

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY
Faculty of Materials Science and Applied Chemistry

Zigmārs Leitis

Doktora studiju programmas “Ķīmija” doktorants
Doctoral Student of the Study Programme “Chemistry”

JAUNAS METODES HIRĀLU 4-ARIL-3,4-DIHIDROKUMARĪNU SINTĒZĒ

Promocijas darba kopsavilkums

NEW METHODS FOR SYNTHESIS OF CHIRAL 4-ARIL-6-METHYL-3,4-DIHYDROCOUMARINES

Summary of the Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs
asoc. profesors *Dr. chem.*
VIESTURS LŪSIS

Scientific supervisor
Associate Professor *Dr. chem.*
VIESTURS LŪSIS

Leitis, Z. Jaunas metodes hirālu 4-aril-3,4-dihidroksumarīnu sintēzē. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2019. 42 lpp.

Leitis, Z. New methods for synthesis of chiral 4-aryl-6-methyl-3,4-dihydrocoumrines. Summary of the Doctoral Thesis. Riga: RTU Press, 2019. 42 p.

Iespiests saskaņā ar promocijas padomes “RTU P-01” 2018. gada 5. decembra lēmumu, protokols Nr. 4.

Published in accordance with the decision of the Promotion Council “P-01” of 5 December 2018, Minutes No. 4.

Vāka attēls no *Shutterstock.com*
Cover picture from *Shutterstock.com*

ISBN 8-9934-22-218-4 (print)
978-9934-22-219-1 (pdf)

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ĶĪMIJAS ZINĀTŅU DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2019. gada 7. februārī Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Paula Valdena ielā 3, 272 auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Profesors *Dr. chem.* Māris Turks,
Rīgas Tehniskā universitāte, Latvija

Asoc. profesore *Dr. chem.* Māra Plotniece,
Rīgas Tehniskā universitāte, Latvija

Dr. chem. Vilnis Liepiņš,
SIA “BAPEKS”, Latvija

APSTIPRINĀJUMS

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

Zigmārs Leitis (paraksts)

Datums:

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, tajā ir ievads, anotācija, literatūras apskats, rezultātu izvērtējums, secinājumus, eksperimentālā daļa, literatūras saraksts, 91 attēls un trīs tabulas, kopā 135 lappuses. Literatūras sarakstā ir 111 literatūras avotu.

DOCTORAL THESIS PROPOSED TO RIGA TECHNICAL UNIVERSITY FOR THE PROMOTION TO THE SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF CHEMICAL SCIENCES

To be granted the scientific degree of Doctor of Chemical Sciences, the present Doctoral Thesis has been submitted for the defence at the open meeting of RTU Promotion Council on 7 February 2019 at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry of Riga Technical University, 3 Paula Valdena Street, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Professor Dr. chem. Māris Turks
Riga Technical University

Assoc. Professor Dr. chem. Māra Plotniece
Riga Technical University

Dr. chem. Vilnis Liepiņš
BAPEKS Ltd., Latvia

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

I hereby declare that the Doctoral Thesis submitted for the review to Riga Technical University for the promotion to the scientific degree of Doctor of Chemical Sciences is my own. I confirm that this Doctoral Thesis has not been submitted to any other university for the promotion to a scientific degree.

Zigmars Leitis

Date:

The Doctoral Thesis has been written in Latvian/English. It consists of an Introduction; 91 figures; 3 tables; the total number of pages is 135. The Bibliography contains 111 titles.

SATURS/CONTENT

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS	6
Promocijas darba uzdevumi	8
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI	9
1. 4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksukumarīna (1) sintēze	9
Vara(I) katalizēta arilmagnija bromīdu 1,4-pievienošanās kanēļskābju amīdiem 4b,h,j un 6a-e,g-i,k,l	10
2. 6-Acetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksukumarīna (2) sintēze	14
Vara(I) katalizēta fenilmagnija bromīda 1,4-pievienošana 2,5-dimetoksi-kanēļskābes amīdiem 11a-c	14
Palādijs(II) katalizēta fenilborskābes 1,4-pievienošanās 2,5-dimetoksikanēļskābēm 11b,d,f,g	15
Rodija katalizēta fenilborskābes 1,4-pievienošana 2,5-dimetoksikanēļskābes atvasinājumam 11b,f	17
3. 5,7-Diacetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksukumarīna (3) sintēze	18
Palādijs katalizēta kanēļskābju 6d,e hidroarilēšana ar 1,3,5-trimetoksi-benzolu ..	19
4. <i>Vittarin-F</i> (A) iegūšana	20
SECINĀJUMI	22
GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	23
Introduction	23
Aim and Tasks	25
MAIN RESULTS OF THE THESIS	26
Synthesis of 6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (1)	26
Copper(I) catalysed conjugate 1,4-addition of aryl magnesium bromide to cinnamoyl amides 4 and 6	27
6-Acetoxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (2)	32
Copper(I) catalysed conjugate 1,4-addition of aryl magnesium bromide to 3-(2,5-dimethoxycinnamoyl)oxazolidinones 11a-c	32
Palladium(II) catalysed conjugate 1,4-addition of phenyl boronic acid to 3-(2,5-dimethoxy cinnamoyl)oxazolidinones 11b,d,f,g	33
Rhodium(I) catalysed conjugate 1,4-addition of phenyl boronic acid to 3-(2,5-dimethoxy cinnamoyl)oxazolidinones 11b,f	34
Synthesis of 5,7-diacetoxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (3)	36
Palladium catalysed hydroarylation of 3-cinnamoyloxazolidin-2-ones 6d,e	37
Attempts aimed to <i>Vittarin-F</i> preparation	38
CONCLUSIONS	41
PUBLIKĀCIJAS/PUBLICATIONS	42

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

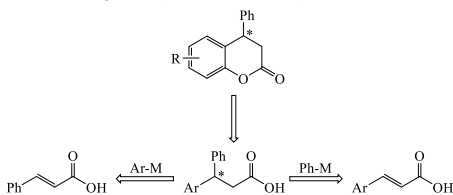
4-Aril-3,4-dihidroksikumarīni (DHK) veido atsevišķu, augos bieži sastopamu neoflavonoīdu grupu. Šīs grupas savienojumi izdalīti no papardēm *Pityrogramma tartarea* un *Vittaria anguste-elongata* Hayata, alvejas *Aloe vera* sap, griķu dzimtas auga *Polygonum perfoliatum*, rožkoku (palisandru) dzimtai piederošā *Dalbergia cochinchinensis* Pierre un asinszālēm *Vismia guianensis*, kā arī tropiskajiem augiem *Gnetum montanum* Markgr. f. *megalocarpum* Markgr. un *Gnetum cleistostachyum* C.Y. Cheng, un vairākiem garšaugiem no *Thai herbs* grupas.

Starp no augiem izolētajiem DHK ir atrasti aldozes reduktāzes un proteīnkināžu inhibitori, antioksidanti, kā arī savienojumi ar antiherpētisku iedarbību. Minētās bioloģiskās aktivitātes uzrāda arī vairāki, sintēzes ceļā iegūti *rac*-4-aril-3,4-dihidroksikumarīni.

Parasti 4-aril-3,4-dihidroksikumarīni no augu valsts produktiem tiek izolēti optiski aktīvās formās, pie tam dabā sastopami abu konfigurāciju 4-aril-DHK.

Hirālie 4-aril-DHK ir arī nozīmīgi, tai skaitā rūpnieciski izmantojami, sintoni 1,3-diarilpropilamīna rindas muskarīna receptora antagonistu (AFV Tolterodīns, Fesoterodīns) iegūšanai. Tāpat tie ir svarīgi starpprodukti 1,3-diaril-2,3-dihidro-1*H*-indēn-2-karbonskābes atvasinājumu, kas ir endotelīna antagonistu, sintēzei.

Šī darba galvenais pētījumu virziens ir hirālu palīggrupu (galvenokārt izmantotas t. s. Evansa palīggrupas) saturošu 3-arilpropēnskābju atvasinājumu 1,4-pievienošanas reakcijas, tā iegūstot noteiktas konfigurācijas 3,3-diarilpropionskābju atvasinājumus, kurus iespējams pārvērst dihidroksikumarīna rindas savienojumos (01. att.). Izmantojot šo pieeju, strukturāli vienādas, bet pretējas konfigurācijas 3,3-diarilpropionskābes un tālāk 4-arildihidroksikumarīna atvasinājumus iespējams iegūt divos atšķirīgos veidos, t. i., izmainot palīggrupas konfigurāciju vai arī, savstarpēji variējot aizvietotājus propēnskābes substrāta un reaģenta (arilnukleočila) molekulās.

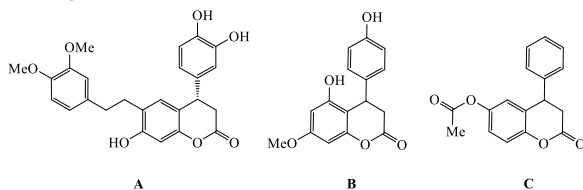


01. att. 4-Fenil-3,4-DHK retrosintētiskā analīze.

Vadoties no iegūstamā dihidroksikumarīna struktūras, šī shēma ļauj ērti izvēlēties katram gadījumam pieejamākās vai vieglāk sintezējamās izejvielas, reagentus un nepieciešamo palīggrupu.

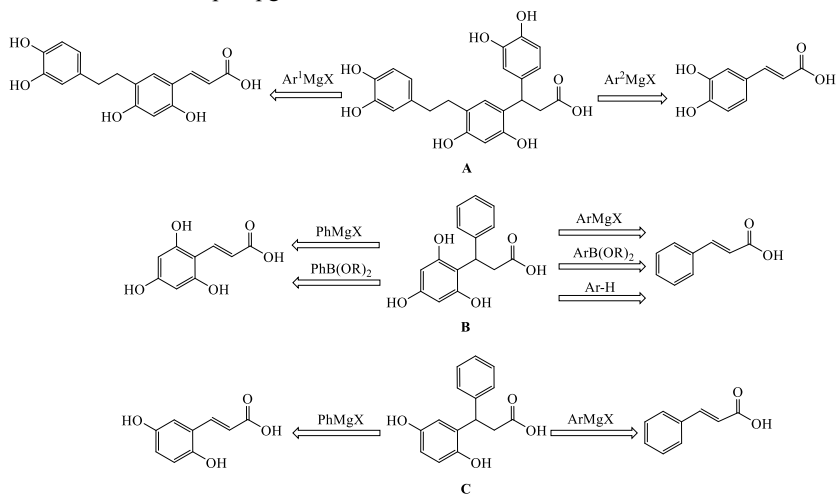
Kā pētījuma mērķa savienojumi tika izvēlēti trīs literatūrā aprakstīti dihidroksikumarīni, no kuriem divi – Vittarin F (**A**) un no *Polygonum perfoliatum* izdalītais 3,4-dihidro-4-(4-hidroksifenil)-5-hidroksi-7-metoksikumarīns (**B**) – sintēzes ceļā nav iegūti, bet trešais – 6-acetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksikumarīns (**C**) – līdz šim

sintezēts tikai racemāta formā (02. att.). Šo savienojumu sintēze ir gan izaicinājums struktūras īpatnību dēļ, gan var dot vērtīgu informāciju, līdzīgu 4-aril-3,4-dihidroksumarīnu iegūšanai.



02. att. Mērķsavienojumu struktūras.

Izveidojot kanēļskābju atvasinājumus ietverošas šo savienojumu retrosintēzes shēmas (03. att.), redzams, ka kumarīna **A** gadījumā nepieciešamas sarežģīti iegūstamas izejvielas, bet kumarīna **B** sintēzei jāizmanto *orto*-diaizvietots kanēļskābes substrāts vai jālieto *orto*-diaizvietots aril-nukleofils, kas pievienošanas C=C dubultsaitei varētu stipri apgrūtināt.

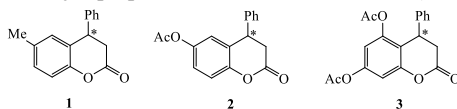


03. att. Mērķsavienojumu retrosintētiskās analīzes.

Pirmajā gadījumā sākumā būtu jāizveido kanēļskābes vai arilhalogenīda iegūšanas shēmas, savukārt otrajā paredzami sarežģījumi stērisku faktoru dēļ, tāpēc izdevīgākie sintēzes varianti un optimālie konjugētās 1,4-pievienošanās apstākļi tika noskaidroti, modeļeksperimentos iegūstot vienkāršākas struktūras DHK.

Vienkāršākais pētījumos izmantotais modelis ir 6-metil-3,4-dihidroksumarīns **1** (04. att.). DHK **1** izvēli noteica gan tas, ka tā struktūra daļēji modelē Vitarīna-F (**A**) molekulas hromanona fragmentu, gan tas, ka šī dihidroksumarīna (*R*)-izomērs ir

nozīmīgs starpprodukts (*R*)-*N,N*-diizopropil-3-(2-hidroksi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamīna (farmācijas preparāta Tolterodīns aktīvā viela) sintēzē.



04. att. Modeļvielu struktūras.

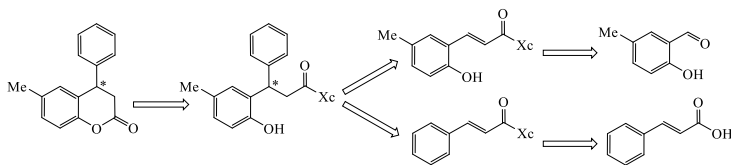
Tālāk pētījumi tika paplašināti, iegūstot 6-acetiloksi-4-fenil-3,4-dihidroksumarīna **2** (mērķsavienojums **C**) un 5,7-diacetiloksi-4-fenil-3,4-dihidroksumarīna **3** hirālās formas. Pēdējais no šiem savienojumiem modelē situāciju, kurā nepieciešams izmantot fenilgredzenā *ortho*-diaizvietotus sintonus, kā tas ir mērķsavienojuma **B** gadījumā.

