

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte
Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Materials Science and Applied Chemistry
Institute of Technology of Organic Chemistry

Jekaterina Boļšakova

Doktora studiju programmas “Ķīmija” doktorante
Doctoral Student of the study Programme “Chemistry”

JAUNU METOŽU IZVEIDE AMINOSPIRTU SINTĒZEI UN C–H FUNKCIONALIZĒŠANAI

Promocijas darba kopsavilkums

NEW METHODS FOR THE SYNTHESIS AND C–H FUNCTIONALIZATION OF AMINO ALCOHOLS

Summary of the Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs
Profesors *Dr. chem.*
AIGARS JIRGENSONS

Scientific supervisor
Professor *Dr. chem.*
AIGARS JIRGENSONS

RTU Izdevniecība / RTU Press
Rīga 2020 / Riga 2020

Boļšakova, J. Jaunu metožu izveide aminospiŗtu sintēzei un C–H funkcionalizēšanai. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2020. 44 lpp.

Boļšakva, J. New Methods for the Synthesis and C–H Functionalization of Amino Alcohols. Summary of the Doctoral Thesis. Riga: RTU Press, 2020. 44 p.

Iespiests saskaņā ar RTU promocijas padomes “RTU P-01” 2020. gada 27.–28. aprīļa lēmumu, protokols Nr. 1001.

Published in accordance with the decision of the Promotion Council “RTU P-01” of 27–28 April 2020, protocol No. 1001.

ISBN 978-9934-22-463-8 (print)

ISBN 978-9934-22-464-5(pdf)

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKĀJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda piešķiršanai tiek publiski aizstāvēts 2020. gada 10. septembrī Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3/7, 272 auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

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

Profesors *Dr. chem.* Valdis Kokars,
Rīgas Tehniskā universitāte, Latvija

Profesors *Ph. D. Antimo Gioiello*,
University of Perugia, Itālija

APSTIPRINĀJUMS

Apstiprinu, ka esmu izstrādājusi šo promocijas darbu, kas iesniegts izskatīšanai Rīgas Tehniskajā universitātē zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai. Promocijas darbs zinātniskā grāda iegūšanai nav iesniegts nevienā citā universitātē.

Jekaterina Boļšakova (paraksts)

Datums

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa. Tajā ir kopsavilkums un piecas publikācijas. Publikācijas uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot elektroniski pieejamo informāciju, ir 407 lpp.

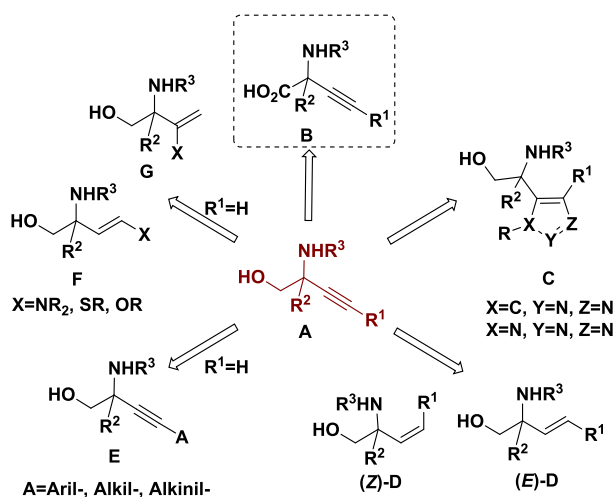
SATURS

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	5
Tēmas aktualitāte.....	5
Pētījuma mērķis un uzdevumi	6
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti.....	6
Darba struktūra un apjoms.....	7
Darba aprobācija un publikācijas	7
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	9
Etīnīlglicīnolu iegūšana <i>bis</i> -imidātu ciklizēšanas reakcijā.....	9
C-kvaternāro etīnīlglicīnolu sintēze no kobalta kompleksiem <i>Ritter</i> reakcijā	12
Kobalta katalizēta fenīlglicīnola C–H funkcionalizēšana ar alkīniem	16
SECINĀJUMI	21
LITERATŪRAS SARAKSTS	23

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

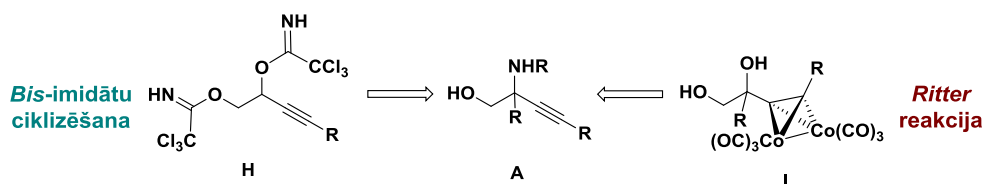
Tēmas aktualitāte

Efīnilglicinola atvasinājumi **A** ir vērtīgi būvbloki farmaceitiski nozīmīgu savienojumu un dabasvielu totālajā sintēzē.¹ Trīskāršā saite šajos savienojumos nodrošina plašas modificēšanas iespējas (1. att.): trīskāršās saites ciklopievienošanās reakcijās veidojas dažādi heterocikli **C**, reducējot trīskāršo saiti, var iegūt (*Z*)- un (*E*)-**D** dubultsaites izomērus, iespējamās terminālās trīskāršās saites alkilēšanas, arilēšanas un alkinilēšanas reakcijas, veidojot produktus **E**, kā arī reakcijās ar dažādiem O-, N- un S-nukleofiliem iespējams izolēt savienojumus **F** un **G**. Oksidējot hidroksilgrupu savienojumā **A**, var vienā stadijā iegūt α -efīnilglicīnu **B** ($R^1 = H$) – 2-aminobut-3-īnskābes atvasinājumu, kam piemīt antibakteriālas īpašības pret *Streptomyces aureus*.²



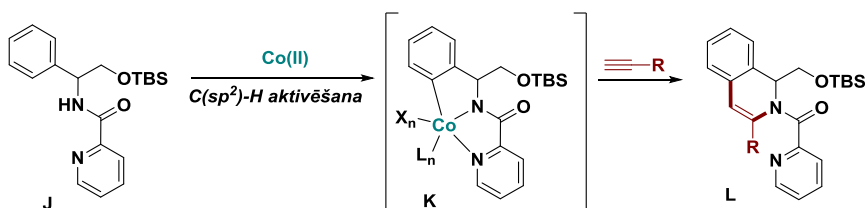
1. att. Alkīnilglicīnola **A** modificēšanas iespējas.

Neskatoties uz efīnilglicīnolu **A** augsto izmantošanas potenciālu, literatūrā ir zināms ļoti ierobežots metožu skaits efīnilglicīnola **A** un efīnilglicīna **B** atvasinājumu iegūšanai. Zināmās metodes pamatā balstās uz *Garner* aldehīda atvasināšanu³ un terminālu alkīnu pievienošanās reakcijām pie *Ellman*-tipa *N*-sulfīnilimīniem,⁴ turklāt vienkāršota pieeja C-kvaternāro efīnilglicīnolu **A** atvasinājumu sintēzei ir karboksilgrupas reducēšana efīnilglicīnā **2**. Literatūrā ir zināmas tikai dažas alternatīvas metodes C-kvaternārā efīnilglicīnola **A** fragmenta konstruēšanai: serināla atvasinājumu *Seyferth–Gilbert* homologēšana,⁵ alkīnilepoksīdu aminolīze⁶ un nitrēnu iespiešanās propargiliskā C–H saitē.⁷ Balstoties uz iegūto informāciju, tika iesākti pētījumi jaunu metožu izveidei efīnilglicīnola **A** atvasinājumu sintēzei, kas ietver *bis*-imidātu **H** propargiliskās aminēšanas reakciju vai efīnilglicīnola kobalta kompleksa **I** *Ritter* reakciju (2. att.).



2. att. Jaunas metodes etīnlglicīnolu **A** sintēzei.

Aminospirti ir daudzu farmaceitiski nozīmīgu savienojumu un dabas vielu struktūrelementi, tāpēc metodes aminospirtu modifizēšanai ir ļoti pieprasītas. Īpaši pievilcīga ir aminospirtu transformēšana, izmantojot C–H saites funkcionalizēšanu, jo tā ļauj iegūt kompleksus atvasinājumus salīdzinoši īsā sintēzē, izmantojot katalītisku pārejas metāla katalizatora daudzumu. Pikolīnamīda virzīta benzilamīdu C–H funkcionalizēšana ar alkīniem, izmantojot kobalta katalizatoru, ir literatūrā zināma,⁸ tomēr zināmā metode ir ierobežota līdz metil- un fenil- aizvietotājiem benziliskajā pozīcijā, kā arī metodē ir ierobežots izmantojamais alkīnu klāsts. Mūsu pētījumi vērsti uz fenilglicīnola atvasinājumu **J** C(sp²)–H saites aktivēšanu, izmantojot lētu un komerciāli pieejamu kobalta katalizatoru, veidojot starpproduktu **K**, un tam sekojošu funkcionalizēšanu ar termināliem un diaizvietotiem alkīniem, veidojot 1,2-dihidroizohinolīna atvasinājumu **L** (3. att.).



3. att. Jauna metode fenilglicīnola **J** C–H funkcionalizēšanai.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir jaunu sintēzes metožu izveide etīnlglicīnolu sintēzei un fenilglicīnolu C–H funkcionalizēšanai, izmantojot kobalta katalizatoru.

Darba mērķa īstenošanai tika definēti šādi uzdevumi:

- 1) izpētīt *bis*-imidātu iekšmolekulāru propargilisku aminēšanas reakciju enantiobagātinātu etīnlglicīnolu sintēzei;
- 2) demonstrēt etīnlglikolu kobalta kompleksu izmantošanu *Ritter* reakcijā C-kvaternāro etīnlglicīnolu sintēzei;
- 3) izstrādāt efektīvu metodi fenilglicīnolu C–H funkcionalizēšanai ar diaizvietotiem un terminālajiem alkīniem, izmantojot kobalta katalizatoru.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Pētījumu rezultātā izstrādātas jaunas metodes etīnlglicīnola atvasinājumu sintēzei: 1) *bis*-imidātu iekšmolekulāra propargiliskā aizvietošanās reakcija demonstrēta racēmisku un enantiobagātinātu etīnlglicīnolu iegūšanai; 2) etīnlglikolu kobalta kompleksu *Ritter* reakcija izmantota C-kvaternāro etīnlglicīnolu iegūšanai; 3) demonstrēti jauni apstākļi alkīna-kobalta

kompleksa nošķelšanai, izmantojot DDQ oksidētāju; 4) izstrādāta jauna un efektīva metode pikolīnamīda virzītai, kobalta katalizētai fenilglicīnolu C–H funkcionalizēšanai ar diaizvietotiem un terminālajiem alkīniem. Metode piemērota reģioselektīvai enantiobagātinātu dihidroizohinolīna atvasinājumu sintēzei.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa par: a) *bis*-imidātu iekšmolekulāru propargilisku aizvietošanās reakciju; b) etīnīlglikolu kobalta kompleksu *Ritter* reakciju; c) kobalta katalizētu fenilglicīnolu C–H funkcionalizēšanu.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti apkopoti piecās zinātniskajās oriģinālpublikācijās. Pētījuma rezultāti prezentēti sešās konferencēs.

Zinātniskās publikācijas

1. **Sirotkina, J.**, Grigorjeva, L., Jirgensons, A. Synthesis of Alkynyl Glycinols *via* Lewis Acid Catalyzed Propargylic Substitution of bis-Imidates. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 31, 6900–6908.
2. **Bolsakova, J.**, Jirgensons, A. Synthesis of α -Ethynyl Glycines. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 27, 4591–4602.
3. Grammatoglou, K., **Bolsakova, J.**, Jirgensons, A. C-Quaternary alkynyl glycinols *via* the Ritter reaction of cobalt complexed alkynyl glycols. *RSC Adv.* **2017**, 7, 27530–27537.
4. **Bolsakova, J.**; Jirgensons, A. The Ritter reaction for the synthesis of heterocycles. *Chem. Heterocyc. Compd.* **2017**, 53, 1167–1177.
5. **Bolsakova, J.**, Lukasevics, L., Grigorjeva, L. Cobalt-catalyzed, directed C–H functionalization/annulation of phenylglycinol derivatives with alkynes. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4482–4499.

Darba rezultāti prezentēti zinātniskajās konferencēs

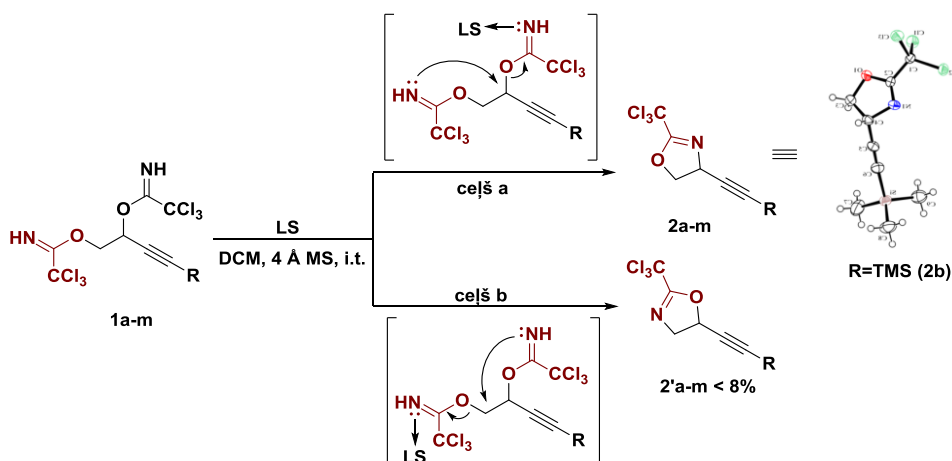
1. **Sirotkina, J.**, Jirgensons, A. Synthesis of enantioenriched ethynyl glycinols *via* acid catalyzed cyclization of *bis*-trichloroacetimidates. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2014)*. Vilnius, Lithuania, 6–9 July **2014**.
2. **Sirotkina, J.** The Ritter reaction of cobalt carbonyl complexed propargylic alcohols. *9th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, 21–22 May **2015**.
3. **Sirotkina, J.**, Jirgensons, A. 4-Substituted-4-alkynyl 2-oxaolines *via* the Ritter reaction. *19th European Symposium of Organic Chemistry*. Lisbon, Portugal, 12–16 July **2015**.

