

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY
Faculty of Material Science and Applied Chemistry

Liene GRIGORJEVA
Doktora studiju programmas „Ķīmija” doktorante

**C-HETEROATOMS SAITES IZVEIDOŠANA LUISA SKĀBES
KATALIZĒTĀS ALILISKĀS AIZVIETOŠANAS REAKCIJĀS**

Promocijas darba kopsavilkums

**C-HETEROATOM BOND FORMATION IN LEWIS ACID
CATALYSED ALLYLIC SUBSTITUTION REACTION**

Summary of Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs
Supervisor

Dr. chem., asoc. prof.
A.JIRGENSONS

Rīga 2013

UDK

Grigorjeva L. C-Heteroatoms saites izveidošana
Luisa skābes katalizētās aliliskās aizvietošanas
reakcijās. Promocijas darba kopsavilkums.-
R.:RTU, 2013.-40 lpp.

Iespiests saskaņā ar RTU P01 2013.gada
lēmumu, protokols Nr.....

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu projektā «Atbalsts RTU
doktora studiju īstenošanai».



ISBN

**PROMOCIJAS DARBS
IZVIRZĪTS ĶĪMIJAS DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS
TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ**

Promocijas darbs inženierzinātņu ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek aizstāvēts 2013.g. 4. oktobrī plkst. 14:00 Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Āzenes ielā 14/24, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Profesors, Dr.chem. Māris Turks
Rīgas Tehniskā universitāte

Profesors, Dr.chem. Raimonds Valters
Rīgas Tehniskā universitāte

Dr.chem. Mārtiņš Katkevičs
Latvijas Organiskās sintēzes institūts

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājusi doto promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē ķīmijas doktora grāda iegūšanai. Promocijas darbs nav iesniegts nevienā citā universitātē zinātniskā grāda iegūšanai.

Liene Grigorjeva(Paraksts)

Datums:

Promocijas darbs sagatavots kā vienotu zinātnisko publikāciju kopa, satur ievadu, 4 publikācijas un 1 publikācijas manuskriptu. Publikācijas un manuskripts uzrakstīti angļu valodā un to kopējais apjoms ir 34 lpp.

SATURS

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	5
Tēmas aktualitāte.....	5
Pētījuma mērķis un uzdevumi	6
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti	6
Darba struktūra un apjoms	6
Darba aprobācija un publikācijas	7
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	9
1. Trihloracetimidāta grupa kā <i>N</i> -nukleofīls	9
1.1. Nepiesātinātu α - un β -aminoskābju iegūšana	9
1.2. <i>C</i> -Kvaternāro vinilglicinolu iegūšana	11
1.3. Stereoselektīva <i>sin</i> - un <i>anti</i> -aminospirtu iegūšana.....	12
1.4. 2-Trihlormetil-4-viniloksazolīna iegūšana un tā cikla uzšķelšanas reakcijas	16
2. <i>N</i> -Tozilkarbamāta grupa kā <i>O</i> -nukleofīls.....	17
SECINĀJUMI	22

CONTENTS

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	23
Introduction	23
Aims and objectives	24
Scientific novelty and main results	24
Structure of the thesis.....	25
Publications and approbation of the thesis.....	25
MAIN RESULTS OF THE THESIS	27
1. Trichloroacetimidate group as a <i>N</i> -nucleophile	27
1.1. Synthesis of unsaturated α - and β -amino acids	27
1.2. Synthesis of <i>C</i> -quaternary vinylglycinols	29
1.3. Stereoselective synthesis of <i>syn</i> - and <i>anti</i> -amino alcohols	30
1.4. Synthesis of 2-trichloromethyl-4-vinyloxazoline and it's derivatization by ring cleavage reactions.....	34
2. <i>N</i> -Tosylcarbamate group as a <i>O</i> -nucleophile	36
CONCLUSIONS	40

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Farmaceutiskā rūpniecība no ķīmiskās rūpniecības nozarēm rada visvairāk ražošanas atkritumu uz produkta masas vienību. Tādēļ stingrākas prasības preparātu ražošanā, to skaitā centieni ieviest ekonomiskākus un videi draudzīgākus ražošanas procesus, sekmē nepieciešamību attīstīt jaunas sintēzes metodes.¹ Liels progress sintēzes metožu attīstībā ir panākts, balstoties uz pārejas metālu katalīzi. Tomēr, liela daļa no šīm reakcijām nav izmantojamas industriālajos procesos, jo tās ir saistītas ar augstām katalizatoru izmaksām, toksisku atkritumu veidošanos, kā arī ar grūtībām sasniegt pieļaujamo metāla saturu galaproduktā.

Nukleofilā aliliskā aizvietošana ir ērta C-heteroatoms saites veidošanas metode. Šī transformācija, īpaši tās stereoselektīvās versijas, pamatā balstās uz vēlīno pārejas metālu katalīzi,² taču mūsdienīgie centieni ir izveidot ekonomiskāku un videi draudzīgāku alternatīvu, izmantojot Luisa un Brensteda skābju katalīzi. Sintēzes metodes C-heteroatoms saites veidošanai, kas balstītas uz aizejošās grupas elektrofilu aktivēšanu, tiek attīstītas jau no modernās organiskās ķīmijas pirmsākumiem. Tomēr, salīdzinot ar pārejas metālu katalizētām transformācijām vai bāzes veicinātām nukleofilajām aizvietošanās/pievienošanās reakcijām, šis reakcijas veids ir mazāk izpētīts. Pēdējā laikā aizvien biežāk parādās jaunas metodoloģijas, kas balstītas uz šo pieeju. Īpaša uzmanība tiek pievērsta speciāli izstrādātiem substrātiem, jauna tipa elektrofilu, maigākiem reakcijas apstākļiem un efektīvākai stereocentra kontrolei. Skābes katalizētās iekšmolekulārās aliliskās aizvietošanās reakcijās ar *N*-nukleofiliem veiksmīgi par substrātiem ir izmantoti alilspirti, karboksilāti³ un trihloracetimidāti⁴. Turklāt, nesen literatūrā tika atspoguļots arī pirmais veiksmīgais piemērs asimetriskajai aliliskās aizvietošanās reakcijai, veidojot C-O saiti, kurā tika izmantoti hirāli Brensteda skābju katalizatori⁵.

¹ M. Butters, D. Catterick, A. Craig, A. Curzons, D. Dale, A. Gillmore, S.P. Green, I. Marziano, J.-P. Sherlock, W. White. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3002-3027.

² a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422; b) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2944.

³ a) U. Jana, S. Maiti, S. Biswas, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 858-862; b) A. Guérinot, A. Serra-Muns, C. Gnam, C. Bensoussan, S. Reymond, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1808-1811; c) H. Qin, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 409-413.

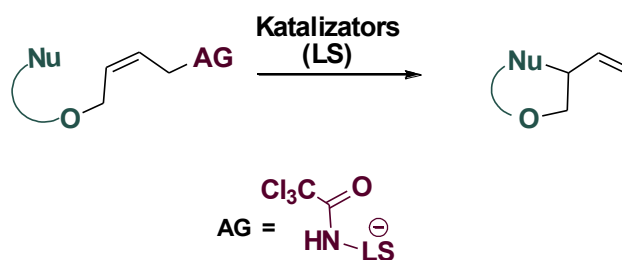
⁴ a) C. Ramstadius, O. Hekmat, L. Eriksson, H. Stalbrand, I. Cumpstey, *Tetrahedron Asymm.* **2009**, 20, 795-807; b) J. T. Link, M. Gallant, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3182-3183; c) J. T. Link, S. Raghavan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 552-553.

⁵ M. Rueping, U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiresei, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3732-3735.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir attīstīt jaunas metodes C-heteroatoms saites veidošanai, kas balstītas uz aizejošās grupas elektrofilu aktivēšanu aliliskās aizvietošanas reakcijās. Izstrādātās metodes nodrošinās vienkāršāku, ātrāku, ekonomiskāku un videi draudzīgāku pieeju dažādiem dabas produktiem un farmaceitiski vērtīgiem savienojumiem, izvairoties no vēlīno pārejas metālu izmantošanas.

Mūsu pētījumiem, C-heteroatoms saites veidošanai nukleofīlās aliliskās aizvietošanas reakcijā, izvēlējamies trihloracetimidāta funkciju, kas kalpo kā laba aizejošā grupa, kad tiek elektrofilī aktivēta ar skābes katalizatoru (skat. 1. att.).



1. att. Trihloracetimidāta nukleofīla aliliskā aizvietošana

Darba mērķa īstenošanai izvirzīti sekojoši uzdevumi:

1) Izpētīt iekšmolekulāru trihloracetimidāta aliliskās aizvietošanas reakciju ar otru trihloracetimidāta funkciju kā *N*-nukleofīlu. Šāda pieeja ļautu izstrādāt jaunu metodi nepiesātinātu aminospiertu un aminoskābju iegūšanai;

2) Izpētīt iekšmolekulāru trihloracetimidāta aliliskās aizvietošanas reakciju ar *N*-tozilkarbamātu kā nukleofīlu. Šajā gadījumā *N*-tozilkarbamāta funkcija kā ambidents nukleofīls ļautu iegūt *N*-toziliminokarbonātus vai *N*-toziloksazolidinonus, kas būtu ērti prekursori nepiesātinātu diolu vai aminospiertu iegūšanai.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Pētījuma rezultātā izstrādāta jauna metode nepiesātinātu aminospiertu un aminoskābju, kā arī *C*-kvaternāro vinilglicinolu iegūšanai. Demonstrēta jauna pieeja 2-trihlormetil-4-viniloksazolīna iegūšanai, kā arī parādītas viniloksazolīna cikla uzšķelšanas iespējas ar dažādiem nukleofīliem. Izstrādāta metode *N*-toziliminokarbonātu iegūšanai un demonstrēts to sintētiskais pielietojums.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa par C-heteroatoms saites veidošanu Luisa skābes katalizētā trihloracetimidāta funkcijas

nukleofilā aizvietošanas reakcijā. Tas satur 4 publikācijas recenzētos zinātniskajos izdevumos, kas iekļauti starptautiskajās datubāzēs un 1 publikācijas manuskriptu. Publikācijas un manuskripts uzrakstīti angļu valodā, to kopējais apjoms ir 34 lpp.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba rezultāti izklāstīti un apspriesti 5 publikācijās:

1. Grigorjeva, L.; Jirgensons, A. Lewis acid catalyzed intramolecular allylic substitution of bis(trichloroacetimidates): A versatile approach to racemic unsaturated amino acids. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *13*, 2421-2425.
2. Klimovica, K.; Grigorjeva, L.; Maleckis, A.; Popelis, J.; Jirgensons, A. C-Quaternary vinylglycinols by metal-catalyzed cyclization of allylic bistrichloroacetimidates. *Synlett*, **2011**, *19*, 2849-2851.
3. Grigorjeva, L.; Jirgensons, A. Synthesis of cyclic N-tosyliminocarbonates by Lewis acid catalyzed allylic substitution of trichloroacetimidates. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *27*, 5307-5316.
4. Grigorjeva, L.; Maleckis, A.; Klimovica, K.; Skvorcova, M.; Ivdrā, N.; Leitis, G.; Jirgensons, A. Novel synthesis of 2-trichloromethyl-4-vinylloxazoline and its derivatization by ring cleavage reactions. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2012**, *48* (6), 919-924.
5. Grigorjeva, L.; Kinens, A.; Jirgensons, A. Stereoselective synthesis of unsaturated syn- and anti-1,2-aminoalcohol derivatives by cyclization of allylic bis-trichloroacetimidates; Selectivity dependence on a substrate configuration. *Sagatavošanas stadijā*.

Darba rezultāti prezentēti sekojošās konferencēs:

1. Grigorjeva, L.; Jirgensons, A. Lewis acid catalyzed intramolecular allylation of trichloroacetimidates: A versatile approach to unsaturated β - and γ -amino alcohols. In *Program & Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2010), June 27-30, 2010: Riga, Latvia. PO48, **2010**, 107.
2. Klimovica, K.; Grigorjeva, L.; Maleckis, A.; Jirgensons A. Novel method for the synthesis of C-quaternary vinylglycinols. In *Posters*, 17th European Symposium of Organic Chemistry (ESOC-17), July 10-15, 2011: Crete, Greece. P.1, **2011**.
3. Grigorjeva, L.; Jirgensons A. Diastereoselectivity in Lewis acid catalysed cyclization of disubstituted bistrichloroacetimidates. In *Posters*, 17th European Symposium of Organic Chemistry (ESOC-17), July 10-15, 2011: Crete, Greece. P.1, **2011**.

4. Grigorjeva L. Synthesis of 1,2-diols by Lewis acid-catalyzed intramolecular allylic substitution of trichloroacetimidates. (7th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry) *Latvian J. Chem.* **2012**, 51(1), 58.
5. Grigorjeva L. C-Heteroatom bond formation by acid catalysed allylic substitution of trichloroacetimidate. In *Materials of the 8th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*, May 13-14, 2013: Riga, Latvia. **2013**, 76.
6. Grigorjeva L.; Jirgensons A. Novel stereoselective route to *syn*- and *anti*-amino alcohols. In *Program and Abstract Book*, XVth International Conference Heterocycles in Bio-organic Chemistry, May 27-30, 2013: Riga, Latvia. PO 028, **2013**, 85.
7. Grigorjeva L.; Jirgensons A. Cyclization of allylic bis-trichloroacetimidates to *cis*- and *trans*-oxazolines depending on *E/Z* configuration of a substrate. In *Posters*, 14th Tetrahedron Symposium, June 25-28, 2013: Vienna, Austria. P2.38., **2013**.

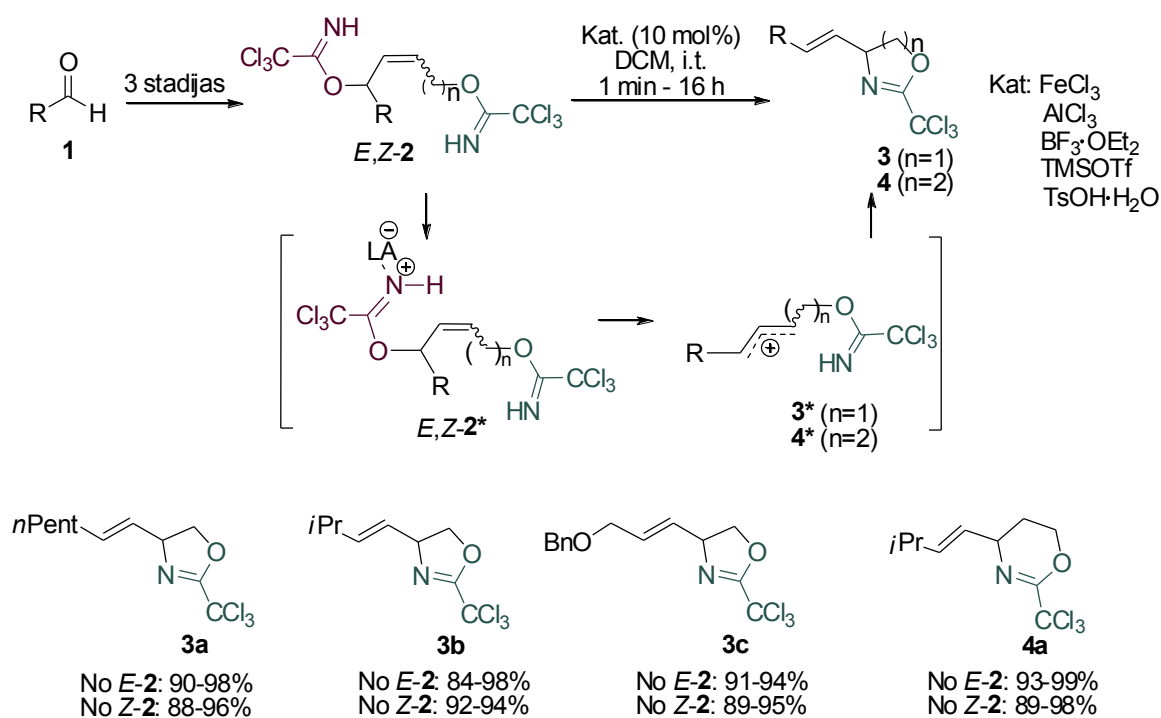
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

1. Trihloracetimidāta grupa kā *N*-nukleofils

Luisa skābes katalizētas iekšmolekulāras aliliskās aizvietošanas pētījumiem par modeļsubstrātiem izvēlējamies *bis*-trihloracetimidātus, kuri ir ērti iegūstami no attiecīgajiem dioliem. Šajā gadījumā, viena imidāta funkcija kalpo kā aizejošā grupa, kad tiek aktivēta ar skābes katalizatoru, savukārt otra – kā *N*-nukleofils.

