1.31 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.6, ³ <i>J</i> _{cis} = 6.1, <i>cis</i> -H-3); 1.49 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 1.77 (1H, dd, ³ <i>J</i> _{trans} = 2.6, ³ <i>J</i> _{cis} = 6.1, H-2); 2.20 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.6, ³ <i>J</i> _{trans} = 2.6, <i>trans</i> -H-3); 7.16-7.34 (9H, m, arom.); 7.46-7.56 (6H, m, arom.)
4e	CO ₂ Bn	Bn	2.47 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.2, ³ <i>J</i> _{cis} = 5.6, <i>cis</i> -H-3); 2.62 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.2, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.1, <i>trans</i> -H-3); 3.14 (1H, d.d, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.1, ³ <i>J</i> _{cis} = 5.6, H-2); 5.02-5.21 (4H, m, CH ₂ Ph); 7.32-7.38 (10H, m, arom.)
<i>R,S</i> -4f	CO ₂ Bn	<i>t</i> -Bu	1.45 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 2.40 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.3, ³ <i>J</i> _{cis} = 5.0, <i>cis</i> -H-3); 2.55 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.3, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.1, <i>trans</i> -H-3); 3.00 (1H, dd, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.1, ³ <i>J</i> _{cis} = 5.0, H-2); 5.11 and 5.17 (1H and 1H, AB system, <i>J</i> = 12.1, CH ₂ Ph); 7.32-7.40 (5H, m, arom.)
<i>R</i> -4f	CO ₂ Bn	<i>t</i> -Bu	1.45 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 2.40 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.3, ³ <i>J</i> _{cis} = 5.0, <i>cis</i> -H-3); 2.55 (1H, dd, ² <i>J</i> = 1.3, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.1, <i>trans</i> -H-3); 3.00 (1H, dd, ³ <i>J</i> _{trans} = 3.1, ³ <i>J</i> _{cis} = 5.0, H-2); 5.11 and 5.17 (1H and 1H, AB system, <i>J</i> = 12.1, CH ₂ Ph); 7.32-7.40 (5H, m, arom.)

TABLE 3 (continued)

1	2	3	4
4g	COOBu- <i>t</i>	Bn	1.43 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 2.40 (1H, dd, $^2J = 1.4$, $^3J_{cis} = 5.2$, <i>cis</i> -H-3); 2.55 (1H, dd, $^2J = 1.2$, $^3J_{trans} = 3.3$, <i>trans</i> -H-3); 3.00 (1H, dd, $^3J_{trans} = 3.2$, $^3J_{cis} = 5.1$, H-2); 5.18 and 5.25 (1H and 1H, AB system, $J = 12.4$, CH ₂ Ph); 7.30-7.42 (5H, m, arom.)
4h	COOBu- <i>t</i>	<i>t</i> -Bu	1.47 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 1.50 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 2.32 (1H, dd, $^2J = 1.6$, $^3J_{cis} = 5.2$, <i>cis</i> -H-3); 2.47 (1H, dd, $^2J = 1.6$, $^3J_{trans} = 3.1$, <i>trans</i> -H-3); 2.93 (1H, dd, $^3J_{trans} = 3.1$, $^3J_{cis} = 5.2$, H-2)
4i	COOBu- <i>t</i>	Nonyl	0.86 (3H, t, $J = 6.7$, nonyl CH ₃); 1.16-1.49 (21H, m, nonyl, <i>t</i> -Bu); 1.55-1.73 (2H, m, aliph.); 2.38 (1H, dd, $^2J = 1.5$, $^3J_{cis} = 5.5$, <i>cis</i> -H-3); 2.50 (1H, dd, $^2J = 1.5$, $^3J_{trans} = 3.2$, <i>trans</i> -H-3); 3.00 (1H, dd, $^3J_{trans} = 3.2$, $^3J_{cis} = 5.5$, H-2); 4.02-4.26 (2H, m, OCH ₂)
4j	CONMe ₂	Bn	2.48 (1H, dd, $^2J = 1.2$, $^3J_{trans} = 3.2$, <i>trans</i> -H-3); 2.55 (1H, dd, $^2J = 1.2$, $^3J_{cis} = 6.3$, <i>cis</i> -H-3); 2.92 (3H, s, CH ₃); 3.02-3.08 (1H, unresolved dd, H-2); 3.05 (3H, s, CH ₃); 5.14-5.28 (2H, m, CH ₂ Ph); 7.34-7.39 (5H, m, arom.)
4m	CH(Ph)CH ₂ OMe	<i>t</i> -Bu	1.42 (1H, dd, $^2J = 1.0$, $^3J_{cis} = 6.3$, <i>cis</i> -H-3); 1.50 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 2.01 (1H, dd, $^2J = 1.0$, $^3J_{trans} = 3.4$, <i>trans</i> -H-3); 2.38 (1H, dd, $^3J_{trans} = 3.4$, $^3J_{cis} = 6.3$, H-2); 2.69 (1H, dd, $J = 4.8$, $J = 7.7$, NCH); 3.37 (3H, s, OCH ₃); 3.61 (1H, dd, $J = 4.8$, $J = 9.8$, OCH); 3.70 (1H, dd, $J = 7.7$, $J = 9.8$, OCH); 7.25-7.45 (5H, m, arom.)
4n	CH(Ph)CH ₂ OMe	<i>t</i> -Bu	1.40 (9H, s, <i>t</i> -Bu); 1.87 (1H, dd, $^3J_{trans} = 3.3$, $^3J_{cis} = 6.4$, H-2); 1.98 (1H, dd, $^2J = 1.0$, $^3J_{cis} = 6.3$, <i>cis</i> -H-3); 2.39 (1H, dd, $^2J = 1.0$, $^3J_{trans} = 3.3$, <i>trans</i> -H-3); 2.75 (1H, dd, $J = 4.5$, $J = 7.9$, NCH); 3.34 (3H, s, OCH ₃); 3.54 (1H, dd, $J = 4.8$, $J = 9.8$, OCH); 3.72 (1H, dd, $J = 7.9$, $J = 9.8$, OCH); 7.23-7.42 (5H, m, arom.)

We have shown by two different methods B and C (using potassium *tert*-butylate as base) that transesterification of the diastereomeric esters **4k** and **4l** proceeds with retention of the configuration of the substituent at the aziridine nitrogen atom and have obtained the corresponding diastereomeric esters **4m** and **4n**.

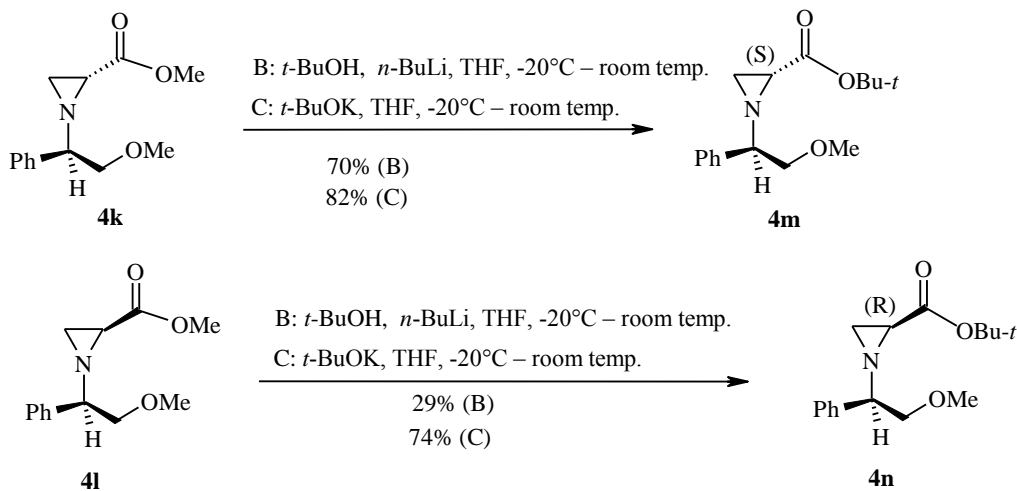


TABLE 4. Physicochemical Characteristics of Esters of Aziridine-2-carboxylic Acids **2** and **4**

Compound	Empirical formula	Found, %			R_f^*	mp, °C
		Calculated, %				
		C	H	N		
2b	C ₁₀ H ₁₀ N ₂ O ₄	<u>52.69</u>	<u>4.64</u>	<u>12.16</u>	0.13	115-117
		54.06	4.54	12.61		
2d	C ₁₃ H ₁₉ NO ₂	<u>69.30</u>	<u>8.59</u>	<u>6.28</u>	0.58	
		70.56	8.65	6.33		
2e	C ₁₃ H ₂₃ NO ₂	<u>68.38</u>	<u>10.13</u>	<u>5.65</u>	0.62	
		69.29	10.29	6.22		
2g	C ₂₁ H ₂₇ NO ₃	<u>73.63</u>	<u>8.24</u>	<u>3.50</u>	0.26	129-130
		73.87	7.97	4.10		
2h	C ₂₂ H ₂₉ NO ₃	<u>74.14</u>	<u>8.28</u>	<u>3.92</u>	0.15	135-136
		74.33	8.22	3.94		
4c	C ₂₀ H ₂₉ NO ₂	<u>75.44</u>	<u>9.60</u>	<u>3.97</u>	0.63	107-109
		76.15	9.27	4.44		
4'c	C ₂₀ H ₂₉ NO ₂	<u>76.00</u>	<u>9.23</u>	<u>4.36</u>	0.57	111-112
		76.15	9.27	4.44		
4d	C ₂₆ H ₂₇ NO ₂	<u>80.89</u>	<u>7.05</u>	<u>3.65</u>	0.36	146-147
		81.01	7.06	3.63		
4f	C ₁₅ H ₁₉ NO ₄	<u>64.94</u>	<u>6.89</u>	<u>5.11</u>	0.57	137.5-138.5
		64.97	6.91	5.05		
4h	C ₁₂ H ₂₁ NO ₄	<u>59.05</u>	<u>8.79</u>	<u>5.57</u>	0.77	
		59.24	8.70	5.76		
4m	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	<u>69.30</u>	<u>8.40</u>	<u>4.99</u>	0.59	128
		69.29	8.36	5.05		
4n	C ₁₆ H ₂₃ NO ₃	<u>69.11</u>	<u>8.51</u>	<u>5.03</u>	0.46	
		69.29	8.36	5.05		

* Mobile phase in TLC: ethyl acetate–petroleum ether, 1:1 (compounds **2b,d,e,g, 4c, 4'c, 4m,n**), 1:3 (compounds **2h, 4f**), 1:9 (compounds **4d,h**).

EXPERIMENTAL

The ¹H NMR spectra were recorded on a Varian Mercury 200 (200 MHz) spectrometer, internal standard was TMS. Elemental analyses were carried out on a Carlo Erba EA 1108 apparatus. Melting points were determined on a Gallenkamp heating stage and are not corrected. TLC was carried out on DC Alufolien plates of Kieselgel 60. Chiral HPLC of compounds **4f** and **4f-1** was carried out on a Gilson chromatographic system and a column of Chiralcel OD (Daicel), in hexane—ethanol, 95 : 5 (flow rate 1.0 ml/min and UV detector at 254 nm). Dry THF was prepared by double distillation over sodium (second time in the presence of benzoquinone).

Transesterification of Aziridine-2-carboxylic Acid Methyl Ester and Its Derivatives (General Procedure). **A. Compounds 2a-h (Tables 1,3,4).** Potassium carbonate (41.4 g, 300 mmol) was added with stirring to a solution of aziridine-2-carboxylic acid methyl ester [1] (10.1 g, 100 mmol) in the alcohol (100 mmol) at ~20°C. The mixture obtained was stirred and heated at 150°C in a stream of argon while distilling off the methanol. The reaction mixture was then cooled to room temperature, poured into water (50 ml), and extracted with ether (3 × 20 ml). The combined ether extracts were washed with water (2 × 20 ml), and with saturated NaCl solution (20 ml), then dried over Na₂SO₄, the solution filtered, and the solvent evaporated in vacuum. The obtained esters were purified by chromatography on silica gel with petroleum ether–ethyl acetate, or by distillation in vacuum.