4. Grammatoglou, K., **Bolsakova, J.**, Jirgensons, A. Synthesis of 4-alkynyl 2-oxazolines via the Ritter reaction. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2016)*. Riga, Latvia, 3–6 July **2016**.
5. **Bolsakova, J.**, Grigorjeva, L. Cobalt catalyzed sp^2 C–H alkenylation of phenylglycine and phenylalanine. *International Symposium on Synthesis and Catalysis*. Evora, Portugal, 3–6 September **2019**.
6. **Bolsakova, J.**, Grigorjeva, L. Cobalt catalyzed sp^2 C–H alkenylation of phenylglycine and phenylalanine. *11th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, 19–20 September **2019**.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

Etīnlglicīnolu iegūšana *bis*-imidātu ciklizēšanas reakcijā

Promocijas darbā izstrādāta jauna metode racēmisku un enantiobagātinātu etīnlglicīnola atvasinājumu iegūšanai, kas balstīta uz Luisa skābes katalizētu *bis*-imidātu **1a-m** ciklizēšanas reakciju (4. att.). Ciklizēšanas reakcijā vienas *bis*-imidāta grupas slāpekļa atoms kalpo kā iekšmolekulārs N-nukleofīls, savukārt otra *bis*-imidāta grupa tiek aktivēta ar Luisa skābi un tādējādi kalpo kā laba aizejošā grupa. Imidātu **1a-m** aktivēšanai kā katalizatori izmantotas Luisa skābes: TMSOTf, AlCl₃, BF₃·Et₂O, FeCl₃, kā rezultātā iegūti oksazoliņi **2a-m** ar ļoti labiem iznākumiem (1. tabula). Novērots, ka ciklizēšanas reakcija notiek reģioselektīvi, pamatā veidojot propargiliskās aizvietošanās produktus **2a-m** (4. att., ceļš **a**), savukārt minorie reģioizomēri **2'a-m** veidojās mazāk par 8 %. Trimetilsililaizvietota *bis*-imidāta **1b** gadījumā reģioselektivitāti izdevās ievērojami uzlabot, aizstājot TMSOTf ar AlCl₃ (1. tabula, 2. un 3. ailes). Pamatreģioizomēra **2b** struktūra tika pierādīta ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību.



4. att. Oksazoliņu **2** un **2'** veidošanās no *bis*-imidātiem.

1. tabula

Produktu **2** iznākumi un reakcijā izmantotās Luisa skābes^a

Nr. p. k.	R	LS ^a	Produkti 2/2' ^b	2 , Iznākums, %
1	Me	TMSOTf	> 50 : 1	2a , 71
2	TMS	TMSOTf	9 : 1	2b , 82
3	TMS	AlCl ₃	35 : 1	2b , 91
4	BnOCH ₂	AlCl ₃	8 : 1	2c , 75

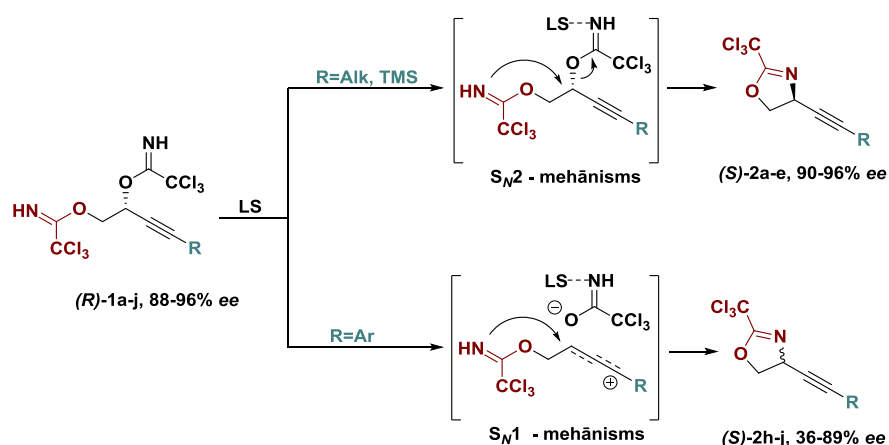
^a Reakcijas apstākļi: Luisa skābe (10 mol %), DCM (0,1 M), molekulārie sieti (4 Å), i. t., 1–10 min. ^b Reakcijas maisījuma produktu **2/2'** attiecība noteikta, izmantojot GH-MS.

Produktu **2** iznākumi un reakcijā izmantotās Luisa skābes^a

Nr. p. k.	R	LS	Produkti 2/2' ^b	2 , Iznākums, %
5	BnOCH ₂ CH ₂	AlCl ₃	41 : 1	2d , 80
6	<i>t</i> Bu	AlCl ₃	> 50 : 1	2e , 84
7	Pent	TMSOTf	> 50 : 1	2f , 82
8	TIPS	AlCl ₃	23 : 1	2g , 73
9	Ph	TMSOTf	25 : 1	2h , 79
10	2-ClC ₆ H ₄	TMSOTf	> 50 : 1	2i , 70
11	3,5-ClC ₆ H ₃	AlCl ₃	32 : 1	2j , 95
12	PentC≡C	AlCl ₃	11 : 1	2k , 86
13	TIPSC≡C	AlCl ₃	> 50 : 1	2l , 69
14	CH ₂ =CH	AlCl ₃	> 50 : 1	2m , 80

^a Reakcijas apstākļi: Luisa skābe (10 mol %), DCM (0,1 M), molekulārie sieti (4 Å), i. t., 1–10 min. ^b Reakcijas maisījuma produktu **2/2'** attiecība noteikta, izmantojot GH-MS.

Lai pārbaudītu hiralitātes pārneši *bis*-imidātu ciklizēšanas reakcijā, kā substrāti tika izmantoti enantiobagātināti (*R*)-*bis*-imidāti **1a–j** ar alkil-, trimetilsilil- un aril- aizvietotājiem pie trīskāršās saites. Standartapstākļos alkil-, trimetilsililaizvietotu (*R*)-*bis*-imidātu **1a–e** ciklizēšanās notika ar praktiski pilnīgu absolūtās konfigurācijas apgriešanu pie hirālā centra. Produkti (*S*)-**2a–e** tika iegūti ar enantiomēro pārkumu virs 90 % (2. tabula, 1.–5. aile). Pilnīga hiralitātes pārnese un konfigurācijas apgriešana pie hirālā centra ļāva secināt, ka (*R*)-*bis*-imidātu **1a–e** ciklizēšana par oksazolīniem (*S*)-**2a–e** notiek pēc S_N2 tipa mehānisma (5. att.). Fenilaizvietota (*R*)-*bis*-imidāta **1h** (6. aile) gadījumā tika novērota racemizēšana, veidojot produktu **2h** ar enantiomēro pārkumu 36 %. Šo rezultātu var skaidrot ar konkurējošu S_N1 mehānismu, ko nodrošina fenilgrupas karbkatjonu stabilizējošais efekts. Tika novērots, ka hlora atoma ievadīšana (*R*)-*bis*-imidāta **2h** benzola gredzenā nedaudz samazināja racemizēšanās procesu (2. tabula, 7. –9. aile). Savukārt divu hlora atomu ievadīšana benzola gredzenā ļāva būtiski samazināt racemizēšanos un iegūt (*S*)-oksazolīnu **2j** ar 89 % *ee* (2. tabula, 11. aile). Šos rezultātus var skaidrot ar to, ka hlora aizvietotāju ievadīšana benzola gredzenā samazina karbkatjona starpprodukta stabilitāti un tādējādi sekmē reakcijas norisi pēc S_N2 mehānisma ar konfigurācijas apgriešanu.



5. att. Enantiobagātinātu (*R*)-bis-imidātu **1a-j** iekšmolekulārā aminēšana.

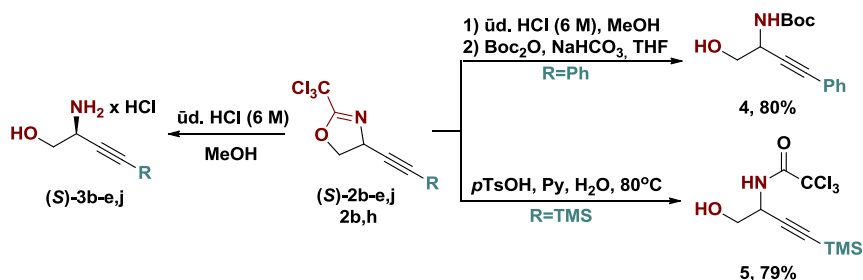
2. tabula

Produktu (*S*)-**2** iznākumi un enantiomērais parākums^a

Nr. p. k.	R	1 , (ee, %) ^b	LS	(<i>S</i>)- 2 , Iznākums, % (ee, %) ^a
1	Me	(<i>R</i>)- 1a , (90)	AlCl ₃	(<i>S</i>)- 2a , 80 (90)
2	TMS	(<i>R</i>)- 1b , (96)		(<i>S</i>)- 2b , 90 (96)
3	BnOCH ₂	(<i>R</i>)- 1c , (92)		(<i>S</i>)- 2c , 70 (92)
4	BnOCH ₂ CH ₂	(<i>R</i>)- 1d , (93)		(<i>S</i>)- 2d , 75 (92)
5	<i>t</i> Bu	(<i>R</i>)- 1e , (93)	TMSOTf	(<i>S</i>)- 2e , 84 (93)
6	Ph	(<i>R</i>)- 1h , (88)	BF ₃ ·Et ₂ O	(<i>S</i>)- 2h , 80 (36)
7			BF ₃ ·Et ₂ O	(<i>S</i>)- 2i , 90 (52)
8	2-ClC ₆ H ₄	(<i>R</i>)- 1i , (90)	TMSOTf	(<i>S</i>)- 2i , 75 (57)
9			AlCl ₃	(<i>S</i>)- 2i , 89 (52)
10			BF ₃ ·Et ₂ O	(<i>S</i>)- 2j , 56 (86)
11	3,5-ClC ₆ H ₃	(<i>R</i>)- 1j , (93)	TMSOTf	(<i>S</i>)- 2j , 50 (89)
12			AlCl ₃	(<i>S</i>)- 2j , 79 (76)

^a Reakcijas apstākļi: Luisa skābe (10 mol %), DCM (0.1 M), molekulārie sieti (4 Å), i. t., 1–10 min. ^b Produktu enantiomērais parākums noteikts, izmantojot AEŠH (kolonna: Chiralpak IB).

Lai demonstrētu metodes izmantošanu etīlilglicīnolu iegūšanai, oksazolīni **2** tika transformēti par attiecīgajiem etīlilglicīnola atvasinājumiem **3–5** (6. att.). Hidrolizējot (*S*)-oksazolīnus **2b–e,j** 6 M ūd. HCl un MeOH maisījumā, ar labiem iznākumiem tika iegūti (*S*)-enantiobagātināti etīlilglicīnoli **3b–e,j** (3. tabula). Tika izmantota arī metode, kurā oksazolīnu **2h** hidrolizē līdz aminospirtam un, neizdalot starpproduktu, aminofunkciju aizsargā ar Boc-grupu, veidojot produktu **4**. Trimetilsililaizvietota oksazolīna **2b** gadījumā cikla uzšķelšanai tika izmantoti vāji skābi apstākļi (*p*-TsOH, Py:H₂O, 4 : 1) un iegūts trihloraacetamīds **5** ar 79 % iznākumu.

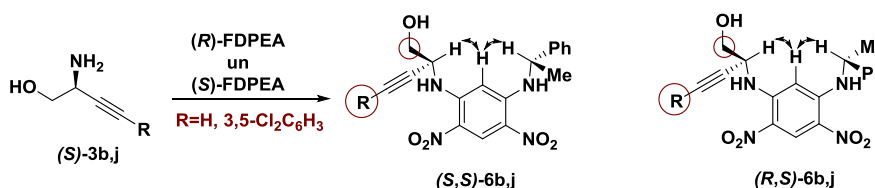


6. att. (S)-Etīnilglicīnolu atvasinājumu **3**, **4** un **5** iegūšana no oksazolīniem **2**.

3. tabula

Enantiobagātinātu etīnilglicīnolu (S)- 3 iznākumi		
Nr. p. k.	R	(S)- 3 , Iznākums, %
1	H	(S)- 3b , 90
2	CH ₂ OBn	(S)- 3c , 75
3	(CH ₂) ₂ OBn	(S)- 3d , 89
4	<i>t</i> Bu	(S)- 3e , 74
5	3,5-Cl ₂ C ₆ H ₃	(S)- 3j , 74

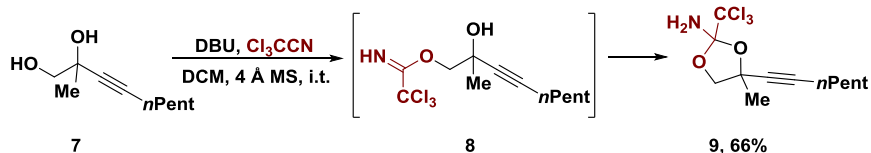
Iegūto etīnilglicīnolu absolūtā konfigurācija tika noteikta, atvasinot (S)-aminospiertos **3b,j** ar (S)- un (R)-1-fluoro-2,4-dinitrofenil-5-feniletilamīnu (7. att.). Pateicoties iekšmolekulārai ūdeņraža saitei, diastereomēri (S,S)-**6b,j** un (R,S)-**6b,j** atrodas stabilā konformācijā. Benzola gredzena anizotropijas efekta dēļ ¹H KMR spektrā tika novērots, ka diastereomērā (R,S)-**6b,j** HOCH₂- grupas protonu signāli ir novirzīti stiprākā laukā, salīdzinot ar diastereomēru (S,S)-**6b,j** protonu signāliem, turklāt diastereomērā (S,S)-**6b** propargilpozīcijas protons ir novirzīts stiprākā laukā, salīdzinot ar diastereomēru (R,S)-**6b**.



7. att. FDPEA diastereomēri (S,S)-**6b,j** un (R,S)-**6b,j**.

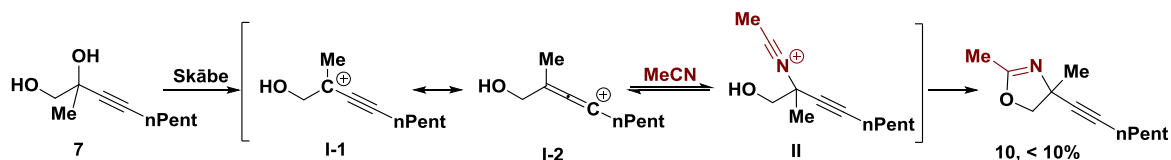
C-kvaternāro etīnilglicīnolu sintēze no kobalta kompleksiem *Ritter* reakcijā

Ņemot vērā C-kvaternāro etīnilglicīnolu plašās izmantošanas iespējas kompleksu savienojumu sintēzē, tika veikts pētījums par jaunu metožu izveidi šo aminospiertos konstruēšanai. Sākotnēji tika izmēģināta iepriekš izstrādāta metode etīnilglicīnola atvasinājumu iegūšanai Luisa skābes katalizētā *bis*-imidātu ciklizēšanas reakcijā (8. att.), tomēr šī metode izrādījās nepiemērota, jo C-kvaternāro etīnilglicīnolu **7** reakcijā ar trihloraetonitrilu veidojās *mono*-imidāts **8**, kas reakcijas maisījumā *in situ* ciklizējās par 1,3-dioksolāna atvasinājumu **9**.