Promocijas darba uzdevumi

- Iegūt modeļeksperimentiem un mērķsavienojumu **A**, **B** un **C** sintēzei nepieciešamās izejvielas: hirālas palīggrupas saturošus, kanēļskābju atvasinājumus un arilmagnija reaģentus, kā arī palīggrupu veidošanai nepieciešamos, komerciāli nepieejamos oksazolidin-2-onus.
- Izpētīt arilmagnija konjugētās 1,4-pievienšanās reakciju Evansa palīggrupas saturošiem kanēļskābju atvasinājumiem un izvērtēt lietoto palīggrupu un katalizatoru efektivitāti.
- Noskaidrot sintēzes shēmu “pārslēgšanas” principa (aizvietotāju maiņa kanēļskābes substrāta/reāģenta molekulās) efektivitāti.
- Pārbaudīt 4-aril-3,4-dihidroksumarīnu iegūšanas iespējas palādijs katalizētās arilborskābju reakcijās ar kanēļskābju atvasinājumiem.
- Pētījumu rezultātus izmantot hirālo mērķsavienojumu sintēzei.

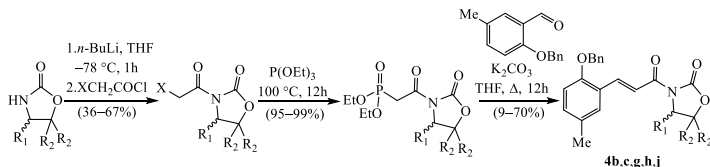
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

1. 4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksumarīna (1) sintēze



1. att. 6-Metil-4-fenil-3,4-dihidroksumarīna retrosintētiskā analīze.

Retrosintētiskā analīze rāda (1. att.), ka DHK **1** sintēzei nepieciešams diarilpropānskābes atvasinājumus iespējams veidot gan no hirālu palīggrupu saturošiem kanēļskābes, gan 2-hidroksi-5-metilkanēļskābes derivātiem. Asimetriskās indukcijas nodrošināšanai darbā galvenokārt lietotas *Evansa* tipa palīggrupas, t. i., iegūti atbilstošie hirālie 4-aizvietotie *N*-cinnamoil-oksazolidīn-2-oni **4** un **6** (2. att.). Fenilgredzenā neaizvietotie kanēļskābes atvasinājumi **6** iegūti skābes hlorīda reakcijā ar oksazolidīn-2-oniem X_c-H (**a-e, g-i, k, l**), bet *N*-cinnamoiloksazolidīn-2-oni **4** – 4-aizvietoto 3-[(2-dietoksifosforil)acetil]-5,5-dimetil-oksazolidīn-2-onu *Hornera-Vadsvorta-Emonsa* kondensācijā ar 2-benziloksi-5-metilbenzalhēdu pēc šādas shēmas:

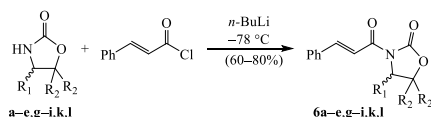


b, c, g, h, j

b $R_1 = (R)$ -4-benzil, $R_2 = H$, $X = Cl$; **c** $R_1 = (R)$ -4-fenil, $R_2 = H$, $X = Cl$

g $R_1 = (S)$ -4-fenil, $R_2 = Me$, $X = Br$; **h** $R_1 = (R)$ -4-*izo*-butil, $R_2 = Me$, $X = Br$

j $R_1 = (S)$ -4-benzil, $R_2 = Me$, $X = Cl$



a-e, g-i, k, l

6a-e, g-i, k, l

a $R_1 = (R)$ -4-*izo*-propil, $R_2 = H$; **b** $R_1 = (R)$ -4-benzil, $R_2 = H$; **c** $R_1 = (R)$ -4-fenil, $R_2 = H$; **d** $R_1 = (S)$ -4-*sek*-butil, $R_2 = Me$

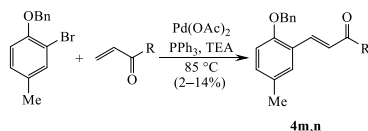
e $R_1 = (R)$ -4-fenil, $R_2 = Me$; **g** $R_1 = (S)$ -4-fenil, $R_2 = Me$; **h** $R_1 = (R)$ -4-*izo*-butil, $R_2 = Me$; **i** $R_1 = (S)$ -4-*izo*-butil, $R_2 = Me$

k $R_1 = (S)$ -4-*izo*-propil, $R_2 = H$; **l** $R_1 = (S)$ -4-fenil, $R_2 = H$

2. att. Kanēļskābju atvasinājumu **4** un **6** sintēze.

N-aizvietoto oksazolidinonu **4** sintēzei nepieciešamais 2-benziloksi-5-metilbenzalhēds iegūts no *para*-krezola, tobromējot ar NBS, benzilējot iegūto 2-brom-4-metilfenolu, pēc tam pagatavojot Grinjāra reaģentu un ievadot aldehydgrupu tā reakcijā ar DMF.

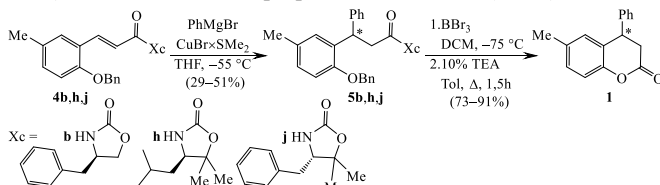
Darbā pārbaudītas arī iespējas iegūt 2-benziloksi-4-metilkanēļskābes atvasinājumus **4** no atbilstošā arilbromīda un metilakrilāta *Heka* reakcijā (3. att.).



3. att. 2-Benziloksi-4-metilkanēļskābju **4** iegūšanas mēģinājumi Heka reakcijā.

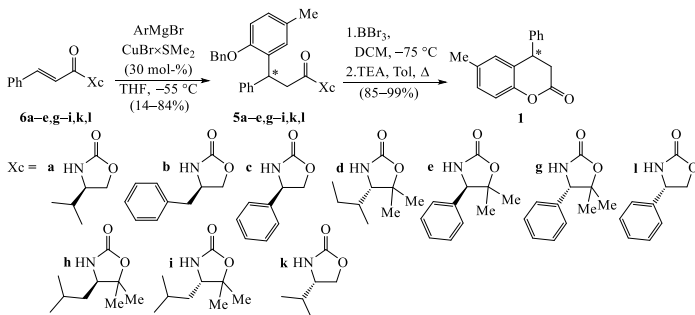
Vara(I) katalizēta arilmagnija bromīdu 1,4-pievienšanās kanēļskābju amīdiem **4b,h,j** un **6a-e,g-i,k,l**

Iedarbojoties uz 2-benziloksi-5-metilkanēļskābes amīdiem **4b,h,j** ar fenilmagnija bromīdu (1,1 ekv) THF-50 °C temperatūrā katalītiska CuBr·SMe₂ kompleksa daudzuma (0,3 ekv) klātbūtnē, veidojas atbilstošie 1,4-pievienšanās produkti, t. i., 3-[2-(benziloksi)-5-metilfenil]-3-fenilpropionskābes amīdi **5** (4. att.).



4. att. Fenilmagnija pievienšanās kanēļskābju atvasinājumiem **5**; Diarilpropanoāta **5** ciklizācija līdz DHK **1**.

3,3-Diarilpropāskābes amīdi **5** tika iegūti ar viduvējiem iznākumiem: **5b** 46 %, **h** 51 %, **5j** 29 %. Noskaidrot iegūto produktu izomēro sastāvu tiešā mērījumā (hirālā AEŠH analīze, izmantojot kolonnu OD-H) izdevās tikai amīda **5j** gadījumā, tā *de* 86 %. Amīdu **5b,h** veidošanās stereoselektivitātes novērtēšanai tika izmantota to pārvēršana 4-fenil-6-metildihirokumarīnā **1**; DHK **1** *ee* 60 %, iegūstot to no amīda **5b**, un 49 %, izmantojot amīdu **5h** (par DHK iegūšanu no diarilpropānamīdiem 5skat. tālāk tekstā,9.lpp.). Tādos pat konjugētās 1,4-pievienšanās apstākļos (CuBr·SMe₂, THF, -50 °C) 3,3-diarilpropionskābes atvasinājumi **5**tika iegūti ar kanēļskābes amīdu **6a-e,g-i,k,l** reakcijā ar 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīdu (5. att.).



5. att. Kanēļskābju atvasinājumu **6** reakcijas 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīdu; diarilpropanoāta **5** ciklizācija līdz DHK **1**.

Starpproduktu **6** pārvēršanai 3,3-diarilpropionskābes atvasinājumos **5** vienmēr tika izmantots tieši pirms reakcijas pagatavots 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīds, tā koncentrāciju nosakot, titrējot ar sek-BuOH fenantrolīna klātbūtnē.

Pēc šīs metodes iegūtie 3,3-diarilpropānskābju amīdi **5a-e,g-i,k,l**, līdzīgi kā radniecīgie atvasinājumi **5b,h,j**, tika pārvērsti dihidrokumarīnā **1** (rezultāti apkopoti 1.tabulā). Šajā nolūkā vispirms veic *O*-benzil-aizsarggrupas noņemšanu, iedarbojoties uz savienojumiem **5** ar BBr₃ (DCM, -70 °C), pēc tam neattīrītus 2-hidroksifenil-starrpproduktus apstrādā ar 10 % TFA šķīdumu toluolā, tā panākot hromanona cikla saslēgšanos. Debenzilēšanas/ciklizēšanas procesā netiek skarts molekulas hirālais centrs. Tāpēc konjugētās 1,4-pievienšanās stadijas stereoselektivitāti var novērtēt pēc dihidrokumarīna **1** enantiomērā sastāva. Šī apgalvojuma patiesumu pierāda vienādās 3,3-diarilpropanoilksazolidinonu **5c,j,l** de un no tiem iegūto DHK **1** paraugu *ee* vērtības.

1. tabula

3-[2-(Benziloksi)-5-metilfenil]-3-fenilpropionskābes amīdu **5** un 4-fenil-6-metil-dihidrokumarīnu **1** sintēzes rezultāti

Eksp.	Izejv. 6	Produkts 5a-e,g-i,k,l		Dihidrokumarīns 1		
		iznāk., %	<i>de</i> , %	iznāk., %	summārais iznāk., %*	<i>ee</i> , %
1	6a	23	—	93	14,9	16 (<i>R</i>)-
2	6c	61	99 (<i>R</i>)-	90	34,0	99(<i>R</i>)-
3	6d	49	—	85	32,4	76 (<i>S</i>)-
4	6e	17	—	99	11,1	99(<i>R</i>)-
5	6g	50	—	95	35,6	99(<i>S</i>)-
6	6h	83	—	93	46,3	65(<i>R</i>)-
7	6i	84	—	96	58,0	63(<i>S</i>)-
8	6k	14	—	94	9,7	15(<i>S</i>)-
9	6l	62	99 (<i>S</i>)-	92	39,3	99(<i>S</i>)-

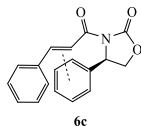
* Summārais reakcijas iznākums rēķināts no kanēļskābes.

Visaugstākā 1,4-pievienšanās diastereoselektivitāte (*de* > 99 %) sasniegta, kā palīggrupu kanēļskābes molekulā ievēdot (4-feniloksazolidin-2-on-3-il)-fragmentu (grupas **Xc,c,e,g,l**). Pie tam vienāds rezultāts sasniegts gan ar 5-neaizvietotiem, gan 5,5-dimetil-4-feniloksazolidinona atvasinājumiem.

Kā hirālo palīggrupu izmantojot 4-alkiloksazolidinonus, pievienošanās selektivitāte ir zema vai viduvēja: *de* ~15 % 4-izopropil- (**Xc,a,k**), 63–65 % *izo*-butil- (**Xc,h,i**) un 76 % *sek*-butiloksazolidona (**Xc,d**) gadījumā, un tā nav tieši atkarīga no 4-alkilgrupas tilpuma.

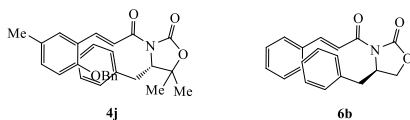
Šie rezultāti rāda, ka izšķiroša nozīme selektivitātes nodrošināšanai ir tiešai π - π mijiedarbībai starp kanēļskābes C=C saiti un fenilgredzenu oksazolidīna 4-pozīcijā. Oksazolidinona 4-fenilgrupa un kanēļskābes C=C saite novietojas

paralēlās plaknēs, tā ekranējot vienu dubultsaites plaknes pusi un, realizējoties π - π mijiedarbībai, padarot neiespējamu rotāciju ap vienkāršo $\text{C}=\text{CO}$ saitī (6. att.).



6. att. Kanēlškābju atvasinājuma **6c** telpiskā struktūra.