B. Compounds 2a-h and 4a-j (Tables 1-4). A round-bottomed flask (100 ml) was placed in a heater for 5 h at 150°C and cooled in a stream of argon to room temperature. The alcohol (100 mmol) was placed in the flask and absolute THF (10 ml) was added. The obtained solution was cooled to -20°C in a stream of argon and BuLi (40 ml, 100 mmol) was added dropwise as a 2.5 M solution in hexane. The solution of alcoholate obtained was stirred at -20°C for 15 min, a solution of aziridine-2-carboxylic acid methyl ester (100 mmol) in absolute THF (15 ml) was added, the mixture was stirred for 1-5 h at -20°C, heated to room temperature, poured into ice water (20 ml), and extracted with ether (3 × 20 ml). The ether extracts were combined, washed with water (2 × 20 ml), and with saturated NaCl solution (20 ml), dried over Na₂SO₄, and the solvent evaporated in vacuum. The esters obtained were purified by chromatography on silica gel in the system petroleum ether–ethyl acetate, or by distillation in vacuum.

C. Compounds 4m and 4n (Tables 3, 4). A round-bottomed flask (100 ml) was placed in a heater at 150°C for 5 h and cooled in a current of argon to room temperature. Potassium *tert*-butylate (100 mmol) was placed in the flask and absolute THF (15 ml) was added. The solution obtained was cooled in a current of argon to -20°C and a solution of aziridine-2-carboxylic acid methyl ester (100 mmol) in absolute THF (15 ml) was added dropwise. The mixture was stirred at -20°C for 1.5 h, heated to room temperature, poured into ice water (25 ml), and extracted with ether (3 × 25 ml). The ether extracts were combined, washed with water (2 × 25 ml), and with saturated NaCl solution (25 ml), dried over Na₂SO₄, and evaporated. The esters obtained were purified by chromatography on silica gel in the system petroleum ether–ethyl acetate, 4:1.

The work was carried out with the financial support of the Latvian Council for Science (grant LZP 01.192).

REFERENCES

1. P. Trapencieris, I. Kalvins, L. Kaulina, and V. Kauss, *Organic Process Research & Development*, **1**, 259 (1997).
2. A. Hassner (editor), *Small Ring Molecules*, John Wiley and Sons, New York (1983), p. 105.
3. T. Satoh, *Chem. Rev.*, **96**, 3303 (1996).
4. J. Otera, *Chem. Rev.*, **93**, 1449 (1993).
5. O. Meth-Cohn, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 695 (1986).
6. V. A. Vasin and V. V. Razin, *Synlett.*, 658 (2001).
7. M. G. Stanton and M. R. Gagne, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 5075 (1997).
8. R. L. E. Furlan, E. G. Matta, and O. A. Mascaretti, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 2257 (1998).
9. P. Krasik, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 4223 (1998).
10. B. C. Ranu, P. Dutta, and A. Sarkar, *J. Org. Chem.*, **63**, 6027 (1998).
11. J. P. Greenstein and M. Winitz, *Chemistry of the Amino Acids*, Vol. 2, John Wiley & Sons, New York (1961).
12. R. G. Kostyanovsky, P. E. Dormov, P. Trapencieris, B. Strumfs, G. Kadorkina, I. Chervin, and I. Kalvins, *Mendeleev Commun.*, 26 (1999).

UNNATURAL AMINO ACIDS. 3*. AZIRIDINYL KETONES FROM ESTERS AND AMIDES OF AZIRIDINE-2-CARBOXYLIC ACIDS

B. Shtrumfs, J. Hermane, I. Kalvinsh, and P. Trapencieris

A series of N-substituted amides and esters of aziridine-2-carboxylic acids have been prepared and have been subjected to deprotonation with lithium diisopropylamide. The intermediate carbanions reacted more readily with the carbonyl groups of the substrates than with methyl iodide. So, in place of the expected amides or esters of methylaziridine-2-carboxylic acids, amides or esters of 2-aziridinylcarbonylaziridine-2-carboxylic acids were isolated.

Keywords: aziridinyl ketones, esters and amides of aziridin-2-carboxylic acids, deprotonation.

Esters and amides of aziridine-2-carboxylic acids are suitable starting materials for the preparation of derivatives of α - and β -amino acids after opening the aziridine ring [2,3]. Unlike other esters of α -amino acids, aziridine-2-carboxylates do not have a tendency to dimerize to form diketopiperazines. Our interest in esters and amides of aziridine-2-carboxylic acids is connected with the study of the conditions for deprotonation of the α -center of the aziridine ring to prepare sterically hindered cyclic unnatural α -amino acids, required for the synthesis of different derivatives of α - and β -amino acids.

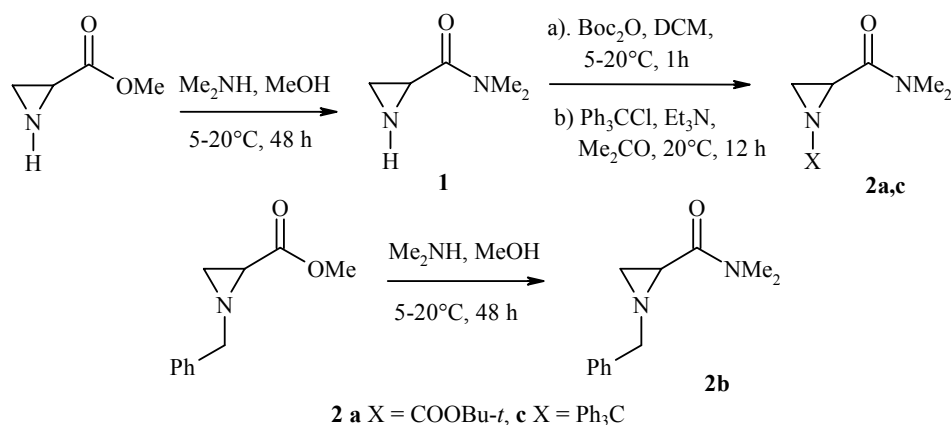
Deprotonation of esters of aziridine-2-carboxylic acid was first carried out by Seebach [4,5]. However isolation of the reaction products was unsuccessful. Only after moving to thiol esters was isolation of the products from the reactions with electrophiles successful [4]. In this paper [4] it was first postulated that carbanions were configurationally stable at low temperatures. In 1997 Vedejs published a paper on lithiated complexes of aziridines with BH_3 [6]. It was shown that the increased s -character of the CH bonds in the aziridine ring accelerated lithiation in position 2 of the aziridine ring, facilitating the reaction with electrophiles.

The stability of carbanions in a series of esters of aziridine-2-carboxylic acids has been demonstrated recently [7, 8]. A methoxymethyl protecting group on the aziridine nitrogen atom stabilizes the intermediate carbanion and permits the preparation of a series of 2-substituted esters of aziridine-2-carboxylic acids [8]. Alkylation of 3-substituted esters of 1-(diphenylmethyl)aziridine-2-carboxylic acids gave a mixture of 2-alkylated aziridines and diaziridinyl ketones [9].

We have studied the deprotonation of derivatives of aziridine-2-carboxylic with different substituents in the aziridine ring to determine the limits of use of this reaction. As substituents we chose well known protecting groups which are readily removed after the reaction was completed. We have developed a method for synthesis of the 1-substituted dimethylamides of the aziridine-2-carboxylic acids **2a-c** (scheme 1) required for this study.

Latvian Institute of Organic Synthesis, Riga LV1006, Latvia; e-mail: boriss@asi.lv e-mail: peteris@asi.lv. Translated from Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, No. 2, 220-225, February, 2007. Original article submitted October 10, 2006

Scheme 1

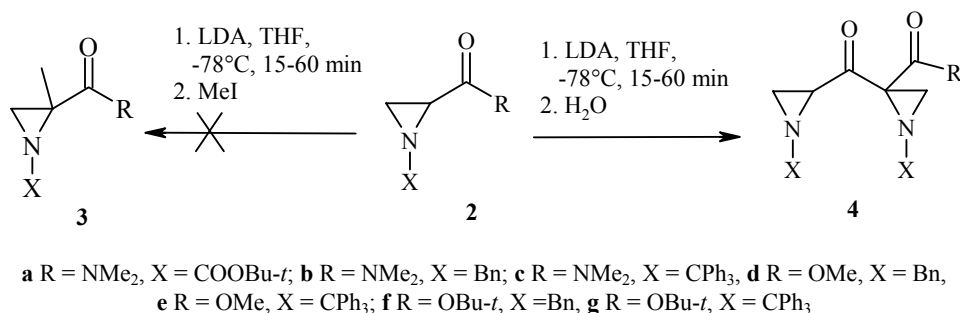


The methyl ester of aziridine-2-carboxylic acid [10] and the dimethylamide of aziridine-2-carboxylic acid [11] were prepared by known methods. The methyl ester of 1-benzylaziridine-2-carboxylic acid (**2d**) reacted readily with dimethylamine even at low temperature to give the dimethylamide **2b** in 73% yield. However the methyl esters of 1-*tert*-butoxycarbonyl- and 1-tritylaziridine-2-carboxylic acids gave difficult to separate reaction mixtures. An alternative reaction scheme was therefore used in the dimethylamide of aziridine-2-carboxylic acid (**1**) as the starting material. The dimethylamides **2a** and **2c** prepared by this method were readily isolated in yields of 71 and 91% and were suitable for the reactions studied.

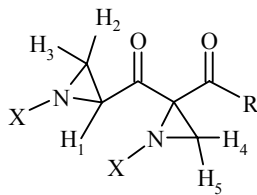
In the initial study we carried out deprotonation of the amides **2a-c** with the aim of trapping the carbanions formed with the simple electrophile – methyl iodide – to obtain the 2-methyl-substituted compounds **3** (Scheme 2). However after addition of methyl iodide to the reaction mixture only aziridine **4c** (33% yield) was isolated. The same product **4c** (58% yield) was isolated after treatment of the mixture with water.

We used the same conditions for deprotonation of the esters **2d-g**. The corresponding aziridinyl ketones **4d** and **4f** were formed from 1-benzyl-substituted **2d** and **2f**. The aziridinyl ketones **4** are difficult to make by other methods.

Scheme 2



It should be noted that not all of these reactions gave only the aziridinyl ketones. For example, the dimethylamide of 1-*tert*-butoxycarbonylaziridine-2-carboxylic acid (**2a**) gave a mixture of ketone **4a** and another bisaziridine, the structure of which was not established, which was difficult to separate. In the synthesis of

TABLE 1. ¹H NMR Spectra of aziridinyl ketones **4**

Compound	X	R	Chemical shifts, δ , ppm (J , Hz)
4c	CPh ₃	NMe ₂	1.44 (1H, dd, ² J = 1.6, ³ J_{cis} = 6.6, <i>cis</i> -H-3); 1.91 (1H, unresolved dd, <i>trans</i> -H-3); 2.05 (1H, d, J = 6.8, H-5); 2.38 (3H, s, N(CH ₃) ₂); 2.50 (1H, d, J = 6.8, H-4); 2.54 (3H, s, N(CH ₃) ₂); 2.89 (1H, dd, ³ J_{trans} = 2.3, ³ J_{cis} = 6.6, H-2); 7.05-7.28 (20H, m, arom.); 7.36-7.54 (10H, m, arom.,)
4d	Bn	OMe	1.75 (1H, unresolved dd, ³ J_{cis} = 6.5, <i>cis</i> -H-3); 2.13-2.17 (1H, m, H-5); 2.26-2.29 (1H, m, H-4); 2.37 (1H, unresolved dd, <i>trans</i> -H-3); 2.59 (1H, dd, ³ J_{trans} = 2.7, ³ J_{cis} = 6.5, H-2); 3.41 and 3.56 (1H and 1H, AB system, J = 13.4, C ₆ H ₅ CH ₂); 3.64 (3H, s, CH ₃); 3.79 and 3.95 (1H and 1H, AB system, J = 13.6, C ₆ H ₅ CH ₂); 7.20-7.38 (10H, m, arom.,)
4f	Bn	OBu- <i>t</i>	1.41 (9H, s, (CH ₃) ₃ C- <i>t</i>); 1.71 (1H, dd, ² J = 1.2, ³ J_{cis} = 6.5, <i>cis</i> -H-3); 2.15-2.19 (1H, m, H-5); 2.25-2.28 (1H, m, H-4); 2.30 (1H, unresolved dd, <i>trans</i> -H-3); 2.52 (1H, dd, ³ J_{trans} = 3.0, ³ J_{cis} = 6.5, H-2); 3.41 and 3.55 (1H and 1H, AB system, J = 13.9, PhCH ₂); 3.78 and 3.96 (1H and 1H, AB system, J = 13.8, PhCH ₂); 7.17-7.50 (10H, m, arom.,)

ketone **4e** an inseparable reaction mixture was formed, which contained the corresponding aziridinyl ketone **4e**, the methyl 1-tritylaziridine-2-carboxylate starting material (**2e**) with a small amount (<5%) of the diisopropylamide of 1-tritylaziridine-2-carboxylic acid.