1.1. Nepiesātinātu α - un β -aminoskābju iegūšana

Oksazolīni **3** un oksazīni **4** ir ērti aminospiirtu un aminoskābju prekursori. Tas motivēja mūs izpētīt to iegūšanu *bis*-trihloracetimidātu **2** ciklizēšanas reakcijā. Ciklizācijas substrātus *bis*-trihloracetimidātus *E,Z*-**2** var iegūt 3 stadijās no komerciāli pieejamiem aldehīdiem **1**. Izmantojot katalītisku daudzumu Luisa skābes katalizatora (FeCl_3 , AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ vai TMSOTf), izdevās sasniegt reģioselektīvu *bis*-imidātu *E,Z*-**2** ciklizēšanu par oksazolīniem **3** vai oksazīniem **4** ar ļoti labu iznākumu (88-99%) īsā reakcijas laikā (1-20 min). Citi iespējamie ciklizācijas produkti netika novēroti. *Bis*-imidātu *E,Z*-**2** ciklizāciju katalizē arī Brensteda skābe ($\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$), taču reakcijas laiks ir ievērojami ilgāks (4.5 – 16 h) (skat. 2. att.).

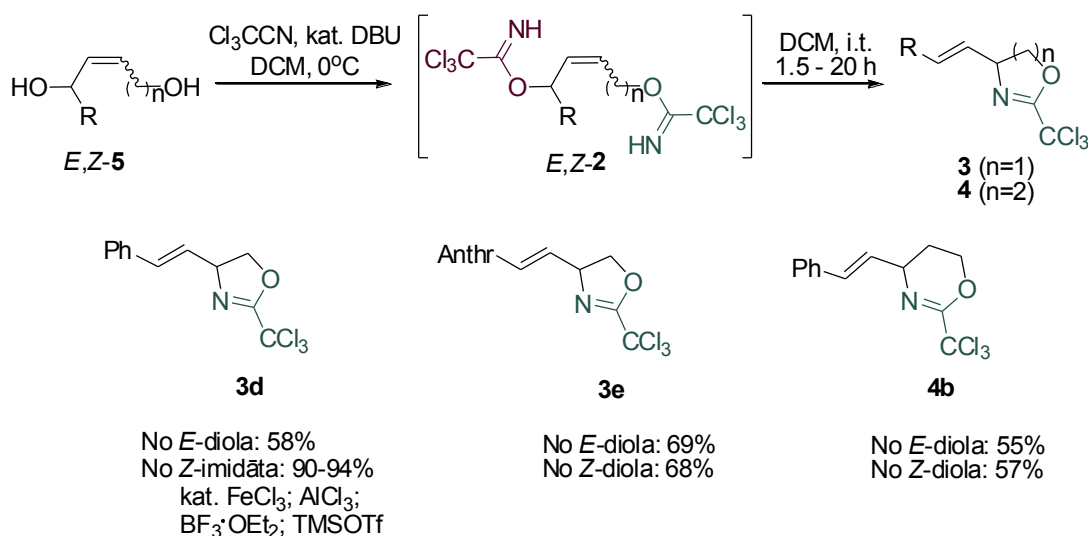


2. att. Skābes katalizēta *bis*-imidātu *E,Z*-**2** iekšmolekulāra ciklizēšana

Selektīvu produktu **3** vai **4** veidošanos var izskaidrot ar $\text{S}_{\text{N}}1$ tipa mehānismu, kas ietver stabilākā – alilkarbkatjona **3*** vai **4*** veidošanos, tam seko imidāta *N*-nukleofila

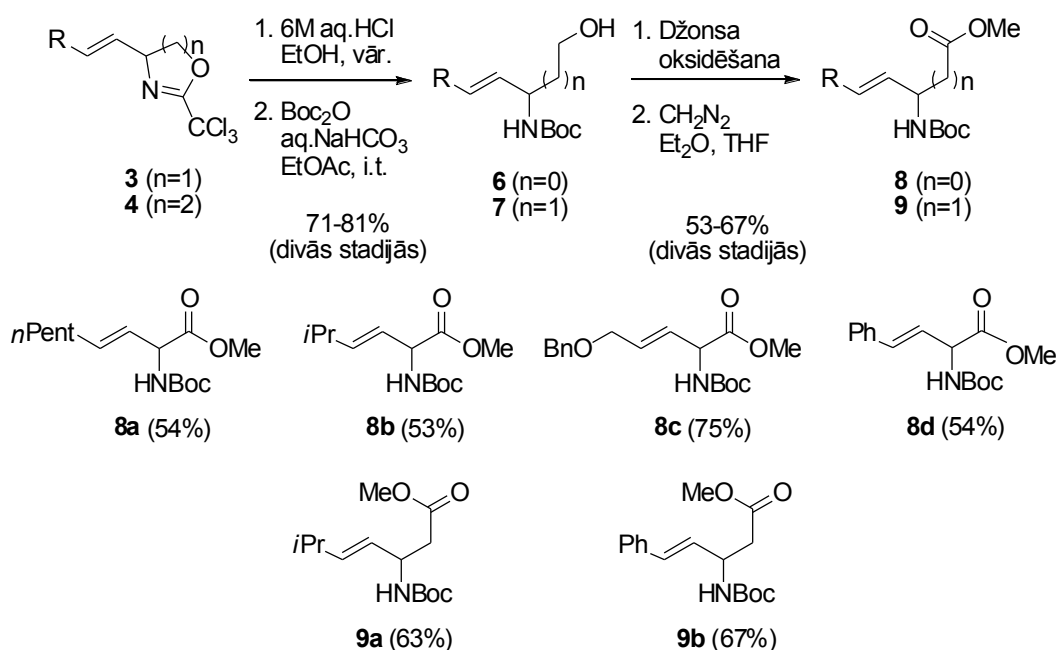
uzbrukums. S_N1 mehānismu apstiprina arī oksazolīna **3b** zemais enantiomērais pārkums hirālītātes pārnese eksperimentos ar enantiobagātinātu substrātu *E,Z*-**2b** (R=*i*-Pr).

Novērojām, ka substrāti, kuri imidāta grupas disociācijas rezultātā var veidot ļoti stabilu karbkatjonu, ciklizējas bez Luisa skābes iniciēšanas. Proti, aril-aizvietotāju saturoši substrāti *E,Z*-**2**, bija nestabili to sintēzes apstākļos un veidoja ievērojamu ciklizēšanas produktu – oksazolīna **3** vai oksazīna **4** daudzumu. Palielinot reakcijas laiku, izdevās iegūt produktus **3,4** ar vidējiem iznākumiem (55-69%) (skat. 3. att.). Aril-aizvietotāju saturošu *bis*-imidātu *E,Z*-**2** ciklizēšanos bez skābes katalizatora klātbūtnes var skaidrot ar arilgrupas karbkatjonu stabilizējošo efektu.



3. att. Nekatalizēta *bis*-imidātu *E,Z*-**2** iekšmolekulāra ciklizēšana

Lai demonstrētu metodes pielietojumu, iegūtie ciklizēšanas produkti **3** un **4** tika transformēti par attiecīgajiem α - un β -aminoskābju atvasinājumiem **8** un **9** (skat. 4. att.).

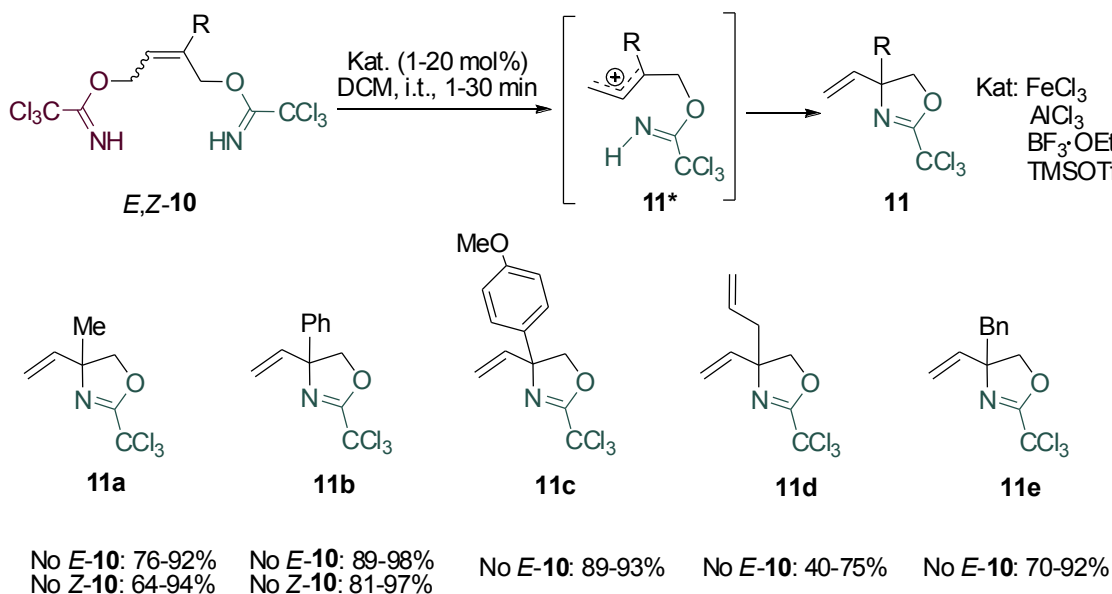


4. att. Nepiesātinātu α - un β -aminoskābju atvasinājumu **8** un **9** iegūšana

Hidrolizējot oksazolīnus **3** un oksazīnus **4** skābā vidē, ar tai sekojošu *N*-Boc-aizsargāšanu, ar ļoti labu iznākumu (71-81% divās stadijās) tika iegūti attiecīgie nepiesātinātie aminospirti **6,7**. Pēc Džonsa oksidēšanas un tai sekojošas apstrādes ar CH_2N_2 tika iegūti attiecīgie α,β -aminoskābju metilesteri **8** un **9**, lai atvieglotu produktu attīrīšanu un raksturošanu.

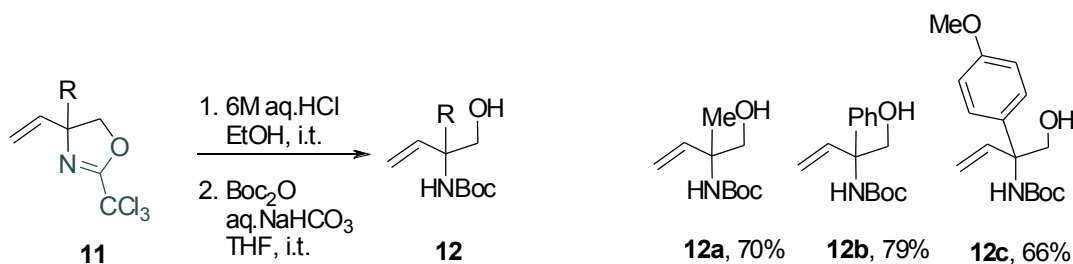
1.2. C-Kvaternāro vinilglicinolu iegūšana

Lai iegūtu viniloksazolīnus **11**, kas ir ērti prekursori C-kvaternāro vinilglicinolu iegūšanai, izmantojām no 2-aizvietotiem but-2-ēn-1,4-dioliem atvasinātus *bis*-imidātus *E,Z*-**10**. Līdzīgi kā iepriekš, arī šajā gadījumā, disociējot ar Luisa skābi kompleksētam imidātam veidojās stabilākais - trešējais alilkarbkatjons **11***, kura iekšmolekulārā reakcijā ar otru imidātu reģioselektīvi ieguvām oksazolīnu **11** (skat. 5. att.).



5. att. Luisa skābes katalizēta *bis*-imidātu *E,Z*-**10** iekšmolekulāra ciklizēšana

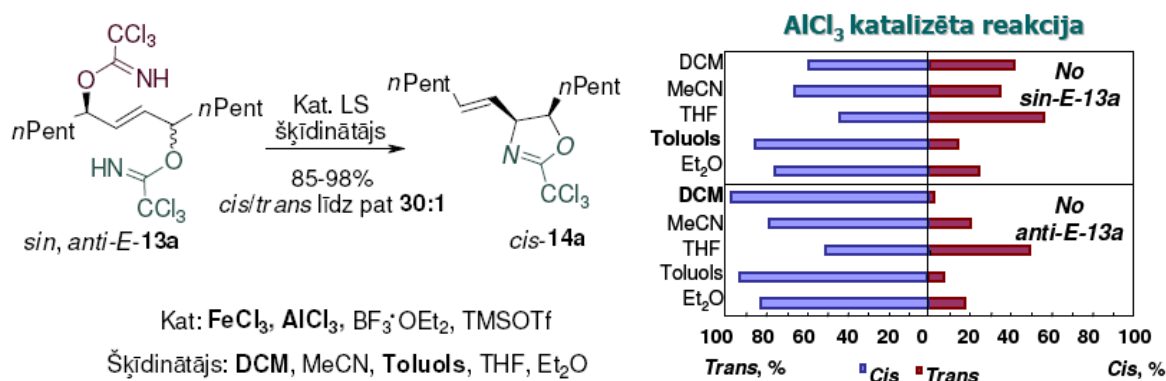
C-kvaternārie viniloksazolīni **11** tika iegūti ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem (40-98%), atkarībā no reakcijā izmantotā substrāta. Lai demonstrētu metodes sintētisko pielietojumu, daži oksazolīni **11** tika transformēti par *N*-Boc aizsargātiem vinilglicinoliem **12**. Šim nolūkam izmantojām cikla uzšķelšanu skābā vidē, ar tai sekojošu *N*-Boc aizsargāšanu (skat. 6. att.).



6.att. *N*-Boc aizsargātu C-kvaternāro vinilglicinolu iegūšana

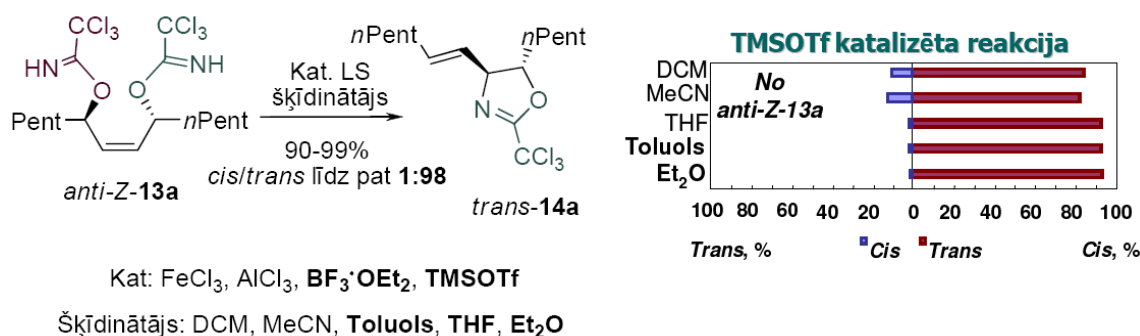
1.3. Stereoselektīva *sin*- un *anti*-aminospirtu iegūšana

Balstoties uz iepriekš veiktajiem pētījumiem, paredzējam, ka *bis*-imidāta **13a** ciklizēšanas reakcijā varētu iegūt *sin*- un *anti*-aminospirtus. Šajā gadījumā, diaizvietotu *bis*-imidātu *sin,anti-E,Z-13a* ciklizēšanas reakcijā var veidoties abi diastereomēri – *cis*- un *trans*-oksazolīni **14a**. Veicām eksperimentu sēriju, lai izpētītu reakcijas diastereoselektivitāti atkarībā no: a) *sin*- un *anti*-imidāta funkciju novietojuma substrātā; b) substrāta dubultsaites konfigurācijas; c) reakcijā izmantotās Luisa skābes; d) šķīdinātāja (skat. 7., 8. att.).