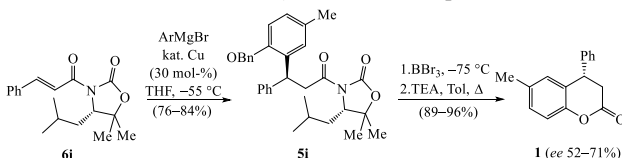
Viduvēja līdz augsta 1,4-pievienšanās diastereoselektivitāte tika sasniegta, izmantojot 4-benzil- (**Xc**b**, *de* 60 %) un 4-benzil-5,5-dimetiloksazolidin-2-onu (**Xc**j**, *de* 86 %). Selektivitātes kāpumu, reaģējot amīdam **4j** un salīdzinot ar tā analogu **6b**, ļoti iespējams, nosaka divi faktori: 5-metilgrupu klātbūtne oksazolidinona fragmentā un kanēlškābes fenil- gredzenā esošā benzil- grupa, kas kavē brīvu 4-benzilgrupas rotāciju un fiksē to tā, ka ne vien tiek telpiski ekranēta kanēlškābes dubultsaite, bet rodas arī iespēja tiešai π - π mijiedarbībai ar fenilgredzenu vai $\text{C}=\text{C}$ dubultsaiti. Uz π -mijiedarbības nozīmi (4-benziloksazolidinonil)grupas gadījumā norāda par 10–20 % augstāka *de* vērtība, salīdzinot ar 4-*izo*-butil- un 4-*sek*-butil-analogiem **6h,i** un **6d**, kur, klātesot 5,5-dimetilgrupām, tāpat tiek kavēta oksazolidīna 4-aizvietotāja rotācija un tā pastiprināts kanēlškābes $\text{C}=\text{C}$ saites ekranējums (7. att.).****



7. att. Kanēlškābju atvasinājumu **4j** un **6b** telpiskās struktūras.

Oksazolidinona 5,5-dimetilgrupu neesamība kanēlamīdos **6a,k** varētu būt galvenais zemās selektivitātes cēlonis, salīdzinot šos gadījumus ar pārējām izmantotajām 4-alkil- (vai aralkil) oksazolidinonilpalīggrupām.

Izmantojot (*S*)-3-cinamoil-4-*sek*-butil-5,5-dimetiloksazolidin-2-onu **6i**, iepriekš lietotajos reakcijas apstākļos tika pārbaudīta dažādu vara katalizatoru (CuBr , $[\text{Li}_2\text{CuCl}_4]$, $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, $[\text{2LiCl}\cdot\text{CuCN}]$) ietekme uz 1,4-pievienšanās norisi (8. att.).



$\text{Cu} = \text{CuBr}$, $[\text{Li}_2\text{CuCl}_4]$, $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, $[\text{2LiCl}\cdot\text{CuCN}]$

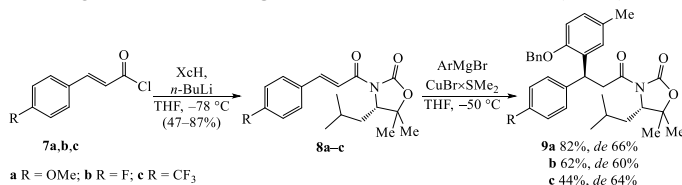
8. att. Arilmagnija pievienošanās kanēlškābju amīdam **6i**, pie dažādiem vara katalizatoriem.

Izrādījās, ka reakcijas ķīmiskais iznākums šajā katalizatoru rindā ir praktiski nemainīgs, savukārt reakcijas diastereoselektivitāte pieaug rindā $[\text{2LiCl}\cdot\text{CuCN}] < \text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2 \approx \text{Li}_2\text{CuCl}_4 < \text{CuBr}$ 52–71 % robežās (2. tabula).

Vara katalizatoru ietekme uz 1,4-pievienošanās stadiju

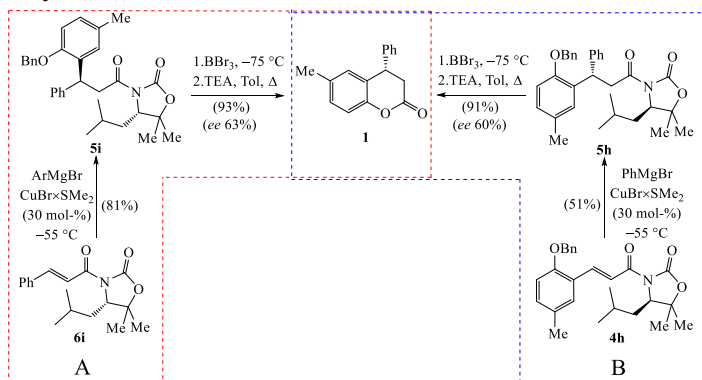
Eksp.	Vara(I) kat.	Produkta 5i iznākums, %	Produkta 1 ee, %
1	CuBr	84	71 (S)-
2	[Li ₂ CuCl ₄]	76	65 (S)-
3	CuBr·SMe ₂	81	63 (S)-
4	[2LiCl·CuCN]	82	52 (S)-

Kā vēl viens, iespējams, stereoselektivitāti ietekmējošs faktors tika pārbaudīta kanēlskābes fragmentā esošā fenilgredzena elektroniskā ietekme (9. att.).

9. att. Kanēlskābju atvasinājumu **8** sintēze un to reakcijas ar arilmagniju.

Pētījumam tika izvēlēti trīs kanēlskābes atvasinājumi **8a-c** ar dažādu fenilgredzena *p*-stāvoklī esošā aizvietotāja elektronondonoro/akceptoru dabu. Šim nolūkam bija nepieciešami Grinjāra reagentu klātbūtnē stabili aizvietotāji; kā tādas tika izvēlētas OCH₃, F un CF₃ grupas. Savukārt hirālās palīggrupas i izvēlinoteica tās viduvējā selektivitāte fenilgredzenā neaizvietotas kanēlskābes atvasinājuma gadījumā, kas ļautu viegli konstatēt diastereoselektivitātes robežu maiņas.

Elektronakceptorāki aizvietotāji molekulas **8** kanēlskābes fragmentā pazemina 1,4-pievienošanās reakcijas ķīmisko iznākumu, bet reakcijas stereoselektivitāti aizvietotāju daba neietekmē.

10. att. Kopsavilkums DHK **1** iegūšanā.

Retrosintētiskajā analīzē parādītais reakcijas ceļu “pārslēgšanas” princips, variējot reaģentu struktūru, tika pārbaudīts, lietojot kanēļskābju amīdus **6i** un **4h** (10. att.).

Iegūtā dihidrokumarīna **1** enantiomērais sastāvs palikapraktiski nemainīgs, neatkarīgi no tā vai sintēzes tika sākota no kanēļskābes amīda **6i** (A variants –ee 63 %), vai no tāfenilgredzenā aizvietotā analoga **4h** ar pretējās konfigurācijas hirālo palīggrupu molekulas amīdfunkcijā (B variants –ee 60 %).

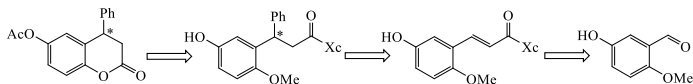
Abu sintēzes ceļu ķīmiskais iznākums divu stadiju (**6** → **5** → **1** un **4** → **5** → **1**) summā ievērojami labāks ir A (75 %) nevis B variantā (46 %). Tāpat variants A ir efektīvāks, izvērtējot sintēzes ceļus pēc to izejvielu (kanēļskābes atvasinājumu **4**, **6** un Grinjāra reaģentu) pieejamības un iegūšanas iespējām.

Salīdzinot kanēļskābju atvasinājumu **4** un **6** sintēzes ceļus, sarežģītāks ir ceļš B, kasietver trīsstadijas ar summāro produktu **4** iznākumu <18 %. Turpretī A variants realizējams vienā stadijā ar iznākumu 60–80 %.

Pretēja situācija ir, ja šos sintēzes ceļus apskata no Grinjāra reaģenta pozīcijas: variantā B tiek lietots komerciāli pieejamais un lētais fenilmagnija bromīds, savukārt A ceļam nepieciešams sintezēt 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīdu. Reaģentu iegūst no *para*-krezola trīsstadijās, sintēzei ietverot reģioselektīvu aromātiskā gredzena bromēšanu, benzilgrupas ieviešanu un paša arilmagnija pagatavošanu ar tai sekojošu tā koncentrācijas noteikšanu (titrimetriski). Taču Grinjāra reaģenta iegūšanai nepieciešamās reakcijas var veikt paralēli kanēļamīdu **6** sintēzei.

2. 6-Acetoksi-4-fenil-3,4-dihidrokumarīna (2) sintēze

Mērķsavienojums **2** tika iegūts analogi modeļvielai **1**, sintēzes shēmai kā starpproduktu ietverot hirālu 3,3-diārilpropēnskābes amīdu.



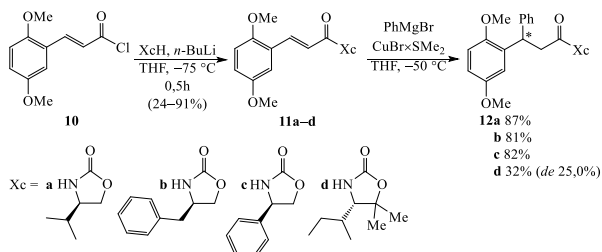
11. att. DHK **2** retrosintētiskā analīze.

Lai sintēzē lietotu magnijorganiskos reaģentus, retrosintēzes shēmā (11. att.) parādītie hidrohinona atvasinājumi tika aizstāti ar atbilstošajiem 1,4-dimetoksibenzola derivātiem, nepieciešamo demetilēšanu veicot sintēzes noslēdzošajā stadijā.

Vara(I) katalizēta fenilmagnija bromīda 1,4-pievienošana 2,5-dimetoksi-kanēļskābes amīdiem **11a–c**

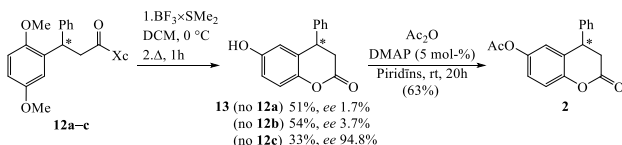
No pieejamā oksazolidinona tipa palīggrupu klāsta kā perspektīvākās izvēlējamies 4-fenil- un 4-benzil-oksazolidin-2-on-3-il-grupas **c**, **b**, bet, lai pārbaudītu ar modeli **1** iegūtos secinājumus, eksperimentus veicām arī ar palīggrupām **a** un **d**.

Savienojumi **11a–d** tika iegūti analogi kanēļskābju atvasinājumiem **6** ar labiem iznākumiem (79–89 %), izņemot **11c**, kur zemais iznākums (24 %) radās vielas attīrīšanas procesā (12. att.).



12. att. Kanēļskābju atvasinājumu **11** sintēze un tā reakcijas ar fenilmagnija bromīdu.

Fenilmagnija bromīda 1,4-pievienošanas reakcijas 2,5-dimetoksi-kanēļskābes amīdiem **11** veiktas katalītiska kompleksa $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ daudzuma klātbūtnē, līdzīgi kā, iegūstot 3,3-diaril-propionskābes atvasinājumus **5**. Pievienošanās produkti **12a–c** izdalīti ar labiem iznākumiem (81–87 %) un, līdzīgi kā starpproduktu **5** gadījumā, to diastereomērais sastāvs novērtēts nevis šajā stadijā, bet gan ciklizējot propānamīdus **12** par dihidrokumarīniem **13** un nosakot to enantiomēro sastāvu. Izņēmums ir homologs **12d**, kura diastereomēro sastāvu (*de* 25,0 %) izdevās noteikt ar hirālo AEŠH.



13. att. Diarilpropānskābju atvasinājumu **12** demetilēšana/ciklizācija līdz DHK **2** un tā acilēšana.

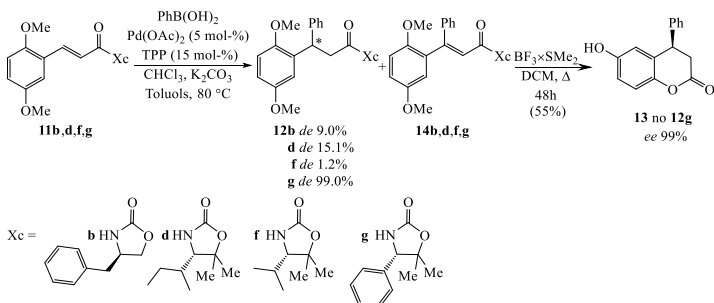
3-(2,5-Dimetoksifenil)-3-fenilpropionamīdu **12** demetilēšana un ciklizācija tika veikta, apstrādājot šos substrātus ar bora trifluorīda dimetilsulfīda kompleksu 30 °C temperatūrā (13. att.). Stundas laikā notika gan pilnīga metoksifenilgrupu demetilēšana, gan iekšmolekulāra ciklizācija, kā rezultātā saslēdzās laktona cikls un izveidojās 3,4-dihidrokumarīns **13**. Savienojuma **13** izomēru sastāvstika noteikts ar AEŠH, lietojot *Chiralcel* OD-H kolonnu.

Pēc 6-hidroksi-DHK **13** acilēšanas ar Ac_2O iegūst nepieciešamo savienojumu **2** ar 63 % iznākumu pēc kristalizācijas.

Palādija(II) katalizēta fenilborskābes 1,4-pievienošanas 2,5-dimetoksikanēļskābēm **11b,d,f,g**

Otrs variants 3,3-diarilpropionskābes atvasinājumu **12** iegūšanai, izmantojot 2,5-dimetoksikanēļskābes amīdus **11**, ir palādija katalizēta fenilborskābes 1,4-pievienošana.

Pētījumā izmantojām 2,5-dimetoksikanēļskābes atvasinājumus **11b,d,f,g** (14. att.).



14. att. Palādijs katalizētas kanēļskābju atvasinājumu **11** reakcijas ar fenilborskābi un diarilpropānskābes atvasinājuma **12g** ciklizācija līdz kumarīnam **13**.