The carbanions obtained from the amide **2b** and the *tert*-butyl ester **2g** (observed by the characteristic orange-red color of the reaction mixture) captured water to form the corresponding starting materials. In its turn, ketone **4c** was formed only by raising the temperature to room temperature for 3 h with subsequent treatment with water.

Hence, the bulky trityl substituent on the nitrogen atom decreased the reactivity of the substrates **2**. Formation of the aziridinyl ketones occurred only with the dimethylamides and not the esters of the 1-tritylaziridine-2-carboxylic acid.

In the future we shall extend the investigation of the behavior of carbanions generated from N-substituted esters and amides of aziridine-2-carboxylic acids.

EXPERIMENTAL

¹H NMR spectra of CDCl₃ solutions with TMS as internal standard were recorded with a Varian Mercury (200 MHz) spectrometer. Elemental analyses were determined with Carlo Erba EA-1108 machine. Mass spectra were obtained with a Micromass Q-ToF micro. Melting points were recorded with a Gallenkamp heating block and were not corrected. TLC was carried out on DC Aluflien strips with Kiesel-60 absorbent. HPLC of compounds **2** was carried out on a Gilson chromatographic system with an Ultrasphere Si (4.6×250 mm) column with 96:4 hexane-isopropanol eluant (10 ml/min), 254 nm UV detector). Dry methylene chloride was distilled from CaH₂. Dry THF was distilled twice over sodium (the second time in the presence of benzoquinone). Dry isopropanol was prepared by distillation twice from CaH₂. Dry dimethylamine was prepared heating an aqueous solution of dimethylamine and passing the product through dry NaOH.

Dimethylamide of aziridine-2-carboxylic acid (1). Absolute methanol (100 ml) was added to methyl aziridine-2-carboxylate [10] (10.1 g, 100 mmol). The solution was cooled to 5°C and saturated with dry dimethylamine for 20 min. The mixture obtained was stirred at room temperature for 48 h under argon. The methanol was evaporated at low pressure and the residue was purified by chromatography on silica gel (eluant 9:1 chloroform-methanol) to give compound **1** (10.0 g, 88%), mp 85-87°C (in [14] compound **1** was prepared by aziridination of the dimethylamide of acrylic acid in 40% yield). ¹H NMR Spectrum, δ , ppm: 1.40 (1H, br. s, NH), 1.67-1.83 (2H, m, H-3), 2.5-2.68 (1H, m, H-2), 2.95 (3H, s, N(CH₃)₂), 3.13 (3H, s, N(CH₃)₂).

Dimethylamide of 1-benzylaziridine-2-carboxylic acid (2b) [13] was obtained from methyl 1-benzylaziridine-2-carboxylate [12] was made analogously to amidation by method [11]. Yield 73%. ¹H NMR Spectrum, δ , ppm: 1.69 (1H, unresolved, dd, ³*J*_{cis} = 6.2, *cis*-H-3), 2.23-2.35 (2H, m, *trans*-H-2,3), 2.94 (3H, s, N(CH₃)₂), 2.99 (3H, s, N(CH₃)₂), 3.50 and 3.65 (1H and 1H, AB system, *J* = 13.4, PhCH₂), 7.2-7.43 (5H, M, arom).

Dimethylamide of 1-(*tert*-butoxycarbonyl)aziridine-2-carboxylic acid (2a). Dry methylene chloride (20 ml) was added with stirring to dimethylamide **1** (11.4 g, 100 mmol). The mixture was cooled to 5°C and (*t*-BuOCO)₂O (21.8 g, 100 mmol) in dry methylene chloride (10 ml) was added over 5 min. The mixture obtained was stirred for 1 h at room temperature under argon. Methylene chloride was evaporated at reduced pressure. The residue was purified by chromatography on silica gel with 1:1 petroleum ether-ethyl acetate as eluant to give compound **2a** (15.2 g, 71%, oil) (the optically active analog of **2a** was prepared by the Mitsunobu method from the L-serine derivative [15]). ¹H NMR Spectrum, δ , ppm (*J*, Hz): 1.25 (9H, s, C(CH₃)₃), 2.15 (1H, dd, ²*J* = 1.2, ³*J*_{cis} = 5.3, *cis*-H-3), 2.42 (1H, dd, ²*J* = 1.2, ³*J*_{trans} = 3.1, *trans*-H-3), 2.79 (3H, s, N(CH₃)₂), 3.05 (1H dd, ³*J*_{trans} = 3.1, ³*J*_{cis} = 5.3), 3.08 (3H, s, N(CH₃)₂).

Dimethylamide of 1-tritylaziridine-2-carboxylic acid (2c). Acetone (20 ml) triethylamine (7.0 ml, 50 mmol), and a solution of trityl chloride (13.9 g, 50 mmol) in acetone (10 ml) were added with stirring to the dimethylamide **1**. The mixture was stirred at room temperature for 12 h in an atmosphere of argon. The mixture was then poured into ice water (20 ml) and extracted with ether (3×20 ml). The ether extracts were combined, washed with water (2×20 ml) and saturated NaCl solution (20ml), dried over Na₂SO₄, filtered and the solvent was removed at low pressure. The product was purified by chromatography on silica gel with 3:1 petroleum ether-ethyl acetate as eluant to give compound **2c** (16.2 g, 91%), mp 141°C (from 2:1 petroleum ether-ethyl acetate). ¹H NMR Spectrum, δ , ppm (*J*, Hz): 1.35 (1H, unresolved dd, ³*J*_{cis} = 6.0, *cis*-H-3), 1.94 (1H, dd, ³*J*_{trans} = 2.9, ³*J*_{cis} = 6.0, H-2), 2.36 (1H, unresolved dd, *trans*-H-3), 2.80 (3H, s, N(CH₃)₂), 2.99 (3H, s, N(CH₃)₂), 7.15-7.34 (9H, m, arom), 7.50-7.59 (6H, m, arom). Found, %: C 80.44, H 6.79, N 7.71. Calculated for C₂₄H₂₄N₂O, %: C 80.87, H 6.79, N 7.86.

Esters of aziridine-2-carboxylate acid 2d-g are described in the literature. Methyl ester **2d** was obtained by method [12]. The *tert*-butyl esters **2f** and **2g** were prepared from the corresponding methyl esters **2d** and **2e** and have been characterized by us previously [1].

Methyl 1-tritylaziridine-2-carboxylate (2e) was made previously by a different method, a 97% yield being obtained by cyclization of O-methylsulfonyl derivatives of serine [16]. Triethylamine (4.5 ml, 32 mmol) and trityl chloride (9.0 g, 32 mmol) were added with stirring at 0-5°C to a solution of methyl aziridine-2-carboxylate (2.9 ml, 32 mmol) in acetone (40 ml). Within a minute of the dissolution of trityl chloride precipitation of triethylammonium chloride began. The mixture was stirred for 12h and then filtered. The filtrate was evaporated at low pressure to give compound **2e** (10.0 g, 91%), m.p. 133°C (from 5:1 ether-hexane). ¹H NMR Spectrum, δ , ppm (*J*, Hz): 1.41 (1H, dd, ²*J* = 1.9, ³*J*_{cis} = 6.0, *cis*-H-3), 1.89 (1H, dd, ³*J*_{trans} = 2.6, ³*J*_{cis} = 6.1, H-2), 2.26 (1H, dd, ²*J* = 1.9, ³*J*_{trans} = 2.6, *trans*-H-3), 3.76 (3H, s, OCH₃), 7.16-7.33 (9H, m, arom), 7.46-7.54 (6H, m, arom). Found, %: C 80.51, H 6.16, N 4.10. Calculated for C₂₃H₂₁NO₂, %: C 80.44, H 6.16, N 4.08.

Condensation of derivatives of esters and dimethylamides of aziridine-2-carboxylic acids in the presence of lithium diisopropylamide and methyl iodide or dimethyl sulfate (general method A). A round-bottomed flask (100 ml) was heated at 150°C for 5 h and then cooled to room temperature in a stream of argon. Absolute THF (10 ml) was placed in the flask and dry diisopropylamine (0,51 g, 5 mmol) was added. The solution was cooled to -20°C in a stream of argon and *n*-BuLi (2.0 ml, 5 mmol) as a 2.5 M hexane solution was added drop wise. The solution of lithium diisopropylamide obtained was stirred for 15 min at -20°C and then cooled to -78°C in a stream of argon and solution of an ester or a dimethyl amide of an aziridine-2-carboxylic acid **2a-g** in abs. THF (5 ml) was added drop wise. The reaction mixture was then stirred for 15-60 min at -78°C and the mixture became orange red in color. Then methyl iodide (1.42 g, 10 mmol) (in experiments with esters of aziridine-2-carboxylic acids) or dimethyl sulfate (1.26 g, 10 mmol) (in experiments with dimethylamides of aziridine-2-carboxylic acids) was added to the reaction mixture. Then 1:1 H₂O-TYF (10 ml) was added.

After the color had disappeared the solution was heated to room temperature, poured into ice water (20 ml), and extracted with ether (3×20 ml). The ether extracts were combined, washed with water (2×20 ml) and saturated NaCl solution (20 ml), dried over Na₂SO₄ (20 ml), filtered, and evaporated under low pressure. The products were purified by chromatography on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate as eluant. Only condensation products **4** were obtained. The ¹H NMR Spectra are given in the Table.

Condensation of derivatives of esters and dimethylamides of aziridine-2-carboxylic acids in the presence of lithium diisopropylamide (general method B). A round-bottomed flask (100 ml) was heated at 150°C for 5 h and then cooled to room temperature in a stream of argon. Absolute THF (10 ml) was placed in the flask and dry diisopropylamine (0,51 g, 5 mmol) was added. The solution obtained was cooled to -20°C in a stream of argon and *n*-BuLi (2.0 ml, 5 mmol) as a 2.5 M hexane solution was added drop wise. The solution of lithium diisopropylamide formed was stirred at -20°C for 15 min and then cooled to -78°C in a stream of argon. An ester or a dimethylamide of an aziridine-2-carboxylic acid (**2a-g**) (5 mmol) in absolute THF (5 ml) was then added drop wise. The reaction mixture was then stirred for 15-60 min at -78°C, and the mixture became orange-red in color. The 1:1 H₂O-THF (10 ml) was added. After the color had disappeared the solution was raised to room temperature, poured into ice water (20 ml), and extracted with ether (3×20 ml). The ether extracts were combined, washed with water (2×20 ml) and saturated NaCl solution (20 ml), and dried over Na₂SO₄ filtered, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The condensation products were purified chromatographically on silica gel with petroleum ether-ethyl acetate as eluant.

Dimethylamide of 1-trityl-2-(1-tritylaziridine-2-carbonyl)aziridine-2-carboxylic acid (4c) was obtained from compound **2c** (1.78 g) by either general method A or B. The reaction took 60 min. No product was obtained by "extinguishing" the reaction mixture with water at -78°C. In a second experiment, after slowly raising the temperature of the reaction mixture to room temperature over 3 h with subsequent "extinction" with water, product **4c** was obtained as an oil (1.10 g, 33%) by method A or (1.94 g, 58%) by method B Found: *m/z*: 690.3132 [M + Na], C₄₆H₄₁N₃O₂. M + Na = 690.3096.

Methyl 1-benzyl-2-(1-benzylaziridine-2-carbonyl)aziridine-2-carboxylate (4d) was obtained from compound **2d** (0.96 g, 5 mmol) by either method A or B. Length of reaction 50 min. Yield 0.54 g (31%, oil)(general method A) or 0.90 g (46%, oil) (general method B). Found: *m/z*: 350.1736 [M + H] C₂₁H₂₂N₂O₃. M + H = 350.1756

Tert-Butyl 1-benzyl-2-(1-benzylaziridine-2-carbonyl)aziridine-2-carboxylate (4f) was obtained from *tert*-butyl 1-tritylaziridin-2-carboxylate (**2f**) (1.17 g 5 mmol) by either method A or B. Reaction time 15 min. Yield 0.82 g (42%, oil) (general method A) or 0.90 g (46%, oil) (general method B). Found, *m/z*: 393.2165 [M + H] C₂₄H₂₈N₂O₃ M + H = 393.2178.

This work was carried out with financial assistance from the Latvian Council of Science (grant LZP 01.192).