7. att. Luisa skābes katalizēta *bis*-imidātu *syn,anti-E-13a* iekšmolekulāra ciklizēšana

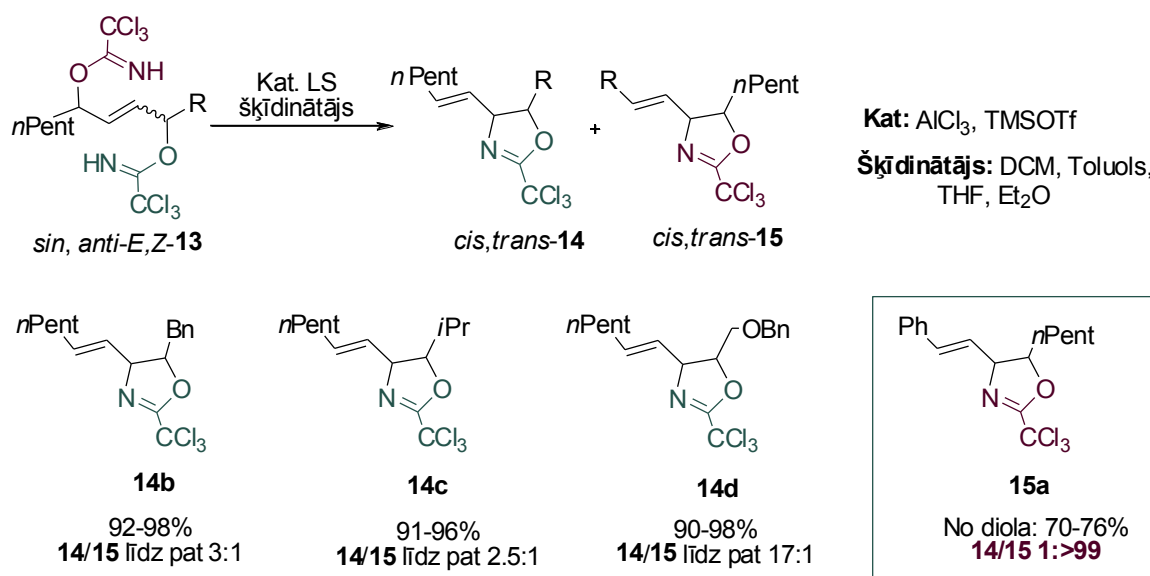
Nosakaidrojām, ka labākā diastereoselektivitāte *sin*- un *anti-E-bis*-imidāta **13a** gadījumā tiek sasniegta, izmantojot AlCl_3 kā Luisa skābi un toluolu vai DCM kā reakcijas šķīdinātāju. Šajos eksperimentos novērojām, ka *bis*-imidāti *sin,anti-E-13a* dod *cis*-oksazolīnu **14a** kā ciklizēšanas reakcijas galveno diastereomēru. Jāatzīmē, ka ciklizēšanas reakcijas selektivitāte ir lielā mērā atkarīga arī no substrāta konfigurācijas – labāko diastereoselektivitāti izdevās sasniegt, izmantojot *bis*-imidātu *anti-E-13a* un multi-koordinējošas Luisa skābes (AlCl_3 , FeCl_3) (skat. 7. att., diagrammā attēloti reprezentatīvi piemēri).



8. att. Luisa skābes katalizēta *bis*-imidāta *anti-Z-13a* iekšmolekulāra ciklizēšana

Tā, kā *sin*-*Z*-diolu neizdevās transformēt par *bis*-imidātu *sin*-*Z*-**13a**, iespējams, stērisku apsvērumu dēļ, tad reakcijas diastereoselektivitātes pētījumiem tika izmantots *bis*-imidāts *anti*-*Z*-**13a**. Izmantojot substrātu *anti*-*Z*-**13a**, tika pētīta reakcijas diastereoselektivitāte atkarībā no izmantotās Luisa skābes un šķīdinātāja. Eksperimentu sērijā, labākos rezultātus izdevās sasniegt, kā katalizatoru izmantojot mono-koordinējošas Luisa skābes ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSOTf) un THF, toluolu vai ēteri kā šķīdinātāju. Novērojām, ka *bis*-imidāta *anti*-*Z*-**13a** gadījumā, visos pētītajos apstākļos *trans*-oksazolīns **14a** veidojās kā dominējošais reakcijas produkts. Līdz ar to, var secināt, ka substrāta dubultsaites konfigurācija nosaka reakcijas pamatdiastereomēru (skat. 8. att., diagrammā attēloti reprezentatīvi piemēri).

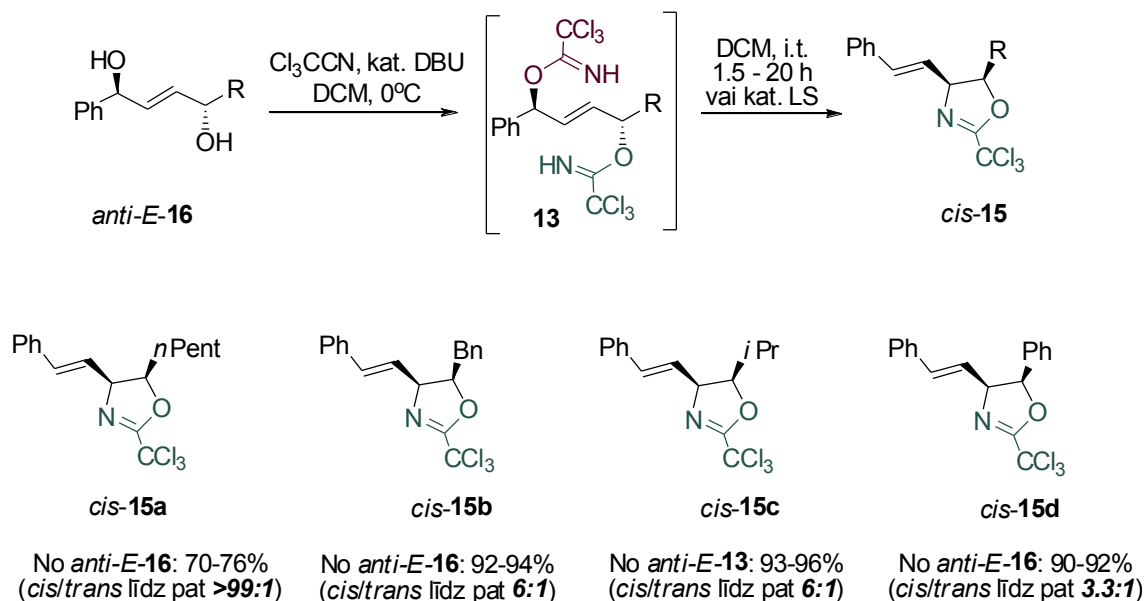
Lai noskaidrotu, vai iespējams panākt reģioselektīvu *bis*-imidātu **13** ciklizēšanu par oksazolīniem **14** vai **15**, izvēlējamies dažādus aizvietotājus saturošus *bis*-imidātus *sin*,*anti*-*E*,*Z*-**13** (skat. 9. att.). Novērojām, ka substrātu *sin*-,*anti*-*E*-,*Z*-**13b** ($\text{R} = i\text{-Pr}$) un *sin*-,*anti*-*E*-,*Z*-**13c** ($\text{R} = \text{Bn}$) gadījumā, ciklizēšanas reakcijas nebija reģioselektīvas. To varētu skaidrot ar neselektīvu karbkatjona veidošanos dēļ abu aizvietotāju līdzīgajām elektroniskajām īpašībām *bis*-imidātā, pieņemot, ka reakcija notiek pēc $\text{S}_{\text{N}}1$ mehānisma. Labu reakcijas reģioselektivitāti ar oksazolīna **14d** kā pamatprodukta veidošanos izdevās sasniegt BnOCH₂-aizvietota *bis*-imidāta **13d** gadījumā. Augsti reģioselektīvu oksazolīna **15** veidošanos novērojām tikai fenil-aizvietotāja gadījumā. Otra reģioizomēra veidošanās netika detektēta, ko var skaidrot ar selektīvu karbkatjona veidošanos dēļ fenilgrupas stabilizējošā efekta.



9. att. Reģioselektivitāte Luisa skābes katalizētā *bis*-imidāta **13** iekšmolekulārā ciklizēšanā

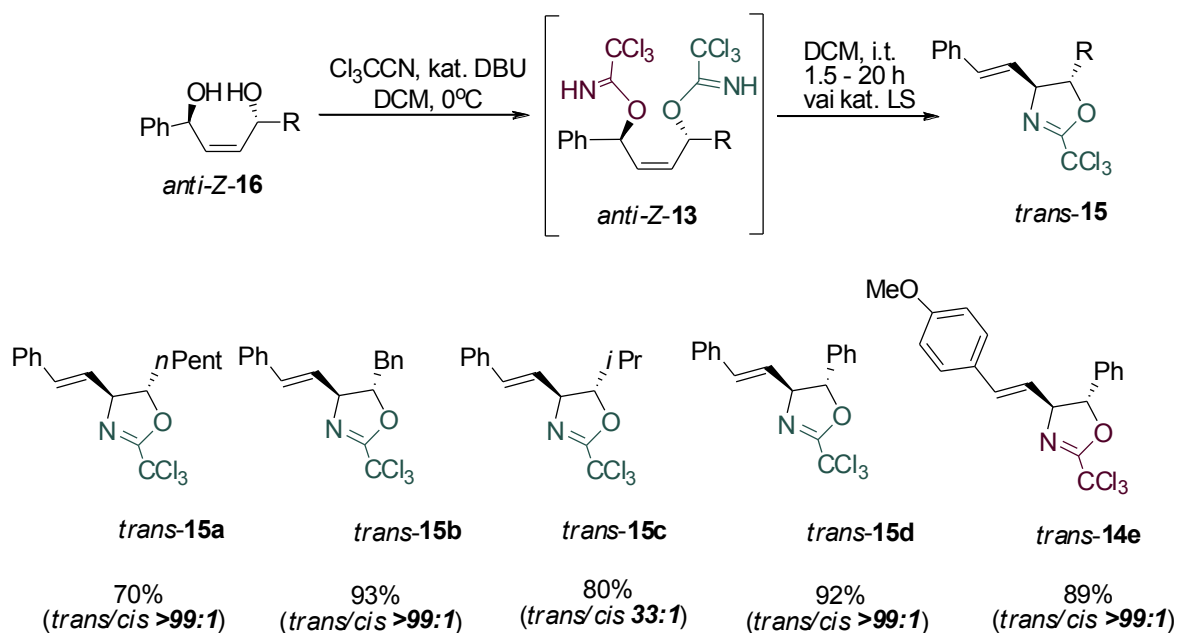
Reģioselektīva diaizvietotu *bis*-imidātu *anti*-*E*-**13** iekšmolekulārā ciklizēšana tika veikta ar dažādus aizvietotājus (*n*-Pent, Bn, *i*-Pr, Ph) saturošiem substrātiem (skat. 10. att.). Ciklizēšanas reakcijas vairumā gadījumu notika *bis*-imidāta **13** sintēzes apstākļos, bez Luisa skābes katalizatora. Lai padarītu šo transformāciju ātrāku, izmantojām viena

reaktora (*one-pot*) procedūru, neizdalot *bis*-imidātu **13** no reakcijas vides. Gandrīz visos gadījumos novērojām augstu reakcijas diastereoselektivitāti (3.3:1 līdz pat >99:1), kā pamatprodukts veidojās *cis*-oksazolīns **15**.



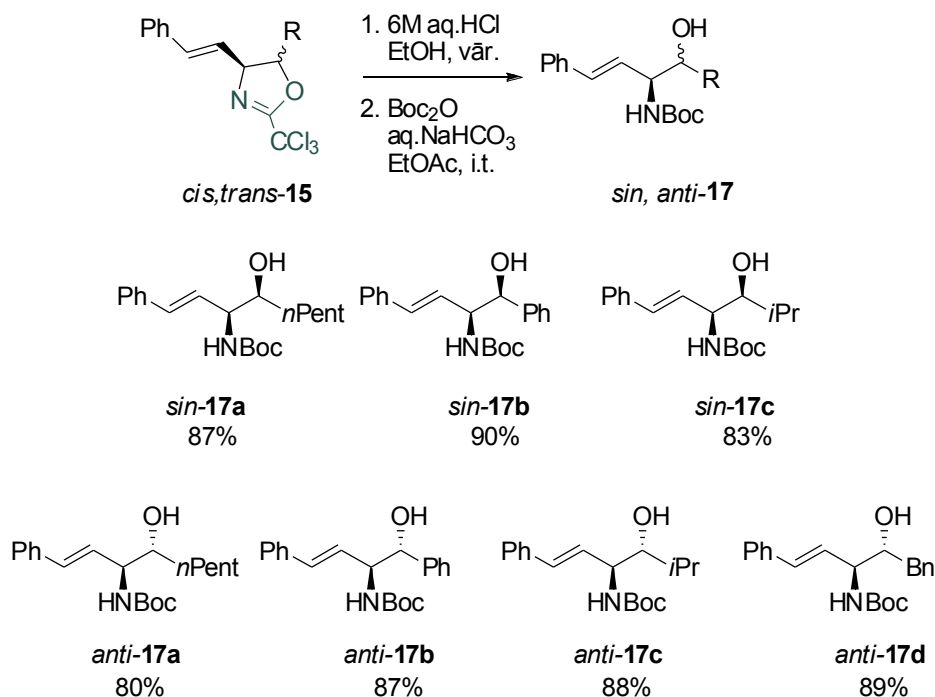
10. att. Reģioselektīva *bis*-imidāta *anti*-**E**-**13** iekšmolekulāra ciklizēšana

Līdzīgi, ciklizēšanas reakcijas veicām, izmantojot substrātu *anti*-**Z**-**13** (skat. 11. att.). Oksazolīns *trans*-**15** gandrīz visos gadījumos veidojās kā vienīgais reakcijas reģioizomērs un diastereomērs. Izņēmums *bis*-imidātu *anti*-**Z**-**13** ciklizēšanas eksperimentu sērijai bija *p*-MeOC₆H₄-aizvietotāju saturošais diols *anti*-**Z**-**16e**, kurš, kā sagaidāms, reģioselektīvi veidoja oksazolīnu *trans*-**14e**. To var skaidrot ar *p*-MeOC₆H₄-grupas spēju labāk stabilizēt karbkatjonu nekā fenilgrupa.



11. att. Reģioselektīva *bis*-imidāta *anti*-**Z**-**13** iekšmolekulāra ciklizēšana

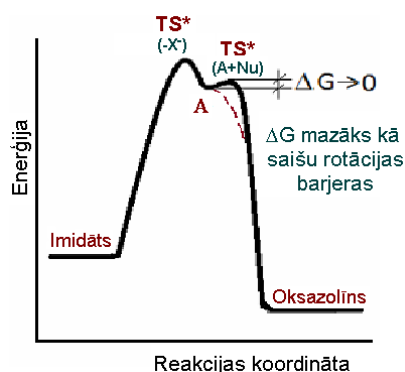
Lai demonstrētu metodes pielietojumu *sin*- un *anti*-aminospirtu iegūšanai, izmantojām cikla uzšķelšanu skābā vidē, ar tai sekojošu *N*-Boc aizsargāšanu. Attiecīgi, *cis*-oksazolīni **15** tika pārvērsti par *N*-Boc aizsargātiem *anti*-aminospirtiem **17a-d**, savukārt *trans*-oksazolīni **15** par attiecīgajiem *N*-Boc aizsargātiem *sin*-aminospirtiem **17a-c** (skat. 12. att.).



12. att. *Sin*- un *anti*-aminospirtu iegūšana no oksazolīniem

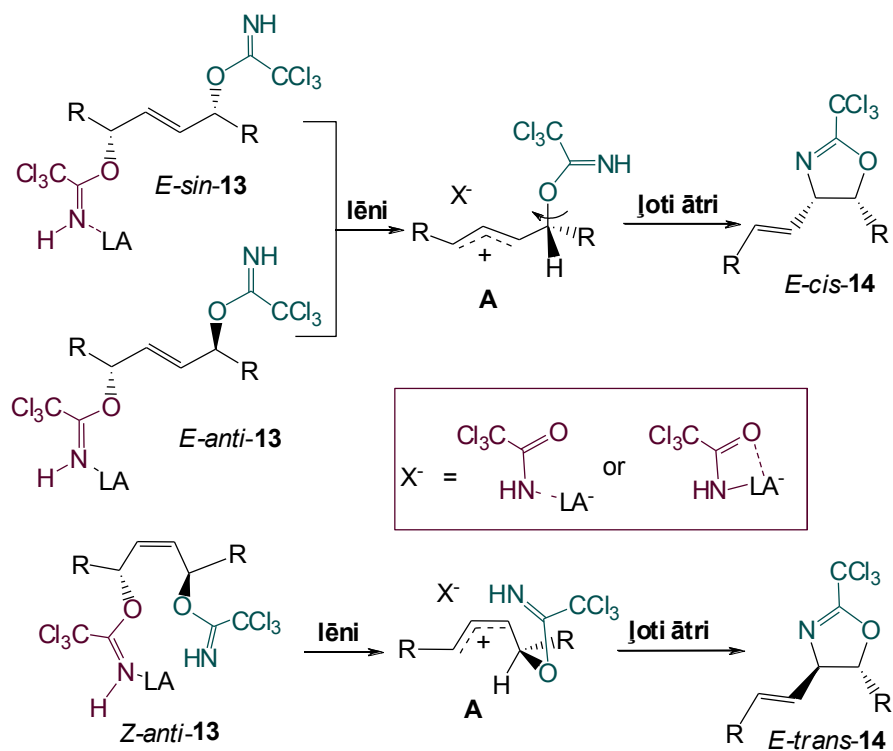
Bis-imidātu **13** ciklizēšanas reakcijas reģio- un diastereoselektivitātes izskaidrošanu balstījām, pieņemot ka reakcija notiek pēc S_N1 tipa mehānisma. Attiecīgi, disociējot ar Luisa skābi kompleksētā imidāta grupai, veidojas stabilākais karbkatjons, kurš ciklizējas otra imidāta kā *N*-nukleofila uzbrukuma rezultātā. Par S_N1 tipa mehānismu liecina reģioselektīva oksazolīna **15** veidošanās arilaizvietota *bis*-imidāta **13** ciklizēšanas reakcijā, ko var skaidrot ar stabilākā karbkatjona veidošanos.

Klasiska S_N1 mehānisma enerģijas diagrammā var novērot divus pārejas stāvokļus: pirmais – aizejošās grupas disociācija, savukārt otrais – izveidotā karbkatjona reakcija ar nukleofīlu (skat 13. att.).