Visas pievienošanās reakcijas veiktas katalītisku palādijs acetāta (5mol-%) un PPh₃ (15mol-%) daudzumu klātbūtnē, lietojot četrkārsu fenilborskābes pārākumu un sasniedzot pilnīgu izejvielas izžušanu pēc 50 stundu ilgas maisīšanas 80 °C temperatūrā. Analizējot reakcijas maisījumu ar GH/MS, labi varēja novērot gan abu 3,3-diarilpropānamīdu diastereomēru **12**, gan 3,3-diarilpropānskābes atvasinājumu **14** rašanos. Domājams, ka arilēšanas blakusprodukti **14** rodas β-hidrīda eliminēšanas rezultātā.

Konkurējošo reakciju (1,4-pievienošana/β-H eliminēšana) produktu **12/14** attiecību noteicām ar ¹H-KMR, bet 3,3-diarilpropionskābes atvasinājumu **12** diastereomēro sastāvu – ar AEŠH metodi (3. tabula).

Primārās 1,4-pievienošanas un tai sekojošās H-eliminēšanas produktu attiecību būtiski ietekmē kanēļamīda sastāvā esošā palīggrupa: 4-benzil- un 4-fenil-oksazolidinilgrupu gadījumā blakusproduktu **14** iznākums ir <10 %, kamēr 4-alkiloksazolidinona atvasinājumu gadījumā tas tuvojas 50 %. Turpretī augstu fenilborskābes pievienošanas diastereoselektivitāti nodrošina vienīgi(4-fenil-5,5-dimetiloksazolidin-2-on-3-il)-palīggrupa.

Produkti **12** un **14** tika atdalīti vienīgi savienojumu **12b/14b** maisījuma gadījumā, tā iegūstot tīru **12b** diastereomēru maisījumu.

3. tabula

Palādijs katalizētās fenilborskābes pievienošanās reakcijas iznākumi

Eksp.	Izejv.	Prod. 12 un 14 attiecība		Sav. 12 de, %
		12	14	
1	11b	1	0,1	9,0
2	11d	1	0,7	15,1
3	11f	1	0,7	1,2
4	11g	1	0,1	99,0

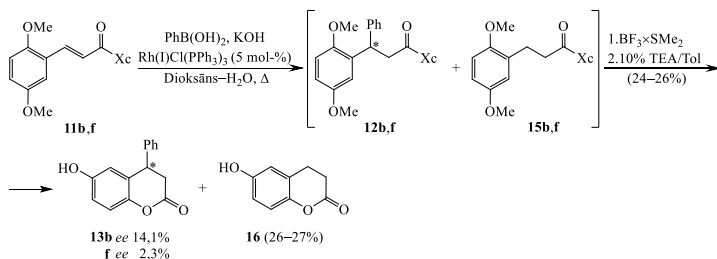
Savukārt savienojumu **12g/14g** maisījums, to nesadalītu apstrādājot ar BF₃·SMe₂, tika pārvērst 4-fenil-3,4-dihidro-6-hidroksikumarīnā **13** (iepriekš iegūts kanēļskābes

11a reakcijā ar PhMgBr), un tas hromatogrāfiski atdalīts no blakusproduktiem. Iegūtā DHK **13** izomēru sastāva analīze apstiprināja augsto fenilborskābes pievienošanas stereoselektivitāti palīggrupas **g** gadījumā.

Rodija katalizēta fenilborskābes 1,4-pievienošana 2,5-dimetoksikanēļskābes atvasinājumam **11b,f**

Pievienot arilborskābes kanēļskābes atvasinājumiem iespējams, arī lietojot rodija(I) katalītiskās sistēmas.

Šī iespēja tika pārbaudīta, kā izejvielas ņemot 2,5-dimetoksikanēļamīdus **11b,f** (15. att.). Pārbaudot metodi, izrādījās, ka kā blakusprodukti rodas reducētās izejvielas **15**.



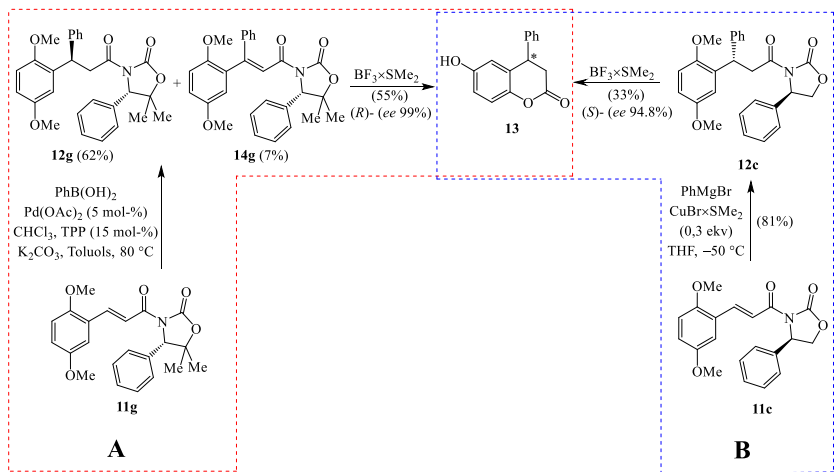
15. att. Rodija katalizētas kanēļskābju atvasinājumu **11** reakcijas ar fenilborskābi.

Fenilborskābes pievienošanai 2,5-dimetoksikanēļskābes amīdiem **11** lietots desmitkārtīgs PhB(OH)_2 pārākums, un reakcija veikta katalizatora $\text{Rh(I)Cl/(PPh}_3)_3$ (5 mol-%) un 1 ekv KOH klātbūtnē dioksāna-ūdens šķīdumā tā viršanas temperatūrā. Reakcijā izveidojās pievienošanās produkta **12** un izejvielas reducētās formas – 3-(2,5-dimetoksifenil)propānskābes atvasinājuma **15** maisījums.

Iegūtais produktu **12**, **15** maisījums tika demetilēts, apstrādājot ar $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$ un pēc tam iedarbojoties ar 10 % TEA toluolā, pārvērsts par 3,4-dihidrokumarīniem **13** un **16**. Abu dihidrokumarīnu ķīmiskie iznākumi, rēķinot no **11b,f**, ir visai zemi; **13** (24–26 %) un **16** (26–27 %). Arī hirālo palīggrupu **b** (ee 14,1 %) un **f** (ee 2,3 %) iedarbība izrādījās vāja.

Salīdzinot fenilborskābes (variants A) un fenilmagnija bromīda (variants B) 1,4-pievienošanās reakcijas (16. att.) 3-(2,5-dimetoksifenil)-propēnskābes amīdiem **11a–d,f,g**, augstāki ķīmiskie iznākumi sasniegti, izmantojot PhMgBr; šajā reakcijā arī nenovēro blakusproduktu veidošanos. Savukārt pievienošanās stereoselektivitāte ir līdzīga, sasniedzot *de* 95 % Cu(I) katalizētā fenilmagnija reakcijā, izmantojot palīggrupu **c**, un *de* 99 % Pd(II) katalizētā fenilborskābes reakcijā, lietojot palīggrupu **g**.

Jāatzīmē arī, ka fenilmagnija pievienošanai nepieciešamie katalizatori – vara(I) sāļi vai to kompleksi ir ievērojami lētāki nekā fenilborskābes pievienošanai vajadzīgais palādijs katalizators. Tāpat Grinjāra reakcija neprasa piemērotu palīgkābi.

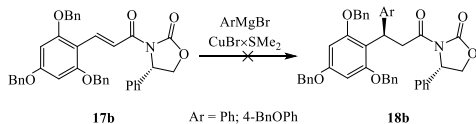


16. att. Kopsavilkums DHK 13 iegūšanā.

Jebkurā gadījumā citu struktūranalogu sintēzē ir vērts pārbaudīt abas metodes.

3. 5,7-Diacetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksumarīna (3) sintēze

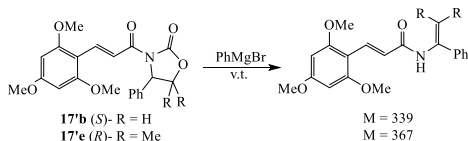
6-Acetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksumarīna (2) iegūšanai analogas shēmas izveide 5,7-diacetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksumarīna (3) sintēzei nesekmējās. Kā izejvielu izmantojot *O,O*-diaizvietoto kanēļamīdu **17b**, neizdevās realizēt dihidroksumarīna **3** iegūšanas “atslēgas stadiju”, t. i., iegūt 3,3-diarilpropionskābes atvasinājumu **18b**, izmantojot Grinjāra reaģenta pievienošanas dubultsaitei (17. att.).



17. att. Tribenziloksikanēļskābes atvasinājuma **17b** reakcija ar arilmagnija savienojumiem.

Arilmagnija halogenīds nedod Maikla pievienošanas produktus, bet, ļoti iespējams, uzslēdz oksazola ciklu paaugstinātā temperatūrā.

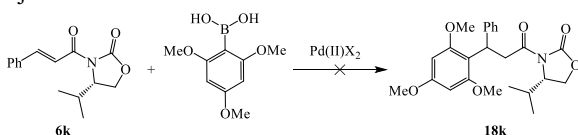
Šāds rezultāts varētu rasties stērisku iemeslu dēļ, kur abas C=C saites puses un piekļuvi kanēļskābes β-C ekrānē telpiski lieli fenilgredzena O-aizvietotāji.



18. att. Kanēļskābju atvasinājumu **17** reakcijas fenilmagniju.

Telpiski iespējami mazākā ar Grinjāra reaģentiem savietojamā aizsarggrupa ir metil- grupa, taču arī šajā variantā reakcija istabas temperatūrā nenotika, bet viršanas temperatūrā, visticamāk, uzslēdz oksazola ciklu (18. att.). Individuālā veidā degradēšanās produkti netika izdalīti, taču masspektrometrijas analīze un KMR spektri reakcijas maisījumiem vedina to pieņemt.

Kā alternatīvs ceļš 3,3-diarilpropionamīda **18** sintēzei tika izmēģināta 2,4,6-trimetoksifenilborskābes pievienošana kanēļamīdam **6k** palādijs(II) katalizatora klātbūtnē (19. att.). Šajā gadījumā priekšrocība varētu būt stēriski neapgrūtināts C=C fragments kanēļskābes substrātā, taču reakciju var ietekmēt divu *orto*-aizvietotāju klātbūtne arilborskābē.



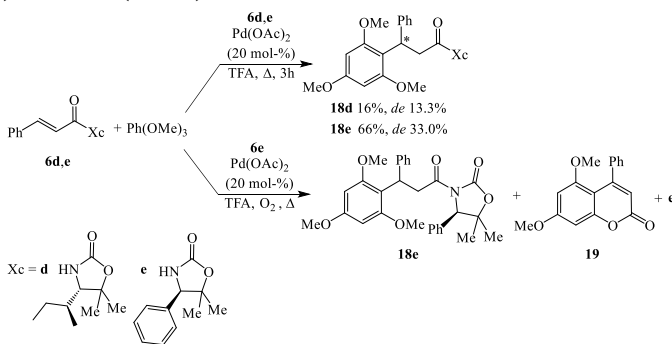
19. att. Kanēļskābes atvasinājuma **6k** reakcija ar trimetoksifenilborskābi.

Līdzīgi, kā Grinjāra variantā, trimetoksiborskābi pievienot dubultsaitei neizdevās.

Palādijs katalizēta kanēļskābju **6d,e** hidroarilēšana ar 1,3,5-trimetoksi-benzolu.

Istabas temperatūrā savienojumu **17** reakcijas ar Grinjāra reaģentu nenotiek, bet paaugstināt temperatūru nedrīkst oksazola ievainojamības dēļ, tāpēc izmēģinājām hidroarilēšanas iespējas palādijs(II) klātbūtnē.

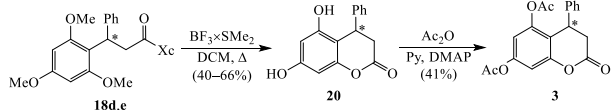
Shēmas pārbaudei izmantoti kanēļamīdi **6d,e**, to reakcija ar 1,3,5-trimetoksi-benzolu norit TFA šķīdumā, inertā atmosfērā, viršanas temperatūrā katalītiska Pd(OAc)₂ klātbūtnē (20. att.).



20. att. Kanēļskābju atvasinājumu **6** arilēšana.

Ja reakciju veic, nenodrošinot inertus apstākļus, tad kā blakus process notiek β-hidrida eliminēšana ar secīgu produkta **19** rašanos, līdzīgi, kā tas novērots Pd(II) katalizētā fenilborskābes pievienošanas gadījumā (**11** → **12** + **14**).

Tālāk mums nepieciešamo dihidrokumarīnu **3** ieguvām divās stadijās (21. att.).

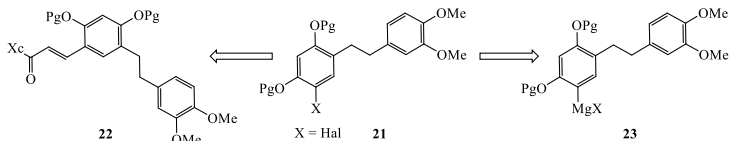


21. att. Diarilpropionamīdu **18** demetilēšana/ciklizācija un tā tālāka acilēšana.

Vispirms, veicot demetilēšanu un iekšmolekulāro ciklizāciju (savienojumu **18d,e** 48 h vārīšana ar bora tribromīda dimetilsulfīda kompleksu), ieguvām un izdalījām dihidrosi-DHK **20**, ko pēc tam acilējām ar etiķskābes anhidrīdu.

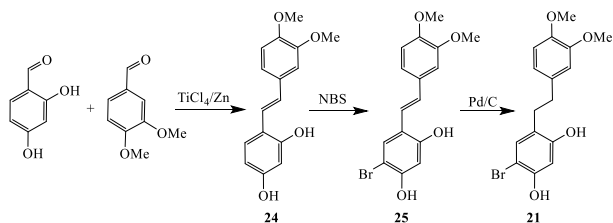
4. *Vittarin-F* (**A**) iegūšana

Saskaņā ar plānotajām savienojuma **A** sintēzes shēmām vispirms bija jāiegūst stratēģiski svarīgais 1,2-diariletāns **21**, kas vienlīdz labi būtu izmantojams gan aizvietotās kanēļskābes **22**, gan arī arilmagnija halogenīda **23** sintēzē (22. att.).