REFERENCES

1. B. Shtrumfs, D. Chernyak, I. Kūms, I. Kalvinsh, and P. Trapencieris. *Khim. Getertotsikl. Soedinen.*, 850 (2004). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **40**, 725 (2004)].
2. A. Hassner (editor) *Small Ring Heterocycles*. John Wiley, New York (1983), 105.
3. T. Satoh. *Chem. Rev.*, **96**, 3303 (1996).
4. R. Häner, B. Olano, and D. Seebach. *Helv. Chim. Acta*, **70**, 1676 (1987).
5. D. Seebach and R. Häner. *Chem. Lett.*, 49 (9187).
6. E. Vedejs and J. T. Kendall. *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 6941 (1997).
7. V. Alezra, M. Bonin, L. Micouin, and H.-P. Husson. *Tetrahedron Lett.*, **41**, 651 (2000).
8. V. Alezra, M. Bonin, L. Micouin, C. Policar, and H.-P. Husson. *Eur. J. Org. Chem.*, 2589 (2001).
9. A. P. Patwardhan, V. R. Pulgam, Y. Zhang, and W. D. Wulff. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **44**, 6169 (2005)
10. P. Trapencieris, I. Kalviņš, L. Kauliņa, and V. Kauss. *Organic Process Research & Development*, **1**, 259 (1997)
11. P. T. Trapensier, I. Ya. Kalvin'sh, E. E. Liepin'sh, and E. Ya. Lukevits. *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 350 (1983). [*Chem. Heterocycl. Comp.*, **19**, 283 (1983)].
12. P. Davoli, A. Forni, I. Moretti, F. Prati, and G. Torre. *Tetrahedron*, **57**, 1801 (2001).
13. C. Lambert, R. Merenyi, B. Caillaux, and H. G. Viehe. *Bull. Soc. Chim. Belg.*, **94**, 457 (1985).
14. H. Ishiwara, K. Hori, H. Sugihara, Y. N. Ito, and T. Katsuki. *Helv. Chim. Acta*, **85**, 4272 (1985).
15. K. W. Wells, A. Ncube, and J. M. Chong. *Tetrahedron*, **60**, 2247 (2004).
16. B. McKeever and G. Pattenden. *Tetrahedron*, **59**, 2701 (2003).

Reaction of diaziridine-3,3-dicarboxylic acid dihydrazide with acetone

Boriss Strumfs,^a Edvards Liepin'sh,^a Sergey Belyakov,^a
Peteris Trapencieris^{*a} and Remir G. Kostyanovsky^{*b}

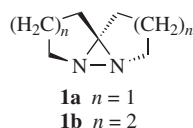
^a Latvian Institute of Organic Synthesis, LV-1006 Riga, Latvia. Fax: +371 6755 0338; e-mail: peteris@osi.lv

^b N. N. Semenov Institute of Chemical Physics, Russian Academy of Sciences, 119991 Moscow, Russian Federation. Fax: +7 495 651 2191; e-mail: kost@center.chph.ras.ru

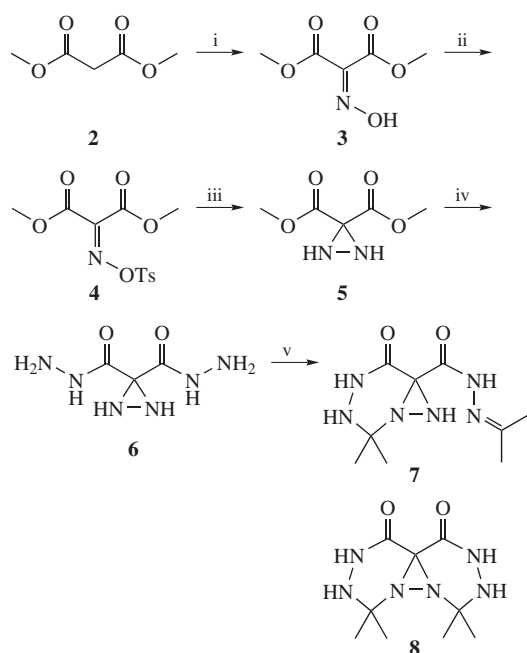
DOI: 10.1016/j.mencom.2009.03.009

Using the reaction of diaziridine-3,3-dicarboxylic acid dihydrazide with acetone, new bicyclic diaziridines **7a,b** have been obtained instead of expected tricyclic heterocycle **8**.

Diaziridines are known to display anticancer^{1–5} and psychotropic⁶ activity. In this aspect, the chiral diaziridines are of special interest, in particular, tricyclic ‘butterfly’ **1a,b** (liquids) of C_2 symmetry.^{7–10}



This work aimed to obtain crystalline functionalized tricyclic diaziridines capable of resolving into enantiomers and thus potentially useful for structural and biological studies. As we reported earlier, aziridine-2-carboxylic acid hydrazide reacted with aldehydes and ketones to give bicyclic aziridines,¹¹ and with acetone it formed a crystalline conglomerate, which underwent spontaneous resolution.¹²



Scheme 1 Synthesis of diaziridine **7**. Reagents and conditions: i, AcOH–H₂O, NaNO₂, –5 °C to room temperature, 6 h; ii, NEt₃, Et₂O, TsCl, 5 °C to room temperature, 4 h; iii, NH₃ (2 equiv.) in MeCN, –40 °C, 1.5 h; iv, 1 mol dm^{–3} hydrazine in THF, room temperature, 12 h; v, Me₂CO (excess), reflux, 1.5 h.

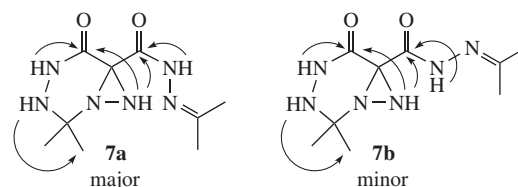


Figure 1 Important ¹H → ¹³C connectivities observed in HMBC spectra.

Assuming that an analogous double cyclization could be feasible, we have studied the reaction of diaziridine-3,3-dicarboxylic acid dihydrazide **6** with acetone in an attempt to obtain the target tricyclic diaziridine similar to **1b**. However, instead of tricycle **8**, a mixture of bicyclic diaziridines **7a** and **7b** was obtained (Scheme 1).[†] The initially formed precipitate consists of two isomers **7a** and **7b**, but after recrystallization from acetone, only bicycle **7b** was isolated.

Several attempts to convert the mixture of hydrazones **7a,b** into tricyclic **8** were unsuccessful. Thus, heating a solution of **7a,b** in boiling [²H₆]acetone at 60 °C for 10 or 48 h in pure boiling CD₃OD (and with 10 mol% DABCO) produced no changes in ¹H NMR spectra.

The structure of the bicyclic hydrazones was investigated using NMR spectroscopy. When recrystallised isomer **7b** was dissolved in [²H₆]DMSO, signals corresponding to two isomeric monohydrazones **7a** and **7b** were observed in an equilibrium ratio of 3:2. Both structures were confirmed by important ¹H → ¹³C connectivities observed in HMBC spectra (Figure 1) and observed NOEs (Figure 2). According to this evidence, the isomers may differ in the *E/Z* geometry of the *N*-acylhydrazone or in stereochemistry at the diaziridine nitrogen. Stereochemistry at the diaziridine NH nitrogen seems to be well defined due to a much higher inversion barrier in diaziridines as compared to

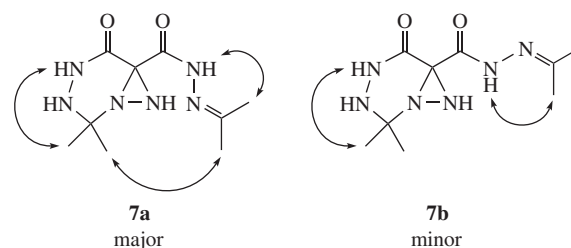


Figure 2 Observed NOEs.

simple aziridines. According to X-ray structure of **7b** (Figure 3), diaziridine NH proton is pointed towards uncyclised substituent due to electronic repulsions of N(1) and N(2) lone electron pairs. One more possibility to generate isomers is the planar inversion of hydrazone nitrogen. However, this is very high energy process and cannot count for observed exchange cross peaks on NOESY/ROESY spectra between **7a** and **7b**. Thus, we conclude that interconversion of **7a** to **7b** is restricted rotation around amide bond as it was observed in the case of other acylhydrazones.^{13,14} At the same time, the geometry of the preferred solid state isomer is confirmed, as shown for bicyclic diaziridine **7b** according to the X-ray diffraction study (Figure 3).[‡]

In summary, bicyclic diaziridines **7** (semi butterfly) have been synthesised for the first time from diaziridine-3,3-dicarboxylic acid dihydrazide and acetone. No tricyclic structure **8** (butterfly) was detected in these studies.

This work was supported by the Russian Academy of Sciences and the Russian Foundation for Basic Research (grant no. 06-03-32840).

[†] NMR spectra were recorded on a Varian UNITY INOVA 600 MHz spectrometer equipped with a cryoprobe, in [D₂O]DMSO solution at 25 °C, and on a 200 MHz NMR Spectrometer Varian 200 Mercury. Chemical shifts are reported in ppm relative to residual solvent signal [δ (¹H) 2.50 ppm, δ (¹³C) 39.5 ppm] (for 600 MHz spectrometer) or TMS as an internal reference (for 200 MHz spectrometer). Two-dimensional spectra recorded included DQF-COSY, ROESY, TOCSY, sensitivity-enhanced ¹³C-HSQC and ¹³C-¹H HMBC. Pulsed-field gradients were used for all ¹³C correlation spectra. The ROESY mixing time was 200 ms, and the TOCSY mixing time was 70 ms. ¹³C-HMBC spectra were recorded with coupling evolution delay for the generation of multiple-bond correlations set to 62.5 ms. All 2D spectra were run with 4096×1024 points data matrix, giving $\tau_{2\text{max}} = 250$ ms for ¹H in the acquisition dimension and $\tau_{1\text{max}} = 100$ ms for ¹H or $\tau_{1\text{max}} = 50$ ms for ¹³C for the indirect dimension. Prior to Fourier transform the data matrix was zero-filled twice and multiplication by shifted sine-bell window function was applied. For ¹H-¹³C HMBC the magnitude spectra were calculated.

LC-MS analysis was performed on a Waters Acquity ultra performance liquid chromatography (UPLC) system (Waters Corp., Milford, USA) (column Acquity UPLC BEH C18 1.7 μm , 2.1×50 mm) coupled to a Micromass Q-ToF micro API Time Of Flight (TOF) mass spectrometer (Waters Corp., Milford, USA) equipped with an electrospray source operating in positive ion mode. The source temperature was set at 120 °C with a cone gas flow of 30 dm³ h⁻¹. A desolvation gas temperature of 300 °C and a gas flow of 400 dm³ h⁻¹ were employed. The capillary voltage was set at 3.0 kV and the cone voltage was 45 V.

Diester **4** was obtained according to the reported method,¹⁵ yield 5.22 g (73%). ¹H NMR (200 MHz, [D₂O]DMSO) δ : 2.47 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.33–7.44 (m, 2H), 7.83–7.94 (m, 2H).

Diaziridine **5** was prepared according to the known procedure¹⁶ and purified by sublimation. Dihydrazide **6** is extremely hygroscopic and, therefore, was used without purification.

Bicyclic diaziridine 7: 170 mg (1.06 mmol) of diaziridine **5** was dissolved in 10 ml of dry THF (from Na/benzophenone), and 2.2 ml of 1 mol dm⁻³ hydrazine solution in THF was added. The mixture was stirred for 12 h under argon. A white precipitate was filtered under argon, dissolved in dry acetone, and the solution was heated under reflux for 1.5 h. The precipitate was filtered, dried *in vacuo* and recrystallized from acetone to give **7b**, yield 50 mg (20%). LC-MS, *m/z*: 263 [M + Na]⁺. Major isomer **7a** (in solution): ¹H NMR (600 MHz, [D₂O]DMSO) δ : 1.12 (s, 3H, Me), 1.32 (s, 3H, Me), 1.80 (s, 3H, Me), 1.83 (s, 3H, Me), 3.76 (s, 1H, HN), 4.85 (s, 1H, HN), 8.90 (s, 1H, HN), 10.62 (s, 1H, HN). ¹³C NMR (150 MHz, [D₂O]DMSO) δ : 17.7, 21.8, 24.9, 25.27, 52.5, 71.3, 159.1, 161.0, 167.9. Minor isomer **7b** (in solution): ¹H NMR (600 MHz, [D₂O]DMSO) δ : 1.16 (s, 3H, Me), 1.17 (s, 3H, Me), 1.87 (s, 3H, Me), 1.94 (s, 3H, Me), 4.10 (s, 1H, HN), 5.16 (s, 1H, HN), 9.42 (s, 1H, HN), 11.32 (s, 1H, HN). ¹³C NMR (150 MHz, [D₂O]DMSO) δ : 18.0, 21.5, 24.9, 25.33, 57.7, 71.8, 151.1, 165.2, 167.7.