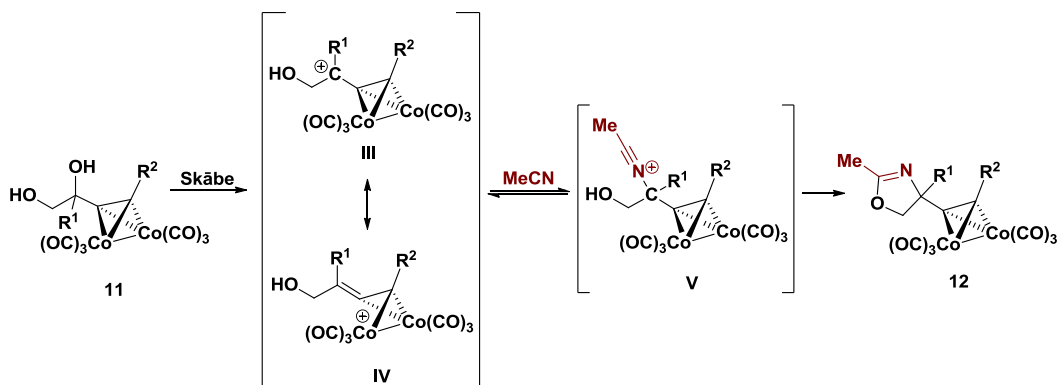
8. att. C-kvaternārā etīnīlglikola **7** reakcija ar trihloracetonitrilu.

Kā alternatīva pieeja C-kvaternāro etīnīlglicīnolu sintēzei tika pētīta 1,2-diolu *Ritter* reakcija ar acetonitrilu, ko izmanto dažādu heterociklu, piemēram, oksazolīnu un imidazolīnu sintēzei. Galvenais nosacījums reakcijas veiksmīgai realizēšanai ir stabilizēta karbkatjona starpprodukta veidošanās, tomēr, etīnīlglikolu **7** pakļaujot *Ritter* reakcijas apstākļiem (MeCN, AcOH, H₂SO₄), sagaidāmais oksazolīns **10** veidojās ar ļoti zemu iznākumu (<10 %) (9. att.). Šādu reakcijas rezultātu var skaidrot ar relatīvi nestabila propargilkatjona veidošanos, kurā pozitīvais lādiņš ir delokalizēts uz sp² un sp hibridizētiem oglekļa atomiem (**I-1** un **I-2**), turklāt karbkatjoni **I-1,2** var stāties dažādās blakusreakcijās (piemēram, *Meyer-Schuster* vai *Rupe* pārgrupēšanās reakcijās), neveidojot vēlamo nitrīlija starpproduktu **II**.



9. att. C-kvaternārā etīnīlglikola **7** *Ritter* reakcija.

Turpinot pētījumus, uzmanība tika pievērsta *Ritter* reakcijai, izmantojot etīnīlglikola kobalta kompleksus **11**, no kuriem atvasinātais karbkatjona starpprodukts **III** ir stabilizēts ar pozitīva lādiņa delokalizāciju starp rezonanses struktūrām **III** un **IV** (10. att.). Stabilizētais karbkatjons **III** var reaģēt ar acetonitrilu, veidojot nitrīlija jona starpproduktu **V**, kas iekšmolekulārā reakcijā ar hidroksilgrupu veido oksazolīna kobalta kompleksu **12**. Izmantojot tādas skābes kā H₂SO₄ un BF₃·Et₂O, etīnīlglikola kobalta kompleksi **11** reaģēja ar acetonitrilu, veidojot oksazolīnus **12a-h**, **k-e** ar vidējiem un labiem iznākumiem. Ar reakcijas apstākļiem bija savietojams plašs substrātu klāsts ar aizvietotājiem (R² = alkil-, aril-) pie terminālā trīskāršās saites oglekļa (4. tabula). Substrāti **11l,m** ar hidroksimetilaizvietotāju pie kvaternārā oglekļa atoma veidoja *Ritter* reakcijas produktus **12l,m** ar 46 % un 81 % iznākumu (4. tabula, 16. un 17. ailes). Arī otrējais spirts **11k** stājās *Ritter* reakcijā, veidojot oksazolīnu **12k** ar labu iznākumu (4. tabula, 15. aile). Tika novērot ka jaunizveidotajai metodei ir arī ierobežojumi. Substrāti **11i,j**, kas saturēja fenilaizvietotāju pie kvaternārā oglekļa atoma, neveidoja attiecīgos oksazolīnus **12i,j**, ko var skaidrot ar pārāk lielu karbkatjona **III** stabilitāti (4. tabula, 13. un 14. aile).



10. att. C-kvaternārā etīnlglikola kobalta kompleksa **11** Ritter reakcija.

4. tabula

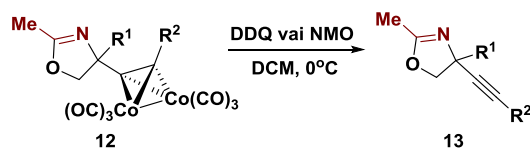
Produkta **12** iznākums un reakcijā izmantotā skābe

Nr. p. k.	R ¹	R ²	Skābe	12 , Iznākums, %
1	Me	<i>n</i> Pent	H ₂ SO ₄ ^a	12a , 58
2			BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12a , 78
3	Me	<i>t</i> Bu	H ₂ SO ₄ ^a	12b , 75
4			BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12b , 82
5	Me	TMS	H ₂ SO ₄ ^a	12c , 89
6			BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12c , 84
7	Me	Ph	H ₂ SO ₄ ^a	12d , 57
8			BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12d , 86
9	Me	2-ClPh		12e , 61
10	Me	4-MeOPh		12f , 63
11	Me	CH ₂ OBn		12g , 78
12	Me	Me		12h , 74
13	Ph	<i>n</i> Pent	BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12i , 0
14	Ph	Ph		12j , 0
15	H	<i>n</i> Pent		12k , 77
16	CH ₂ OH	<i>n</i> Pent		12l , 46
17		Ph		12m , 81

^a Reakcijas apstākļi: MeCN (54 ekviv), H₂SO₄ (9 ekviv), AcOH (8 ekviv), no 0 °C līdz i. t., 1–10 min. ^b Reakcijas apstākļi: BF₃·Et₂O (10 ekviv), MeCN (0,1 M), 0 °C – i. t., 5–10 min.

Lai iegūtu oksazolīnu **13a**, tika apskatīti vairāki reakcijas apstākļi kobalta kompleksa **12a** šķelšanai (11. att.). Literatūrā ir zināms, ka pirmējie amīni, reaģējot ar alkīna-Co₂(CO)₆ kompleksiem, atbrīvo alkīnu. Balstoties uz šiem rezultātiem, tika izpētīta alkīna-Co₂(CO)₆ kompleksa **12a** šķelšanas reakcija, izmantojot helatējošu diamīna ligandu – etilēndiamīnu. Diemžēl, izmantojot šo metodi, oksazolīna **13a** iznākums bija tikai 28 %. Tālāk tika pārbaudīti oksidējoši šķelšanas apstākļi, izmantojot DDQ, NMO un CAN. Pētījuma rezultātā tika atklāta selektīva un efektīva metode alkīna-Co₂(CO)₆ kompleksa **12a** šķelšanai, kā oksidētāju

izmantojot DDQ (5. tabula). Hidroksimetilgrupu saturošu kobalta kompleksu **12l,m** šķelšanai DDQ vietā tika izmantots NMO. Tas ļāva iegūt oksazolīnus **13l,m** ar vidējiem iznākumiem (5. tabula, 12. un 14. aile).



11. att. Alkīna- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ kompleksa **12** šķelšana.

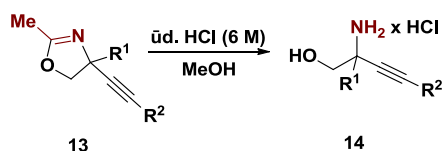
5. tabula

Iznākumi un apstākļi kobalta kompleksa **12** šķelšanai

Nr. p. k.	R ¹	R ²	Metode	13 , Iznākums, %
1	Me	<i>n</i> Pent	DDQ ^a	13a , 84
2			NMO ^b	13a , 42
3	Me	<i>t</i> Bu	DDQ ^a	13b , 64
4	Me	TMS		13c , 88
5	Me	Ph		13d , 83
6	Me	2-ClPh		13e , 92
7	Me	4-MeOPh		13f , 85
8	Me	CH ₂ OBn		13g , 82
9	Me	Me		13h , 46
10	H	<i>n</i> Pent		13k , 78
11	CH ₂ OH	<i>n</i> Pent	DDQ ^a	13l , 61
12			NMO ^b	13l , 65
13	CH ₂ OH	Ph	DDQ ^a	13m , 26
14			NMO ^b	13m , 65

^a Reakcijas apstākļi: DDQ (3 ekviv), DCM (0,1 M), 0 °C, no 30 min līdz 2 h. ^b Reakcijas apstākļi: NMO (10 ekviv), DCM (0,1 M), 0 °C, 30 min.

Tika demonstrēts, ka iegūtos oksazolīnus **13** var veiksmīgi pārvērst par attiecīgajiem C-kvaternārajiem alkīnīlglicīnoliem **14d,g,h,l,m**, izmantojot skābes hidrolīzi (12. att., 6. tabula).



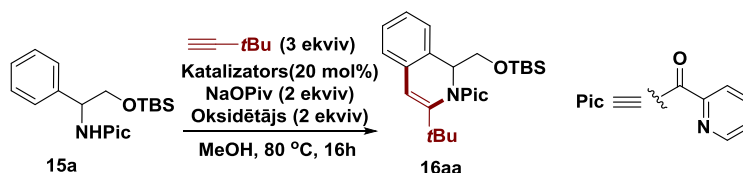
12. att. C-kvaternāro alkīnīlglicīnolu **14d,g,h,l,m** sintēze.

C-kvaternāro alkīnīlglicīnolu **14d,g,h,l,m** iznākumi

Nr. p. k.	R ¹	R ²	14 , Iznākums, %
1		Ph	14d , 96
2	Me	CH ₂ OBn	14g , 64
3		Me	14h , 62
4	CH ₂ OH	<i>n</i> Pent	14l , 82
5		Ph	14m , 77

Kobalta katalizēta fenilglicīnola C–H funkcionalizēšana ar alkīniem

Otrs pētījuma virziens bija pikolīnamīda virzīta fenilglicīnola atvasinājuma **15a** C–H saites funkcionalizēšana ar alkīniem benzola gredzena *orto*-pozīcijā, izmantojot kobalta katalizatoru (13. att.). Reakcijas apstākļu optimizēšanas posmā tika pārbaudīti dažādi kobalta katalizatori, oksidētāji, bāzes un reakcijas šķīdinātāji (7. tabula). Sākotnējos pētījumos tika atklāts, ka fenilglicīnola **15a** reakcijā ar *tert*-butilacetilēnu, izmantojot Co(OAc)₂ katalizatoru, NaOPiv kā bāzi, AgOAc kā oksidētāju metanolā, 80 °C temperatūrā, reģioselektīvi veidojās 1,2-dihidroizohinolīna atvasinājums **16aa** ar 5 % iznākumu (7. tabula, 1. aile). Iegūtā reģioizomēra **16aa** struktūra tika pierādīta ar 2D-NOESY eksperimentu. Pētījuma gaitā noskaidrots, ka, izmantojot Mn(OAc)₃ kā oksidētāju un molekulāro skābekli kā līdzoksidētāju, produkta **16aa** iznākumu iespējams uzlabot līdz 16 % (2.–5. aile). Reakcijas veiksmīgai īstenošanai svarīgs bija arī bāzes daudzums. Noskaidrots, ka optimālais bāzes daudzums ir 1,2 ekvivalenti, un tas ļāva uzlabot produkta **16aa** iznākumu līdz 28 % (6. aile). Turpinot reakcijas apstākļu optimizēšanu, tika pārbaudīta reakcijas šķīdinātāja ietekme uz produkta **16aa** iznākumu un konstatēts, ka labākais šķīdinātājs ir MeOH. Optimizēšanas gaitā tika pierādīts, ka produkta **16aa** iegūšanai izšķirošā loma ir kobalta katalizatoram. Pārbaudot vairākus Co(II) un Co(III) katalizatorus, tika atklāts, ka efektīvākais katalizators fenilglicīnola atvasinājuma **15a** anelēšanai ar alkīniem ir Co(dpm)₂. Izmantojot piemeklēto katalītisko sistēmu Co(dpm)₂/Mn(OAc)₃/NaOPiv, produktu **16aa** izdevās iegūt ar 82 % iznākumu. Palielinot reakcijas laiku, produkta **16aa** iznākums nedaudz uzlabojās līdz 84 %. Kontrolēksperimenti parādīja, ka bez oksidētāja vai katalizatora anelēšanas produkts **16aa** neveidojas.

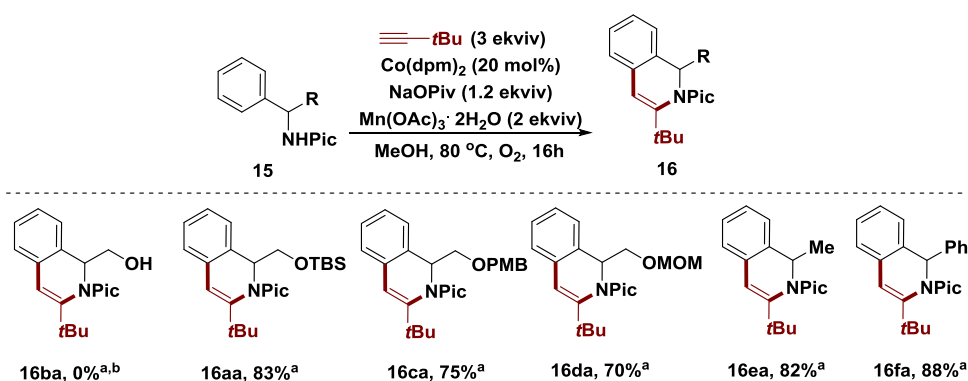
13. att. Kobalta katalizēta fenilglicīnola **15a** reakcija ar *tert*-butilacetilēnu.

Reakcijas apstākļu optimizēšana^a

Nr. p. k.	Katalizators	Oksidētājs	15a/16aa	16aa, Iznākums, % ^a
1	Co(OAc) ₂	AgOAc	17 : 1	5
2	Co(OAc) ₂	MnO ₂	11 : 1	4
3	Co(OAc) ₂	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O	19 : 1	5
4	Co(OAc) ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O	7 : 1	12
5	Co(OAc) ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O/O ₂	5,3 : 1	16
6 ^b	Co(OAc) ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O/O ₂	2,5 : 1	28
7 ^b	CoCl ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O/O ₂	> 10 : 1	—
8 ^b	Co(acac) ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O/O ₂	2,3 : 1	30
9 ^{b,c}	Co(dpm)₂	Mn(OAc)₃·2H₂O/O₂	1 : 13,7	82
10 ^{b,c,d}	Co(dpm)₂	Mn(OAc)₃·2H₂O/O₂	1 : 16,8	84

^a NMR iznākums ir noteikts, izmantojot trifēnilmetānu kā iekšējo standartu. ^b NaOPiv (0,12 mmol, 1,2 ekviv). ^c Co(dpm)₂ – bis(2,2,6,6-tetrametil-3,5-heptanedionato)kobalts (II), CAS: 13986-53-3. ^d Laiks: 24 h.