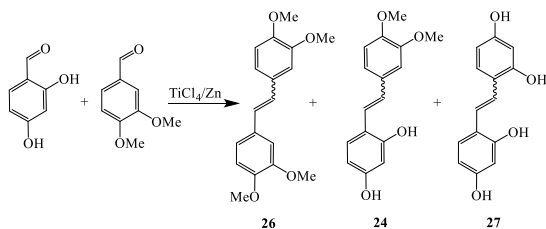
22. att. Stilbēna **21** retrosintētiskā analīze.

Savienojuma **21** iegūšana paredzēja veikt trīs stadiju sintēzi (23. att.), kurā vispirms Makmerija reakcijā iegūtu stilbēnu **24**, to bromētu, iegūstot arilbromīdu **25**, ko tālāk katalītiski hydrogenētu līdz nepieciešamajam 1,2-diariletānam **21**. Neviena no šīm reakcijām literatūrā nav zināma.



23. att. Diariletāna **21** sintēzes shēma.

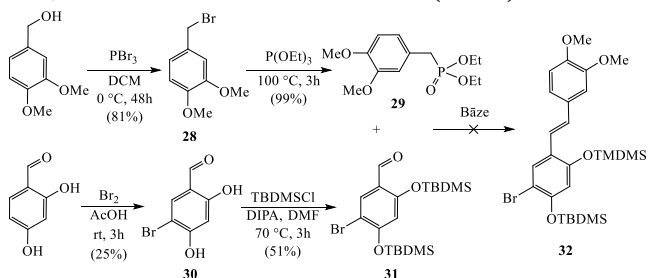
Makmerija reakcijā radās visu sametināšanās produktu maisījums, kurā nepieciešamā savienojuma **24** bija ļoti maz (24. att.).



24. att. 2,4-Dihidrosibenzaldehīda un 3,4-dimetoksibenzaldehīda sametināšanas reakcija.

Produktu attiecība **26** : **24** : **27** reakcijas maisījumā bija 26 : 5 : 1, pie tam preparatīvi pilnībā atdalīt hidroksilgrupu saturošos produktus **24** un **27** neizdevās.

Alternatīva metode stilbēna **24** iegūšanai, tāpat kā iepriekšējā variantā, paredzēja sintēzi sākt no 2,4-dihidroksibenzaldehīda, vispirms to selektīvi bromējot līdz produktam **30** un pēc tam kondensējot ar arilfosfonāta ilīdu, ko pagatavotu no 4-brommetil-1,2-dimetoksibenzola **28** un trietilfosfīta (25. att.).

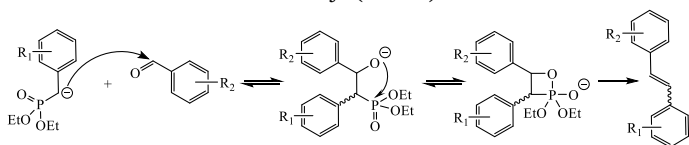


Bāze: K_2CO_3 , *tres*-BuOK, NaH, LiHMDS, *n*-BuLi, *tres*-BuLi

25. att. Etēna **32** sintēzes shēma.

Bromējot 2,4-dihidroksibenzaldehīdu, bez 5-bromprodukta **30** veidojas arī 3,5-dibromizomērs (~15 mol-%). Hromatogrāfiski atdalīto monobromproduktu **30** sililē ar TBDMSCl līdz savienojumam **31**.

Nākamā reakcija – kondensācija ar dimetoksibenzilfosfonātu **29** – diemžēl nenotika. Visticamāk elektrondonoro grupu klātbūtne aromātiskajos gredzenos stabilizē oksafosfetāna ciklu un negatīvi ietekmē C–O saites raušanu un skābekļa eliminēšanu dubultsaites veidošanās stadijā (26. att.).



26. att. Stilbēna reakcijas mehānisms.

SECINĀJUMI

1. Vara(I) katalizētās hirālu *N*-cinnamoiloksazolidinonu reakcijās ar arilmagnija savienojumiem veidojas diastereomēri bagātināti 3,3-diarilpropionskābju atvasinājumi; reakcijas stereoselektivitāti nosaka oksazolidinona struktūras palīggrupas 4-vietas aizvietotāja un kanēļskābes fragmenta C=C dubultsaites π - π saišu mijiedarbība.
2. Asimetriskajai indukcijai, kanēļskābes atvasinājumu 1,4-pievienšanās reakcijās izmantojot 4-feniloksazolidinil- palīggrupas, 3,3-diarilpropionskābju derivāti veidojas ar ļoti augstu stereoselektivitāti, sasniedzot *de* 99+%.
3. Diastereomēri bagātinātos 3,3-diarilpropanoiloksazolidinonus iespējams pārvērst 4-aril-3,4-dihidroksumarīnu enantiomēros, pilnībā saglabājot diarilpropānskābes atvasinājumu iegūšanas stadijā sasniegto stereoselektivitāti.
4. Kanēļskābes fragmenta fenilgredzenā esošo aizvietotāju elektronakceptorās īpašības neietekmē *N*-cinnamoiloksazolidinonu 1,4-pievienšanās reakciju stereoselektivitāti, taču akceptoru aizvietotāji pazemina reakciju ķīmisko iznākumu.
5. *N*-Cinnamoiloksazolidinonu 1,4-pievienšanās reakcijās lietotā vara katalizatora pretjons izmaina reakcijas stereoselektivitāti, bet neietekmē tās ķīmisko iznākumu.
6. Pārejas metālu (palādija un rodija) katalizētās *N*-cinnamoiloksazolidinonu reakcijās ar arilborskābēm rodas diastereomēri bagātināti 3,3-diarilpropionskābju atvasinājumi; izmantojot 4-feniloksazolidinil- palīggrupu stereoselektivitāti, sasniedzot *de* 99 %.
7. Fenilgredzenā divus *orto*-aizvietotājus saturoši kanēļskābju atvasinājumi neveido 1,4-pievienšanās produktus reakcijās ar arilmagnija savienojumiem vai arilborskābēm.
8. Aizvietotu oksazolidinona fragmentu saturoši kanēļskābes atvasinājumi palādija katalizētās hidroarilēšanas reakcijās ar trimetoksibenzolu veido 3,3-diarilpropionskābju atvasinājumus ar zemu stereoselektivitāti.

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

4-Aryl-3,4-dihydrocoumarins (DHC; 4-aryl-chroman-2-ones) are a separate group of neoflavonoids widely distributed in plants. Compounds of this family are isolated from ferns *Pityrogrammatartarea* and *Vittariaanguste-elongata* Hayata, from succulent plant *Aloe vera* sap, tree *Dalbergiacochinchinensis* belonging to palisander (rosewood) family, and herbs *Polygonumperfoliatum* related to buckwheat and *Vismiaquianensi* commonly known as one of the species of the St. John's worth family. They are found also in tropical plants *Gnetum montanum* Markgr. f. *megalocarpum* Markgr and *Gnetum cleistostachyum* C. Y. Cheng as well as in many potherbs of *Thai herbs* group.

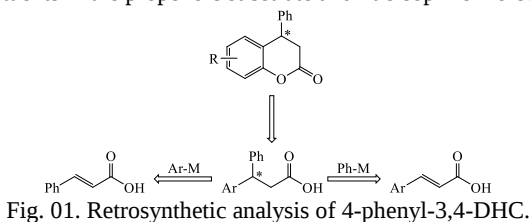
Among DHC of plant origin, active pharmaceutical substances are found working as aldose reductase or protein kinases inhibitors, showing antioxidant activity as well antiherpes effect.

Usually 4-aryl-3,4-dihydrocoumarins isolated from plants are optically active. Besides, 4-aryl-DHC of both configurations occurs in nature. Chiral 4-aryl-3,4-dihydrocoumarins are also known as synthons of antimuscarinic drugs of 1,3-diarylpropylamine range including industrially produced Tolterodine and Fesoterodine.

They are also key intermediates in synthesis of 1,3-diaryl-2,3-dihydro-1*H*-inden-2-carboxylic acids known as endothelin antagonists.

The aim of the research is diastereoselective synthesis of 3,3-diarylpropionic acid derivatives suitable for 4-aryl-3,4-dihydrocoumarin production. Conjugate 1,4 addition of nucleophiles to cinnamoyl moieties containing chiral auxiliary is examined as main path to obtain enantiomerically enriched 4-aryl dihydrocoumarines.

This approach allows to obtain 3,3-diarylpropionic acid derivatives of opposite configuration in two different ways, i.e. by changing configuration of the auxiliary or adjusting substituents in the propenoic substrate and nucleophile molecules (Fig. 01).



This scheme allows to choose more available or easier obtainable reactants or auxiliaries depending on final dihydrocoumarin structure.

Three dihydrocoumarines known from the literature were chosen as targets (Fig. 02). Two of them – *Vittarin F* (**A**) and 4-(4-hydroxyphenyl)-hydroxy-7-methoxy-3,4-dihydrocoumarin (**B**) isolated from *Polygonumperfoliatum* – were never synthesised, but the third one – 6-acetoxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin was obtained only as racemate.

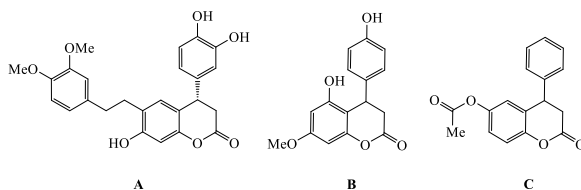


Fig. 02. Target molecules.

Compound **A** retrosynthesis schemes involving cinnamic derivatives are associated with complex synthons preparation of which should be solved first, while coumarine **B** requires use of *ortho*-disubstituted cinnamic derivatives, or *ortho*-disubstituted aryl nucleophile has to be applied (Fig. 03). The presence of two *ortho*-substituents could interfere with the addition of nucleophile to C=C bond remarkably.

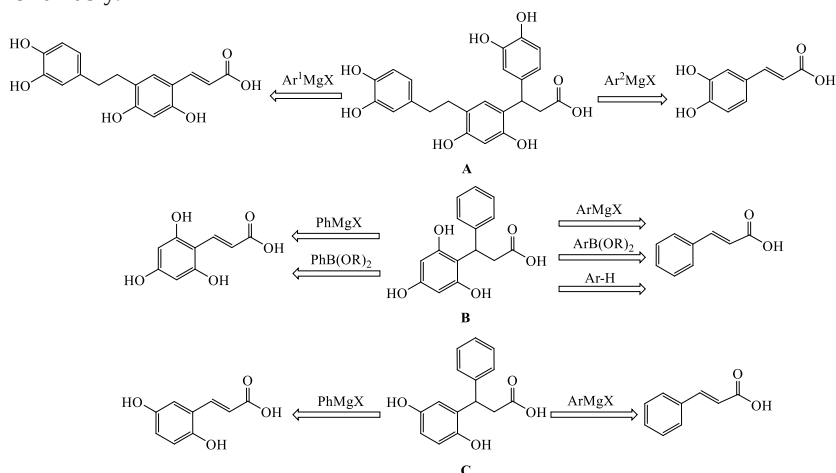


Fig. 03. Retrosynthetic analysis of target molecules.

For these reasons, the best options regarding auxiliaries and optimal reaction conditions were found by obtaining dihydrocoumarines of simpler structure (Fig. 04). The simplest model used is 6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin **1**.

The choice of DHC1 was dictated by the facts that it's a structure simulate chromanone moiety of *Vittarin F* (**A**) well and that isomer (*R*)-**1** is the key intermediate in the synthesis of (*R*)-*N,N*-diisopropyl-3-(2-hydroxy-5-methylphenyl)-3-phenylpropylamine (active pharmaceutical ingredient of medicine Tolterodine).

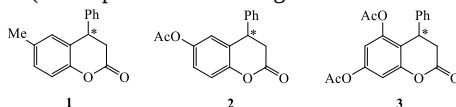


Fig. 04. Model molecules.

The studies were extended obtaining 6-acetoxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin **2** (target compound **C**) and chiral forms of 5,7-diacetoxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin. The last structure simulates a situation where *ortho*-disubstituted synthons are required likely to target **B**.

Aim and tasks

The following tasks were planned to achieve the aim.

- To prepare starting materials required for model experiments and synthesis of targets **A**, **B** and **C**, i.e. derivatives of cinnamic acids bearing chiral auxiliaries and aryl magnesium reagents as well as oxazolidin-2-ones that are not commercially available.
- To explore conjugate 1,4-addition of arylmagnesium species to cinnamic acid derivatives containing Evans type auxiliaries and rank auxiliaries and catalysts applied.
- To evaluate the switching principle of synthesis schemes (replacement of substituents in cinnamic substrate / reagent molecules).
- To test possibilities to obtain 4-aryl-3,4-dihydrocoumarins in palladium catalysed addition of the boronic acids to cinnamic acid derivatives.
- To apply the obtained results in synthesis of target compounds.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

Synthesis of 6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (1)

Retrosynthetic analysis shows that derivatives of the 3,3-diarylpropionic acid required preparation of DHC **1** can be obtained from both chiral auxiliary bearing derivative of the cinnamic acid and 2-hydroxy-5-methyl cinnamic acid (Fig. 1).