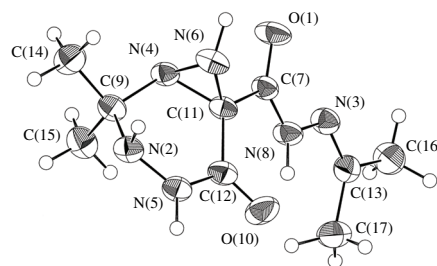


Figure 3 X-ray structure for **7b** in representation of atoms as thermal ellipsoids drawn at 50% probability level.

References

- 1 S. Takase, M. Watanabe, O. Shiratori and Y. Hata, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, **104**, 746.
- 2 Y. Kobayashi, C. Sridar, U. M. Kent, S. G. Puppali, J. M. Rimoldi, H. Zhang, L. Waskell and P. F. Hollenberg, *Drug. Metab. Dispos.*, 2006, **34**, 2102.
- 3 Y. Hata and M. Watanabe, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1982, **106**, 526.
- 4 G. Sosnovsky and J. Lukszo, *Z. Naturforsch.*, 1983, **B38**, 884.
- 5 G. Sosnovsky and J. Lukszo, *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 1984, **107**, 217.
- 6 R. G. Kostyanovsky, G. V. Shustov, O. G. Nabiev, S. N. Denisenko, S. A. Sukhanova and E. F. Lavretskaya, *Khim.-Farm. Zh.*, 1986, **20**, 671 (in Russian) (*Chem. Abstr.*, 1987, **106**, 27665q).
- 7 S. N. Denisenko, E. Pasch and G. Kaupp, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1989, **28**, 1381.
- 8 S. N. Denisenko, G. Kaupp, A. J. Bittner and P. Rademacher, *J. Mol. Struct.*, 1990, **240**, 305.
- 9 G. Kaupp, S. N. Denisenko, G. V. Shustov and R. G. Kostyanovsky, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1991, 2496 (*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1991, **40**, 2173).
- 10 G. Kaupp and S. N. Denisenko, *Magn. Res. Chem.*, 1992, **30**, 637.
- 11 P. T. Trapentzier, I. Ya. Kalvin'sh, E. E. Liepin'sh, E. Ya. Lukevits, G. A. Bremanis and A. V. Ereemeev, *Khim. Geterotsikl. Soedin.*, 1985, 774 [*Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Transl.)*, 1985, **21**, 646].
- 12 R. G. Kostyanovsky, P. E. Dormov, P. Trapencieris, B. Strumfs, G. K. Kadorkina, I. I. Chervin and I. Ya. Kalvin's, *Mendeleev Commun.*, 1999, 26.
- 13 O. V. Hordiyenko, A. V. Biitseva, M. Yu. Kornilov, N. Brosse, A. Hocquet, B. Jamart-Grégoire, O. V. Shishkin and R. I. Zubatyuk, *Eur. J. Org. Chem.*, 2006, 2833.
- 14 P. Marakos, N. Pouli, S. Papakonstantinou-Garoufalias and E. Mikros, *J. Mol. Struct.*, 2003, **650**, 213.
- 15 A. J. Zambito and E. E. Howe, *Org. Synth., Coll. Vol.*, 1973, **5**, 373.
- 16 R. G. Kostyanovskii, G. V. Shustov and V. I. Markov, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.*, 1974, 2823 (*Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, 1974, **23**, 2725).

[‡] X-Ray quality crystals of **7b** (C₉H₁₆N₆O₂, *M* = 240.267) were obtained by slow evaporation of acetone solution of equilibrium mixture of **7a** and **7b**. Crystals are triclinic, space group *P* $\bar{1}$, colourless prisms, size 0.07×0.12×0.19 mm, at room temperature (20±2 °C): *a* = 7.4559(4), *b* = 7.7749(4) and *c* = 11.5958(7) Å, *V* = 592.94(6) Å³, *Z* = 2, *d*_{calc} = 1.346 g cm⁻³, μ = 0.10 mm⁻¹, *F*(000) = 256, final *R*-factor 0.0675. The data were collected on a Nonius KappaCCD diffractometer at room temperature (20±2 °C) using MoK α radiation (λ = 0.71073 Å) by the φ and ω scan method. Accurate lattice parameters were determined from 1569 reflections. Crystallographic computations were carried out with the Denzo-SMN program¹⁷ of Bruker-Nonius. The structures were solved by an application of the direct method using the programs DETMAX.^{18,19} The crystal structures were refined by full-matrix least-squares method using the SHELXL97.²⁰ Minimized functional was $\sum w[F_o - (1/k)|F_c|^2]$. The final round of refinement was performed with anisotropic thermal parameters for the non-hydrogen atoms. The hydrogen atoms were refined using a riding model. The molecular graphics were performed with the help of the program ORTEP.²¹

CCDC 689085 contains the supplementary crystallographic data for this paper. These data can be obtained free of charge from The Cambridge Crystallographic Data Centre via www.ccdc.cam.ac.uk/data_request/cif. For details, see 'Notice to Authors', *Mendeleev Commun.*, Issue 1, 2009.

- 17 Z. Otwinowski and W. Minor, in *Methods in Enzymology*, eds. C. W. Carter Jr. and R. M. Sweet, Academic Press, New York, 1997, vol. 276, p. 307.
- 18 A. F. Mishnev and S. V. Belyakov, *Kristallografiya*, 1988, **33**, 835 (in Russian).
- 19 A. Altomare, G. Cascarano, C. Giacovazzo, A. Guagliardi, M. C. Burla, G. Polidori and M. Camalli, *J. Appl. Crystallogr.*, 1994, **27**, 435.
- 20 G. M. Sheldrick, *SHELXL97. Program for the Refinement of Crystal Structures*, University of Göttingen, Germany, 1997.
- 21 C. K. Johnson, *ORTEP-II. A Fortran Thermal-Ellipsoid Plot Program. Report ORNL-5138*, Oak Ridge National Laboratory, Oak Ridge, Tennessee, USA, 1976.

Received: 29th August 2008; Com. 08/3205

Acyl migration from N to C in aziridine-2-carboxylic esters

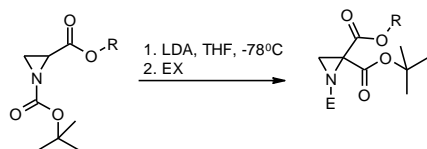
Boriss Strumfs, Jekaterina Hermane, Sergej Belyakov, Peteris Trapencieris*

Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, Riga, LV-1006, Latvia

peteris@osi.lv

Received Date (will be automatically inserted after manuscript is accepted)

ABSTRACT

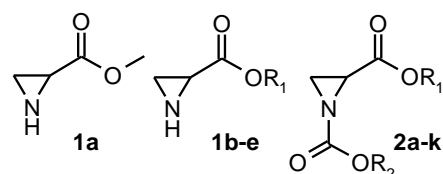


Acyl group migration from N to C in aziridine-2-carboxylates takes place in deprotonation reactions and, as a result, aziridine-2,2-dicarboxylates are formed. Mechanism studies proved that observed migration is an intramolecular reaction.

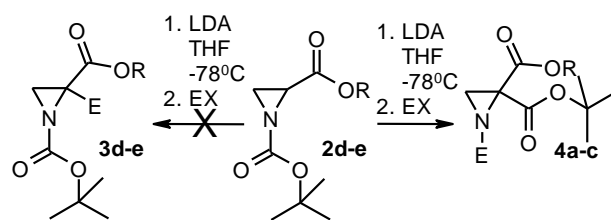
Aziridines, especially aziridine-2-carboxylates and their derivatives are excellent substrates for asymmetric synthesis of unnatural amino acids¹. Lithiation of aziridines is one of the routes for functionalisation of small 3-membered heterocycles. Seebach², Husson³, Hodgson⁴ and Wulff⁵ have demonstrated enantioselective α -alkylation of anions, generated from aziridine-2-carboxylates in basic (LDA) conditions. At the same time, they showed the importance of heteroatom in the stabilisation of carbanions.

On the other hand, base caused acyl N-C migration is well-known in pyroglutamates⁶ and also in electron-rich aziridines and 2-Ph-aziridines⁷.

In continuation of previous work from our group in deprotonation studies of esters and amides of aziridine-2-carboxylic acids⁸, we report herein the development of deprotonation studies for N-acyl protected aziridine-2-carboxylic esters. Starting materials for deprotonation studies - 1-alkyloxycarbonyl-aziridine-2-carboxylic acid esters **2a-k** were prepared by transesterification⁹ from aziridine-2-carboxylic acid methyl ester¹⁰ (**1a**) and N-acylation¹¹ of esters **1b-e**.



Initial attempts to deprotonate 1-Boc-aziridine-2-carboxylic esters **2d-e** with LDA and quenching of obtained carbanions with methyl iodide did not produce the desired α -alkylation products **3d-e**. Instead of them, we have isolated N-methyl-aziridine-2,2-dicarboxylates **4a-c** (Scheme 1). Reaction is very fast and in all the experiments we did not observe even characteristic color of carbanions.



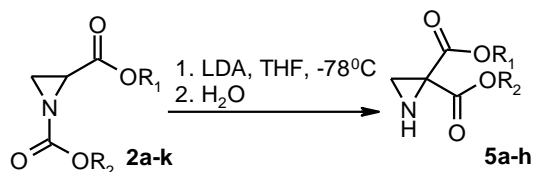
R = t-Bu, EX= MeI, 62% (**4a**);
R = t-Bu, EX= PhCH₂Br, 43% (**4b**);
R = 1-(S)-Menthyl, EX= MeI, 55% (**4c**)

Scheme 1. N-Boc-group migration

So far, aziridine-2,2-dicarboxylic esters were obtained by different methods. Thus, Prosyani¹² from amination of 2-bromo-2-bromomethylmalonic acid diethyl esters and Kostyanovsky¹³ from the corresponding dimethylesters. Both methods include synthesis of unstable intermediate methylenemalonates as starting materials.

For better understanding of the mechanism of this unusual reaction we turned to use the simplest electrophile – water. Thus, after the deprotonation of several 1-alkyloxycarbonyl-aziridine-2-carboxylic acid esters **2a-k** and using water to neutralize the final anion we have obtained symmetric and unsymmetric esters of NH aziridine-2,2-dicarboxylic acid **5a-h** (Table 1).

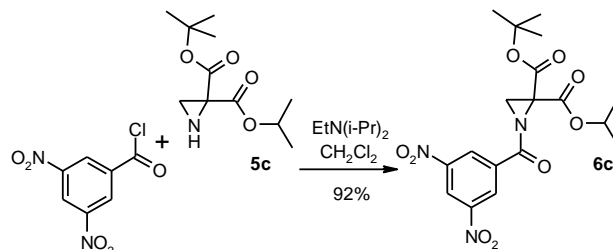
Table 1. Migration reaction scope and limitations



Substrate	Product	R ₁	R ₂	Yield, %
2a	5a	Me	t-Bu	0
2b	5b	Et	t-Bu	4
2c	5c	i-Pr	t-Bu	49
2d	5d	(1-S) menthyl	t-Bu	77
2e	5e	t-Bu	t-Bu	80
2f	5f	Me	1-(S)-menthyl	5
2g	5g	Et	1-(S)-menthyl	10
2h	5h	i-Pr	(1-S)-menthyl	33
2i	5d	t-Bu	(1-S)-menthyl	80
2j	5b	t-Bu	Et	76
2k	5g	(1-S) menthyl	Et	72

Freshly prepared at -20⁰C LDA was cooled to -78⁰C, and the solution of ester **2a-k** in dry THF was added. The mixture was maintained at -78⁰C temperature for 15 minutes, and then quenched with mixture of THF/H₂O.

The structure of one of migration products **5c** was proved by the synthesis of 1-dinitrobenzoyl aziridine **6c** (Scheme 2). X-ray quality crystals were obtained and their analysis confirmed the structure **6c** of N to C migration product (Figure 1).



Scheme 2. N-Acylation of aziridine-2,2-dicarboxylic ester **5c**

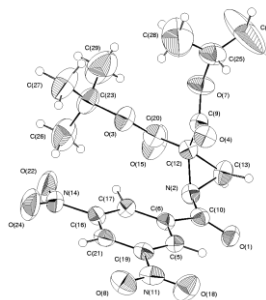
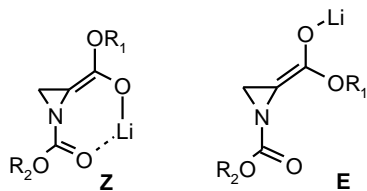


Figure 1. Crystal X-ray structure of aziridine **6c**.