13. att. Diaizvietotu *bis*-imidātu **13** ciklizēšanas reakcijas enerģijas profils

Saskaņā ar DFT aprēķiniem, *bis*-imidāta **13** ciklizēšanas reakcijā otrā pārejas stāvokļa $\Delta G \rightarrow 0$, jeb ciklizēšanas reakcijas enerģijas līknē otro pārejas stāvokli praktiski nevar novērot. Tas nozīmē, ka ΔG reakcijai ar nukleofilu ir mazāka kā saišu rotācijas barjeras. Saskaņā ar šo informāciju, reakcijas diastereoselektivitāti nosaka izveidotā karbkatjona **A** konformācija, kurš pakļaujas ciklizēšanai pēc enerģētiski izdevīgākās saites rotācijas (skat. 14. att.).

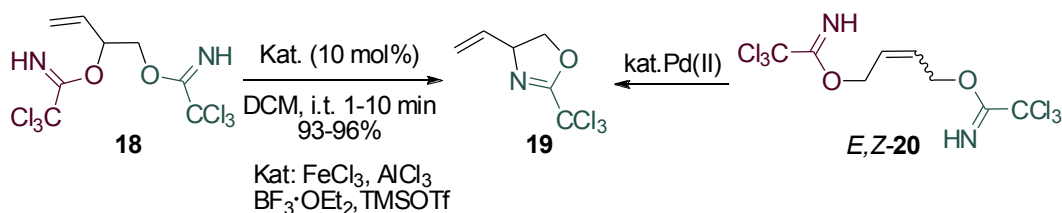


14. att. *Bis*-imidātu *E*-,*Z*-**13** ciklizēšanas reakcijas iespējamais mehānisms

1.4. 2-Trihlormetil-4-viniloksazolīna iegūšana un tā cikla uzšķelšanas reakcijas

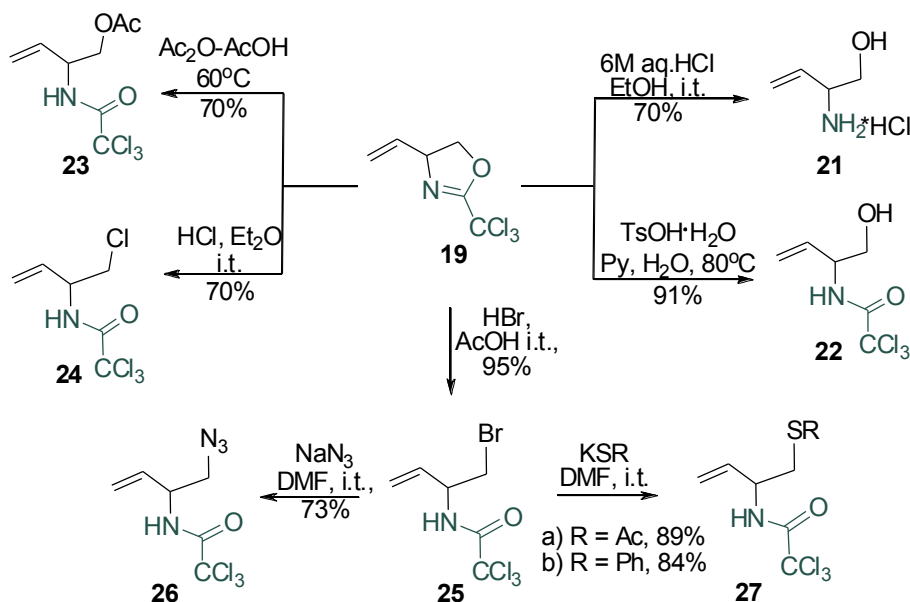
2-Trihlormetilviniloksazolīns **19** ir multifunkcionāls būvbloks dažādu savienojumu iegūšanai, līdz ar to, ir nepieciešama ērta metode tā iegūšanai. Literatūrā zināma viniloksazolīna **19** iegūšana palādijs(II) katalizētā *bis*-imidāta *E*,*Z*-**20** iekšmolekulārā ciklizēšanā. Diemžēl Luisa skābes (FeCl_3 vai AlCl_3) katalizēta *bis*-imidāta *E*,*Z*-**20** ciklizēšana nebija produktīva, jo novērojām blakusproduktu veidošanos, kā arī reakcija bija relatīvi lēna, salīdzinot ar aizvietotu *bis*-imidāta **20** analogu ciklizēšanu. Iespējamais iemesls – ar Luisa skābi kompleksētās imidāta funkcijas lēnā disociācija, veidojot alilkarbkatjona intermediātu. Balstoties uz iepriekš iegūtajiem rezultātiem, paredzējām, ka efektīvi viniloksazolīnu **19** var iegūt *bis*-trihloracetimidāta **18** ciklizēšanas reakcijā. Šajā gadījumā realizētos ātrāka kompleksētā imidāta funkcijas disociācija no otrējā oglekļa atoma, veidojot alilkarbkatjona inetermediātu, līdz ar to, tiktu samazināta iespējamo blakusreakciju norise. Tik tiešām, but-3-ēn-1,2-diola *bis*-imidāta **18** ciklizēšana, Luisa

skābes (FeCl_3 , AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ un TMSOTf) katalizatora klātienē, notika īsā reakcijas laikā un ar izcilu iznākumu (93-96%) deva oksazolīnu **19** (skat. 15. att.).



15. att. 2-Trihlormetil-4-viniloksazolīna iegūšana

Lai paplašinātu viniloksazolīna **19** sintētisko pielietojumu, pētījām tā cikla uzšķelšanas reakcijas. Kā atspoguļots iepriekš, stipras skābes iedarbībā oksazolīna **19** cikls uzšķēlas, veidojot vinilglicinolu **21**, savukārt daļējas hidrolīzes rezultātā (TsOH piridīnā) ieguvām *N*-trihloracetilglicinolu **22**. Veicot oksazolīna **19** cikla nukleofīlu uzšķelšanu, ar labu iznākumu ieguvām alilamīna atvasinājumus **23-25** (skat. 16. att.).



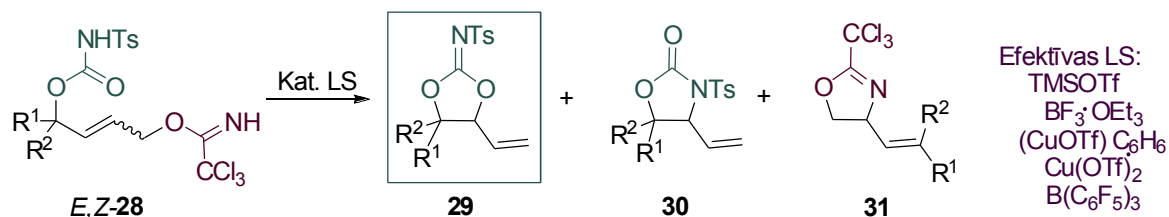
16. att. 2-Trihlormetil-4-viniloksazolīna cikla uzšķelšanas reakcijas

Parādījām, ka bromometilalilamīns **25** var tikt izmantots kā alkilējošais aģents reakcijās ar labiem nukleofīliem, piemēram, azīdjonu, tioacetātu vai feniltiolātu, ļaujot iegūt azīdu **26** un tiola atvasinājumus **27a,b**.

2. *N*-Tozilkarbamāta grupa kā *O*-nukleofils

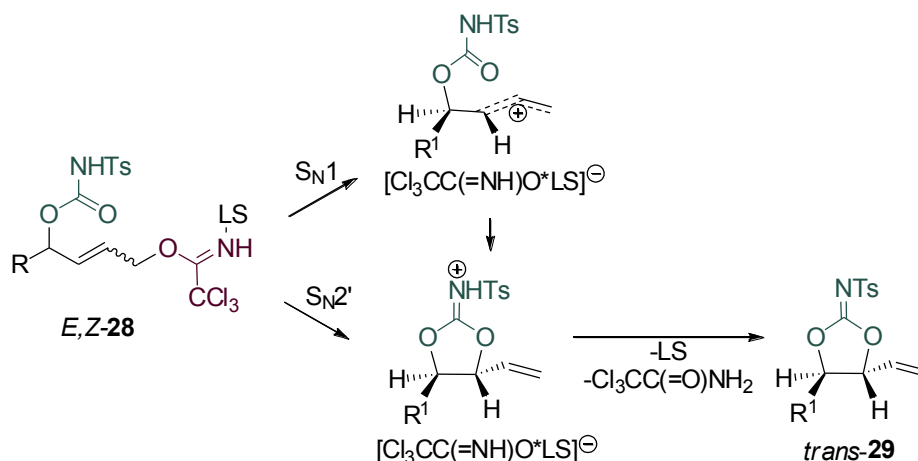
Zināms, ka vēlīno pārejas metālu katalizētas aliliskās aizvietošanas reakcijas C-heteroatoms saites veidošanai ir realizētas ar dažādiem nukleofīliem. Līdz ar to, lai paplašinātu pētījumu par Luisa skābes katalizētu nukleofīlu trihloracetimidāta funkcijas aizvietošanu, reakcijā kā nukleofīlu izmantojām *N*-tozilkarbamātu. Interesanti, ka šajā gadījumā ir iespēja veidoties trīs produktiem: *N*-toziliminokarbonātam **29**, ja *N*-

tozilkarbamāta grupa reaģē kā *O*-nukleofils; oksazolidinonam **30**, ja *N*-tozilkarbamāts reaģē kā *N*-nukleofils; kā arī oksazolīnam **31**, gadījumā, ja reakcijā kā nukleofils reaģē imidāta funkcija, bet *N*-tozilkarbamāts ir aizejošā grupa (skat. 17. att.).



17. att. Iespējamie produkti *N*-tozilkarbamāta *E*-,*Z*-**28** ciklizēšanā

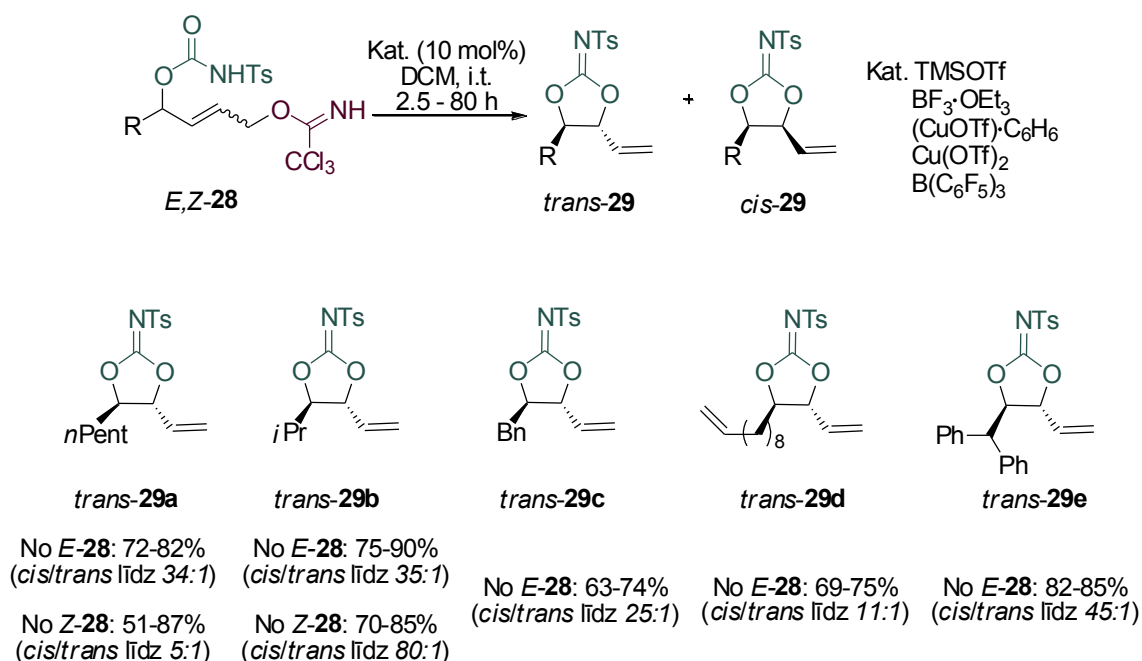
Novērojām, ka reakcijā kā vienīgais produkts veidojās *N*-toziliminokarbonāts **29**. Šādu kemoselektivitāti var skaidrot ar to, ka Luisa skābe koordinējas pie bāziskākās – imidāta funkcijas, veidojot alilkarbkatjonu, kurš reaģē ar cietāko *O*-nukleofīlu. Tomēr, S_N1 mehānisms, kurš iekļauj šķīdinātāja atdalīto jonu pāri nav vienīgais iespējamais ceļš – bez papildus pētījumiem nevar izslēgt, ka reakcija notiek pēc S_N2' mehānisma (skat. 18. att.).



18. att. Iespējamie *N*-toziliminokarbonāta **29** veidošanās mehānismi

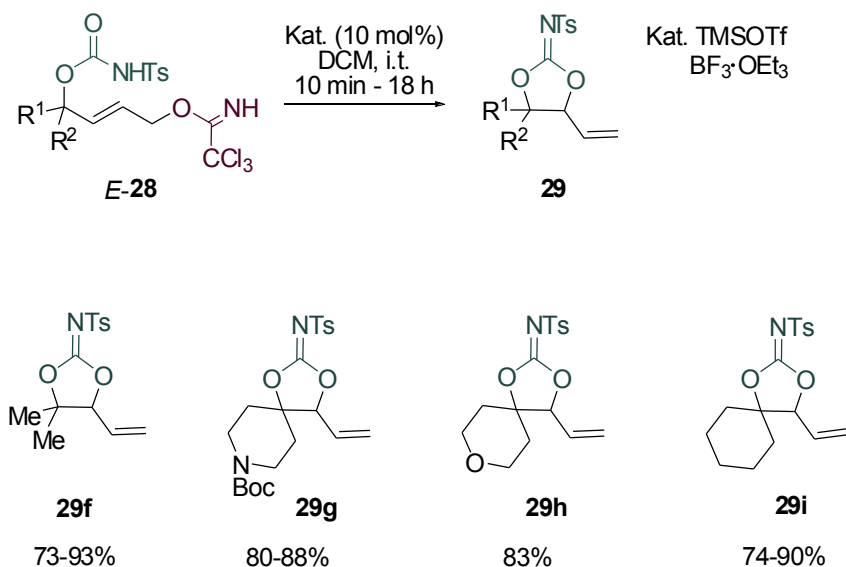
Luisa skābes katalizēta monoaiizvietota *N*-tozilkarbamāta *E*-,*Z*-**28** ciklizēšana realizējās ar augstu diastereoselektivitāti (līdz pat 80:1), kā pamatdiasteromēru ļaujot iegūt toziliminokarbonātu *trans*-**29**. Lai gan toziliminokarbonāts *trans*-**29** tika iegūts kā galvenais reakcijas diastereomērs no abiem substrāta izomēriem *E*-,*Z*-**28**, tozilkarbamātu *E*-**28** ciklizēšanas reakcija notika ātrāk, turklāt, vairumā gadījumu, ar augstāku diastereoselektivitāti. Labākos rezultātus toziliminokarbonātu *trans*-**29** iegūšanai – reakcijas iznākumu un selektivitāti izdevās sasniegt TMSOTf vai $BF_3 \cdot OEt_2$ katalizētā reakcijā (skat. 19. att.). Klasiska S_N1 mehānisma gadījumā varētu sagaidīt konstantu *cis*-/*trans*-produktu **29** attiecību, neatkarīgi no reakcijā izmantotās Luisa skābes un substrāta dubultsaites konfigurācijas. Atšķirīgo *cis*-/*trans*- produktu **29** attiecību labāk izskaidrotu S_N2' mehānisms. Nevar izslēgt, ka reakcija realizējas gan pēc S_N1 , gan S_N2' mehānisma,

turklāt pāreja starp mehānismiem notiek atkarībā no reakcijā izmantotā substrāta un Luisa skābes.



19. att. Diastereoselektīva *N*-tozilkarbamāta *E,Z*-**28** ciklizēšana

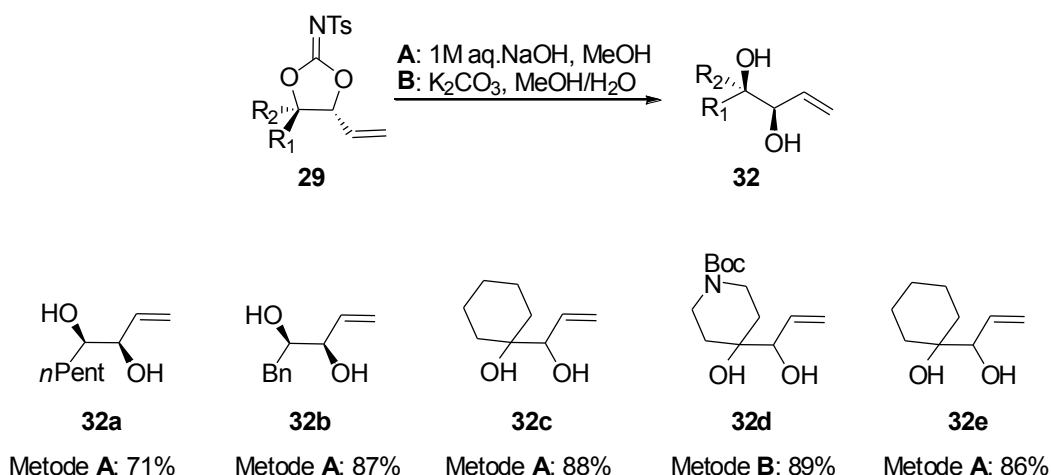
Noskaidrojām, ka Luisa skābes katalizētu tozilkarbamāta *E*-**28** ciklizēšanu par toziliminokarbonātiem **29** efektīvi var realizēt arī ar substrātiem, kas atvasināti no trešajiem spirtiem. Šajā gadījumā ar labiem iznākumiem (73-93%) ieguvām attiecīgos toziliminokarbonātus **29** (skat. 20. att.).