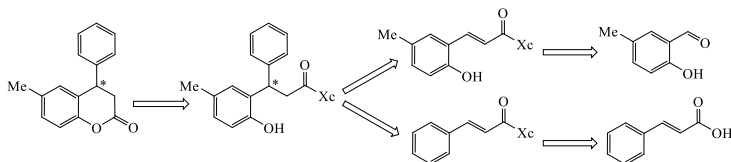


Fig. 1. Retrosynthetic analysis of 6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (**1**).

To ensure asymmetric induction, Evans type auxiliaries were applied, i.e. necessary 4-substituted *N*-cinnamoyl oxazolidin-2-ones **4** and **6** were prepared first (Fig. 2).

Phenyl ring unsubstituted cinnamoyl derivatives **6** were prepared by reaction of cinnamoyl chloride with oxazolidin-2-ones Xc-H (**a-e**, **g-i**, **k,l**).

Substituted in cinnamoyl phenyl ring *N*-cinnamoyl oxazolidin-2-ones **4** were obtained in Horner-Wadsworth-Emmons(HWE) reaction starting in accordance with the following scheme:

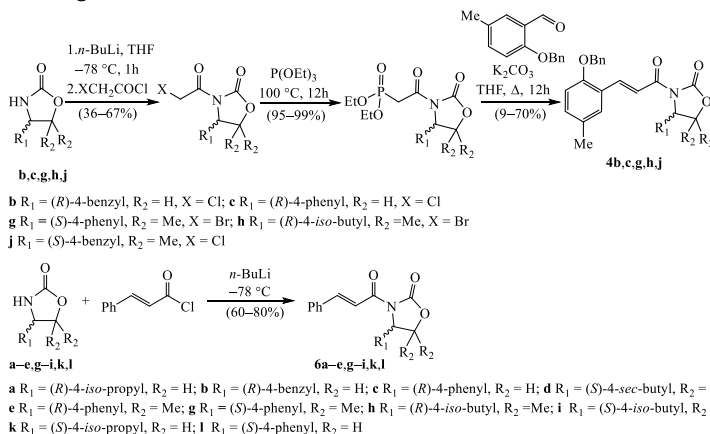


Fig. 2. Synthesis of cinnamic acid derivatives **4** and **6**.

4-Substituted oxazolidin-2-ones **4** were acylated by chloro- (or bromo-) acetyl chloride to obtain corresponding *N*-(2-halogenacetyl)oxazolidin-2-ones. These 2-halogen acetamides interacting with triethylphosphite afforded [2-oxo-2-(2-oxo-oxazolidin-3-yl)ethyl]phosphonates – one of the starting materials for HWE reaction.

Another component – 2-benzyloxy-5-methyl benzaldehyde was prepared from *para*-cresol in three steps involving bromination of the cresol using NBS, benzylation of the obtained 2-bromo-4-methyl phenol, preparation of Grignard reagent and introduction of the aldehyde group via its reaction with DMF.

Synthesis of intermediates useful for preparation of 2-benzyloxy-4-methyl cinnamoyl compounds **4** applying Heck reaction of the corresponding aryl bromide with acrylic acid or methyl acrylate was also examined (Fig. 3).

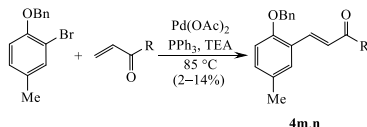


Fig. 3. Reactions of 2-benzyloxy-1-bromo-4-methylbenzene with acrylates.

Copper(I) catalysed conjugate 1,4-addition of aryl magnesium bromide to cinnamoyl amides **4** and **6**

2-Benzyloxy-5-methyl-cinnamoyl oxazolidin-2-ones **4** subjected to interaction with phenyl magnesium bromide in THF at $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ in the presence of catalytic amount of $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ undergo conjugated 1,4-addition and produce 3-(2-benzyloxy-5-methylphenyl)-3-phenyl propionic acid derivatives **5** (Fig. 4).

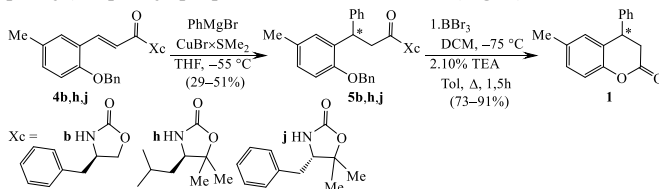


Fig. 4. Addition of phenylmagnesium to cinnamoyl derivatives **5**; 3,3-diaryl-prionates **5** cyclization to DHC **1**.

3,3-Diarylprionic derivatives **5** were obtained in moderate yields: **5b** 46 %, **5h** 51 %, **5j** 29 %. Isomeric composition (*de* 86 %) of cinnamoyloxazolidinone **5j** was determined directly applying chiral HPLC analysis (Chiracel OD-Column). The diastereoselectivity of cinnamoyl derivative formation in case of compounds **5b,h** has been estimated determining enantiomeric composition of 6-methyl-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (**1**) obtained as a result of intramolecular ring closure. DHC **1** obtained from cinnamoyloxazolidinones **5b** had *ee* 60 %, whereas the same substance prepared from oxazolidinone **5h** had *ee* 49 %.

Other 3,3-diarylpropionic acid derivatives **5** were prepared similarly, i.e. in conjugate 1,4-addition of 2-benzyloxy-5-methylphenyl magnesium bromide to *N*-cinnamoyl oxazolidin-2-ones **6a–e**, **g–i**, **k**, **l** under the conditions mentioned above ($\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$, THF, $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$).

To convert intermediates **6** into 3,3-diarylpropionic derivatives **5** (Fig. 5), a freshly prepared aryl magnesium bromide has always been used determining its concentration by titration with *sec*-BuOH in the presence of phenanthroline *prior use*.

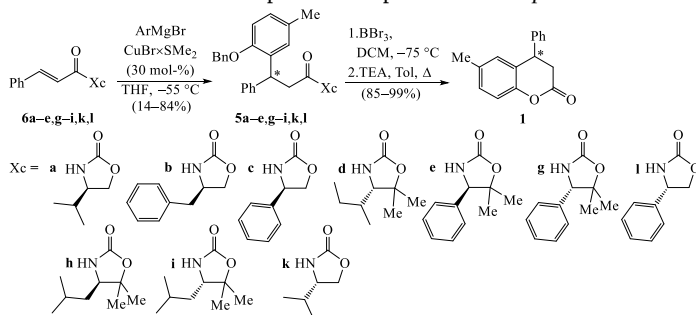


Fig. 5. The reaction of cinnamoyl derivatives **6** with arylbromide; 3,3-diarylprionates **5** cyclization to DHC **1**.

3-Cinnamoyl oxazolidinones **5a–e,g–i,k,l** similar to related derivatives **5b,h,j** were converted into dihydrocoumarin **1** (results are shown in Table 1).

Table 1
Final results of preparation of 3-(2-benzyloxy-5-methylphenyl)-propionic derivatives **5** and DHC **1**

Entry	Substrate 6	Product 5a–e,g–i,k,l		DHC 1		
		yield, %	<i>de</i> , %	yield, %	overall yield, %*	<i>ee</i> , %
1	6a	23	—	93	14.9	16 (<i>R</i>)-
2	6c	61	99 (<i>R</i>)-	90	34.0	99 (<i>R</i>)-
3	6d	49	—	85	32.4	76 (<i>S</i>)-
4	6e	17	—	99	11.1	99 (<i>R</i>)-
5	6g	50	—	95	35.6	99 (<i>S</i>)-
6	6h	83	—	93	46.3	65 (<i>R</i>)-
7	6i	84	—	96	58.0	63 (<i>S</i>)-
8	6k	14	—	94	9.7	15 (<i>S</i>)-
9	6l	62	99 (<i>S</i>)-	92	39.3	99 (<i>S</i>)-

* Total yield is based on cinnamic acid.

For this transformation O-benzyl protection was removed at first: 3-(2-benzyloxy-5-methylphenyl)-propionic derivatives **5** were treated with BBr_3 in DCM at -70°C . Phenols produced in this step were treated with 10 % TFA solution in toluene to achieve chromane ring closure; no purification of intermediate phenol was necessary. Stereogenic centre of diarylpropionic backbone remains untouched during debenzylation / ring closure steps. Consequently, diastereoselectivity of conjugated

addition can be evaluated by determining enantiomeric composition of dihydrocoumarin **1**. This statement was proven comparing *de* values detected for 3,3-diarylpropionic acid derivatives **5c,j,l** with *ee* values of compound **1** obtained from these oxazolidinones.

The highest diastereoselectivity (*de* > 99 %) of the conjugate 1,4-addition was achieved applying 4-phenyl-oxazolidin-2-one-3-yl moiety as chiral auxiliary attached to cinnamoyl skeleton (auxiliaries **Xc,c,e,g,l**). It has to be noted that this result was achieved with both 4-phenyl-5-unsubstituted and 5,5-dimethyl-4-phenyl oxazolidinyl auxiliaries.

Stereoselectivity of the conjugate addition was low to moderate applying 4-alkyl oxazolidin-2-ones as chiral auxiliary: *de* 15 % for 4-isopropyl (**Xa,a,k**), 63–65 % for 4-*iso*-butyl (**Xc,h,i**) and 76 % for 4-*sec*-butyloxazolidin-2-one-3-yl group (**Xd,d**). Besides, the selectivity is not governed directly by alkyl group volume.

The obtained results demonstrate that direct π – π stacking between cinnamic moiety C=C bond and 4-phenyl ring of the oxazolidinyl auxiliary has crucial importance in ensuring high selectivity of the 1,4-addition. Phenyl ring of the oxazolidinone fragment and cinnamic C=C double bond are positioned in relatively parallel planes and π – π stacking caused by this conformation prevents free rotation around single =C–CO bond (Fig. 6). This discriminates C=C bond faces: in the fixed by π – π interaction structure, one double bond face is eclipsed by phenyl ring, whereas another remains freely available for attack of the nucleophile.

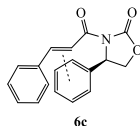


Fig. 6. Structure of cinnamate **6c**.

Moderate till high diastereoselectivity was achieved applying 4-benzyl- (**Xb,b**, *de* 60 %) and 4-benzyl-5,5-dimethyloxazolidinones (**Xc,j**, *de* 86 %) in role of auxiliary. Increased addition selectivity of the phenyl magnesium bromide to 2-benzyloxy-5-methylcinnamoyl double bond in substrate **4j** comparing this with analogue reactants pair cinnamoyl derivative **6b** / 2-benzyloxy-5-methylphenyl magnesium bromide would be governed by two reasons: presence of 5-methyl groups in oxazolidinyl and presence of *O*-benzyl group in cinnamoyl moiety. The presence of 5-methyl groups hinders the rotation of 4-benzyl group in oxazolidinone part, whereas the presence *O*-benzyl group in cinnamic moiety impedes the rotation of the whole oxazolidinyl fragment. Combination of these factors leads to relatively fixed spatial structure where one face of the double bond is eclipsed simultaneously making π – π stacking possible.

The selectivity higher than 10–20 % in case of 4-benzyloxazolidinyl auxiliaries comparing with 4-isobutyl- **6h,i** and 4-*sec*-butyl **6d** relatives points to the importance of π – π stacking (Fig. 7).

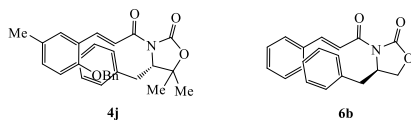


Fig. 7. Structures of cinnamates **4j** and **6b**.

The lack of 5,5-methyl groups in oxazolidinone ring would be the main reason responsible for lower selectivity when comparing structures **6a,k** with other 4-alkyloxazolidin-3-yl derivatives examined.

Using (S)-3-cinnamoyl-4-sec-butyl-5,5-dimethyloxazolidin-2-one (**6i**) and applying reaction conditions described above, the influence of various copper (I) and (II) catalysts (CuBr, [Li₂CuCl₄], CuBr·SMe₂, [2LiCl·CuCN]) on the process of conjugate addition was tested (Fig. 8).

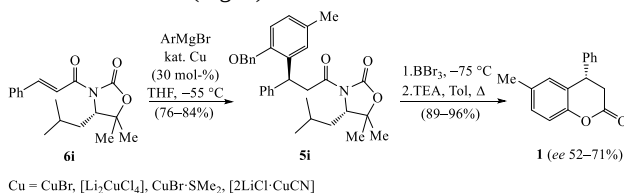


Fig. 8. Addition of arylmagnesium to cinnamate **6i** in the presence of copper catalysts.

The outcome of conjugate addition remained almost invariable, whereas diastereoselectivity was growing in catalyst range [2LiCl·CuCN] < CuBr·SMe₂ ≈ Li₂CuCl₄ < CuBr; the selectivity increased from *de* 52 % to *de* 71 % (Table 2).

Table 2

Affect of copper catalyst on addition reaction

Entry	Cu cat.	Yield of 5i , %	DHC1 <i>ee</i> , %
1	CuBr	84	71 (S)-
2	[Li ₂ CuCl ₄]	76	65 (S)-
3	CuBr·SMe ₂	81	63 (S)-
4	[2LiCl·CuCN]	82	52 (S)-

Another factor that could affect the addition selectivity would be the electronic nature of cinnamic moiety. To test this influence, three cinnamic acid derivatives were selected bearing *p*-substituted phenyl ring of different electron withdrawing / donating properties. Only substituents resistant to Grignard reagents were suitable for this purpose; as such, OCH₃, F and CF₃ groups were selected. Chiral auxiliary **i** was selected as preferable one to construct amide part of cinnamoyl derivative. This group showed moderate asymmetric induction in reaction of cinnamoyl substrate

unsubstituted in phenyl ring, therefore any changes of selectivity would be easy to detect.

Substituted in phenyl ring substrates **8** were prepared in the same manner as compounds **6** (Fig. 9).