Depending on the substituents on aziridine ring in deprotonation reactions it is possible to obtain either carbanions or enolates. Indirect proof for enolate formation mechanism is a racemisation of chiral ester during the deprotonation step and further N-acyl group migration. Thus, we have obtained a chiral diester **2a** from chiral ester **1a**¹⁴ and performed deprotonation with LDA in the table 1 mentioned conditions. The absence of optical rotation for the isolated product **5a** may turn to conclusion, that for N-acylaziridines deprotonation proceed through enolate mechanism. Therefore aziridine **5d**, prepared from different substrates **2d** and **2i** is with the same structure, but is a racemate. As far both migrating groups are similar in size, yields also are similar and high. For migrated aziridines **5b** and **5g** yields are much more different, depending on the size of migrating substrate ester group.

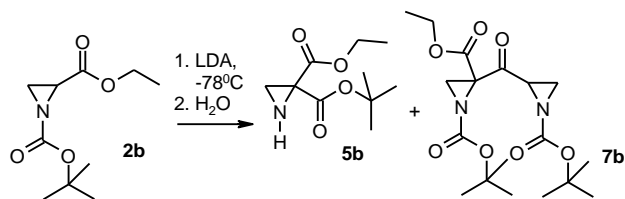
Analyzing the obtained results for N-Boc protected aziridine-2-carboxylic esters **2a-e** we have found that the size of ester substituent influences the yields of migration products. Thus, bulky ester groups (COOtBu and COOMenthyl) gave better results of migration, but smaller ester groups (COOEt) gave only 4% of migration product **5b**. Moreover, the presence of methyl ester in the substrate **2a**, stops a migration process completely. We assume, that the presence of two forms of E- and Z-enolate in the deprotonation step are responsible for observed phenomenon. It is known¹⁵ that smaller aliphatic esters in deprotonation reactions with LDA, gave E-enolates, but more bulky esters formed Z-enolates as a major intermediates. In the deprotonation process of esters of 1-alkyloxycarbonylaziridine-2-carboxylic acid, lithium may coordinate with carbonyl group on nitrogen in the formed Z-enolate. This coordination favours stabilization of Z-enolate vs. E-enolate and proceed in more high yields with t-butyl and menthylesters.



To increase the yields of migration products in the case of methyl and ethyl esters we should stabilize intermediate E- enolate or generate more stable Z-enolate. To stabilize unstable E-enolate we tried to change a solvent for DME and Et₂O mixture and use the complexation additives (TMEDA and DMPU) (Table 2). However, the yield of migration product **3b** was higher in the case of DME and Et₂O mixture than in standard THF conditions, side condensation product **7b** was isolated as the main product. Complexation additives to the deprotonation reaction improved the process. Thus, stabilization with 3 eq. of TMEDA gave aziridine **3b** in already 26% yield, that was better than obtained before.

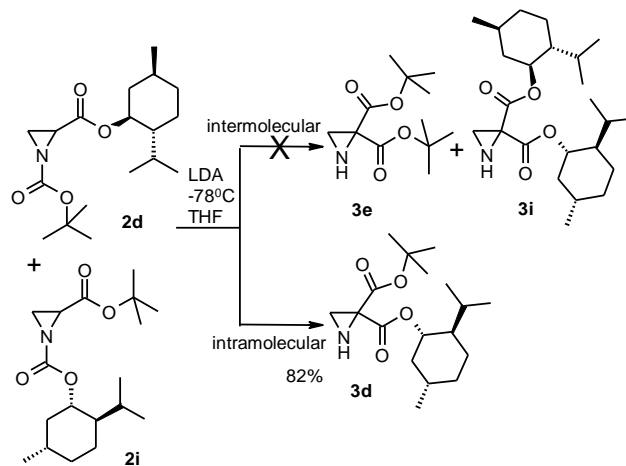
In literature it is mentioned that DMPU can be used for selective generation of Z enolates even from unhindered aliphatic esters¹⁶. We tried it in our reaction and obtained quite good result 56% of migration product **5b**.

Table 2. Migration conditions for N-Boc-aziridine **2b**



Solvent / Additive	Yield of 5b , %	Yield of 7b , %
THF	4	0
DME / Et ₂ O (5:1)	22	31
THF / TMEDA (3eq)	26	0
THF / DMPU (3eq)	56	0

To demonstrate the potential mechanism of acyl group N-C migration reaction, we have studied the conversion of N-acyl aziridines **2d** and **2i** (Scheme 3) in one deprotonation reaction. If the migration reaction may proceed intermolecularly one may obtain NH-aziridines **3e** or/and **3i**, but after intramolecular mechanism both diastereomers of **3d** will be the result of migration reaction. After isolation of the product and clarification of the structure, aziridine **3d** was obtained as a sole product in a good yield and we concluded, that reaction is going intramolecularly.



Scheme 3. Studies on migration reaction mechanism

In summary, we have demonstrated that acyl group migration from N to C takes place in aziridine-2-carboxylate deprotonation reactions. Different unsymmetrical NH-aziridine-2,2-dicarboxylates are formed. In the presence of alkylating agents 1-alkyl-aziridine-2,2-dicarboxylic acid esters were isolated. Less stable enolate formation in the case of methyl and ethyl ester gives poor yields of migration products, which can be increased by using DMPU as a cosolvent. It was proved, that observed migration reaction proceed after intramolecular mechanism.

Acknowledgment. This work was partly supported by the European Social Fund (No. 2009/0203/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023)

Supporting Information Available (“Supporting Information” on the Styles toolbar).

- Reviews. (a) Tanner, D. *Angew.Chem.,Int.Ed.Engl.* **1994**, 33, 599. (b) M^cCoull, W.; Davis, F.A. *Synthesis* **2000**, 1347. (c) Sweeney, J.B., *Chem. Soc. Rev.*, **2002**, 31, 247. (d) Satoh, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3303. (e)
- Deprotonation of aziridine carbothiolates (a) Seebach, D.; Haener, R. *Chem. Lett.* **1987**, 49. (b) Haener, R.; Olano, B.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta* **1987**, 70, 1676
- Husson. (a) Alezra, V.; Bonin, M.; Micouin, L.; Husson, H.-P. *Tetr. Lett.*, **2000**, 41, 651. (b) Alezra, V.; Bonin, M.; Micouin, L.; Policar, C.; Husson, H.-P. *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2589.
- Hodgson. (a)
- Wulff. (a) Patwardhan, A. P.; Pulgam, V. R.; Zhang, Y.; Wulff, W. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2005**, 44, 6169.
- Dieltens, N.; Stievens, C. V.; Masschelein, K. G. R.; Rammeloo, T. *Tetrahedron*, **2005**, 61, 6749. N-C acyl migration in pyroglutamates
- N-C acyl migration in electron-rich aziridines (a) Hodgson, D.M.; Humphreys, P.G.; Xu, Z.; Ward, J. G. *Angew.Chem., Int.Ed.Engl.* **2007**, 46, 2245. and 2-Ph-aziridines (b) Capriati, V.; Florio, S.; Luisi, R.; Musio, B. *Org. Lett.* **2005**, 7, 3749. (c)
- Shtromfs, B.; Hermans J.; Kalvinsh I.; Trapencieris, P. *Chem.Heterocycl. Comp.* **2007**, 43, 169.
- Shtromfs B., Chernyak D., Kums I., Kalvins I., Trapencieris P. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2004**, 40, 725.

- (10) Trapencieris P., Kalviņš I., Kauliņa L., Kauss V. *Organic Process Research & Development* **1997**, 1, 259.
- (11) Trapentsier, P. T.; Kalvin'sh, I. Ya.; Liepin'sh, E. E.; Lukevits, E. Ya.; Kauss, V. Ya. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1985**, 21, 891.
- (12) (a) Prosyaniĳ, A. V.; Bondarenko, S. V.; Loban', S. V.; Markov, V. I. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1985**, 21, 285 (Engl.) (b) Prosyaniĳ, A. V.; Moskalenko, A. S. *Chem. Heterocycl. Comp.* **1985**, 21, 2256 (Engl.) [N3-(COOR)₂]
- (13) (a) Kostyanovsky, R. G.; Rudchenko, V. F.; Prosyaniĳ, A. V.; *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1977**, 628 (b) Antolini, L.; Forni, A.; Moretti, I.; Schenetti, L.; Prati, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1992**, 1541. N3-(COOR)₂
- (14) Kostyanovsky, R. G.; Dormov, P. E.; Trapencieris, P.; Strumfs, B.; Kadorkina, G. K.; Chervin, I. I.; Kalvin's, I. Ya. *Mend. Comm.* **1999**, 26
- (15) E- and Z- ester enolates (a) Ireland, R. E.; Mueller, R. H.; Willard, A. K. *J. Amer. Chem. Soc.* **1978**, 98, 2868. (b)

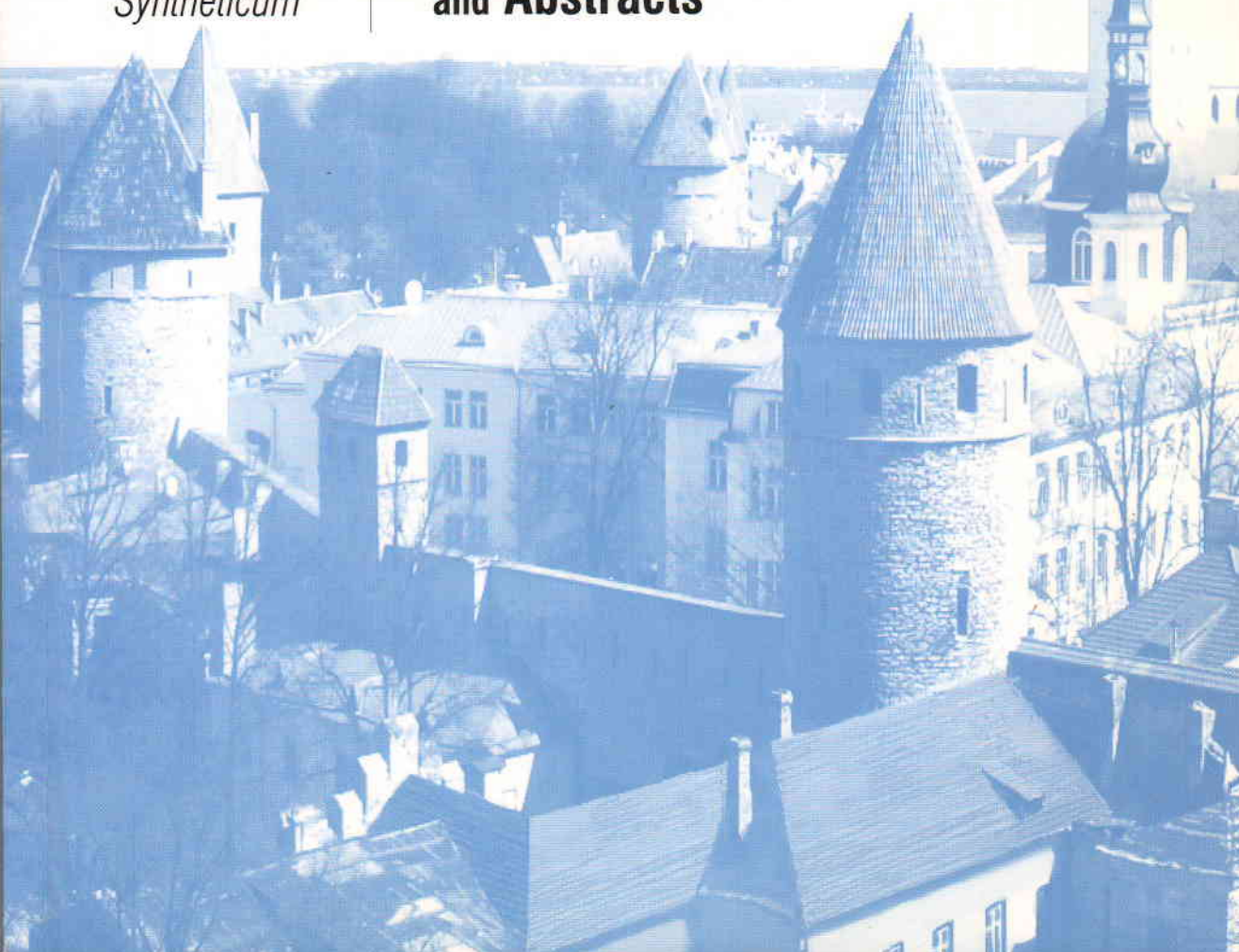


International Conference on Organic Synthesis

*Tallinn, Estonia
June 25-29, 2006*

*Balticum
Organicum
Syntheticum*

**Program
and Abstracts**



CATALYTIC HYDROGENATION OF N-CBZ- α -AMINO ACIDS BIS-BOC AMIDES**Hermane, J.; Prokofjevs, A.; Strumfs, B.; Trapencieris, P.**