20. att. *N*-tozilkarbamāta *E,Z*-**28** iekšmolekulāra ciklizēšana

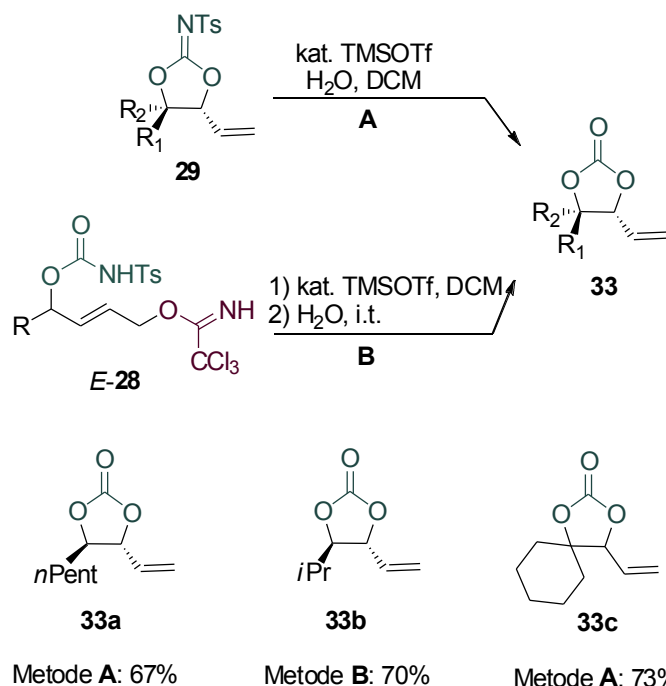
Lai demonstrētu iegūto *N*-toziliminokarbonātu **29** sintētisko pielietojumu, tie tika hidrolizēti bāziskos apstākļos līdz dioliem **32**. Tādējādi, *N*-tozilkarbamātu **28** ciklizēšana,

ar tai sekojošu *trans*-*N*-toziliminokarbonāta **29** uzšķelšanu bāziskā vidē papildina *sin*-1,2-dioli iegūšanas metožu klāstu (skat. 21. att.).



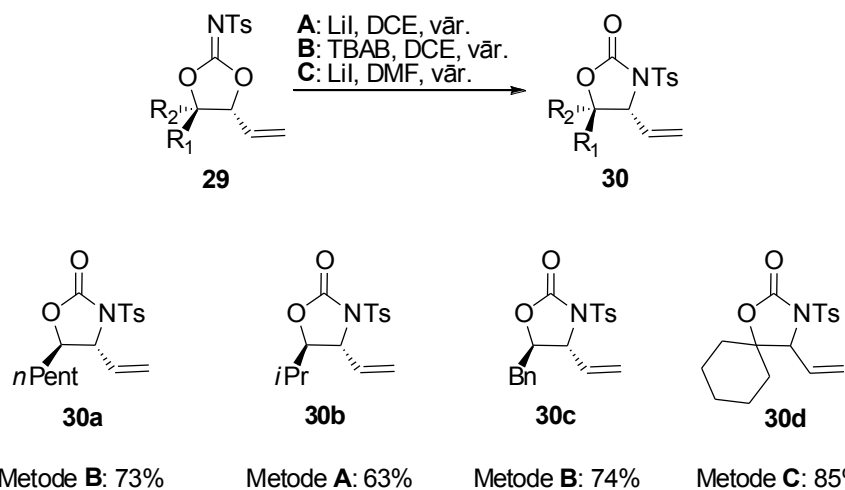
21. att. *N*-toziliminokarbonātu **29** hidrolīze bāziskā vidē līdz dioliem **32**

Savukārt, izmantojot TMSOTf kā skābes avotu, skābās hidrolīzes apstākļos ar labiem iznākumiem ieguvām attiecīgos karbonātus **33**. Demonstrējām, ka karbonātus **33** var iegūt arī viena reaktora procedūrā, neizdalot *N*-toziliminokarbonātus **29** no reakcijas vides (skat. 22. att.).



22. att. *N*-Toziliminokarbonātu **29** hidrolīze skābā vidē līdz karbonātiem **33**

N-Toziliminokarbonāti **29** ir efektīvi substrāti halogēniona veicinātai pārgrupēšanai par oksazolidinoniem **30**. Izmantojot šo metodi, reģioselektīvi pārgrupējām *trans*-*N*-toziliminokarbonātus *trans*-**29** par attiecīgajiem *trans*-vinil-*N*-toziloksazolidinoniem *trans*-**30** (skat. 23. att.).



23. att. *N*-Toziliminokarbonātu **29** pārgрупēšana par oksazolidinoniem **30**

Zināms, ka oksazolidinoni ir ērti prekursori aminospirtu iegūšanai, tādējādi, Luisa skābes katalizēta *N*-tozilkarbamātu **28** ciklizēšana, ar tai sekojošu halogēniona veicinātu pārgрупēšanu par oksazolidinoniem **30** ļauj iegūt vinilaminospirtu atvasinājumus.

SECINĀJUMI

1. Alilisko *bis*-imidātu ciklizācija, kas balstās uz iekšmolekulāru Luisa skābes kompleksēta trihloracetimidāta alilisku aizvietošanu ar otru imidāta funkciju kā *N*-nukleofīlu, ir ērta metode nepiesātinātu aminospiirtu un aminoskābju iegūšanai.

2. Alilisko *bis*-imidātu ciklizācija visticamāk notiek pēc S_N1 tipa mehānisma. Par to liecina augsta ciklizācijas reģioselektivitāte, aizvietojot to imidāta funkciju, kuras eliminēšanas rezultātā veidojas stabilākais karbkatjons. Bez tam, enantiobagātināta *bis*-imidāta ciklizēšanas reakcijā hiralitātes pārnese nenotiek.

3. Alilisko *bis*-imidātu ciklizācija ir efektīva metode reģioselektīvai racēmisku C-kvaternāro vinilglicinolu iegūšanai.

4. Diaizvietotu alilisko *bis*-imidātu ciklizāciju var izmantot stereoselektīvai *sin*- un *anti*-aminospirtu iegūšanai. Noskaidrots, ka substrāta dubultsaites konfigurācija nosaka ciklizācijas pamatdiastereomēru. Stereoselektivitāti papildus iespējams paaugstināt izvēloties piemērotu Luisa skābi un šķīdinātāju. Reakcija ir augsti reģioselektīva, ja aizvietotājs ir karbkatjonu stabilizējoša grupa ($R = \text{Ph}, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$).

5. No but-3-ēn-1,2-diola atvasināta *bis*-imidāta ciklizācija ir ērta pieeja 2-trihlormetil-4-viniloksazolīna iegūšanai. Viniloksazolīna cikla uzšķelšana iespējama ar dažādiem nukleofīliem, tas paplašina ciklizācijas produkta – viniloksazolīna izmantošanas iespējas.

6. Iekšmolekulārā Luisa vai Brensteda skābes katalizētā aliliskā imidāta aizvietošanas reakcijā *N*-Tozilkarbamāts darbojas kā *O*-nukleofīls, veidojot cikliskus *N*-toziliminokarbonātus.

7. No otrējiem spirtiem atvasinātu *N*-tozilkarbamātu ciklizēšanā, neatkarīgi no substrāta dubultsaites konfigurācijas, pamatā veidojas *trans*-*N*-toziliminokarbonāti, ko var skaidrot gan ar S_N1 , gan S_N2' reakcijas mehānismu.

8. *N*-Toziliminokarbonātus var sekmīgi izmantot nepiesātinātu diolu, karbonātu un oksazolidinonu iegūšanai.

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

Pharmaceutical industry has very negative impact on environmental pollution by generating the biggest amount of waste per mass unit of the product of all chemical industries. Stringent requirements for manufacturing of pharmaceuticals drive the development of synthetic methodology to achieve more economic and eco-friendly processes.⁶ Great progress has been achieved based on transition metal catalysis in last decades, however many of these reactions are unattractive for chemical industry due to toxic waste production, high price of catalyst and difficulties to achieve residual metal content in the final product.

Nucleophilic allylic substitution is a widely used approach for C-heteroatom bond formation. This reaction type mostly relies on late transition metal catalysis.⁷ However, in order to develop more economic and eco-friendly methods, Lewis and Brønsted acid catalysts have emerged as an alternative to late transition metal catalysed allylic substitution reactions.

Methodology based on electrophilic activation of a leaving group leading to C-heteroatom bond formation has been developed since advent of modern synthetic chemistry. Nevertheless, this reaction type has remained less explored compared to base promoted nucleophilic substitution/addition reactions as well as late transitions metal catalysed transformations. Notably, last decade has seen considerable increase of novel methodology based on this approach. More pronounced attention is paid to specially designed substrates, novel types of electrophiles, milder reaction conditions and more efficient stereochemistry control. Allylic alcohols and carboxylates,⁸ and trichloroacetimidates⁹ have been used as substrates to achieve acid catalysed intramolecular allylic substitution with *N*-nucleophiles. In addition, first successful asymmetric allylic substitution with C-O bond formation using chiral Brønsted acid catalysts has been recently reported.¹⁰

⁶ M. Butters, D. Catterick, A. Craig, A. Curzons, D. Dale, A. Gillmore, S.P. Green, I. Marziano, J.-P. Sherlock, W. White. *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3002-3027.

⁷ a) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.* **1996**, 96, 395-422; b) B. M. Trost, M. L. Crawley, *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921-2944.

⁸ For leading references see: a) U. Jana, S. Maiti, S. Biswas, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 858-862; b) A. Guérinot, A. Serra-Muns, C. Gnam, C. Bensoussan, S. Reymond, J. Cossy, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1808-1811; c) H. Qin, N. Yamagiwa, S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 409-413.

⁹ a) C. Ramstadius, O. Hekmat, L. Eriksson, H. Stalbrand, I. Cumpstey, *Tetrahedron Asymm.* **2009**, 20, 795-807; b) J. T. Link, M. Gallant, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3182-3183; c) J. T. Link, S. Raghavan, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 552-553.

¹⁰ M. Rueping, U. Uria, M.-Y. Lin, I. Atodiresei, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 3732-3735.

Aims and objectives

The aim of the thesis is to develop novel methodology for C-heteroatom bond formation based on electrophilic activation of a leaving group in nucleophilic allylic substitution reactions. Such an approach could offer late transition metal-free, more economic and eco-friendly transformations, shorter routes to substructures found in natural products and pharmaceutically relevant compounds.

In our research devoted to C-heteroatom bond formation via nucleophilic allylic substitution, we aimed to explore trichloroacetimidate functionality as a good leaving group after electrophilic activation with an acid catalyst (Fig.1.).

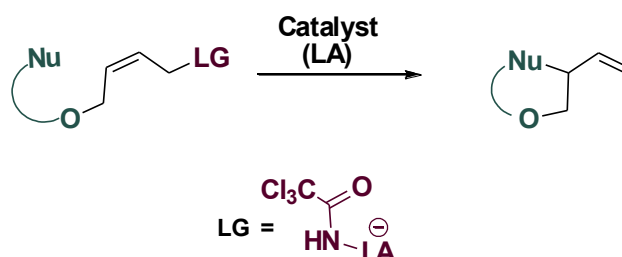


Fig.1. Nucleophilic allylic substitution of trichloroacetimidate

In order to achieve the aim the following tasks were set:

1) To explore the intramolecular allylic substitution of trichloroacetimidate with other trichloroacetimidate as a *N*-nucleophile. This would lead to development of a novel methodology for the synthesis of unsaturated amino alcohols and amino acids;

2) To explore the intramolecular allylic substitution of trichloroacetimidate with *N*-tosylcarbamate as a nucleophile. Ambident character of this nucleophile could lead either to *N*-tosyliminocarbonates or *N*-tosyloxazolidinones that are precursors of unsaturated diols and amino alcohols, respectively.

Scientific novelty and main results

A novel method for the synthesis of unsaturated amino alcohols and amino acids, as well as *C*-quaternary vinylglycinols has been developed. A convenient approach to 2-trichloromethyl-4-vinyloxazoline and its ring cleavage reactions with various nucleophiles have been demonstrated. Novel approach for the synthesis of *N*-tosyliminocarbonates has been established their synthetic application was demonstrated.

Structure of the thesis

The thesis is presented as a set of thematically unified scientific publications on C-heteroatom bond formation in Lewis acid catalysed nucleophilic allylic substitution of trichloroacetimidate group. It consists of 4 publications in peer-reviewed journals that are included in international scientific databases and 1 manuscript. The publications and manuscript are written in English and constitute a total of 34 pages.

Publications and approbation of the thesis

Results of the thesis are discussed in 5 publications:

1. Grigorjeva, L.; Jirgensons, A. Lewis acid catalyzed intramolecular allylic substitution of bis(trichloroacetimidates): A versatile approach to racemic unsaturated amino acids. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *13*, 2421-2425.
2. Klimovica, K.; Grigorjeva, L.; Maleckis, A.; Popelis, J.; Jirgensons, A. C-Quaternary vinylglycinols by metal-catalyzed cyclization of allylic bistrichloroacetimidates. *Synlett*, **2011**, *19*, 2849-2851.
3. Grigorjeva, L.; Jirgensons, A. Synthesis of cyclic N-tosyliminocarbonates by Lewis acid catalyzed allylic substitution of trichloroacetimidates. *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *27*, 5307-5316.
4. Grigorjeva, L.; Maleckis, A.; Klimovica, K.; Skvorcova, M.; Ivdrā, N.; Leitis, G.; Jirgensons, A. Novel synthesis of 2-trichloromethyl-4-vinylloxazoline and its derivatization by ring cleavage reactions. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2012**, *48* (6), 919-924.
5. Grigorjeva, L., Kinens, A., Jirgensons, A. Stereoselective synthesis of unsaturated syn- and anti-1,2-aminoalcohol derivatives by cyclization of allylic bis-trichloroacetimidates; Selectivity dependence on a substrate configuration. *Manuscript in preparation*.

Results of the thesis are presented at the following conferences:

1. Grigorjeva, L.; Jirgensons, A. Lewis acid catalyzed intramolecular allylation of trichloroacetimidates: A versatile approach to unsaturated β - and γ -amino alcohols. In *Program & Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2010), June 27-30, 2010: Riga, Latvia. PO48, **2010**, 107.
2. Klimovica, K.; Grigorjeva, L.; Maleckis, A.; Jirgensons A. Novel method for the synthesis of C-quaternary vinylglycinols. In *Posters*, 17th European Symposium of Organic Chemistry (ESOC-17), July 10-15, 2011: Crete, Greece. P.1, **2011**.

3. Grigorjeva, L.; Jirgensons A. Diastereoselectivity in Lewis acid catalysed cyclization of disubstituted bistrichloroacetimidates. In *Posters*, 17th European Symposium of Organic Chemistry (ESOC-17), July 10-15, 2011: Crete, Greece. P.1, **2011**.
4. Grigorjeva L.; Synthesis of 1,2-diols by Lewis acid-catalyzed intramolecular allylic substitution of trichloroacetimidates. (7th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry) *Latvian J. Chem.* **2012**, 51(1), 58.
5. Grigorjeva L. C-Heteroatom bond formation by acid catalysed allylic substitution of trichloroacetimidate. In *Materials of the 8th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*, May 13-14, 2013: Riga, Latvia. **2013**, 76.
6. Grigorjeva L.; Jirgensons A. Novel stereoselective route to *syn*- and *anti*-amino alcohols. In *Program and Abstract Book*, XVth International Conference: Heterocycles in Bio-organic Chemistry, May 27-30, 2013: Riga, Latvia. PO 028, **2013**, 85.
7. Grigorjeva L.; Jirgensons A. Cyclization of allylic bis-trichloroacetimidates to *cis*- and *trans*-oxazolines depending on *E/Z* configuration of a substrate. In *Posters*, 14th Tetrahedron Symposium, June 25-28, 2013: Vienna, Austria. P2.38, **2013**.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

1. Trichloroacetimidate group as a *N*-nucleophile

Bis-trichloroacetimidates, derived from corresponding diols, were selected as model substrates for the investigation of Lewis acid catalysed intramolecular allylic substitution reaction. In this case, one of the imidate groups serves as *N*-nucleophile to form C-N bond and another imidate group serves as a leaving group after activation by acid catalyst.