Electron withdrawing groups in cinnamoyl moiety reduced chemical yield of conjugate 1,4-addition, whereas the stereoselectivity remained unchanged.

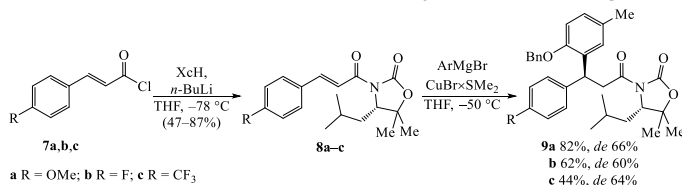


Fig. 9. Preparation of cinnamates **8** and their reaction with arylmagnesium.

Stereoselectivity switching by reactant structure postulated on base of the retrosynthetic analysis was examined using cinnamoyloxazolidinones **6i** and **4h**. The resulting enantiomeric composition of dihydrocoumarin **1** remained unchanged, regardless of whether the synthesis started from the cinnamoyl derivative **6i** (path A, *ee* 63 %) or its analogue **4h** substituted in phenyl ring and having auxiliary of the opposite configuration in amide part of substrate molecule (path B, *ee* 60 %) (Fig. 10).

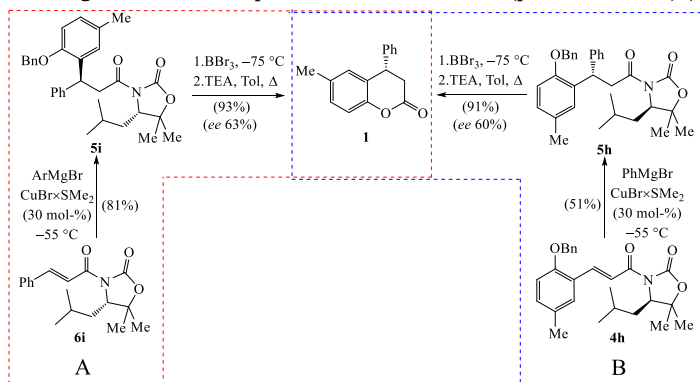


Fig. 10. Summary of synthesis of DHC **1**.

Chemical yield (total yield in two steps **6** → **5** → **1** or **4** → **5** → **1**) of route A is remarkably higher (75 %) than the yield of route B (46 %).

Route A is more efficient also when evaluating complexity of cinnamoyl derivative synthesis: compounds **4** (path B) were prepared in three steps with total yield <18 %, whereas compounds **6** were available in one step and yielded 60–80 % (path A).

The situation is opposite when evaluating the process from the Grignard reagent viewpoint. Commercially available, cheap phenyl magnesium bromide is applied in route B. Contrary to this, route A requires preparation of Grignard reagent in three

steps and determination of its actual concentration. The synthesis of this organomagnesium species involves regioselective bromination of *p*-cresol, introduction of *O*-benzyl protection and the preparation of Grignard reagent preparation. Fortunately, preparation of Grignard reagent can be performed parallel to synthesis of cinnamoyl compound **6**.

6-Acetoxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (**2**)

Target compound **2** was prepared analogously to model compound **1** by embedding chiral 3,3-diarylprionyl derivative in synthesis scheme (Fig. 11).

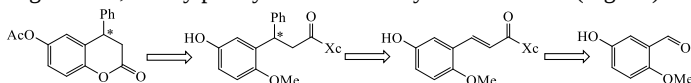


Fig. 11. Retrosynthetic analysis of 6-acetoxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (**2**).

Hydroquinone derivatives shown in retrosynthesis scheme were replaced with corresponding derivatives of 1,4-dimethoxybenzene to make synthons used compatible with organomagnesium species. The required demethylation was performed as final step of the synthesis.

Copper(I) catalysed conjugate 1,4-addition of aryl magnesium bromide to 3-(2,5-dimethoxycinnamoyl)oxazolidinones **11a–c**

Based on the results discussed above, auxiliaries derived from 4-phenyl- and 4-benzyloxazolidin-2-ones were considered as most promising. However, to confirm the results obtained from working with model **1**, not only cinnamides **11b,c** but also their analogues **11a,d** were used in this study (Fig. 12).

Compounds **11a–d** (yields 79–89 %) were prepared in the same manner as cinnamic derivatives **6**, i.e. reacting *N*-deprotonated oxazolidinones with cinnamoyl chloride **10**.

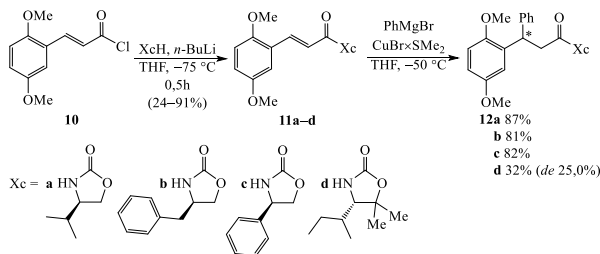


Fig. 12. Synthesis of cinnamic acid derivatives **11** and their reactions with phenylmagnesium bromide.

Addition of phenyl magnesium bromide to 3-(2,5-dimethoxycinnamoyl)-oxazolidinones **11** was performed in the presence of $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ in catalytic amounts,

similarly to preparation of compounds **5**. The products of conjugate 1,4-addition were isolated in high (81–87 %) yields. Diastereomeric composition of the product **12d** was determined by chiral HPLC. Diastereomeric composition of other propionates **12** was established after their demethylation and conversion of 3,3-diarylpropionamide intermediates into 6-hydroxy-DHC **13** (Fig. 13).

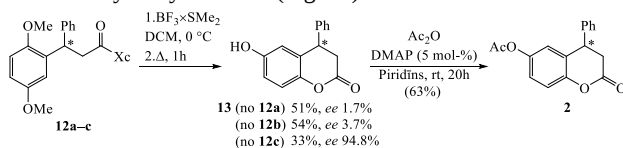


Fig. 13. Demethylation–cyclization of propionate **12** to 6-hydroxy-DHC **13** and their acylation of Ac_2O to DHC **2**.

Demethylation of 3-(2,5-dimethoxy)-3-phenylpropionamides and simultaneous coumarin ring closure was achieved by treatment of these propionates with $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$ complex at 30 °C in DCM. The conversion was fast; complete demethylation and ring closure was achieved in 1 h. Enantiomeric excess of the obtained product **13** was determined by chiral HPLC applying column Chiralcel OD-H.

Acylation of 6-hydroxy-DHC **13** using Ac_2O afforded target compound **2** in 63 % yield after crystallisation.

Palladium(II) catalysed conjugate 1,4-addition of phenyl boronic acid to 3-(2,5-dimethoxy cinnamoyl)oxazolidinones **11b,d,f,g**

The second option examined for preparation of 3,3-diarylpropionic acid derivatives **12** was the addition of phenyl boronic acid to 3-(2,5-dimethoxy-cinnamoyl)oxazolidinones **11** under palladium(II) catalysis. Chiral 2,5-dimethoxy-cinnamides **11b,d,f,g** were used in this research (Fig. 14).

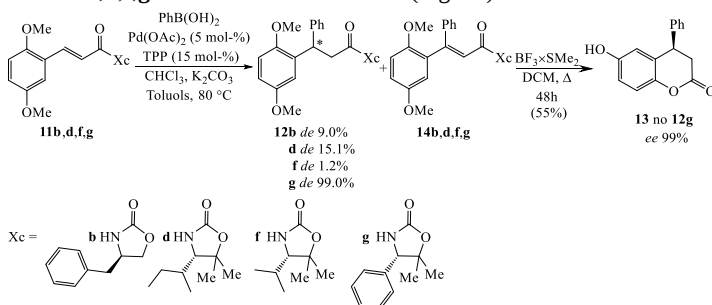


Fig. 14. Synthesis of propionates **12** and their cyclization to DHC **13**.

Addition of the phenyl boronic acid was examined in the presence of catalyst palladium(II) acetate (5 mol-%)/ PPh_3 (12 mol-%) and applying fourfold excess of the boronic acid. Complete consumption of the starting material **11** was achieved in 50 h at 80 °C.

GC/MS analysis of the reaction mixture revealed formation of both 3,3-diarylpropionic amide **12** diastereomers and unsaturated propenoic acid derivatives **14**.

Formation of 3-[3-(2,5-dimethoxyphenyl)acroyl]oxazolidinones **14** is considered as the result of β -hydride elimination. The ratio of competing reaction products **12/14** was determined according to ^1H NMR, while the ratio of the derivative **12** diastereomers was established by HPLC analysis (Table 3). The ratio between the initially formed product of 1,4-addition **12** and the secondary product of hydride elimination **14** is remarkably affected by oxazolidinyl auxiliary: the outcome of by-product **14** was under 10 % in the case of 4-phenyl- and 4-benzyloxazolidinyl groups, whereas in the case of 4-alkyloxazolidines, the by-product yield was about 50 %.

Table 3

The yields of the reaction of cinnamates **11** with phenyl boronic acid

Entry	Starting cinnamate	Ratio of products 12 and 14		Compd. 12d e, %
		12	14	
1	11b	1	0.1	9.0
2	11d	1	0.7	15.1
3	11f	1	0.7	1.2
4	11g	1	0.1	99.0

We succeeded to resolve the mixture **12b/14b** only. The diastereomeric excess of derivatives **12d,f** was low; these products were not examined further.

The unresolved mixture **12g/14g** was treated with $\text{BF}_3\cdot\text{SMe}_2$ thus converting derivative **12g** into DHC **13**. The final product **13** was isolated applying chromatography. Chiral HPLC analysis of the collected product showed *ee* 99 % confirming excellent stereoselectivity in the 1,4-addition step.

Rhodium(I) catalysed conjugate 1,4-addition of phenyl boronic acid to 3-(2,5-dimethoxy cinnamoyl)oxazolidinones **11b,f**

The possibility to apply rhodium(I) catalyst to facilitate 1,4-addition of the phenyl boronic acid was tested using 3-(2,5-dimethoxycinnamoyl)oxazolidinones **11b,f** as starting substrates (Fig. 15).

The reaction was performed in the presence of Rh(I)Cl/PPh_3 (5 mol-%) as catalyst and using dioxane-water mixture containing 1 equiv. KOH as the reaction medium. The reaction was carried out at reflux temperature applying phenyl boronic acid in tenfold excess. Interaction resulted in formation of desired 3,3-diarylpropionic amides **12** and reduction of cinnamoyl C=C double bond giving 3-(2,5-dimethoxyphenyl)propionic derivative **15** as by-product.

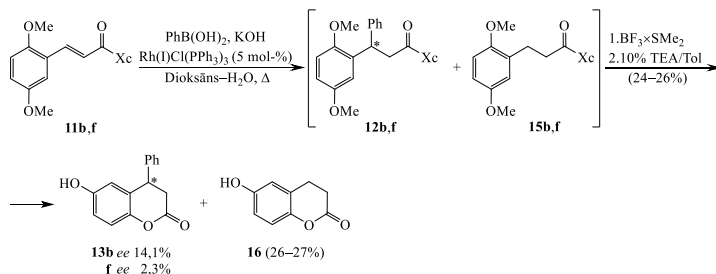


Fig. 15. Rhodium catalyzed reactions of cinnamates **11** with phenyl boronic acid.

The attempts to resolve mixtures **12/15** were unsuccessful. Unresolved mixtures were subjected to demethylation by $\text{BF}_3 \cdot \text{SMe}_2$ followed by treatment with 10 % TEA in toluene to complete the coumarin ring closure.

This afforded mixture of dihydrocoumarines **13** and **16** that was resolved by chromatography. Stereoselectivity estimated by *ee* values of the final product **13** was low for both auxiliaries tested: *ee* 14.1 % applying 4-benzyloxazolidinyl group (**b**) and 2.3 % for its isopropyl analogue **f**. Also chemical yields of dihydrocoumarines **13** (24–26 %) and **16** (26–27 %) were low.

The comparison (Fig. 16) of 1,4-addition reactions studied, i.e. addition of phenyl boronic acid (path A) and addition of phenyl magnesium bromide (path B) to 3-(2,5-dimethoxy cinnamoyl)oxazolidinones **11** shows higher chemical yields for the addition of phenyl magnesium species; also β -hydrideelimination as the side reaction is not observed in this case.

Stereoselectivity of the addition is comparable for both processes: the highest *de* values were achieved applying 2-oxo-4-phenyloxazolidin-3-yl auxiliaries **c,g** – 95 % in Cu(I) catalysed addition of PhMgBr and 99 % in Pd catalysed addition of phenyl boronic acid.

It has to be pointed out that the catalysts used for phenyl magnesium addition are cheaper than the ones necessary for phenyl boronic acid use. Besides, usage of Grignard reagents does not require tuning of basic additive as for palladium catalysed boronic acid addition.

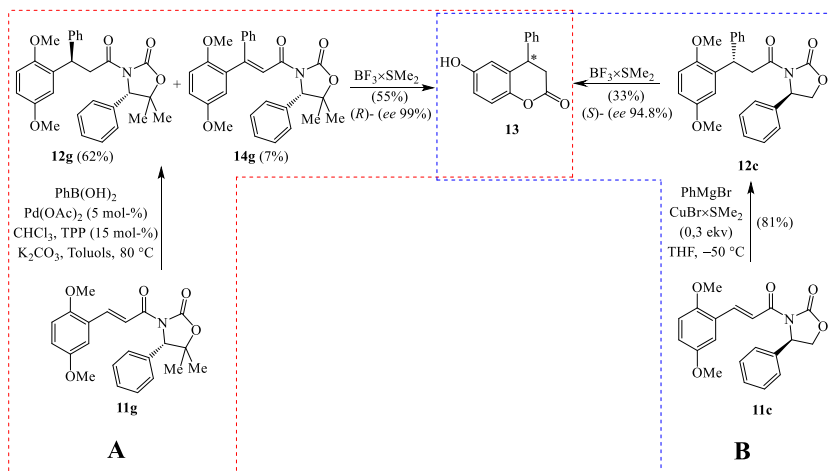


Fig. 16. Summary of synthesis of DHC 13.