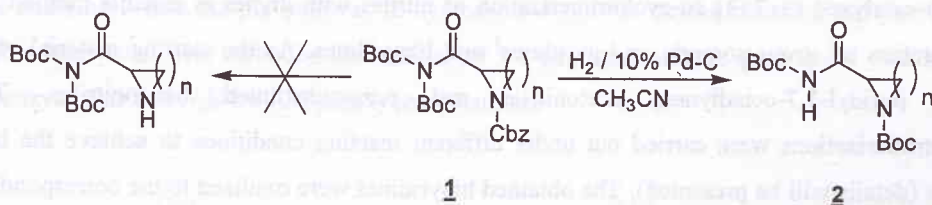
Aizkraukles 21, LV-1006, Riga

Latvian Institute of Organic Synthesis

Latvia

h.kathrin@gmail.com

Protecting group exchange strategy is important to resolve synthetic problems and shorten synthetic routes in some cases. We are continuing studies of application of bis-Boc amide activation in unnatural amino acid chemistry. Thus, cleavage of N-benzyloxycarbonyl (Cbz) protecting group by catalytic hydrogenation from α -amino acids bis-Boc amides **1**^{1,2} were studied. Unexpected *t*-butyloxycarbonyl (Boc) group migration was observed and N-Boc α -amino acid derivatives **2** were isolated.



n = 1(a), 3(b)

Rearrangement products **2a,b** were obtained in good yields (60-80%) in the reduction of corresponding N-Cbz-aziridine and proline bis-Boc carboxamides **1a** and **1b**. Reaction seems to be general and similar Boc group migration also is observed in the deprotection reactions of N-Cbz-aliphatic amino acids, for example, sarcosine.

Thus, we were able to prepare mono-Boc carboxamides, never before obtained by direct *t*-butyloxycarbonylation. All products were isolated and characterized by NMR spectra. Structure of aziridine **2a** was confirmed by X-ray data.

1. Davidsen, S.; May, P.; Summers, J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5482-5485.2. Grehn, L.; Ragnarsson, U. *Angew. Chem.* **1985**, *97*, 519-520.



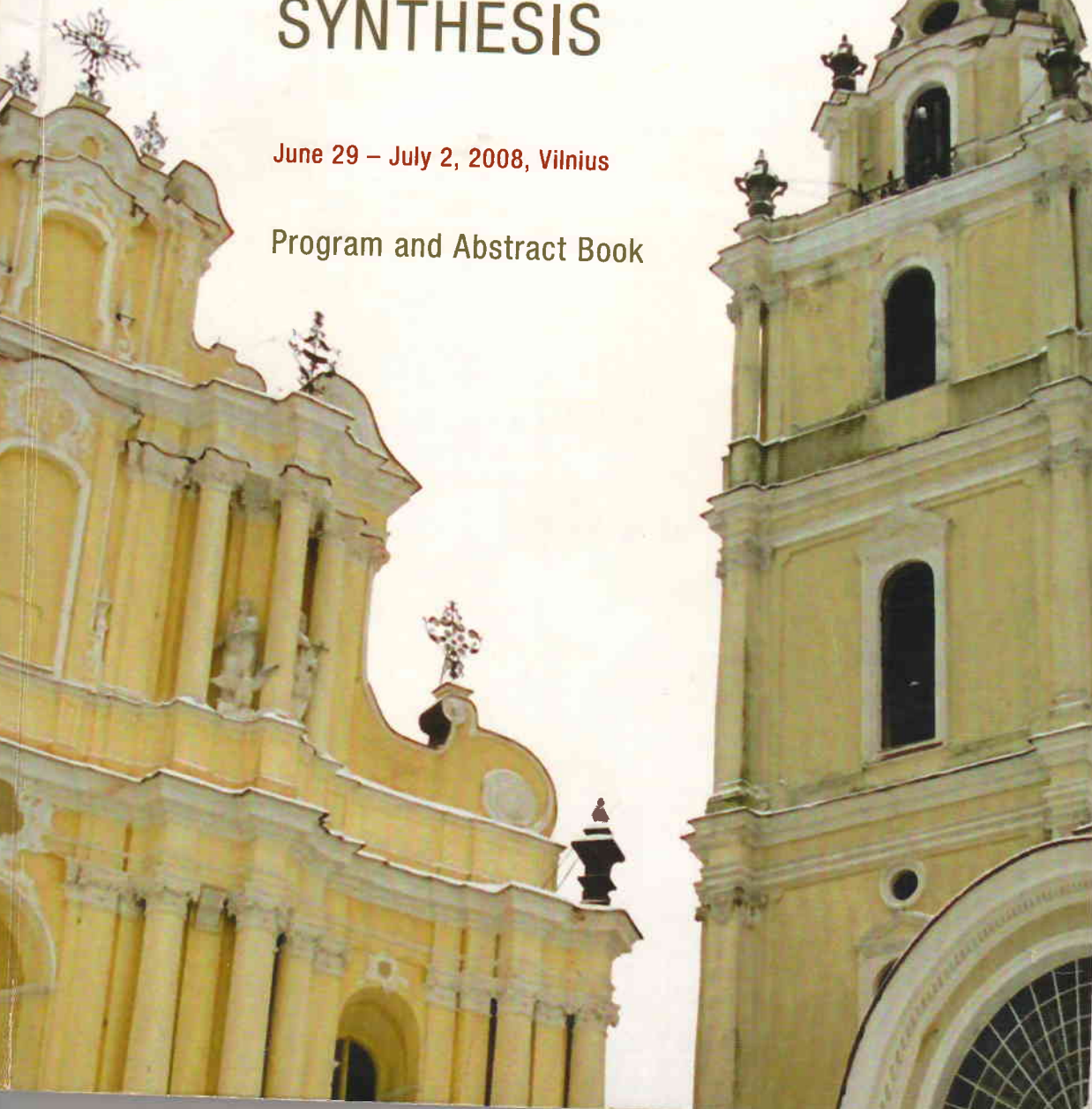
Balticum Organicum Syntheticum

Vita

INTERNATIONAL CONFERENCE on ORGANIC SYNTHESIS

June 29 – July 2, 2008, Vilnius

Program and Abstract Book



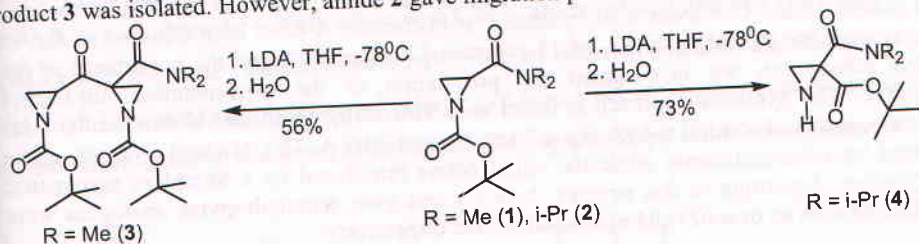
REACTION OF 1-ACYL AZIRIDINE-2-CARBOXYLIC ACID DERIVATIVES WITH LDA

Hermane, J.; Baikstis T.; Strumfs, B.; Trapencieris, P.

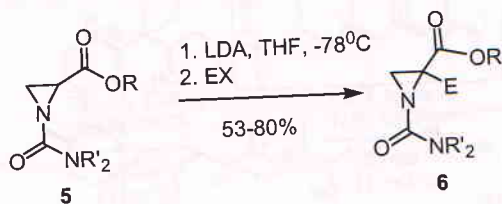
Aizkraukles 21, LV-1006, Riga
Latvian Institute of Organic Synthesis
Latvia
jekaterina@osi.lv

Deprotonation of aziridine-2-carboxylates and further alkylation with electrophiles makes possible synthesis of tetrasubstituted at the α -carbon aziridine derivatives in good yields with good stereoselectivity.^{1,2} Our previous results showed, that acyl group migration from N to C takes place in deprotonation reactions of 1-alkyloxycarbonyl-aziridine-2-carboxylic acid esters and, as a result, aziridine-2,2-dicarboxylates were formed.³

In this work deprotonation reactions of 1-Boc-aziridine-2-carboxylic acid amides **1** and **2** with lithium diisopropylamide (LDA) were studied. In the case of amide **1** only condensation product **3** was isolated. However, amide **2** gave migration product **4** in good yield.



1-Dialkylcarbamoyl-aziridine-2-carboxylic acid esters **5** in reactions with LDA gave expected tetrasubstituted at the α -carbon aziridine derivatives **6** in good yields. Stereoselectivity of the reaction was studied.



$\text{R = t-Bu, (1S)-menthyl}$
 $\text{R}' = \text{Me, Et, i-Pr}$
 $\text{EX = MeI, PhCH}_2\text{Br, AllylBr}$

In summary, we have shown, that LDA caused *t*-butyloxycarbonyl (Boc) group migration is suitable for preparation of unsymmetric aziridine-2,2-dicarboxylic acid derivatives. In contrast, dialkylcarbamoyl group does not migrate in similar conditions and alkylated products can be obtained in good yield. All products were isolated in pure form and characterized by NMR spectra.

1. Alezra V.; Bonin M.; Micouin L.; Husson H.-P. *Tetrahedron Letters*, 2000, 41, 651-654.
2. Patwardhan A. P.; Pulgam V. R.; Zhang Y.; Wulff W. D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 2005, 44, 6169-6172.
3. Hermane J.; Strumfs B.; Belyakov S.; Trapencieris P. *Org. Lett.*, in press.



International Conference on Organic Synthesis

JUNE 27 - 30, 2010
RIGA - LATVIA

**BALTICUM
ORGANICUM
SYNTHETICUM**

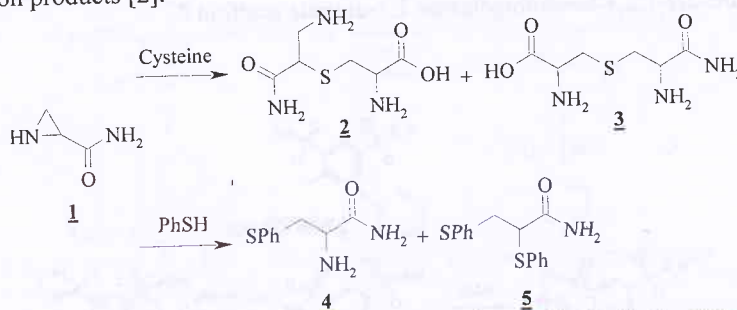
PROGRAM & ABSTRACTS

Reaction of aziridine-2-carboxamide with sulfur nucleophiles without activation PO58

Kristaps Jaudzems, Annete Krjučkovska, Boriss Štrumfs, Pēteris Trapencieris, Edvards Liepiņš

Latvian Institute of Organic synthesis
peteris@osi.lv

Aziridine-2-carboxylic acid derivatives, e.g. nitriles and amides are known as cytotoxic and immunomodulating anticancer agents [1]. Biological interaction of these agents are based on selective interaction of aziridine electrophilic ring system with sulfur containing amino acid (e.g. cysteine) mercapto groups *via* nucleophilic aziridine ring opening. It is known, that usually sulfur nucleophiles attack the C(3) atom of activated 2-carboxylaziridine ring to form β -cleavage reaction products [2].



We have explored the unactivated aziridine-2-carboxamide (leakadine) **1** reaction with substituted mercaptans – cysteine and thiophenol in aqueous media. Both C(2) and C(3) nucleophilic ring opening products **2** and **3** are investigated in cysteine case. Unexpected bis-phenylmercapto propionic amide **5** was isolated in thiophenol case. Structure of reaction products **2**, **3**, **4** and **5** are discussed on NMR data basis.

This project was partially financed by European Social Fund (No. 2009/0203/1DP/1.1.1.2.0/09/APIA/VIAA/023)

1. Iynegar, B.S.; Dorr, R.T.; Alberts, D.S.; Hersh, E.M.; Salmon, S.E.; Remers, V.A. *J. Med. Chem.*, **1999**, *42*, 510–514.
2. Galonic, D.P.; van der Donk, W.A.; Gin, D.Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 12712–12713.