1.1. Synthesis of unsaturated α - and β -amino acids

Oxazolines **3** and oxazines **4** are versatile precursors of amino alcohols and amino acids that motivated us to explore their synthesis via cyclization of *bis*-trichloroacetimidates **2**, which can be obtained in three steps from commercially available aldehydes **1**. These *bis*-imidates *E,Z*-**2** were exposed to catalytic amounts of Lewis acids (FeCl₃, AlCl₃, BF₃·Et₂O and Me₃SiOTf) that promoted regioselective cyclization of *bis*-imidates *E,Z*-**2** providing vinyloxazolines **3** and vinyloxazine **4** in good to excellent yields (88-99%) in a very short reaction time (1-20 min). In addition, no other potential cyclization products were detected. Brønsted acid (TsOH·H₂O) also catalyzed the cyclization of imidates *E,Z*-**2**, although the reaction time was considerably longer (4.5 – 16 h) (Fig.2.).

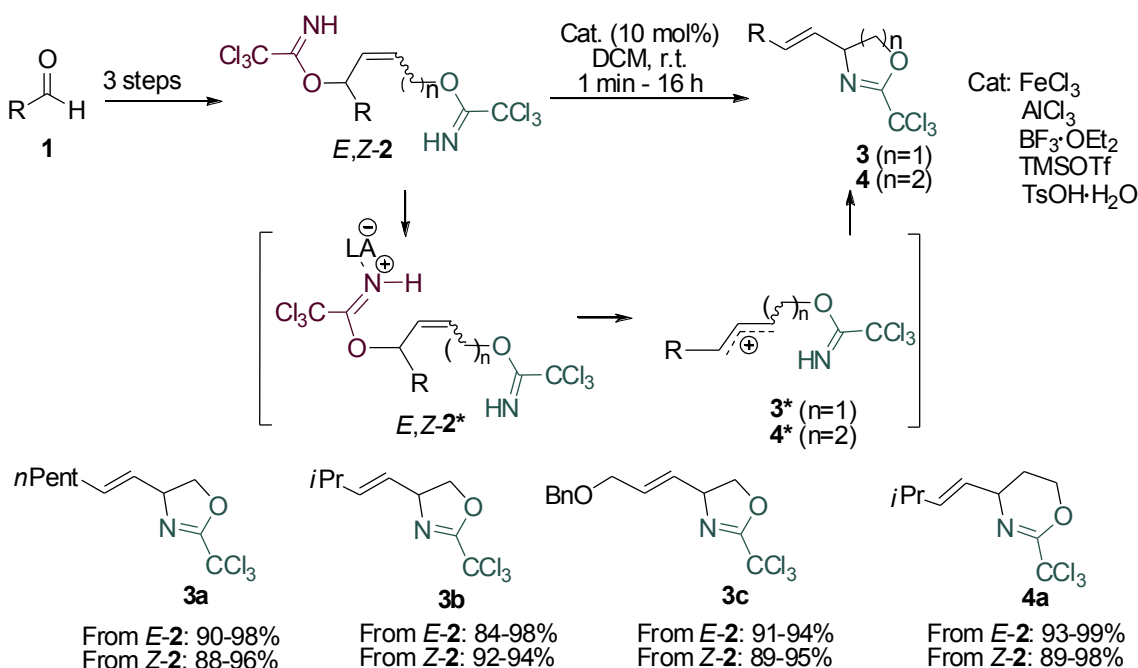


Fig.2. Acid catalysed intramolecular cyclization of *bis*-imidates *E,Z*-**2**

Selective formation of cyclic imidates **3** and **4** could be explained by S_N1-type mechanism that involves formation of the most stable secondary allylic carbenium ion **3**^{*}

Hydrolysis of cyclic imidates **3** and **4** followed by *N*-Boc protection gave unsaturated amino alcohol derivatives **6** and **7**. Jones oxidation of amino alcohol derivatives **6**, **7** provided amino acids that were transformed to their methyl esters **8** and **9** in order to facilitate the purification and characterization.

1.2. Synthesis of *C*-quaternary vinylglycinols

In order to obtain oxazolines **11** as a precursors of *C*-quaternary vinylglycinols, we used *bis*-imidates *E,Z*-**10** derived from 2-substituted but-2-ene-1,4-diols as substrates. In this case, dissociation of Lewis acid complexed imide group leads to formation of the most stable tertiary allylic carbenium ion **11*** which is trapped in an intramolecular fashion by the second imide group as a *N*-nucleophile, to give oxazoline **11** (Fig.5.).

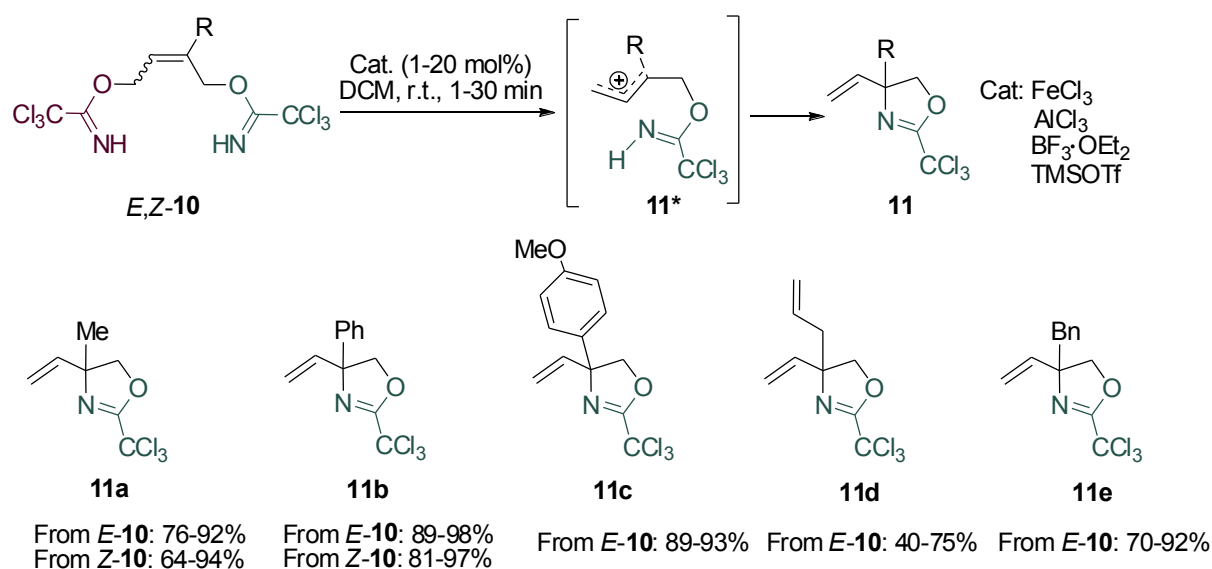


Fig.5. Lewis acid catalysed intramolecular cyclization of bis-imidates *E,Z*-**10**

Cyclization of *bis*-imidates *E,Z*-**10** was highly regioselective and *C*-quaternary vinyloxazolines **11** were obtained in medium to high yields depending on a substrate used for the reaction. To demonstrate the synthetic utility of the cyclization reactions, several 4-substituted 4-vinyloxazolines **11** were transformed to *N*-Boc protected vinylglycinols **12** in a one-pot two-step procedure that involved hydrolysis and subsequent protection (Fig.6).

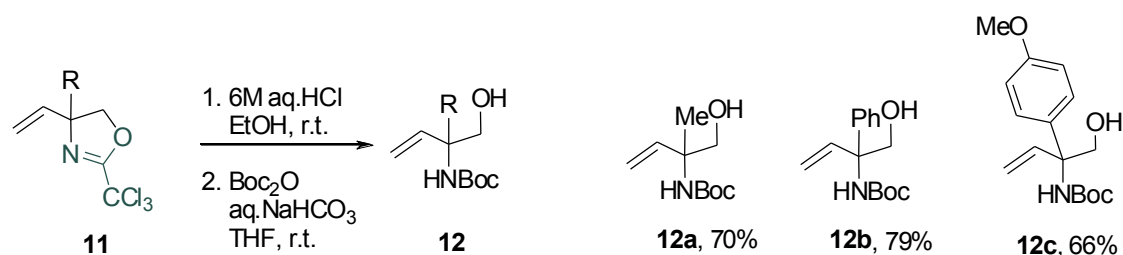


Fig.6. Synthesis of *N*-Boc protected *C*-quaternary vinylglycinols

1.3. Stereoselective synthesis of *syn*- and *anti*-amino alcohols

Based on our previous research, we expected that cyclization of *bis*-imides **13** would give *cis*- and/or *trans*-oxazolines **14a** that are precursors of *syn*- and *anti*-amino alcohols. We set a series of experiments in order to explore reaction diastereoselectivity depending on: a) *syn*- and *anti*-situation of the imide groups; b) configuration of the substrate double bond; c) Lewis acid used; d) reaction solvent (Fig.7., Fig.8.).

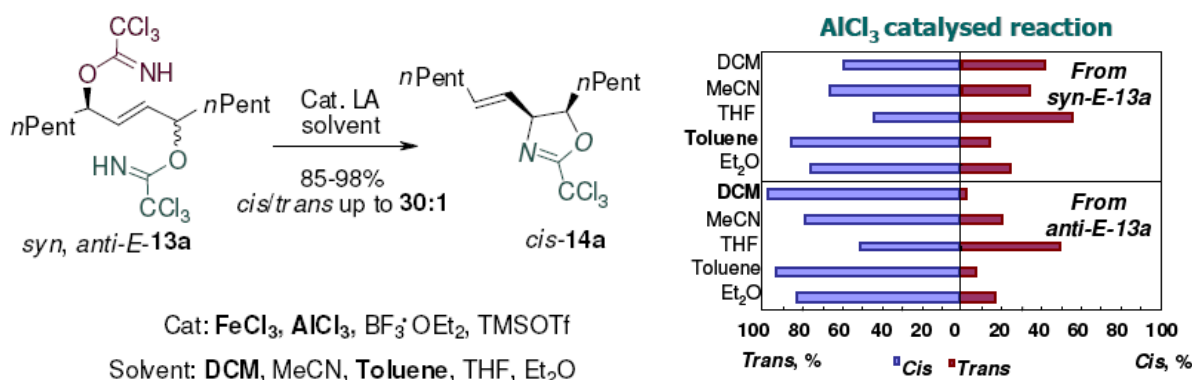


Fig.7. Lewis acid catalysed intramolecular cyclization of *bis*-imides *syn,anti*-E-13a

The best diastereoselectivity for intramolecular cyclization of *syn*- and *anti*-E-*bis*-imide **13a** was achieved using AlCl₃ as Lewis acid in toluene or DCM as a reaction solvent. In these experiments, it was observed that *bis*-imides *syn,anti*-E-13a tend to give *cis*-oxazoline **14a** as a major reaction diastereomer. It should be noted that diastereoselectivity was dependent on configuration of the substrate – the best diastereoselectivity was achieved using *bis*-imide *anti*-E-13a and multi-coordinating Lewis acids (AlCl₃, FeCl₃) (Fig.7., chart shows representative examples).

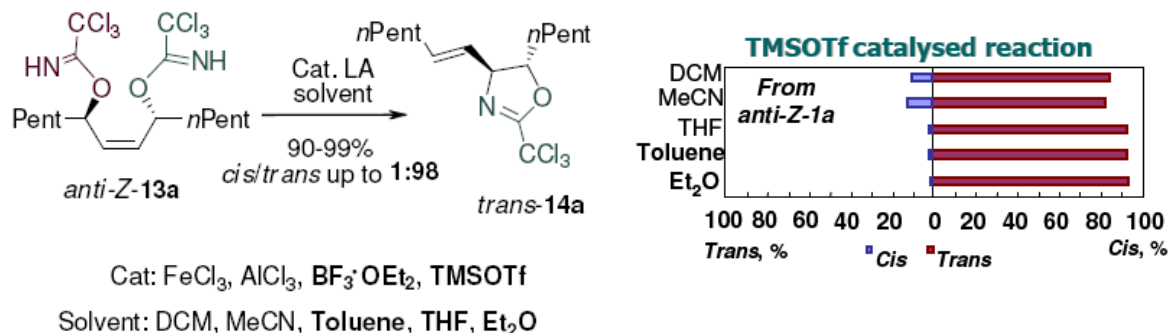


Fig.8. Lewis acid catalysed intramolecular cyclization of *bis*-imide *anti*-E-13a

As *syn*-Z-diol failed to give *bis*-imide *syn*-Z-13a probably due to steric reasons, only *bis*-imide *anti*-Z-13a was used for the reaction diastereoselectivity studies. It was observed that in the cyclization of *bis*-imide *anti*-Z-13a *trans*-oxazoline **14a** formed as a

major reaction product in all conditions studied. The best results were achieved using mono-coordinating Lewis acids ($\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, TMSOTf) in THF, toluene or diethyl ether as a solvent. Accordingly, it can be concluded that the configuration of substrate double bond is the major factor that determines the diastereoselectivity of the reaction (Fig.8., chart shows representative examples).

Cyclization of *bis*-imidates *syn,anti-E,Z*-**13** containing different substituents ($\text{R}^1 \neq \text{R}^2$) were explored in order to determine whether it could be possible to achieve regioselective cyclization of *bis*-imide **13** to oxazoline **14** or **15** (Fig.9.). In the case of substrates *syn,anti-E,Z*-**13b** ($\text{R} = i\text{-Pr}$) and *syn,anti-E,Z*-**13c** ($\text{R} = \text{Bn}$) relatively low regioselectivity was observed. It could be explained by non-selective formation of carbenium ion due to similar electronic properties of substituents, assuming that the reaction proceeds via $\text{S}_{\text{N}}1$ mechanism. Good reaction regioselectivity was achieved in the case of BnOCH_2 -substituted *bis*-imide **13d** giving oxazoline **14d** as a major regioisomer. Highly regioselective formation of oxazoline **15** was observed in the case of phenyl substituent. Formation of the other regioisomer **14** was not detected which could be explained by selective formation of carbenium ion due to stabilization by phenyl group.

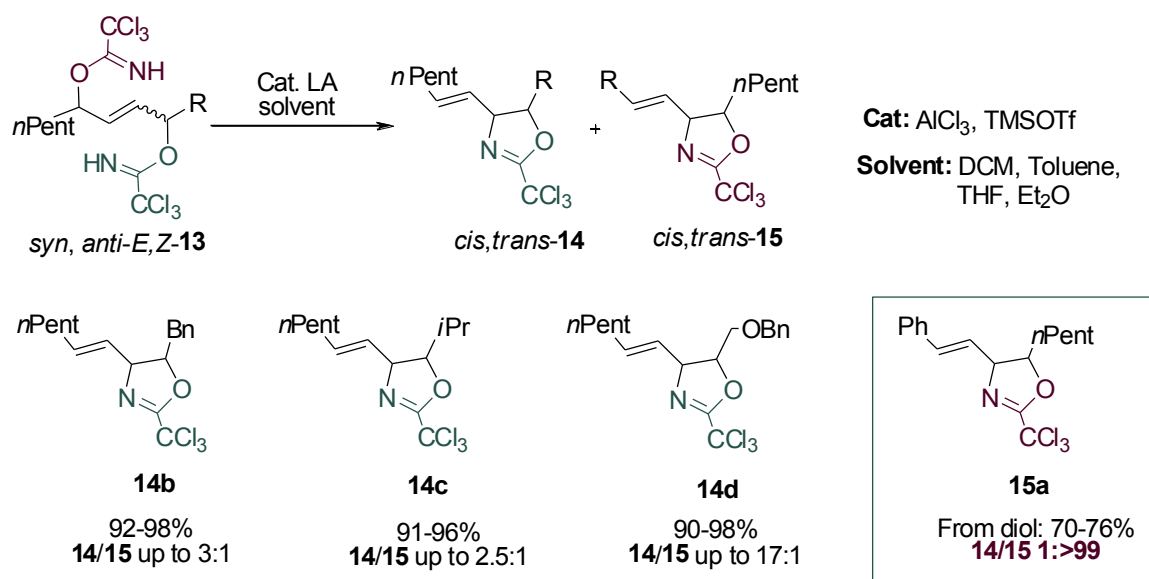


Fig.9. Regioselectivity in Lewis acid catalysed cyclization of *bis*-imidates **13**

Regioselective cyclization of disubstituted *anti-E*-**13** was performed with substrates containing various substituents (*n*-Pent, Bn, *i*-Pr, Ph) (Fig.10.). In most of the cases the cyclization occurred during the synthesis of *bis*-imide **13** without Lewis acid catalyst. In order to make this transformation faster, one step procedure was used without isolation of *bis*-imide **13**. Formation of *cis*-oxazoline **15** as the major reaction diastereomer was observed in almost all experiments (3.3:1 up to >99:1)