Synthesis of 5,7-diacetoxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (3)

The scheme – addition of phenylmagnesium bromide to cinnamoyl double bond – well working for synthesis of 6-methyl- and 6-acetoxidihydrocoumarins **1** and **3** failed when applied to 2,6-disubstituted cinnamides.

No addition was observed for interaction of aryl magnesium bromides with 3-(2,4,6-tribenzyloxycinnamoyl)-4-phenyloxazolidin-2-one (**17b**) at -30°C to 0°C (Fig. 17).

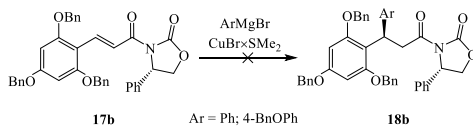


Fig. 17. The reaction of *N*-cinnamoyloxazolidinone **17b** with arylmagnesium bromides.

The same result was observed also in the case of 2,4,6-trimethoxycinnamoyl derivatives **17b,e** at room temperature, while interaction at reflux temperature resulted in oxazolidinone ring opening (Fig. 18).

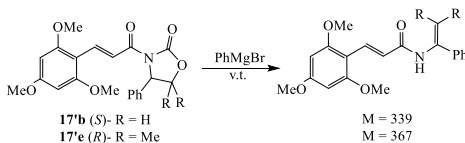


Fig. 18. The reaction of *N*-cinnamoyloxazolidinones **17b,e** with phenylmagnesium bromide.

It can be assumed that two *ortho*-substituents, present in the phenyl ring, block access of aryl nucleophile to cinnamoyl- β -carbon.

Addition of 2,4,6-trimethoxyphenylboronic acid to 3-cinnamoyl-oxazolidin-2-one **6k** in the presence of palladium(II) catalyst was tried as an alternative (Fig. 19).

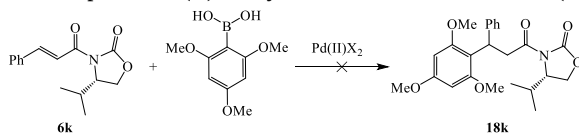


Fig. 19. The reaction of *N*-cinnamoyloxazolidinone **6k** with 2,4,6-trimethoxyphenylboronic acid.

There is no steric hindrance in cinnamoyl moiety, however the reaction failed also in this case. Obviously, 2,6-dimethoxy groups in aryl boronic acid prevent successful interaction.

Palladium catalysed hydroarylation of 3-cinnamoyloxazolidin-2-ones **6d,e**

Failures with addition of Grignard reagents or aryl boronic acids to *N*-cinnamoyloxazolidinones forced search for an alternative to obtain 3-(2,6-dialkoxyphenyl)-3-phenylpropionic derivatives.

Therefore hydroarylation of the 3-cinnamoyloxazolidinones **6d,e** with 1,3,5-trimethoxybenzene in the presence of palladium catalyst was tested. The reaction was carried out in trifluoroacetic acid at reflux temperature in the presence of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ and under argon.

Hydroarylation afforded target *N*-[3-(2,6-dialkoxyphenyl)-3-phenylpropionyl]-oxazolidinones in moderate yield (**18d** 16 %, **18e** 66 %) and insufficient diastereoselectivity (*de* **18d** 13 %, **18e** 33 %).

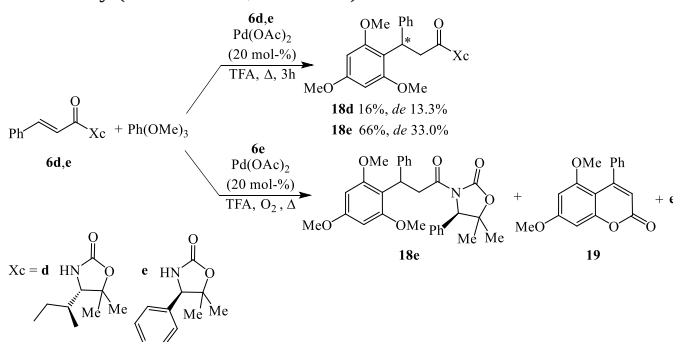


Fig. 20. Arylation of *N*-cinnamoyloxazolidinones **6d,e** with 1,3,5-trimethoxybenzene.

It is very important to ensure inert atmosphere in hydroarylation process. If traces of oxygen are not excluded, β -hydride elimination proceeds as the side-reaction finally leading to coumarin **19**.

Conversion of 3-(2,6-dialkoxyphenyl)-3-phenylpropionamides **18** into 5,7-diacetoxy-4-phenyl-3,4-dihydrocoumarin (**3**) was achieved in two steps (Fig. 21). Demethylation of the trimethoxy derivative **18** applying $\text{BBr}_3 \cdot \text{SMe}$ complex followed by intramolecular ring closure afforded 5,7-dihydroxydihydrocoumarin **20**.

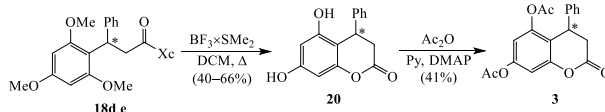


Fig. 21. Demethylation – cyclization of 3,3-diarylpropionic acid derivatives **18** to DHC **20** and its acylation.

Isolated dihydroxy-DHC **20** was transformed into a corresponding diacetoxy derivative by acetylation using acetic anhydride.

Attempts aimed at *Vittarin-F* preparation

Vittarin-F (**A**) is 4-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,4-dihydrocoumarin having 7-hydroxy group and bearing complex 6-alkyl chain; so, its structure is partially related to models **1** and **3**.

The synthesis of *Vittarin-F* was envisaged via diarylethane **21** as key intermediate suitable for both cinnamic acid derivative **22** and aryl magnesium halide **23** production (Fig. 22).

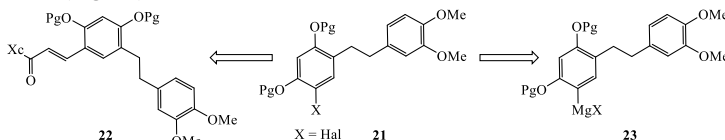


Fig. 22. Retrosynthetic analysis of stilbene **21**.

Preparation of 1,2-diarylethane **21** was planned in three steps obtaining 4-(3,4-dimethoxystyryl)-benzene-1,3-diol (**24**) in McMurry reaction followed by bromination and double bond hydrogenation (Fig. 23).

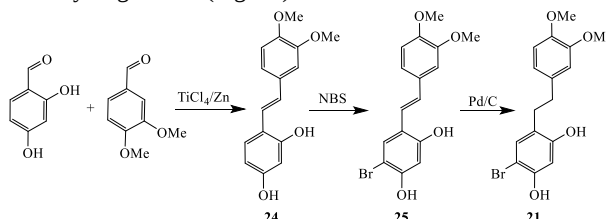


Fig. 23. Synthesis of 1,2-diarylethane **21**.

Unfortunately, McMurry reaction (Fig. 24) proceeded unselectively: besides target cross-coupling product **24** both homo-coupling products **26** and **27** also were formed. Moreover, homo-coupling producing 4-(2,4-dimethoxystyryl)-1,2-dimethoxybenzene (**26**) was predominant.

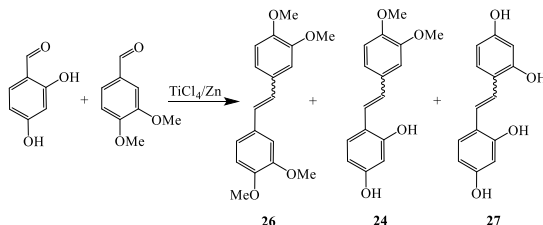
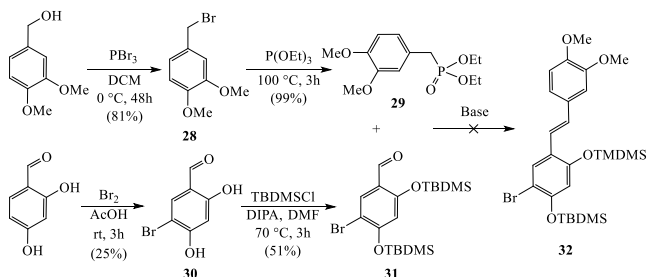


Fig. 24. The reaction of 2,4-dihydroxybenzaldehyde with 3,4-dimethoxybenzaldehyde.

The ratio of products **26** : **24** : **27** was 26 : 5 : 1. Besides, we did not succeed to resolve both hydroxyl compounds **24** and **27** completely.

Condensation of hydroxyl-protected 5-bromo-2,4-dihydroxybenzaldehyde **31** with 3,4-(dimethoxybenzyl)phosphonate **29** leading to styrene **32** was considered as an alternative.



Base: K₂CO₃, *t*-BuOK, NaH, LiHMDS, *n*-BuLi, *t*-BuLi

Fig. 25. Synthetic scheme of stilbene **32**.

Bromination of 2,4-dihydroxybenzaldehyde afforded target 5-bromo derivative **30** and 3,5-dibromo-2,4-dihydroxybenzaldehyde as a by-product in 15 mol-% amount. Monobromination product was separated by column chromatography on silicagel and converted into 2,4-OTBDMS protected one **31**.

Preparation of 3,4-(dimethoxybenzyl)phosphonate **29** was started with 3,4-dimethoxybenzyl alcohol. This involved transformation of benzyl alcohol into bromide **28** followed by a reaction with trimethylphosphite.

Condensation of benzaldehyde **31** with benzylphosphonate **29** was unsuccessful – stilbene **32** did not occur regardless of the base used for carbanion generation.

The most reliable reason for this failure is the presence of electron donating groups in arene rings that prevents C–O bond cleavage and phosphonate elimination (Fig. 26).

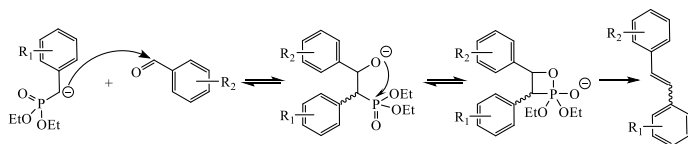


Fig. 26. The reaction mechanism of formation of stilbene.

The reduced acidity of benzyl phosphonate due to the presence of donating methoxy groups also should be considered. Besides, the presence of voluminous *ortho*-TBDMS group in aldehyde molecule is disadvantageous.

CONCLUSIONS

1. In the reaction of copper (I) catalyzed *N*-cinnamoyloxazolidinones with arylmagnesium compounds enantiomerically enriched 3,3-diarylpropanoic acid derivatives were obtained; their selectivity depends on the ability to form π - π stacking between cinnamoyl C=C double bond and 4-C substituent in oxazolidinone auxiliary.
2. Using of 4-phenyl substituent containing auxiliaries in the 1,4-addition reactions of cinnamates with arylmagnesium halides it is possible to obtain 3,3-diarylpropionate derivatives with high selectivity (up to *de* 99+%).
3. Diastereomerically enriched 3,3-diarylpropanoic derivatives can be converted into 4-aryl-3,4-dihydrocoumarines retaining their selectivity obtained in the addition step.
4. EWG in phenyl ring of *N*-cinnamoyloxazolidinones did not affect stereoselectivity in 1,4-addition step, however they decrease chemical yields.
5. In the 1,4-addition of arylmagnesium to a *N*-cinnamoyloxazolidinones used copper catalyst changed selectivity of the reaction, but did not affect the chemical yield.
6. In the transition metal (palladium or rhodium) catalyzed *N*-cinnamoyloxazolidinone reactions with arylboronic acids form diastereomerically enriched derivatives of 3,3-diarylpropanoic acids; using 4-phenyloxazolidinyl- as auxiliary, stereoselectivity was achieved *de* 99 %.
7. Using in phenyl ring two *ortho*- disubstituted cinnamoyl derivatives in the reactions of arylmagnesium halides 1,4-addition products were not detected.
8. In the palladium catalyzed reaction of cinnamates appended to 4-substituent containing auxiliaries react with trimethoxybenzene giving 3,3-diarylpropionates in low selectivity.

PUBLIKĀCIJAS/PUBLICATIONS

Zinātniskās publikācijas / Scientific publications

1. Leitis Z., Lūsis V. Conjugate addition of aryl nucleophiles to α,β -unsaturated cinnamic acid derivatives containing Evans type chiral auxiliaries. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27 (17–18), 843–851.
2. Leitis Z. Synthesis of enantiomerically enriched 4-aryl-3,4-dihydrocoumarines. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2016**, 52 (8), 527–529.
3. Leitis Z. Synthesis of Phenyl Ring Substituted 4-Aryl-3,4-Dihydrocoumarines. Materials Science and Applied Chemistry 2018 (MSAC-2018), In *Program and Abstracts*, 26 October, **2018**, Riga, Latvia.

Darba rezultāti prezentēti šādās konferencēs / Results of the Doctoral Thesis were presented in the following conferences

1. Leitis Z., Lūsis V. “Synthesis of phenyl ring substituted 4-aryl-3,4-dihydrocoumarines”. In *Program and Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2012), 1–4 July, **2012**: PO74. Tallinn, Estonia, 2012, 121.
2. Lūsis V., Leitis Z. “Asymmetric synthesis of 3,3-diarylpropionic acids”. In *Program and Abstracts*, 17th International Conference of Organic Synthesis, June 22–27. PR-61, **2008**, Daejeon, Korea, 2008.