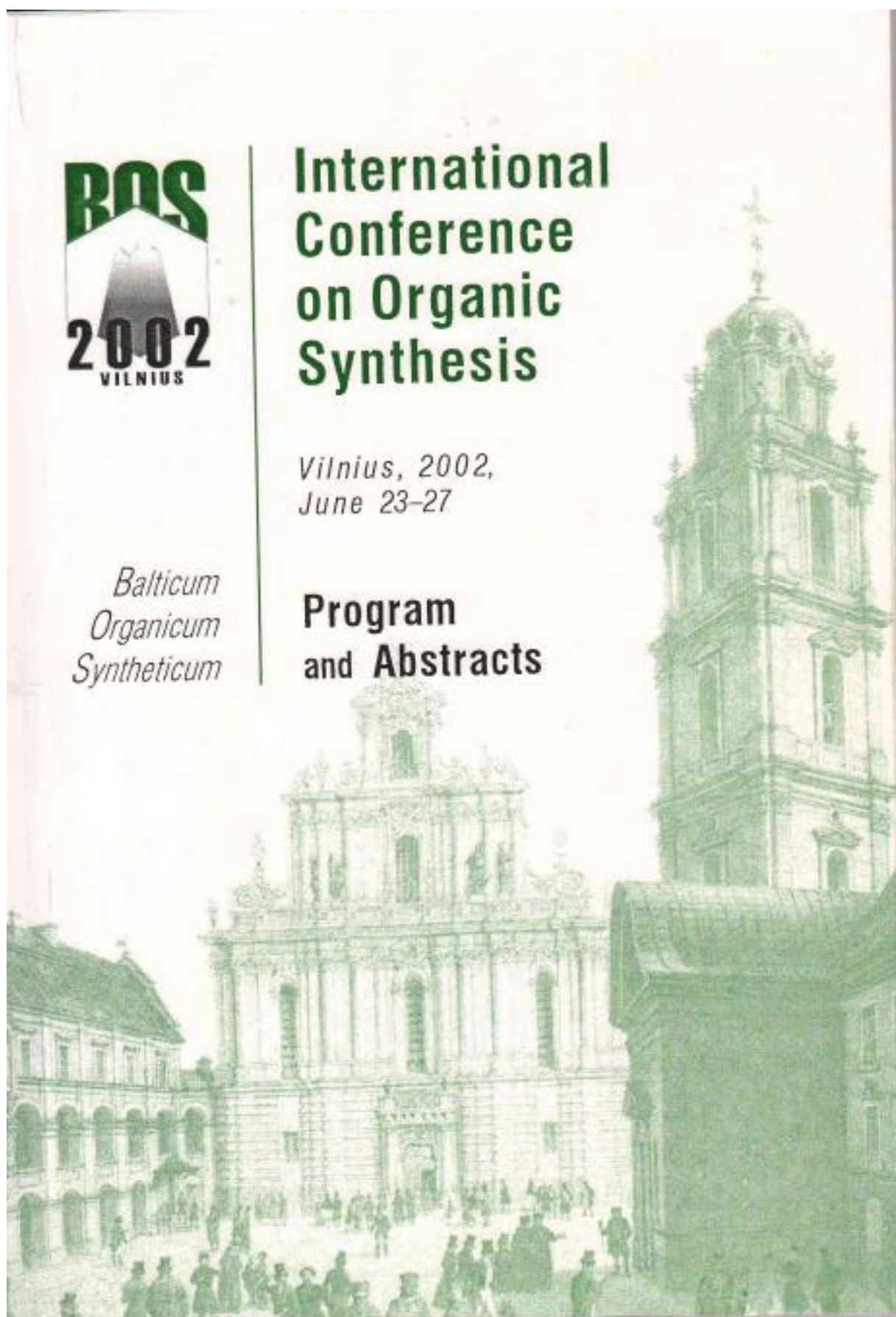


International Conference on Organic Synthesis

*Vilnius, 2002,
June 23-27*

*Balticum
Organicum
Syntheticum*

Program and Abstracts

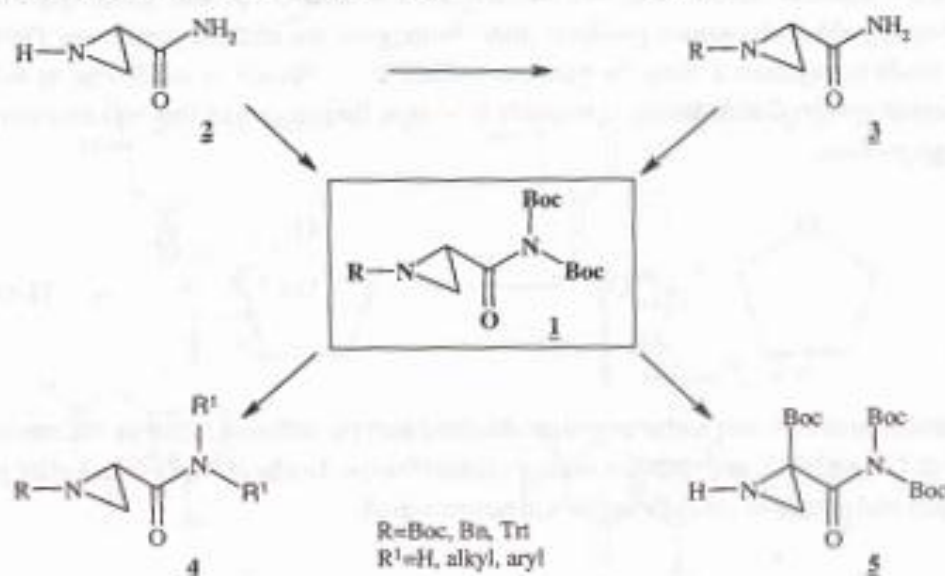


BIS-BOC-AMIDES - NEW AND POWERFUL ACTIVATING AGENTS FOR CYCLIC α -AMINO ACIDS

Strumfs, B.; Chernyak, D.; Berzina, K.; Trapencieris, P.

Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21,
Riga, LV-1006, Latvia

Derivatives of aziridine-2-carboxylic acid (azyline) are useful intermediates in optically active amino acid [1], peptide and chiral amine synthesis. Important step in these syntheses is functionalization of aziridine-2-carboxamide **2** to obtain various aziridine-2-carboxylic acid derivatives. There are some difficulties to access highly functionalized aziridine-2-carboxamides – extremal unstability of free aziridine-2-carboxylic acid and low reactivity of aziridine-2-carboxylates. For this reason we developed a new application of Davidsen's activation – substitution sequence *via* di-*tert*-butyl *N*-acylimidodicarbonates **1** [2].



Activated amides **1** we prepared from aziridine-2-carboxamides **2** and **3** in the reaction with di-*tert*-butyl dicarbonate in the presence of DMAP as a catalyst. From the activated substrate **1** we have prepared various amides **4**. Under the deprotonation conditions activated amide **1** (R = Boc) gives 1-2 acyl migration product **5**.

Reactivities of activated species in proline and azyline series were compared.

REFERENCES

- Williams, R.M. *Synthesis of optically active α -amino acids*. Pergamon press, **1989**.
- Davidsen, S.K.; May, P.D.; Summers, P.D. *J.Org.Chem.* **1991**, 56, 5482-5485.



International Conference on Organic Synthesis

June 27- July 1, 2004
RIGA - LATVIA

BALTICUM
ORGANICUM
SYNTHETICUM

**PROGRAM &
ABSTRACTS**

REACTIONS OF AZIRIDINE-2-CARBOXYLATES AND CARBOXAMIDES WITH LITHIUM BASES

Boriss Strumfs, Peteris Trapencieris

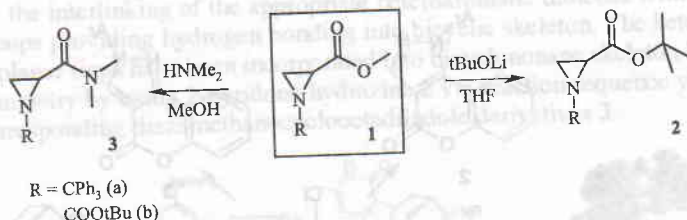
Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, Riga, LV-1006

Latvia

boriss@osi.lv

Application of strong bases in organic chemistry have made possible many unusual reactions in the last decades. The first deprotonation experiments by Seebach in the aziridine-2-thioester series¹ were followed by Vedejs for 2-alkylaziridines² and Husson for of aziridine-2-carboxylates³. Seebach has obtained first stable aziridinyl carbanions at -75°C . Husson has investigated the role of a chelating group on the stability of aziridine carbanions and efficiency of the subsequent alkylation reactions. Vedejs has lithiated aziridines using Lewis acid (BH_3) activation.

We were interested in deprotonation of protected aziridine carboxylates 1, 2 and carboxamides 3. Substrates for these reactions were prepared from cor-



responding methyl esters 1 by simple amidation or transesterification reactions⁴.

Deprotonation of aziridine-2-carboxylates 1, 2 with LDA gave only acyl 1-2 migration or dimerization products. At the same time carboxamides 3 yielded trimethylsilylated products at 2- and 3-positions. Unprecedented tertiary aziridine carbinol was isolated from the reaction of ester 2a with $t\text{-BuLi}$ in THF.

1. R. Häner, B. Olano, D. Seebach, *Helv.Chim.Acta*, **1987**, 70, 1676-1691
2. E. Vedejs, J. T. Kendall, *J.Am.Chem.Soc.*, **1997**, 119, 6941-6942
3. V. Alezra, M. Bonin, L. Micouin, H.-Ph. Husson, *Tetr.Lett.*, **2000**, 41, 651-654
4. B.Strumfs, D.Chernyak, I.Kums, I.Kalvins, P.Trapencieris, *Chem.Heterocycl.Comp.*, **2004**, in press.

7th INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON
CARBANION CHEMISTRY (ISCC-7)

Alicante, July 7-11, 2004

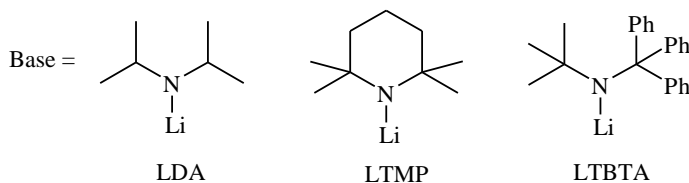
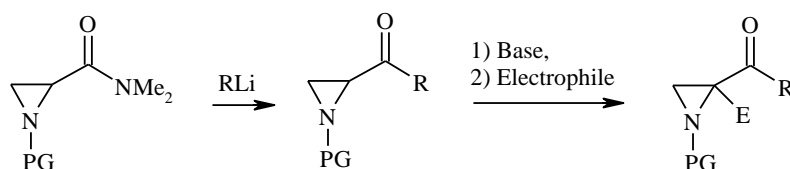


DEPROTONATION OF AZIRIDINYL-2-KETONES

B. Strumfs, P. Trapencieris

Latvian Institute of Organic Synthesis, Aizkraukles 21, Riga, LV-1006, Latvia; boriss@osi.lv

Carbanions, generated from aziridinyl-2-carbonyl compounds, are interesting precursors for the synthesis of unnatural amino acids and similar derivatives [1]. Only the generation of few 2-aziridinyl thioester [2] and ester [3, 4] carbanions and their reactions with electrophiles are known. Therefore deprotonation of aziridinyl-2-ketones is a perspective application of this synthetic method.



PG = COOtBu, CPh₃, R = Me, n-Bu, Ph

Simple conversion of N-protected aziridine-2-carboxamides to the corresponding aziridinyl-2-ketones is presented. Syntheses are realised for both racemic and optically active species by employing alkyl- and aryllithiums. Deprotonation of obtained ketones with strong bases (LDA, LTMP, LTBTA) and reactions of prepared carbanions with electrophiles are discussed.

References:

1. T. Satoh, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 3303.
2. R. Häner, B. Olano, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **1987**, 70, 1676.
3. V. Alezra, M. Bonin, L. Micouin, C. Policar, H.-P. Husson, *Eur. J. Org. Chem.*, **2001**, 2589.
4. V. Alezra, M. Bonin, L. Micouin, H.-P. Husson, *TetrLett.*, **2000**, 651.

Apliecinājums

Ar šo es paliecinu, ka promocijas darbu esmu veicis pats un esmu izmantojis tikai tajā norādītos informācijas avotus.

Rīgā, 2012. gada

Paraksts:

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūta Organiskās ķīmijas laboratorijā.

Autors

.....

Boriss Štrumfs

Zinātniskais vadītājs

.....

Dr.ķīm. Pēteris Trapencieris

Darbs iesniegts LU Ķīmijas nozares promocijas padomei

Darbu pieņēma:

2012. gada