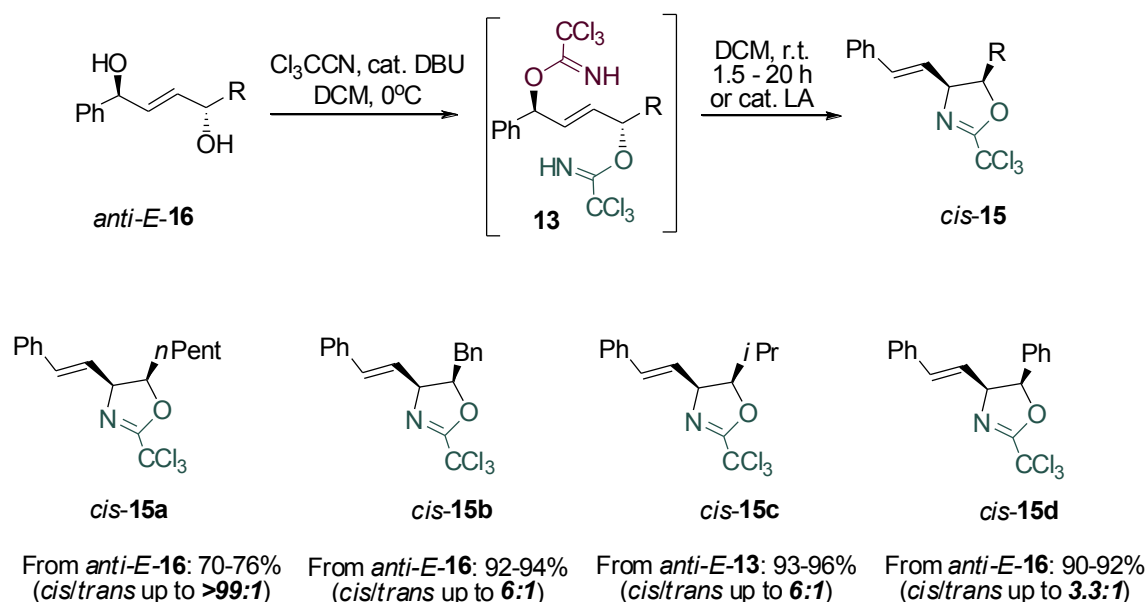


Fig.10. Regioselective intramolecular cyclization of *bis*-imide *anti*-*E*-13

Similarly, cyclization reactions were performed using substrate with opposite double bond configuration *anti*-*Z*-13 (Fig.11.). Almost in all cases *trans*-oxazoline **15** was formed as the only reaction regioisomer and diastereomer. The exception was *p*-MeOC₆H₄-substituted diol *anti*-*Z*-16e which gave oxazoline *trans*-14e. This could be explained by better ability of *p*-MeOC₆H₄ group to stabilize carbenium ion compared to phenyl group.

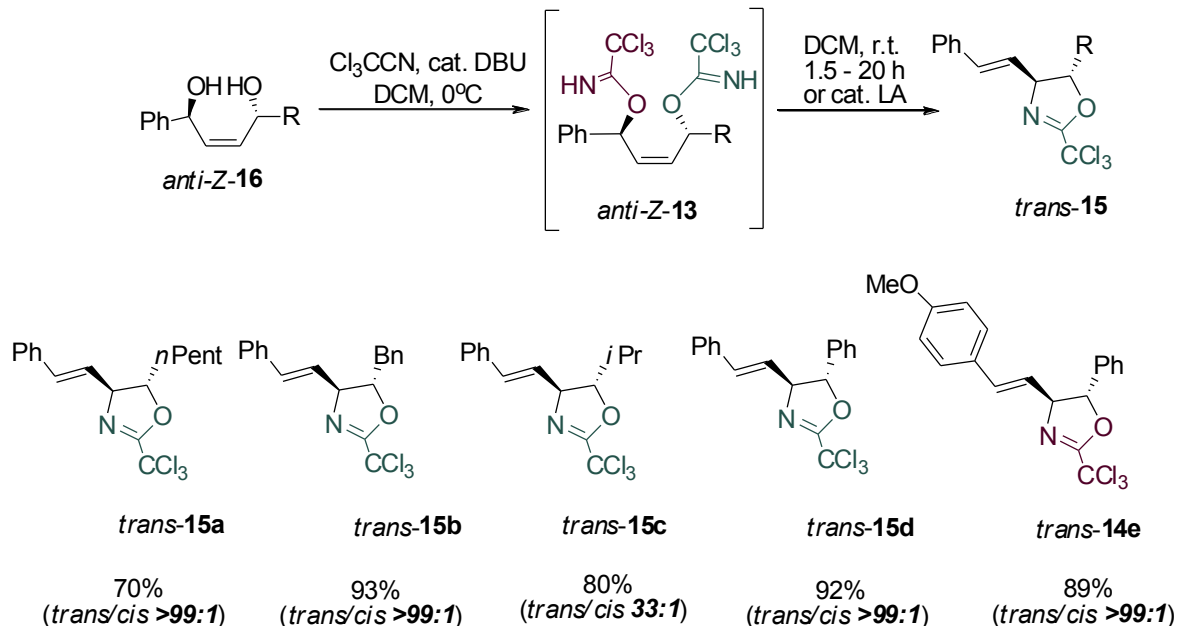


Fig.11. Regioselective cyclization of *bis*-imide *anti*-*Z*-13

In order to demonstrate the utility of cyclization reactions for the synthesis of *syn*- and *anti*-amino alcohols, we used one-pot two-step procedure that involved ring cleavage in acidic media and subsequent *N*-Boc protection. Several *cis*-oxazolines **15** were

transformed to *N*-Boc protected *anti*-amino alcohols **17a-d**, while *trans*-oxazolines **15** were transformed to corresponding *N*-Boc protected *syn*-amino alcohols **17a-c** (Fig.12.).

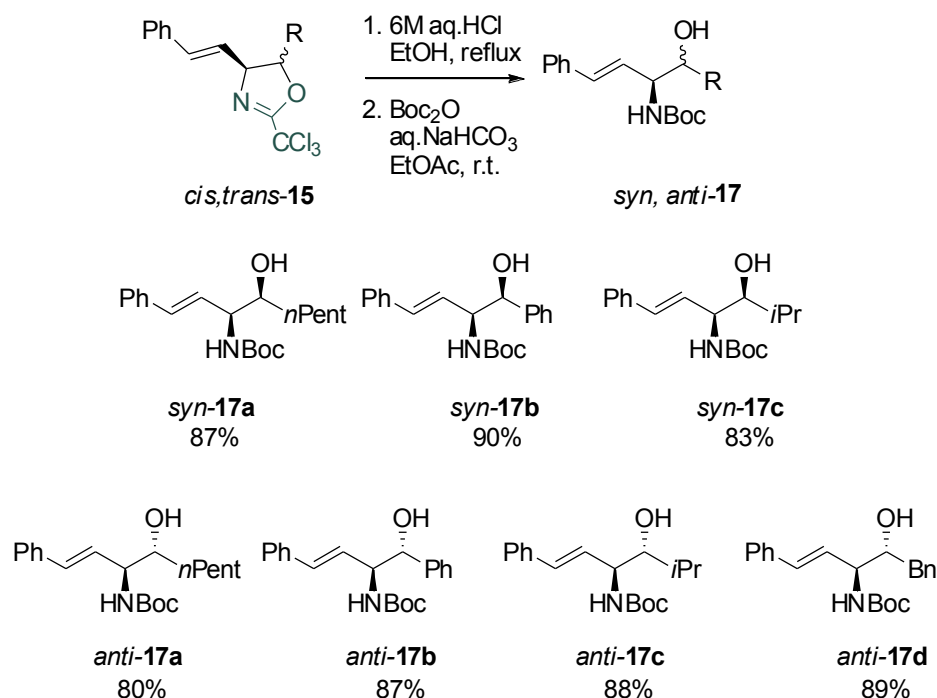


Fig.12. Synthesis of *syn*- and *anti*-amino alcohols from oxazolines

For the explanation of reaction regio- and diastereoselectivity in the cyclization of *bis*-imidates **13**, $\text{S}_{\text{N}}1$ type mechanism involving carbenium ion formation was considered. According to this, coordination of Lewis acid leads to carbenium ion formation which undergoes cyclization to give oxazoline. Most stable carbenium ion should form which is in agreement with experimentally observed results – regioselective formation of oxazoline **15** from aryl substituted *bis*-imide **13**.

In $\text{S}_{\text{N}}1$ mechanism, reaction proceeds via two transition states: dissociation of a leaving group and carbenium ion reaction with nucleophile (Fig.13.).

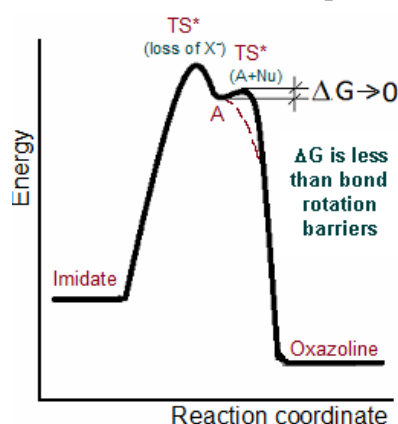


Fig.13. Energy profile for the cyclization reaction of disubstituted *bis*-imidates **13**

Calculated energy profile for the cyclization of *bis*-imide **13** indicated that for the transition state of carbenium ion cyclization $\Delta G \rightarrow 0$ i.e. cyclization is practically a

downhill process from carbenium ion **A** with no detectable transition state. Bond rotation barriers leading to cyclization transition state appeared to be higher in energy compared to ΔG for cyclization transition state itself. According to this, stereoselectivity of cyclization is determined by conformation of intermediate carbenium ion **A** which undergoes cyclization after energetically preferred bond rotations.

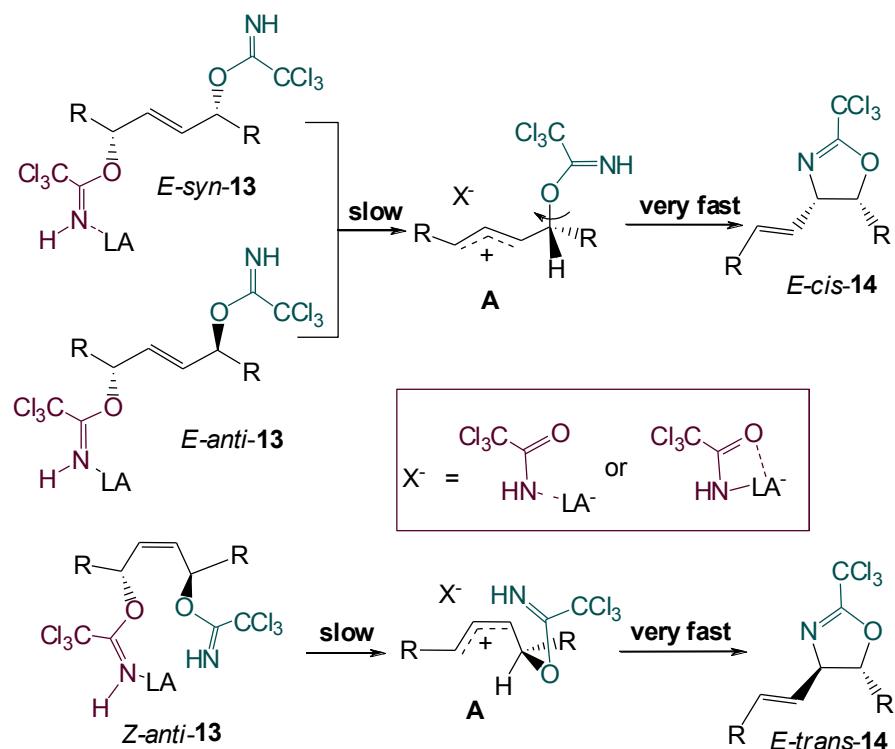


Fig.14. Proposed reaction mechanism for the cyclization of *bis*-imidates *E,Z*-13

1.4. Synthesis of 2-trichloromethyl-4-vinyloxazoline and its derivatization by ring cleavage reactions

2-Trichloromethyl-4-vinyloxazoline **19** is an attractive multifunctional building block with a high derivatization potential that determines the need for efficient synthetic route to such compound. The synthesis of vinyloxazoline **19** by palladium(II) catalyzed intramolecular cyclization of *bis*-trichloroacetimidate *E,Z*-20. Unfortunately, Lewis acid (FeCl_3 or AlCl_3) catalysed cyclization of *bis*-trichloroacetimidate *E,Z*-20 to vinyloxazoline **19** was problematic due to formation of byproducts. In addition, we observed the relatively slow formation of product **19** from *bis*-trichloroacetimidate *E*-20 if compared with its substituted-analogs. A reason for that could be a considerably slower dissociation of Lewis acid complexed imide in compound *E*-20 to give carbenium ion. We anticipated that synthesis of the vinyloxazoline **19** could be achieved via intramolecular cyclization of *bis*-trichloroacetimidate **18**, since the more facile dissociation of the complexed-secondary imide group in compound **18** would lead to the fast formation of

allylic cation intermediate and thus side reactions would be diminished. Indeed, *bis*-trichloroacetimidate **18** derived from commercially available but-3-ene-1,2-diol, underwent rapid cyclization in presence of Lewis acid catalysts. The reaction provided the desired vinyloxazoline **19** in excellent yields with all the catalysts studied (FeCl_3 , AlCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ un TMSOTf) (Fig.15.).

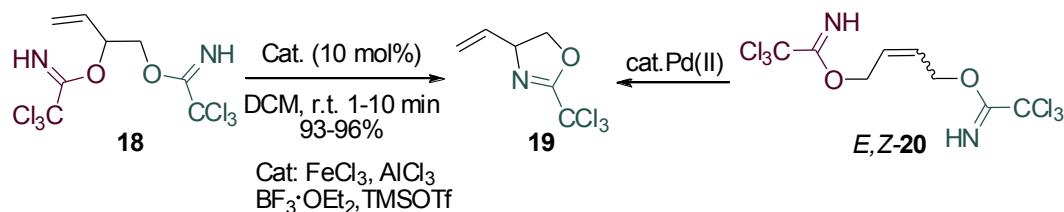


Fig.15. Synthesis of 2-trichloromethyl-4-vinyloxazoline

To expand the utility of vinyloxazoline **19**, its ring cleavage reactions were investigated. As reported previously, hydrolysis of vinyloxazoline **19** under strongly acidic conditions led to vinylglycinol **21**. Partial hydrolysis of vinyloxazoline **19** (TsOH in pyridine) gave *N*-trichloroacetyl glycinol **22**. Nucleophilic ring cleavage of vinyloxazoline **19** provided allyl amine derivatives **23-25** (Fig.16.).

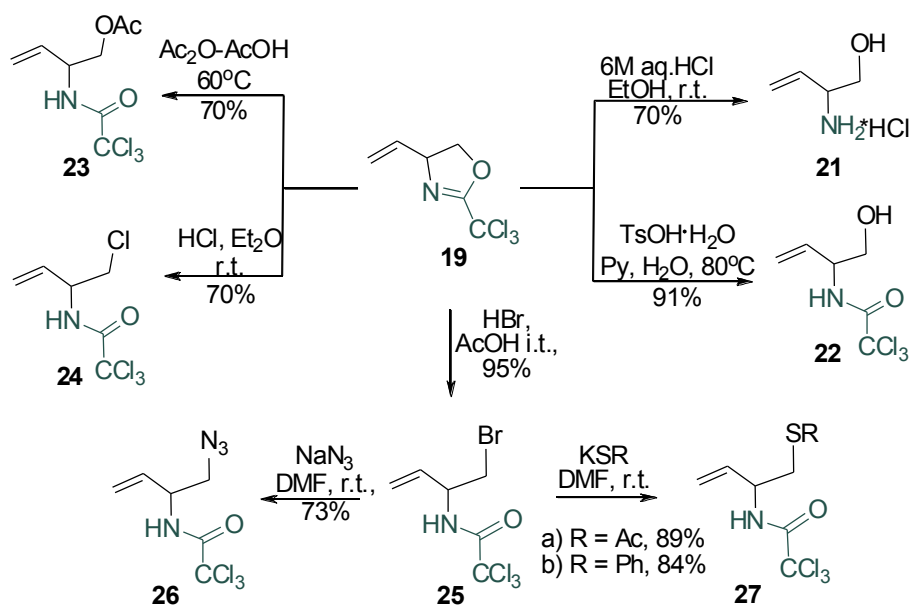


Fig.16. Ring cleavage reactions of 2-trichloromethyl-4-vinyloxazoline

We demonstrated that bromomethylallyl amine **25** could be used as an alkylating agent in reactions with strong nucleophiles, such as azide ion, thioacetate, and phenylthiolate, to give azide **26** and thiol derivatives **27a,b**.