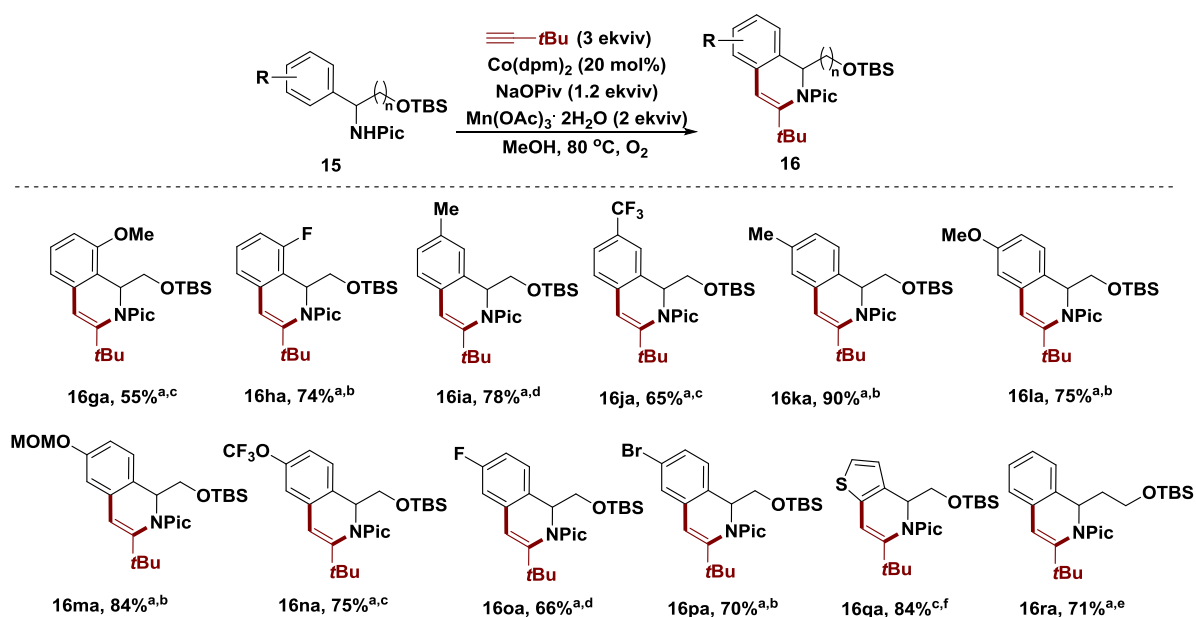
Turpinot pētījumus, kobalta katalizētā fenilglicīnola **15a** reakcijā ar *tert*-butilacetilēnu tika pārbaudīti pikolīnamīda atvasinājumi **15** ar dažādiem aizvietotājiem benzilpozīcijā (14. att.). Šie pētījumi parādīja, ka pikolīnamīds **15b** ar brīvu spirta funkciju optimizētos reakcijas apstākļos neveido produktu **16ba**. Savukārt TBS-, PMB- un MOM- aizsargātu fenilglicīnolu atvasinājumu **15a,c,d** gadījumā produkti **16aa,ca,da** veidojās reģioselektīvi un ar ļoti labiem iznākumiem (70–83 %), turklāt benzilamīda atvasinājumi **15e,f** arī veido produktus **16ea,fa** ar ļoti labiem iznākumiem, kas palielina metodes izmantošanas iespējas.



^a Izolētais iznākums. ^b Izejviela reakcijas apstākļos degradējas.

14. att. Kobalta katalizētā pikolīnamīdu **15** anelēšanas reakcija.

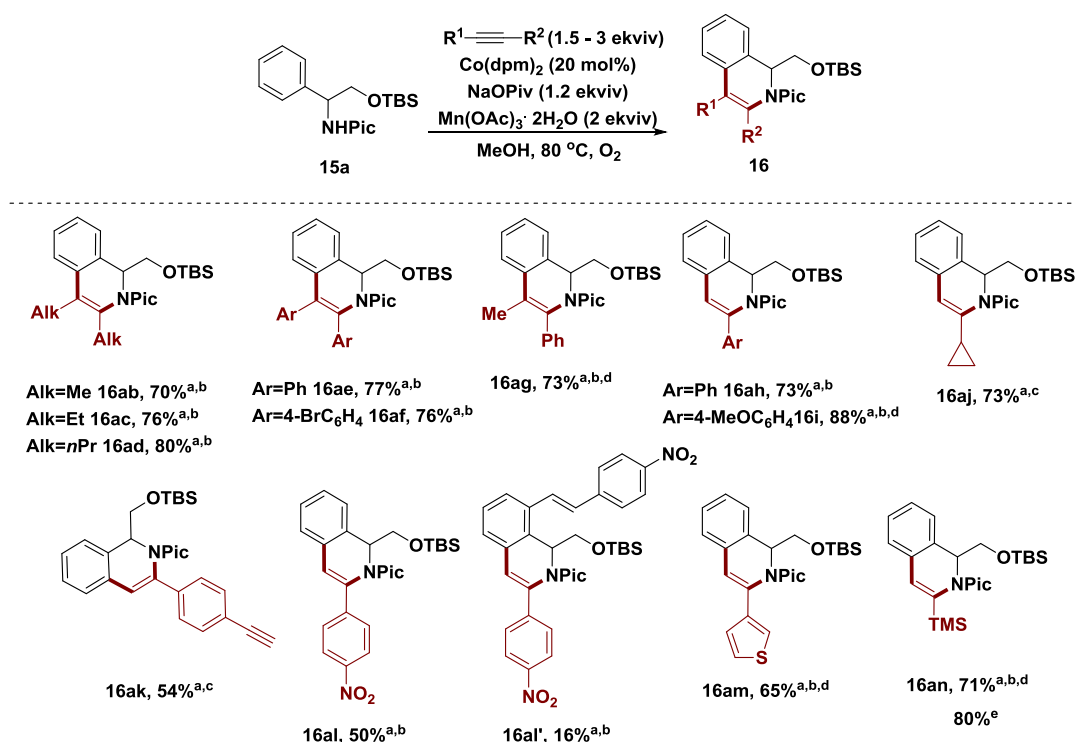
Substrāta klāsta pētījumos tika noskaidrots, ka benzola gredzenā *para*-, *meta*- un *orto*-aizvietoti fenilglicīnola atvasinājumi ir piemēroti anelēšanas reakcijai (15. att.). Jāpiemin, ka *meta*- aizvietotu substrātu **15i** un **15j** gadījumā veidojās tikai viens reģioizomērs **16ia,ja**, ko var skaidrot ar kobalta iespiešanos telpiski mazāk traucētā C–H saitē. Tomēr tiofēnu saturoša glicīnola **15q** gadījumā pamatreģioizomērs **16qa** veidojās maisījumā ar otru izomēru attiecībā 2,5/1 (C–H funkcionalizēšana tiofēna gredzenā noris arī 4. pozīcijā). Tika parādīts, ka fenilglicīnola atvasinājumi **15** ar dažādiem aizvietotājiem benzola gredzenā, kā alkil- (**15i**, **15k**), metoksi- (**15g**, **15l**), metoksimetil- (**15m**), trifluormetil- (**15j**), trifluormetoksi- (**15n**) un halogēni (**15h**, **15o**, **15p**), veido atbilstošos produktus **16** ar labiem iznākumiem. β -Fenilalaninola atvasinājuma **15r** gadījumā attiecīgais produkts **16ra** veidojās ar labu iznākumu 71 %.



^a Izolēti iznākumi pamtareģioizomēram. ^b Laiks: 16–17 h. ^c Laiks: 20 h. ^d Laiks: 24 h. ^e Laiks: 40 h. ^f Izolēts tiofēna reģioizomēru maisījums ar attiecību 2,5 : 1, norādīta pamtareģioizomēra struktūra.

15. att. Fenilglicīnola **15** atvasinājumu klāsta pētījumi.

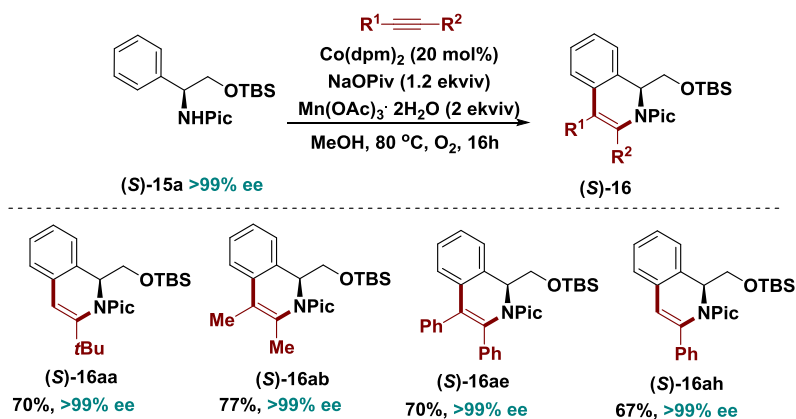
Fenilglicīnolu **15a** anelēšanai tika pārbaudīta arī virkne strukturāli atšķirīgu alkīnu (16. att.). Alifātiskas un aromātiskas grupas saturoši diaizvietoti alkīni reaģēja, veidojot attiecīgos produktus **16ab–af** ar ļoti labiem iznākumiem (70–80 %). Jāuzsver, ka anelēšana ar asimetriskiem alkīniem ir liels izaicinājums metālu katalizētās reakcijās, jo ir grūti panākt vērā ņemamu reģioselektivitāti. Izmantotajos reakcijas apstākļos 1-fenil-1-propīns reaģēja ar fenilglicīnola atvasinājumu **15a**, veidojot tikai vienu reģioizomēru **16ag** ar 73 % iznākumu. Arī terminālie alkīni ar alkil-, aril- un heteroaril aizvietotājiem bija piemēroti reaģenti, veidojot produktus **16ah,j,k,m,n** ar augstu reģioselektivitāti. Trimetilsililacetilēna reakcija ar fenilglicīnola atvasinājumu **15a** tika realizēta 1 g mērogā, veidojot produktu **16an** ar 80 % iznākumu. Interesanti, ka 4-nitrofenilacetilēna gadījumā kā blakusprodukts mono C–H alkēnilēšanas/ciklizēšanas produktam **16al** (50 %) veidojās arī dialkēnilēšanas produkts **2al'** ar 16 % iznākumu.



^a Izolēti iznākumi pamtareģioizomēram. ^b Laiks: 16–17 h. ^c Laiks: 20 h. ^d Izdalīts tikai viens pamtareģioizomērs; ^e Gram-scale sintēze no 1 g pikolīnamīda **15a**.

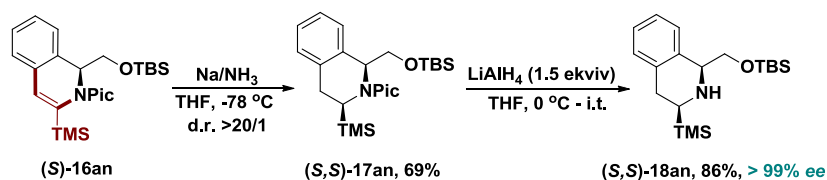
16. att. Alkīnu klāsta pētījumi.

Lai parbaudītu, vai kobalta katalizēta anelēšana notiek ar hirālā centra stereokīmijas saglabāšanu, reakcijā ar termināliem un diaizvietotiem alkīniem tika izmantots enantiobagātināts (*S*)-fenilglicīnola atvasinājums (*S*)-**15a** (17. att.). Produktu (*S*)-**16aa-ah** analīze liecināja, ka optimizētajos reakcijas apstākļos C–H funkcionalizēšana ar alkīniem notiek ar pilnīgu stereokīmijas saglabāšanu.



17. att. Anelēšanas reakcijas hirālītātes saglabāšanas pētījumi.

Lai demonstrētu metodes izmantošanas iespējas, tika parādīts ka 1,2-dihidroizohinolīna atvasinājumā **16an** dubultsaiti iespējams reducēt ar nātriju šķidrā amonjakā, iegūstot 1,2,3,4-tetrahidroizohinolīna atvasinājuma **17an** (*S,S*)-stereoizomēru ar labu iznākumu un augstu diastereoselektivitāti (18. att.).

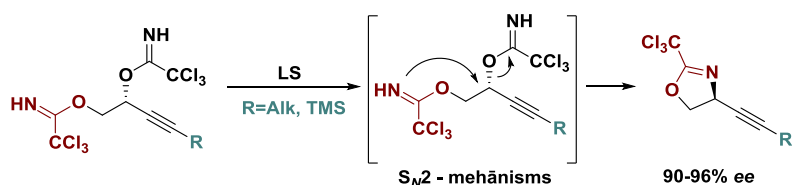


18. att. 1,2,3,4-tetrahydroizohinolīna atvasinājuma (S,S)-**18an** sintēze.

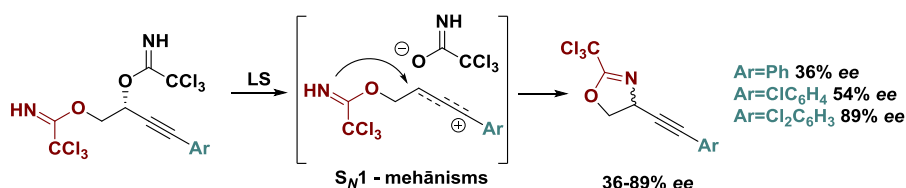
Tika atrasta arī piemērota metode pikolīnamīda vīrzošās grupas nošķelšanai savienojumā **17an**, izmantojot LiAlH_4 . Jāpiemin, ka produkts **18an** veidojās ar ļoti labu iznākumu 86 %, saglabājot sākotnējo stereoķīmiju (>99 % ee).

SECINĀJUMI

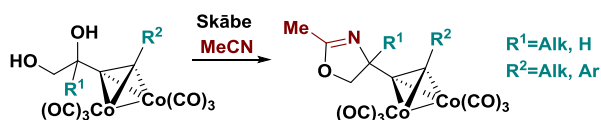
1. Alkil- un trimetilsilil- aizvietotu etīnil-*bis*-imidātu Luisa skābes katalizētā propargiliskās aminēšanas reakcijā selektīvi veidojas 4-etīniloksazolīna reģioizomērs. Enantiobagātinātu substrātu ciklizēšana notiek ar absolūtās konfigurācijas apgriešanu pie hirālā centra un ar pilnīgu hiralitātes pārnesei, kas liecina par S_N2 tipa reakcijas mehānismu.



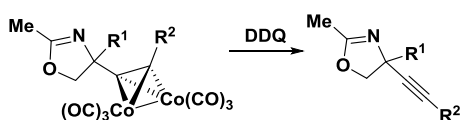
2. Fenilaizvietotu etīnil-*bis*-imidātu Luisa skābes katalizētā ciklizēšanas reakcijā selektīvi veidojas 4-etīniloksazolīna reģioizomērs. Tomēr fenilaizvietotu enantiobagātinātu substrātu ciklizēšana notiek ar hirālā centra daļēju racemizāciju, kas liecina par jauktu S_N1 un S_N2 tipa reakcijas mehānismu. Elektronakceptoru hlora atomu ievietošana *bis*-imidāta benzola gredzenā būtiski novērš racemizēšanās procesu, ko var skaidrot ar karbkatjona starpprodukta stabilitātes samazināšanos, kas sekmē reakcijas norisi pēc S_N2 mehānisma ar konfigurācijas apgriešanu.



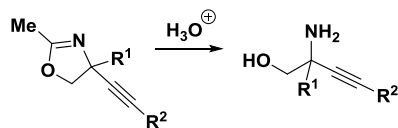
3. Etīnilglikola kobalta kompleksi stājas *Ritter* reakcijā ar acetonitrilu, veidojot C-kvaternārus oksazolīnus. Reakcijas apstākļi ir piemēroti plašam substrātu klāstam, ierobežojums ir substrāti ar fenil- aizvietotāju pie kvaternārā oglekļa atoma (R^1).



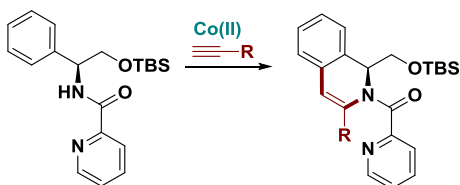
4. Alkīna- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ kompleksu var viegli šķelt ar DDQ, veidojot vēlamos oksazolīnus ar labiem iznākumiem.



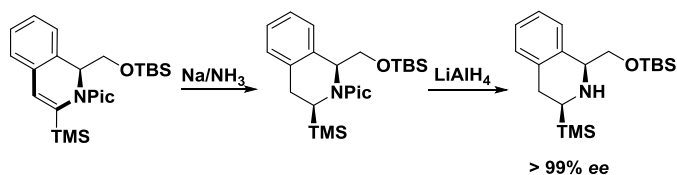
5. Oksazolīni, kas iegūti *bis*-imidātu ciklizēšanas un *Ritter* reakcijās, skābes hidrolīzes apstākļos veido etīlilglicīnola atvasinājumus.



6. Pikolīnamīda virzīta C–H saites O-aizsargātu fenilglicīnolu funkcionalizēšanā ar alkīniem, izmantojot kobalta katalizatoru, veidojas 1-hidroksimetil-1,2-dihidroizohinolīna atvasinājumi. Optimizētā katalītiskā sistēma un reakcijas apstākļi – Co(dpm)₂, Mn(OAc)₃, molekulārais skābeklis kā līdzoksidētājs, NaOPiv metanolā, 80 °C. Reakcijas apstākļos termināli un diaizvietoti alkīni ir piemēroti substrāti, turklāt monoaizvietoti un asimetriski diaizvietoti alkīni veido attiecīgus produktus ar izcilu reģioselektivitāti. Dihidroizohinolīna veidošanās notiek ar absolūtās stereoķīmijas saglabāšanos pie hirālā centra, izmantojot enantiobagātinātus (S)-fenilglicīnola atvasinājumus.



7. (S,S)-Tetrahidroizohinolīnu var iegūt no 1,2-dihidroizohinolīna atvasinājuma, saglabājot hirālā centra absolūto konfigurāciju, divās stadijās – diastereoselektīvā reducēšanas reakcijā ar Na/NH₃ un tai sekojošā pikolīnamīda virzošās grupas nošķelšanas reakcijā ar LiAlH₄.



LITERATŪRAS SARAKSTS

1. a) Fukumoto, H., Takahashi, K., Ishihara, J., Hatakeyama, S. *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 2797–2800. b) Goswami, K., Duttagupta, I., Sinha, S. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7081–7085.
2. Kuroda, Y., Okuhara, M., Goto, T., Iguchi, E., Kohsaka, M., Aoki, H., Imanaka, H. *J. Antibiot.*, **1980**, *33*, 125–131.
3. a) Reginato, G., Meffre, P., Gaggini, F. *Amino Acids*, **2005**, *29*, 81–87. b) Benfodda, Z., Bénimélys, D., Reginato, G., Meffre, P. *Amino Acids*, **2015**, *47*, 271–279.
4. a) Tang, T. P., Volkman, S. K., Ellman, J. A. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8772–8778. b) Chen, B.-L., Wang, B., Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 941–944.
5. Benfodda, Z., Benimelis, D., Jean, M., Naubron, J.-V., Rolland, V., Meffre, P. *Amino Acids*, **2015**, *47*, 899–907.
6. a) Brennan, C. J., Pattenden, G., Rescourio, G. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8757–8760. b) Pattenden, G., Rescourio, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3428–3438. c) Hattori, G., Yoshida, A., Miyake, Y., Nishibayashi, Y. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7603–7607.
7. Grigg, R. D., Rigoli, J. W., Pearce, S. D., Schomaker, J. M. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 280–283.
8. a) Grigorjeva, L., Dauglis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 10209–10212. b) Martinez, M., Rodriguez, N., Gomez-Arrayas, R., Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 11669–11676. c) Kuai, C., Wang, L., Li, B., Yang, Z., Cui, X. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2102–2105.

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

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.), the present Doctoral Thesis has been submitted for the defence at the open meeting of RTU Promotion Council on 10 September 2020 at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry of Riga Technical University, 3/7 Paula Valdena Street , Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Professor Dr. chem. Māris Turks
Riga Technical University, Latvia

Professor Dr. chem. Valdis Kokars
Riga Technical University, Latvia

Professor Ph. D. Antimo Gioiello
University of Perugia, Italy

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 Science (Ph. D.) is my own. I confirm that this Doctoral Thesis had not been submitted to any other university for the promotion to a scientific degree.

Jekaterina Boļšakova (signature)

Date.....

The Doctoral Thesis has been prepared as thematically united collection of scientific publications. It consists of a five scientific publications and a summary. Publications are written in English. The total number of pages is 407, including electronical data.

CONTENTS

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	26
Introduction	26
Aims and Objectives.....	27
Scientific Novelty and Main Results	28
Structure of the Thesis.....	28
Publications and Approbation of the Thesis.....	28
MAIN RESULTS OF THE THESIS	30
Synthesis of Alkynylglycinols by Propargylic Substitution of <i>bis</i> -imidates.....	30
Synthesis of Q-Ethynylglycinols by the Ritter Reaction of Ethynylglycols	33
C–H Functionalization of Phenylglycinols Using Cobalt Catalyst	37
CONCLUSIONS	42
REFERENCES.....	44

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

Alkynylglycinols **A** have found application as important multifunctional building blocks for the construction of complex molecules.¹ Triple bond in compounds **A** provides broad modification possibilities (Fig. 1): a) cycloaddition reactions of triple bond to produce different heterocycles **C**; b) reduction of triple bond to form (*Z*)- and (*E*)-**D** double bond isomers; c) alkylation, arylation and alkynylation of terminal triple bond; and d) triple bond reactions with different O-, N- and S-nucleophiles to give derivatives **F,G**. Moreover, oxidation of hydroxyl group in compound **A** is straightforward approach to α -ethynylglycine **B** derivatives the simplest member of which, 2-aminobut-3-ynoic acid, was shown to exhibit antimicrobial activity against *Streptomyces aureus*.

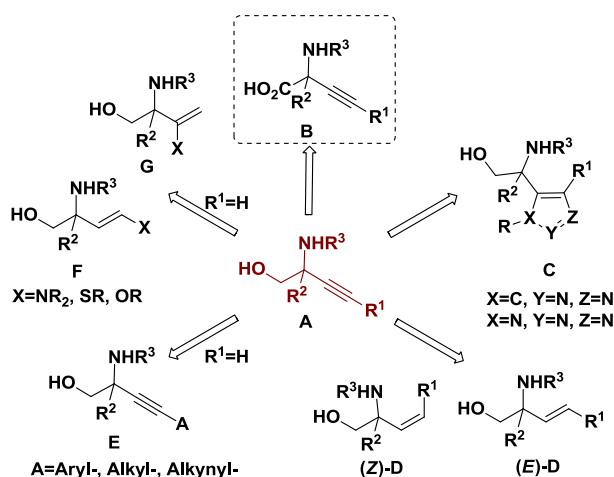


Fig. 1. Modification potential of alkynylglycinols **A**.

The literature review revealed that there is limited number of methods for the synthesis of ethynylglycinols **A** and ethynylglycines **B**. Synthetic routes typically rely on derivatization of Garner's aldehyde³ and Ellman-type addition reactions of terminal alkynes to *N*-sulfinyl imines.⁴ Furthermore the direct access to C-quaternary alkynyl glycinols **A** is limited to few alternatives beyond the reduction of carboxyl group in glycine **B**. The literature search revealed that methods known for the construction of C-quaternary alkynyl glycinols **A** are the Seyferth–Gilbert homologation of a serinal derivative⁵, aminolysis of alkynyl epoxides⁶, and the insertion of a nitrene into a propargylic C–H bond⁷. Thus, we focused our research to development of new methods for the synthesis of ethynylglycinol derivatives **A**, which involve propargylic amination of *bis*-imidates **H** and the Ritter reaction of ethynylglycol cobalt complexes **I** (Fig. 2).

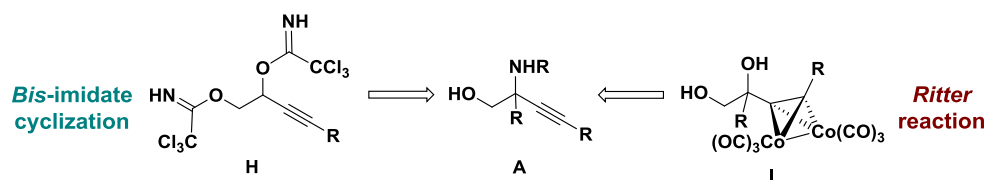


Fig. 2. New methods for the synthesis of ethynylglycinols **A**.

Amino alcohol is a substructure of many pharmaceutically relevant compounds, therefore functionalization of amino alcohols is of high importance. C–H functionalization is a very attractive approach as it does not require pre-functionalized starting materials and stoichiometric amount of transition metal catalyst in contrast to traditionally used methods. C–H functionalization of benzylamides containing picolinamide directing group using cobalt catalysts has been shown, nevertheless, the known methods lack diversity of substitution at benzylic position⁸. Research was focused on picolinamide directed C–H functionalization of phenylglycinol derivatives **J** with internal and terminal alkynes using cobalt catalyst for intermediate cobaltocycle **K** formation, which provides dihydroisoquinoline derivatives **L** (Fig. 3).

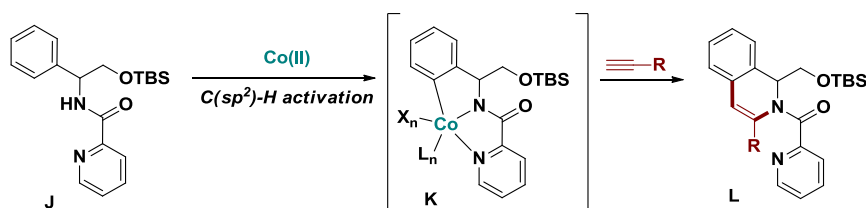


Fig. 3. New method for C–H functionalization of phenylglycinols **J**.

Aims and Objectives

The aim of the Thesis is to develop new synthetic methods for the synthesis of ethynylglycinols and investigate C–H functionalization of phenylglycinols using cobalt catalysis.

The following tasks were set:

- 1) to investigate intramolecular propargylic amination of *bis*-imidates for the synthesis of enantioenriched ethynylglycinols;
- 2) to investigate the Ritter reaction of ethynylglycols cobalt complexes for the synthesis of quaternary alkynylglycinols;
- 3) to develop efficient method for C–H functionalization of phenylglycinols using cobalt catalyst.

Scientific Novelty and Main Results

As the result of Thesis, several new methods for the synthesis of ethynylglycinol derivatives were developed: 1) propargylic substitution of *bis*-imidates was successfully applied for the synthesis of racemic and enantioenriched ethynylglycinols; 2) Ritter reaction of ethynylglycol cobalt complexes was applied for the synthesis of quaternary ethynylglycinols; 3) new conditions for the decomplexation of alkyne-cobalt complexes were established using DDQ as an oxidant; 4) a new method for cobalt catalyzed C–H functionalization of phenylglycinol derivatives with terminal and internal alkynes directed by picolinamide auxiliary was demonstrated. This constitutes efficient and regioselective synthesis method of enantioenriched dihydroisoquinoline derivatives.

Structure of the Thesis

The Thesis is a thematically linked collection of scientific publications focused on the development of new synthesis methods of racemic and enantioenriched glycinols involving: a) intramolecular propargylic substitution of *bis*-amides; b) Ritter reaction of ethynylglycinol cobalt complexes; and c) cobalt catalyzed C–H functionalization of phenylglycinols.

Publications and Approbation of the Thesis

Main results of the Thesis were summarized in five scientific publications. Results of the research were presented at six conferences.

Scientific publications

1. **Sirotkina, J.**, Grigorjeva, L., Jirgensons, A. Synthesis of Alkynyl Glycinols via Lewis Acid Catalyzed Propargylic Substitution of *bis*-Imidates. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 31, 6900–6908.
2. **Bolsakova, J.**, Jirgensons, A. Synthesis of α -Ethynyl Glycines. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 27, 4591–4602.
3. Grammatoglou, K., **Bolsakova, J.**, Jirgensons, A. C-Quaternary alkynyl glycinols via the Ritter reaction of cobalt complexed alkynyl glycols. *RSC Adv.* **2017**, 7, 27530–27537.
4. **Bolsakova, J.**, Jirgensons, A. The Ritter reaction for the synthesis of heterocycles. *Chem. Heterocyc. Compd.* **2017**, 53, 1167–1177.
5. **Bolsakova, J.**, Lukasevics, L., Grigorjeva, L. Cobalt-catalyzed, directed C–H functionalization/annulation of phenylglycinol derivatives with alkynes. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 4482–4499.

Results of the Thesis were presented at the following conferences

1. **Sirotkina, J.**, Jirgensons, A. Synthesis of enantioenriched ethynyl glycinols via acids catalyzed cyclization of *bis*-trichloroacetimidates. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2014)*. Vilnius, Lithuania, 6–9 July **2014**.