2. *N*-Tosylcarbamate group as a *O*-nucleophile

Allylic substitutions to form C–heteroatom bonds were achieved with a range of nucleophiles by using late transition metal catalysts. To extend the scope of Lewis acid catalyzed nucleophilic trichloroacetimidate substitution, we selected *N*-tosylcarbamate group as a nucleophile. In principle, cyclization of *N*-tosylcarbamate *E,Z*-**28** could result in the formation of three potential reaction products: *N*-tosyliminocarbonates **29**, if *N*-tosylcarbamate group react as a *O*-nucleophile; oxazolidinones **30**, if *N*-tosylcarbamate group react as a *N*-nucleophile; and also oxazolines **31**, by elimination of the *N*-tosylcarbamate group (Fig.17.)

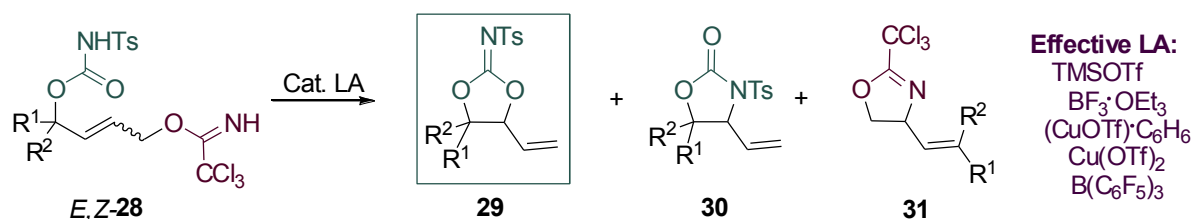


Fig.17. Potential products in the cyclization of *N*-tosylcarbamates *E,Z*-**28**

In the cyclization of *N*-tosylcarbamate *E,Z*-**28**, we observed chemoselective formation of tosyliminocarbonate **29**. Chemoselectivity of cyclization reaction could be explained by the complexation of Lewis acid to the most basic imidate functionality. That leads to an allyl carbenium ion formation which prefers to react with the harder *O*-nucleophile. Nevertheless, without detailed mechanistic studies, one should not exclude a S_N2' type reaction for the formation of tosyliminocarbonates **29** (Fig.18.).

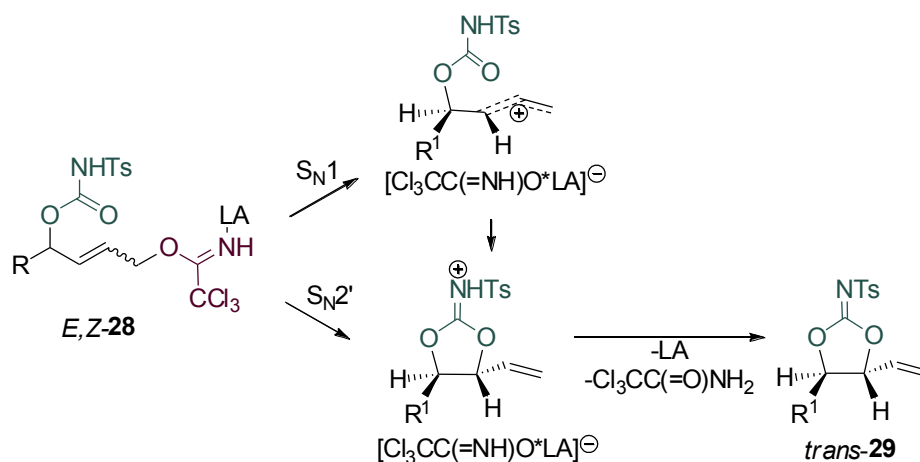


Fig.18. Hypothetical mechanisms for the formation of *N*-tosyliminocarbonates **29**

High diastereoselectivity (up to 80:1) was achieved in Lewis acid catalysed cyclization of mono-substituted *N*-tosylcarbamates *E,Z*-**28**, resulting in iminocarbonate *trans*-**29** as a major reaction diastereomer from both – *E*- and *Z*-tosylcarbamates *E,Z*-**28**. Although substrates with *E*-configured double bond *E*-**28** reacted in shorter reaction time,

with higher diastereoselectivity in some cases. The best results – reaction yield and selectivity for the synthesis of tosyliminocarbonates *trans*-**29** – were achieved using TMSOTf or $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ as the catalyst (Fig.19.). The varying *trans/cis*- product ratio could be explained by $\text{S}_{\text{N}}2'$ type mechanism. It is actually possible that both $\text{S}_{\text{N}}1$ and $\text{S}_{\text{N}}2'$ mechanisms are operational. The switch between these mechanistic pathways could elucidate the different *trans/cis* ratios for compounds **29** depending on the reaction catalyst and the configuration of a substrate **28**.

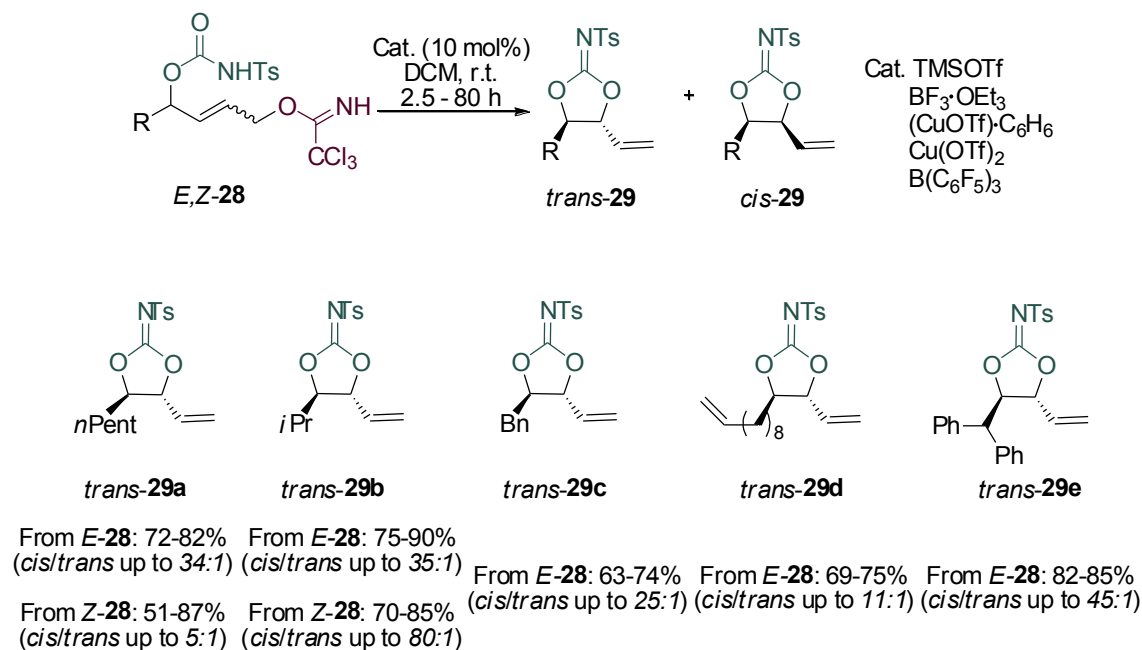


Fig.19. Diastereoselective cyclization of *N*-tosylcarbamates *E,Z*-**28**

It was demonstrated, that *N*-tosylcarbamates *E*-**28** derived from tertiary alcohols were also suitable for Lewis acid catalysed cyclization of *N*-tosylcarbamates *E*-**28**. In this case tosyliminocarbonates **29** were obtained in good yields (73-93%) (Fig.20.).

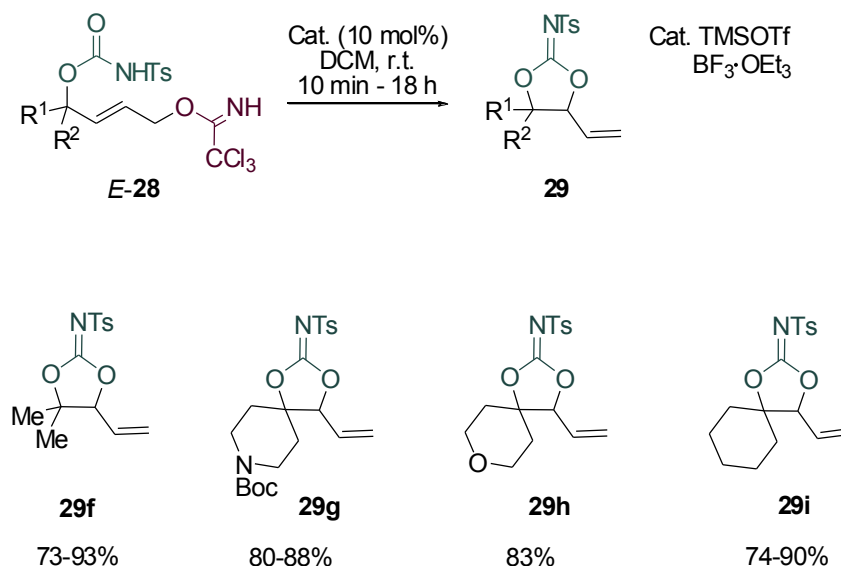


Fig.20. Intramolecular cyclization of *N*-tosylcarbamates *E,Z*-**28**

To demonstrate the utility of *N*-tosyliminocarbonates, the cyclization products **29** were hydrolyzed under basic reaction conditions to the corresponding diols **32**. Thus, the cyclization of *N*-tosylcarbamates **28** followed by hydrolysis of *trans*-iminocarbonates *trans*-**29**, represents a new method for the synthesis of *syn*-1,2-diols (Fig.21).

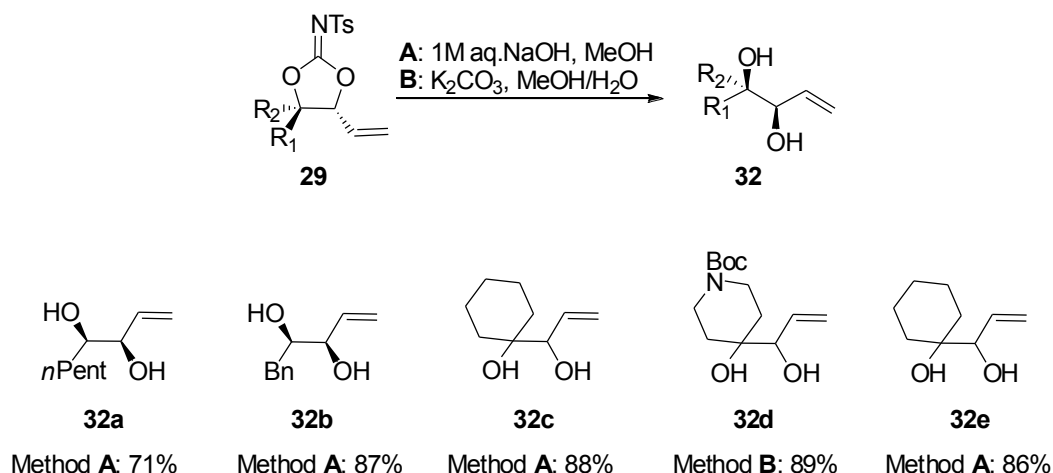


Fig.21. Hydrolysis of *N*-tosyliminocarbonates **29** to diols **32**

By using TMSOTf as an acid source, acidic hydrolysis conditions were applied to transform tosyliminocarbonates **29** to cyclic carbonates **33**. It is shown, that *N*-tosylcarbamates **29** could be transformed into carbonates **33** in a one-pot procedure. First, the cyclization of tosylcarbamate *E*-**28** was performed with TMSOTf as a catalyst, and then water was added to achieve the hydrolysis without isolation of the iminocarbonate **29** intermediate (Fig.22.).

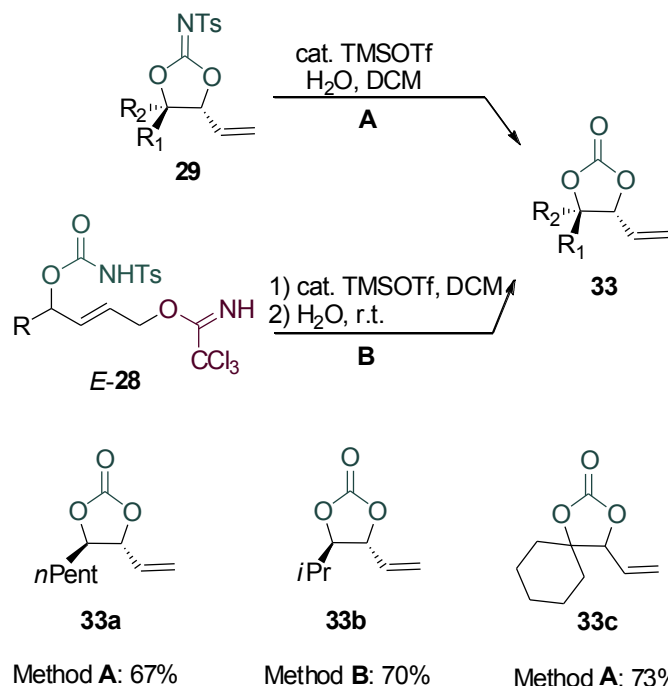


Fig.22. Hydrolysis of *N*-tosyliminocarbonates **29** to carbonates **33**

N-Tosyliminocarbonates **29** are valuable substrates for halide ion promoted rearrangement to oxazolidinones **30**. To demonstrate this, iminocarbonates *trans*-**29** were regioselectively rearranged into vinyl *N*-tosyloxazolidinones *trans*-**30** (Fig.23.).

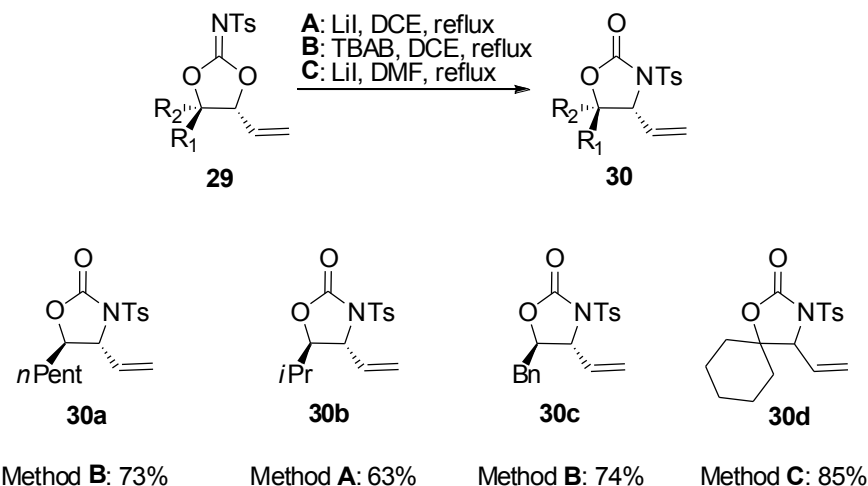


Fig.23. Rearrangement of *N*-tosyliminocarbonates **29** to oxazolidinones **30**

Oxazolidinones can easily be transformed into amino alcohols. Thus, the cyclization of tosylcarbamates **29** followed by halide ion promoted rearrangement to oxazolidinones **30** provides straightforward access to valuable vinyl amino alcohol derivatives.

CONCLUSIONS

1. Cyclization of allylic *bis*-imidates which is based on allylic substitution of Lewis acid-complexed imidate with other imidate group as a *N*-nucleophile is a convenient method for the synthesis of unsaturated amino alcohols and amino acids.

2. Cyclization of allylic *bis*-imidates most likely proceeds according to S_N1 mechanism. Proof of this is a highly regioselective cyclization by substitution of the imidate function abstraction of which results in the most stable carbenium. In addition, practically no chirality transfer in the cyclization of enantioenriched *bis*-imidate was observed.

3. Cyclization of allylic *bis*-imidates is an efficient method for the regioselective synthesis of racemic *C*-quaternary vinylglycinols.

4. Cyclization of disubstituted *bis*-imidates can be applied for the stereoselective synthesis of *syn*- and *anti*-amino alcohols. Configuration of the substrate double bond determines the major diastereomer formed in the cyclization reaction. Stereoselectivity can be increased by appropriate selection of Lewis acid catalyst and reaction solvent. Reaction is highly regioselective in the case of carbenium ion stabilizing substituents ($R = \text{Ph}, p\text{-MeOC}_6\text{H}_4$).

5. Cyclization of *bis*-imidate derived from but-3-ene-1,2-diol is a convenient method to prepare 2-trichloromethyl-4-vinyloxazoline. Ring cleavage of vinyloxazoline can be achieved with various nucleophiles, thus demonstrating the synthetic application of vinyloxazoline.

6. Lewis or Brønsted acid catalysed intramolecular allylic substitution of imidate with *N*-tosylcarbamate as *O*-nucleophile leads to cyclic *N*-tosyliminocarbonates.

7. In the cyclization of *N*-tosylcarbamates derived from secondary alcohols, independently on the configuration of a substrate double bond, *trans-N*-tosyliminocarbonates form as major isomers, which can be explained by either S_N1 or S_N2' reaction mechanism.

8. *N*-Tosyliminocarbonates can be successfully transformed to unsaturated diols, carbonates and oxazolidinones.