2. **Sirotkina, J.** The Ritter reaction of cobalt carbonyl complexed propargylic alcohols. 9th *Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, 21–22 May **2015**.
3. **Sirotkina, J.**, Jirgensons, A. 4-Substituted-4-alkynyl 2-oxaolines via the Ritter reaction. 19th *European Symposium of Organic Chemistry*. Lisbon, Portugal, 12–16 July **2015**.
4. Grammatoglou, K., **Bolsakova, J.**, Jirgensons, A. Synthesis of 4-alkynyl 2-oxazolines via the Ritter reaction. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2016)*. Riga, Latvia, 3–6 July **2016**.
5. **Bolsakova, J.**, Grigorjeva, L. Cobalt catalyzed sp² C–H alkenylation of phenylglycine and phenylalanine. *International Symposium on Synthesis and Catalysis*. Evora, Portugal, 3–6 September **2019**.
6. **Bolsakova, J.**, Grigorjeva, L. Cobalt catalyzed sp² C–H alkenylation of phenylglycine and phenylalanine. 11th *Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, 19–20 September **2019**.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

Synthesis of Alkynylglycinols by Propargylic Substitution of *bis*-imidates

A new approach was developed for the synthesis of racemic and enantioenriched alkynylglycinols based on Lewis acid catalyzed intramolecular propargylic substitution of *bis*-imidates **1a-m**. In this transformation, one imidate group serves as an internal N-nucleophile while the other is activated by Lewis acid catalyst and acts as a leaving group to form oxazolines **2a-m**. Cyclization of *bis*-imidates **1a-m** was achieved in good yields with a wide range of Lewis acid catalysts: TMSOTf, BF₃·Et₂O, AlCl₃, FeCl₃ (Table 1). Cyclization proceeded highly regioselectively to give 4-alkynyl-oxazolines **2a-m** as propargylic substitution products (Fig. 4, pathway **a**) while isomeric 5-alkynyl-oxazolines **2'a-m** were formed as minor products in less than 8 %. In the case when trimethylsilyl substituted *bis*-imide **1b**, the desired selectivity for propargylic substitution product **2b** was improved by replacing TMSOTf with AlCl₃ (Table 1, entries 2 and 3). Structure of the major regioisomer **2b** was confirmed by X-ray diffraction analysis.

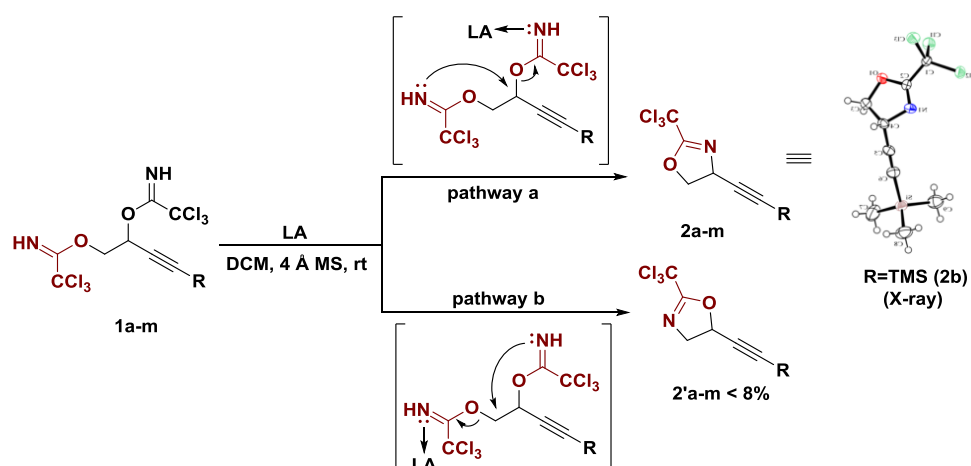


Fig. 4. Oxazolines by intramolecular amination of *bis*-imidates **1a-m**.

Table 1

Entry	R	LA ^a	Ratio of 2/2' ^b	2, Yield, %
1	Me	TMSOTf	> 50 : 1	2a , 71
2	TMS	TMSOTf	9 : 1	2b , 82
3	TMS	AlCl ₃	35 : 1	2b , 91

^a Reaction conditions: Lewis acid catalyst (10 mol %), DCM (0.1 M), molecular sieves (4 Å), r. t. , 1–10 min. ^b Ratio of 2/2' regioisomers was determined using GC-MS.

Table 1(continued)

Yields and Lewis Acids for Propargylic Amination Reaction

Entry	R	LA ^a	Ratio of 2/2', ^b	2, Yield, %
4	BnOCH ₂	AlCl ₃	8 : 1	2c , 75
5	BnOCH ₂ CH ₂	AlCl ₃	41 : 1	2d , 80
6	<i>t</i> Bu	AlCl ₃	> 50 : 1	2e , 84
7	Pent	TMSOTf	> 50 : 1	2f , 82
8	TIPS	AlCl ₃	23 : 1	2g , 73
9	Ph	TMSOTf	25 : 1	2h , 79
10	2-ClC ₆ H ₄	TMSOTf	> 50 : 1	2i , 70
11	3,5-ClC ₆ H ₃	AlCl ₃	32 : 1	2j , 95
12	PentC≡C	AlCl ₃	11 : 1	2k , 86
13	TIPSC≡C	AlCl ₃	> 50 : 1	2l , 69
14	CH ₂ =CH	AlCl ₃	> 50 : 1	2m , 80

^a Reaction conditions: Lewis acid catalyst (10 mol %), DCM (0.1 M), molecular sieves (4 Å), r. t., 1–10 min. ^b Ratio of 2/2' regioisomers was determined using GC-MS.

The chirality transfer was explored in cyclization of enantioenriched (*R*)-*bis*-imidates **1a-j** containing alkyl, trimethylsilyl and aryl substituents at acetylene terminal position. Under the standard reaction conditions, enantioenriched (*R*)-*bis*-imidates **1a-e** containing alkyl and trimethylsilyl substituents gave internal amination products (*S*)-**2a-e** with complete inversion of configuration at the chiral center and enantiomeric excess up to 96 % (Table 2, entries 1–5). These results indicate that cyclization of alkyl and trimethylsilyl substituted (*R*)-*bis*-imidates **1a-e** proceeds by *S_N2* type mechanism (Fig. 5). In turn, cyclization of enantioenriched (*R*)-*bis*-imide **1h** (entry 6) with phenyl substituent at acetylene terminal position proceeded with considerable degree of racemization indicating mixed *S_N1* and *S_N2* type mechanisms (Fig. 5). Introduction of electron-withdrawing chlorine substituent at the benzene ring of substrate (*R*)-**1i** partially suppressed the racemization (entries 7–9). Moreover, incorporation of two chlorines at the benzene ring of substrate (*R*)-**1j** minimized racemization and oxazoline product (*R*)-**2j** was obtained in 89 % *ee* (entry 11).

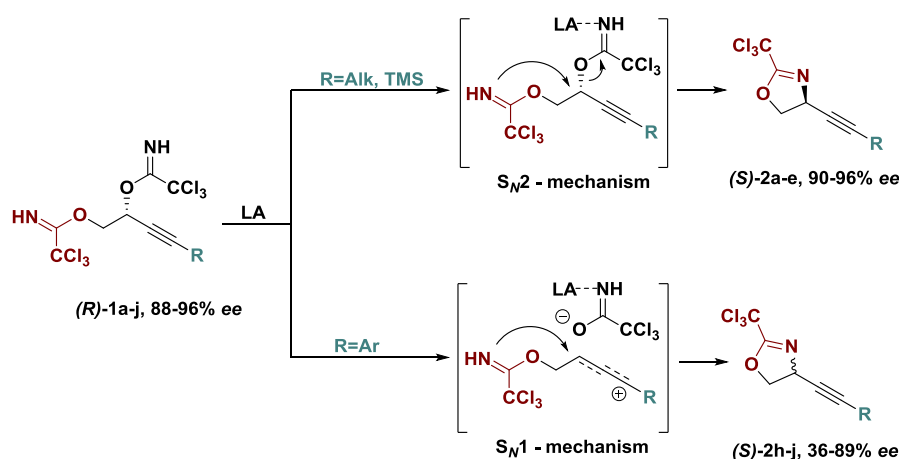


Fig. 5. Intramolecular amination of enantioenriched (*R*)-bis-imidates **1a-j**.

Table 2

Yields and *ee* of Amination Reaction of Enantioenriched (*R*)-bis-imidates **1a-j**^a

Entry	R	(<i>R</i>)- 1 , (<i>ee</i> %) ^b	LA	(<i>S</i>)- 2 , Yield, % (<i>ee</i> %) ^b
1	Me	(<i>R</i>)- 1a , (90)	AlCl ₃	(<i>S</i>)- 2a , 80 (90)
2	TMS	(<i>R</i>)- 1b , (96)		(<i>S</i>)- 2b , 90 (96)
3	BnOCH ₂	(<i>R</i>)- 1c , (92)		(<i>S</i>)- 2c , 70 (92)
4	BnOCH ₂ CH ₂	(<i>R</i>)- 1d , (93)		(<i>S</i>)- 2d , 75 (92)
5	<i>t</i> Bu	(<i>R</i>)- 1e , (93)	TMSOTf	(<i>S</i>)- 2e , 84 (93)
6	Ph	(<i>R</i>)- 1h , (88)	BF ₃ ·Et ₂ O	(<i>S</i>)- 2h , 80 (36)
7			BF ₃ ·Et ₂ O	(<i>S</i>)- 2i , 90 (52)
8	2-ClC ₆ H ₄	(<i>R</i>)- 1i , (90)	TMSOTf	(<i>S</i>)- 2i , 75 (57)
9			AlCl ₃	(<i>S</i>)- 2i , 89 (52)
10			BF ₃ ·Et ₂ O	(<i>S</i>)- 2j , 56 (86)
11	3,5-ClC ₆ H ₃	(<i>R</i>)- 1j , (93)	TMSOTf	(<i>S</i>)- 2j , 50 (89)
12			AlCl ₃	(<i>S</i>)- 2j , 79 (76)

^a Reaction conditions: Lewis acid catalyst (10 mol %), DCM (0.1 M), molecular sieves (4 Å), r. t., 1–10 min. ^b *ee* was determined by HPLC using chiral column Chiralpak IB.

Oxazolines **2** prepared by bis-imidate **1** cyclization reaction were successfully transformed to ethynylglycinol derivatives **3b-e,j** and **4,5** (Fig. 6). (*S*)-Alkynylglycinols **3b-e** and **3j** were prepared from (*S*)-oxazolines **2b-e** and **2j** using strong acidic hydrolysis (Table 3). The hydrolysis of oxazoline **2h** was followed by *tert*-butoxycarbonyl protection without isolation of an intermediate to give protected alkynylglycinol **4**. Mild acidic hydrolysis of oxazoline **2b** with trimethylsilyl substituent at acetylene terminal position provided N-trichloroacetyl alkynylglycinol **5**.

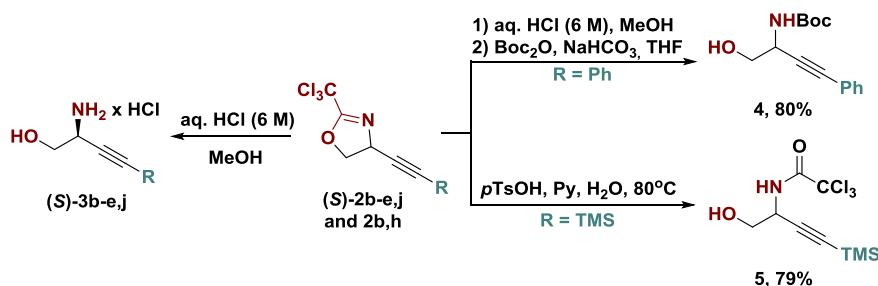


Fig. 6. Synthesis of ethynylglycinol derivatives **3b-e,j** and **4,5**.

Table 3

Yields of (S)-Ethynylglycinol Derivatives **3b-e,j**

Entry	R	(S)- 3 , Yield, %
1	H	(S)- 3b , 90
2	CH ₂ OBn	(S)- 3c , 75
3	(CH ₂) ₂ OBn	(S)- 3d , 89
4	<i>t</i> Bu	(S)- 3e , 74
5	3,5-Cl ₂ OC ₆ H ₃	(S)- 3j , 74

The absolute configuration of the representative ethynylglycinols (S)-**3b,j** was determined by analysis of ¹H-NMR spectra of the diastereomers (S,S)-**6b,j** and (R,S)-**6b,j** resulting from derivatization with (R)- and (S)-1-fluoro-2,4-dinitrophenyl-5-phenylethylamines (Fig. 7). The conformation of FDPEA derivatives (S,S)-**6b,j** and (R,S)-**6b,j** is fixed by the hydrogen bonding. Due to the anisotropic effect of benzene ring, HOCH₂- group proton signals in derivatives (R,S)-**6b,j** are shifted to stronger fields compared to diastereomer (S,S)-**6b,j**. Additionally, acetylenic CH group proton signal in derivative (S,S)-**6b** is shifted to stronger fields compared to the diastereomer (R,S)-**6b**.

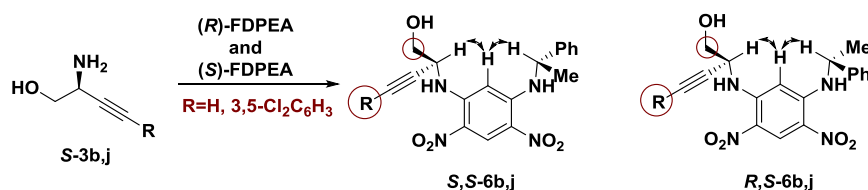


Fig. 7. FDPEA derived diastereomers (S,S)-**6b,j** and (R,S)-**6b,j**.

Synthesis of Q-Ethynylglycinols by the Ritter Reaction of Ethynylglycols

Next attention was focused on the synthesis of quaternary ethynylglycinols due to their broad utility in the construction of complex molecules. First, an attempt to extend previously developed method was applied for the synthesis of C-quaternary ethynylglycinols using Lewis acids catalysed cyclization of *bis*-imidates. Unfortunately, this turned out not to be applicable because C-quaternary ethynylglycol **7** reacted with trichloroacetonitrile to produce monoimide **8**, followed by *in situ* cyclization to 1,3-dioxolane derivative **9** (Fig. 8).

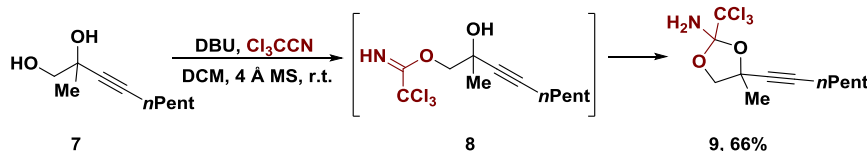


Fig. 8. Reaction of quaternary ethynylglycol **7** with trichloroacetonitrile.

As an alternative approach, the Ritter reaction of 1,2-diols with acetonitrile was explored, which is known in literature for the synthesis of oxazolines and imidazolines. The prerequisite for the successful Ritter reaction is formation of stable carbocation intermediate. However, when ethynylglycol **7** was directly subjected to the Ritter reaction conditions (MeCN, AcOH, H₂SO₄), the expected oxazoline **10** was obtained in very low yield (<10 %) (Fig. 9). Such an outcome can be explained by the formation of relatively unstable propargylic cation **I** in which the positive charge is delocalised on sp² and sp hybridized carbon atoms (**I-1** and **I-2**). Moreover, the carbocation **I** can undergo various side reactions (e.g. *Meyer-Schuster* or *Rupe* rearrangements) competing with the formation of nitrilium ion **II**.

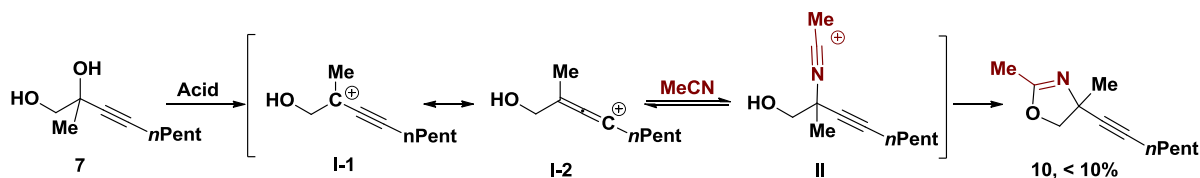


Fig. 9. Ritter reaction of quaternary ethynylglycol **7**.

Next, Ritter reaction of cobalt complexed ethynylglycol **11** was investigated. Ethynylglycol **11** has higher ability to stabilize carbenium ion intermediate through the resonance structures **III** and **IV** (Fig. 10). Subsequently, carbenium ion **III** or **IV** could react with acetonitrile to produce nitrilium ion **V** intermediate, which is trapped by intramolecular attack of hydroxyl group to form oxazoline **12**. In the presence of acid such as H₂SO₄ or BF₃·Et₂O, cobalt complexed ethynylglycol **11** reacted with acetonitrile to give expected oxazolines **12a-h,k-m** in moderate to good yields. Wide range of substituents at the terminal alkyne position in substrate **11** were tolerated under reaction conditions (Table 4). Substrates **11l,m** with hydroxymethyl substituent at the reaction center gave Ritter products **12l,m** in 46 % and 81 % yields, respectively (Table 4, entries 16 and 17). Moreover, secondary alcohol **11k** could be successfully subjected to the Ritter reaction conditions to provide oxazoline **12k** in good yield (Table 4, entry 15). Some limitations of reaction were observed: diols **11i,j** containing phenyl group at the reaction center found as poor substrates for Ritter reaction giving no expected oxazolines **12i,j** (Table 4, entries 13 and 14).

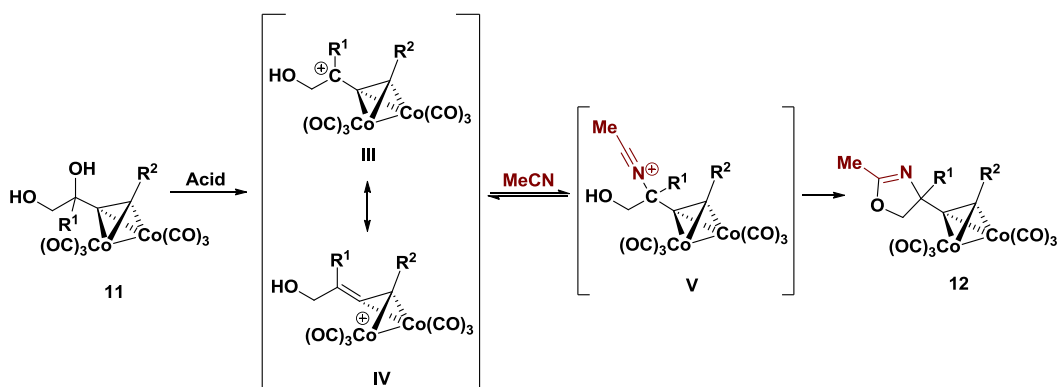


Fig. 10. The Ritter reaction of cobalt complexed ethynylglycols **11**.

Table 4

Yields and Acids Promoters of the Ritter Reaction

Entry	R ¹	R ²	Acid	12 , Yield, %
1	Me	<i>n</i> Pent	H ₂ SO ₄ ^a	12a , 58
2			BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12a , 78
3	Me	<i>t</i> Bu	H ₂ SO ₄ ^a	12b , 75
4			BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12b , 82
5	Me	TMS	H ₂ SO ₄ ^a	12c , 89
6			BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12c , 84
7	Me	Ph	H ₂ SO ₄ ^a	12d , 57
8			BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12d , 86
9	Me	2-ClPh		12e , 61
10	Me	4-MeOPh		12f , 63
11	Me	CH ₂ OBn		12g , 78
12	Me	Me		12h , 74
13	Ph	<i>n</i> Pent	BF ₃ ·Et ₂ O ^b	12i , 0
14	Ph	Ph		12j , 0
15	H	<i>n</i> Pent		12k , 77
16	CH ₂ OH	<i>n</i> Pent		12l , 46
17	CH ₂ OH	Ph		12m , 81

^a Reagents and conditions: MeCN (54 equiv), H₂SO₄ (9 equiv), AcOH (8 equiv), 0 °C – r. t., 1–10 min. ^b Reagents and conditions: BF₃·Et₂O (10 equiv), MeCN (0.1 M), 0 °C – r. t., 5–10 min.

Next several reaction conditions for the cleavage of cobalt complex **12a** to obtain uncomplexed oxazoline **13a** were investigated (Fig. 11). It is described in the literature that primary amines react with alkyne-Co₂(CO)₆ complexes to liberate alkynes. These results led to investigation of cleavage reaction of cobalt complex **12a** with ethylenediamine. Unfortunately uncomplexed oxazoline **13a** was obtained in low 28 % yield. Next, oxidative conditions using DDQ, NMO and CAN as reagents were explored. The best yield of oxazoline **13a** was obtained using DDQ as oxidant (Table 5), which constitutes a new method for the decomplexation of

alkyne-cobalt complexes. NMO was better suited as oxidant for the cleavage of cobalt complexes **12l,m** containing hydroxymethyl group at the quaternary carbon center to provide oxazoline products **13l,m** (entries 12 and 14).

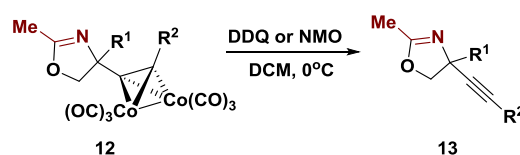


Fig. 11. Cleavage of cobalt complexes **12**.

Table 5

Entry	R ¹	R ²	Oxidant	13 , Yield, %
1	Me	<i>n</i> Pent	DDQ ^a	13a , 84
2			NMO ^b	13a , 42
3	Me	<i>t</i> Bu	DDQ ^a	13b , 64
4	Me	TMS		13c , 88
5	Me	Ph		13d , 83
6	Me	2-ClPh		13e , 92
7	Me	4-MeOPh		13f , 85
8	Me	CH ₂ OBn		13g , 82
9	Me	Me		13h , 46
10	H	<i>n</i> Pent		13k , 78
11	CH ₂ OH	<i>n</i> Pent	DDQ ^a	13l , 61
12			NMO ^b	13l , 65
13	CH ₂ OH	Ph	DDQ ^a	13m , 26
14			NMO ^b	13m , 65

^a Reagents and conditions: DDQ (3 equiv), DCM (0.1 M), 0 °C, 30 min to 2 h. ^b Reagents and conditions: NMO (10 equiv), DCM (0.1 M), 0 °C, 30 min.

In order to demonstrate the utility of oxazolines **13**, selected oxazolines **13d,g,h,l,m** were transformed to amino alcohols **14** by using acidic hydrolysis (Fig. 12). The hydrolysis reaction proceeded in good yields to produce C-quaternary ethynylglycinols **14d,g,h,l,m** (Table 6).

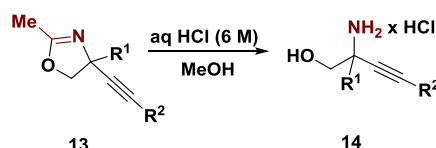


Fig. 12. Synthesis of C-quaternary ethynylglycinols **14**.

Table 6

Yields of Quaternary Ethynylglycinols **14d,g,h,l,m**

Entry	R ¹	R ²	14 , Yield, %
1		Ph	14d , 96
2	Me	CH ₂ OBn	14g , 64
3		Me	14h , 62
4	CH ₂ OH	<i>n</i> Pent	14l , 82
5	CH ₂ OH	Ph	14m , 77

C–H Functionalization of Phenylglycinols Using Cobalt Catalyst

Second part of research was devoted to picolinamide directed C–H functionalization of phenylglycinols **15** with alkynes under cobalt catalysis (Fig. 13). During the optimization studies, a range of cobalt catalysts, oxidants, base additives and reaction solvents were investigated (Table 7). Initial screening revealed that the reaction between phenylglycinol derivative **15a** and 3,3-dimethyl-1-butyne in the presence of Co(OAc)₂ catalyst, NaOPiv base and AgOAc oxidant in MeOH at 80 °C leads to the regioselective formation of 1-hydroxymethyl-1,2-dihydroisoquinoline derivative **16aa** in 5 % yield (entry 1). Regiochemistry of product **16aa** was confirmed by 2D-NOESY spectra. Alternative oxidant screening showed that product **16aa** yield could be slightly improved by using of Mn(OAc)₃·2 H₂O in combination with oxygen (entries 2–5). Reducing the amount of NaOPiv enhanced the product **16aa** yield to 28 % (entry 6). Screening of different solvents revealed that MeOH is the solvent of choice. Alternative Co(II) and Co(III) catalysts also were examined, these revealed that Co(dpm)₂ catalyst is crucial for successful reaction, yielding the product **16aa** in 82 % yield as single regioisomer (entries 7–9). The prolonged reaction time 24 h only slightly improved yield of product **16aa** to 84 % (entry 10). Control experiments excluding catalyst or oxidant showed no product **16aa** formation.

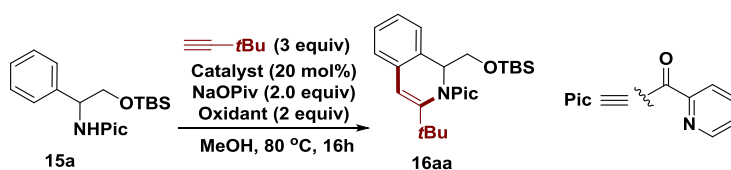
Fig. 13. Phenylglycinol **15a** reaction with *tert*-butylacetylene.

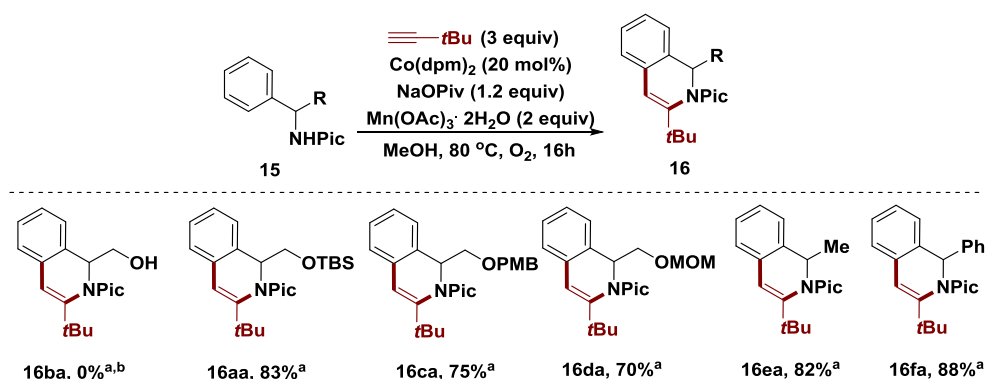
Table 7

Optimization of Reaction Conditions

Entry	Catalyst	Oxidant	15a/16aa	Yield, % ^a
1	Co(OAc) ₂	AgOAc	17 : 1	5
2	Co(OAc) ₂	MnO ₂	11 : 1	4
3	Co(OAc) ₂	Mn(OAc) ₂ ·4H ₂ O	19 : 1	5
4	Co(OAc) ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O	7 : 1	12
5	Co(OAc) ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O/O ₂	5.3 : 1	16
6 ^b	Co(OAc) ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O/O ₂	2.5 : 1	28
7 ^b	CoCl ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O/O ₂	> 10 : 1	—
8 ^b	Co(acac) ₂	Mn(OAc) ₃ ·2H ₂ O/O ₂	2.3 : 1	30
9 ^{b,c}	Co(dpm)₂	Mn(OAc)₃·2H₂O/O₂	1 : 13.7	82
10 ^{b,c,d}	Co(dpm)₂	Mn(OAc)₃·2H₂O/O₂	1 : 16.8	84

^a NMR yield using triphenylmethane as an internal standard. ^b NaOPiv (0.12 mmol, 1.2 equiv). ^c Co(dpm)₂ – bis(2,2,6,6-tetramethyl-3,5-heptanedionato)-cobalt(II), CAS: 13986-53-3. ^d Time: 24h.

Next, picolinamides **15** with different substituents at the benzylic position were examined (Fig. 14). It was found that picolinamide **15b** with unprotected alcohol function decomposed under the reaction conditions. On the other hand, TBS-, PMB- and MOM- protected phenylglycinol derivatives **15a,c,d** gave corresponding products **16aa,ca,da** as single regioisomers in very good yields (70–83 %). Moreover, benzylamide derivatives **15e-f** also gave products **16ea-fa** in excellent yields.

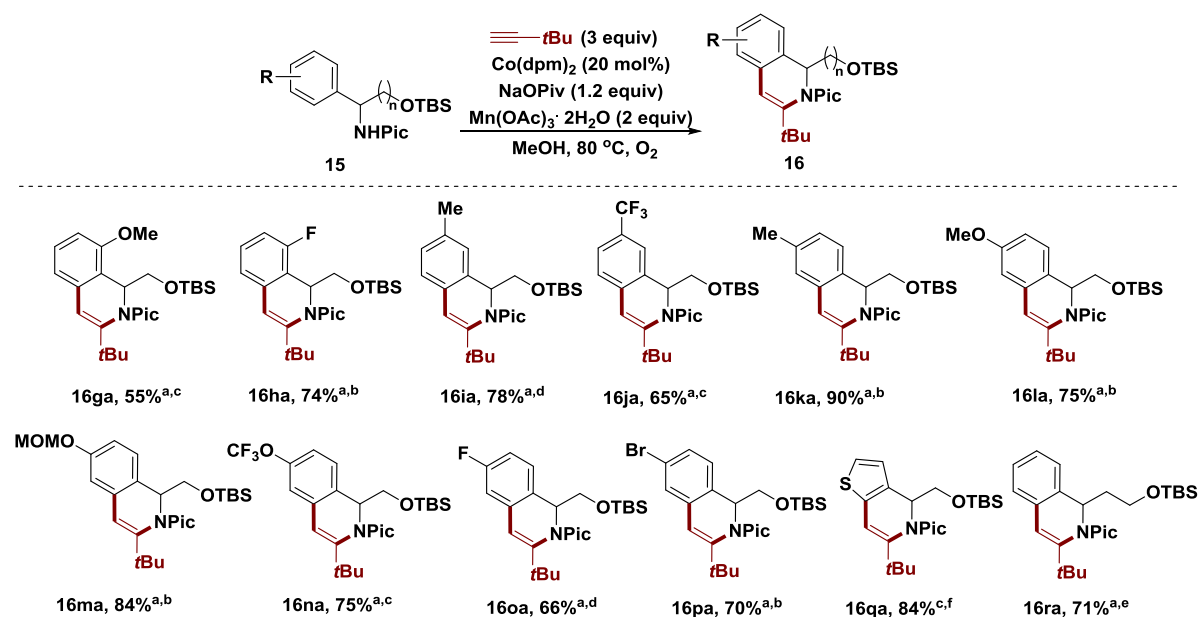


^a Isolated yields are given. ^b Decomposition of substrate.

Fig. 14. Reaction scope with respect to picolinamides **15**.

Subsequently, the scope of phenylglycinol derivatives **15** with diverse functional groups at benzene ring was examined (Fig. 15). The annulation reactions were successful with phenylglycinol derivatives **15** bearing *para*-, *meta*- and *ortho*-substituents at benzene ring. In the case of *meta*-substituted substrates **15i** and **15j**, the less hindered C–H bonds were

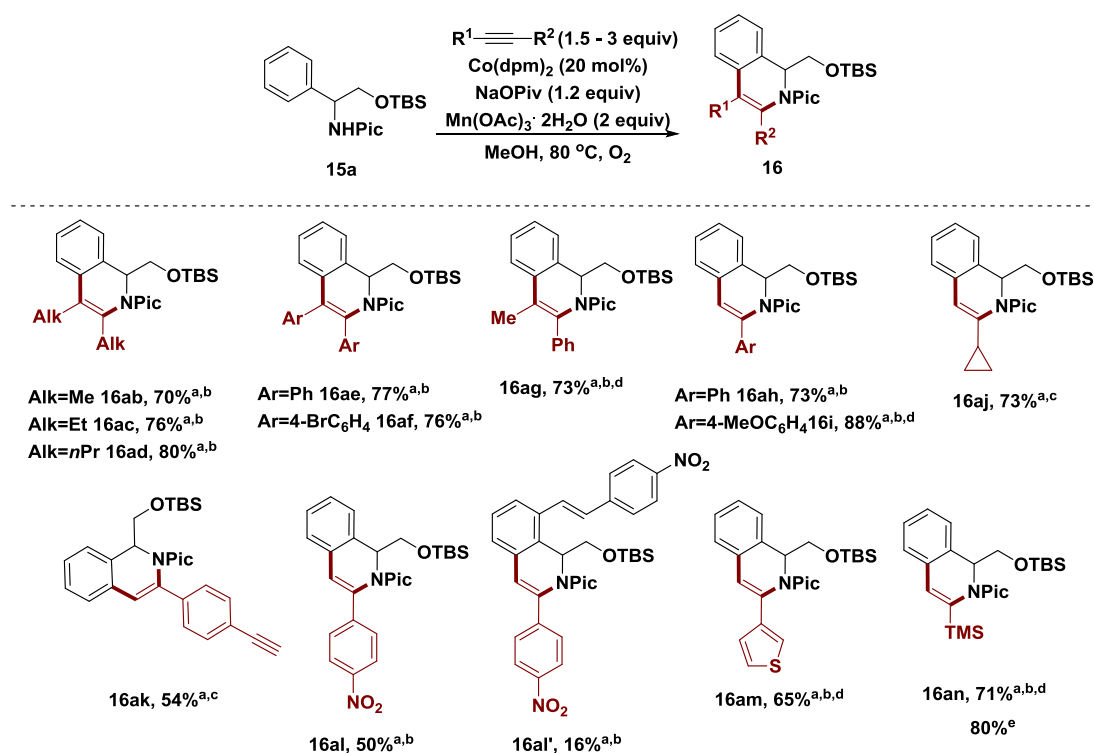
activated to produce single regioisomers **16ia,ja**, which is consistent with literature examples. Furthermore, different electron-donating groups, such as alkyl (**15i**, **15k**), methoxy (**15g**, **15l**), methoxymethyl ether (**15m**), as well as electron-withdrawing groups, such as trifluoromethyl (**15j**), trifluoromethoxy (**15n**) and halogen substituents (**15h**, **15o**, **15p**) at benzene ring of substrates **15** were tolerated. β -Phenylalaninol derivative **15r** was also competent substrate and gave corresponding product **16ra** in very good yield – 71 %. Moreover, glycinol **15q** containing thiophene heterocycle gave product **16qa** as the main regioisomer in ratio 2.5/1 to isomer functionalized at the 4th position of thiophene ring.



^a Isolated yields are given; All products were isolated as single regioisomers. ^b Time: 16–17 h. ^c Time: 20 h. ^d Time: 24 h. ^e Time: 40 h. ^f Isolated as 2.5 : 1 mixture of thiophene regioisomers, major product shown.

Fig. 15. Reaction scope with respect to phenylglycinols derivatives **15**.

The reaction scope with respect to alkynes (Fig. 16) was also investigated. Aliphatic and aromatic internal alkynes reacted smoothly to give corresponding products **16ab–af** in good yields 70–80 %. Unsymmetrically substituted internal alkynes are known as challenging reaction partners for the annulation reactions due to difficulty to achieve high regioselectivity. Successfully was found that 1-phenyl-1-propyne reacted smoothly to afford the corresponding product **16ag** as a single regioisomer in 73 % yield. Also terminal alkynes with alkyl, aryl and heteroaryl substituents reacted smoothly under reaction conditions, affording products **16ah–j,m,n** in good yields as single regioisomers. Reaction of trimethylsilylacetylene with phenylglycinol **15a** was performed on 1 g scale, giving product **16an** in a very good 80 % yield. Interestingly, 4-nitrophenylacetylene afforded mono C–H alkenylation/cyclization product **2al** (50 %) together with *bis*-functionalized product **2al'** (16 %).



^a Isolated yields are given. ^b Time: 16–17 h. ^c Time: 20 h. ^d Isolated as single regioisomer. ^e Gram-scale synthesis, starting from 1 g of picolinamide **15a**.

Fig. 16. Reaction scope with respect to alkynes.

The reaction of enantiopure (*S*)-phenylglycinol derivative **15a** with terminal and internal alkynes under the optimized reaction conditions was investigated (Fig. 17). Conservation of chirality was confirmed by high enantiopurity of products (**16aa**, **16ab**, **16ae**, **16ah**).

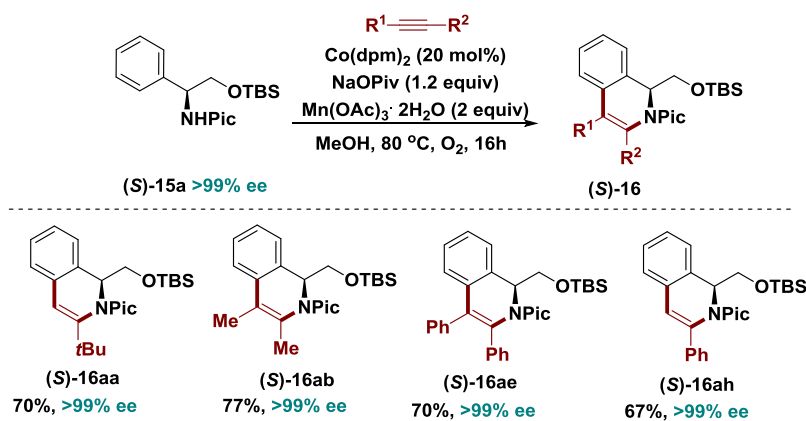


Fig. 17. Conservation of chirality.

The application of the developed methodology was shown by accessing valuable tetrahydroisoquinoline derivative (*S,S*)-**18an** (Fig. 18). Reduction of enantiopure (*S*)-**16an** with Na in NH₃ proceeded in highly diastereoselective manner (>20/1) to give tetrahydroisoquinoline (*S,S*)-**17an**.

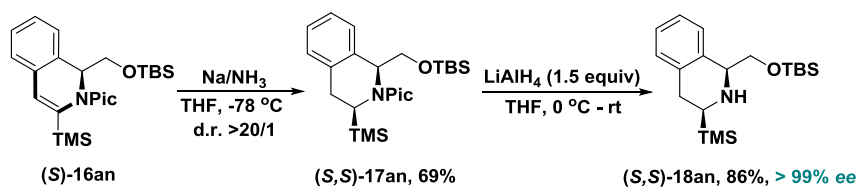
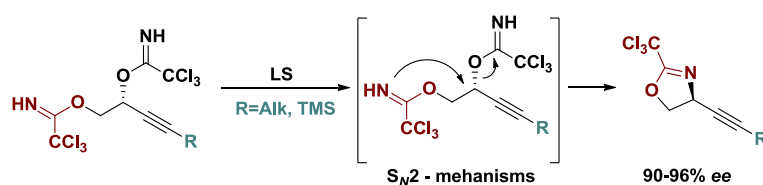


Fig. 18. Synthesis of tetrahydroisoquinoline **(S,S)-18an**.

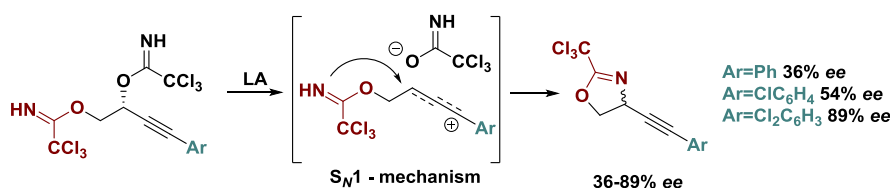
Subsequent directing group removal using LiAlH_4 gave the corresponding tetrahydroisoquinoline **(S,S)-18an** in good yield without the loss of stereochemical purity.

CONCLUSIONS

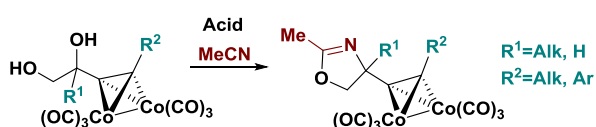
1. *Bis-imidates* derived from ethynylglycols with alkyl and trimethylsilyl terminal substituents undergo Lewis acid catalysed propargylic amination leading to regioselective oxazoline formation. Complete inversion of absolute stereochemistry at chiral center was observed starting from enantioenriched substrates indicating S_N2 type mechanism.



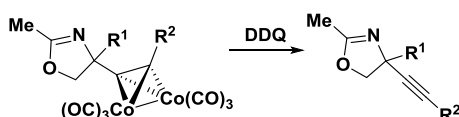
2. Cyclization of *bis-imidates* derived from ethynylglycols with terminal phenyl substituent also proceed regioselectively affording propargylic substitution products. However, enantioenriched substrates gave products with partial racemization of a chiral center, indicating mixed S_N1 and S_N2 type mechanisms. Incorporation of electron-withdrawing chlorine groups at the benzene ring of a substrate significantly suppressed the racemization as a result of destabilized intermediate carbenium ion.



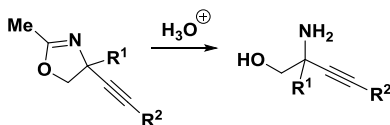
3. Ethynylglycol cobalt complexes are suitable substrates for the Ritter reaction with acetonitrile to produce C-quaternary oxazolines. Reaction conditions tolerate broad substrate scope, while the limitation are substrates bearing phenyl substituent at the quaternary carbon.



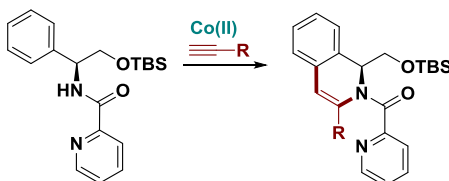
4. Alkyne- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ complexes can be successfully cleaved using DDQ oxidant to obtain the desired oxazolines in good yield.



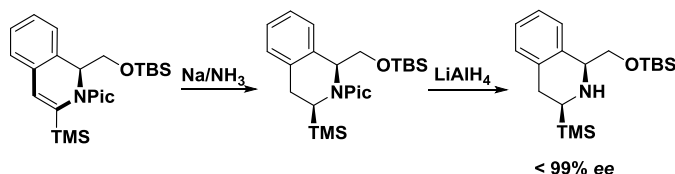
5. Oxazolines obtained by *bis*-imide cyclization and Ritter reaction can be efficiently transformed into corresponding ethynylglycinols under acidic hydrolysis conditions.



6. Picolinamide directed C–H functionalization of O-protected phenylglycinols with alkynes using cobalt catalyst leads to 1-hydroxymethyl-1,2-dihydroisoquinoline derivatives. Optimized reaction conditions are with Co(dpm)₂ as catalyst, Mn(OAc)₃ as an oxidant, molecular oxygen as a co-oxidant, NaOPiv as a base, and MeOH as a solvent 80 °C. Both terminal and internal alkynes are suitable reagents for this transformation. In the case of monosubstituted and unsymmetrically substituted internal alkynes, the annulation reaction is highly regioselective. The complete conservation of stereochemistry for dihydroisoquinoline formation was confirmed by transformation of enantioenriched phenylglycinol derivatives.



7. (*S,S*)-Tetrahydroisoquinolines can be obtained in good yield from 1,2-dihydroisoquinoline derivatives without the loss of stereochemical purity in two steps, which involves diastereoselective reduction with Na/NH₃ followed by the cleavage of picolinamide with LiAlH₄.



REFERENCES

1. a) Fukumoto, H., Takahashi, K., Ishihara, J., Hatakeyama, S. *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 2797–2800. b) Goswami, K., Duttagupta, I., Sinha, S. *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 7081–7085.
2. Kuroda, Y., Okuhara, M., Goto, T., Iguchi, E., Kohsaka, M., Aoki, H., Imanaka, H. *J. Antibiot.*, **1980**, *33*, 125–131.
3. a) Reginato, G., Meffre, P., Gaggini, F. *Amino Acids*, **2005**, *29*, 81–87. b) Benfodda, Z., Bénimélys, D., Reginato, G., Meffre, P. *Amino Acids*, **2015**, *47*, 271–279.
4. a) Tang, T. P., Volkman, S. K., Ellman, J. A. *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8772–8778. b) Chen, B.-L., Wang, B., Lin, G.-Q. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 941–944.
5. Benfodda, Z., Benimelis, D., Jean, M., Naubron, J.-V., Rolland, V., Meffre, P. *Amino Acids*, **2015**, *47*, 899–907.
6. a) Brennan, C. J., Pattenden, G., Rescourio, G. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 8757–8760. b) Pattenden, G., Rescourio, G. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3428–3438. c) Hattori, G., Yoshida, A., Miyake, Y., Nishibayashi, Y. *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 7603–7607.
7. Grigg, R. D., Rigoli, J. W., Pearce, S. D., Schomaker, J. M. *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 280–283.
8. a) Grigorjeva, L., Dauglis, O. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 10209–10212. b) Martinez, M., Rodriguez, N., Gomez-Arrayas, R., Carretero, J. C. *Chem. Eur. J.*, **2017**, *23*, 11669–11676. c) Kuai, C., Wang, L., Li, B., Yang, Z., Cui, X. *Org. Lett.*, **2017**, *19*, 2102–2105.