

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY
Faculty of Material Science and Applied Chemistry

Gints Šmits
Ķīmijas programmas doktorants

**AIRLENDĀ – KLAIZENĀ PĀRGRUPĒŠANĀS REAKCIJAS
PIELIETOJUMI DABASVIELU TOTĀLAJĀS SINTĒZĒS**

Promocijas darba kopsavilkums

**APPLICATION OF THE IRELAND-CLAISEN
REARRANGEMENT IN THE TOTAL SYNTHESIS OF
NATURAL PRODUCTS**

Summary of Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs (supervisor)
R. ZEMRĪBO, *Ph.D.*

Rīga 2015

Šmits G. Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās
reakcijas pielietojumi dabasvielu totālajās sintēzēs.
Promocijas darba kopsavilkums.-R.:RTU, 2015.-
30 lpp.

Iespiests saskaņā ar RTU Promocijas padomes "P-01"
2015. gada 26. marta sēdes protoklu Nr. 16.

Šis darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda
projekta Nr. 1DP/1.1.1.2.0/13/APIA/VIAA/003
„Stereoselektīvas sintēzes pētījumi eksociklisko
C=C dubultsaiti saturošu savienojumu klasēs”
atbalstu.



ISBN 978-9934-507-99-1

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

Promocijas darbs ķīmijas zinātņu doktora grāda iegūšanai tiek aizstāvēts 2015.g. 28. maijā plkst. 14.00 Rīgas Tehniskās Universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Prof., *Dr. Chem.* Māris Turks

Rīgas Tehniskā Universitāte

Prof., *Dr. Chem.* Edgars Sūna

Latvijas Universitāte; Rīgas Tehniskā Universitāte; Latvijas Organiskās Sintēzes institūts

Vad. pētnieks, *Dr. Chem.* Pēteris Trapencieris

Rīgas Stradiņa universitāte; Latvijas Organiskās Sintēzes institūts

APSTIPRINĀJUMS

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

Gints Šmits(Paraksts)

Datums: 2015. gada 12. maijā

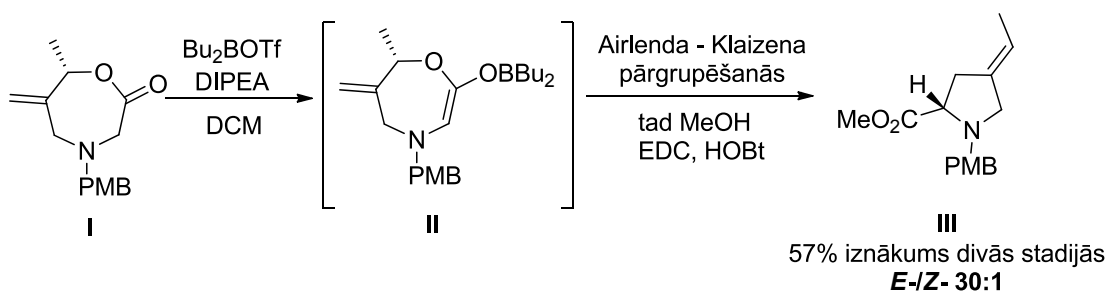
Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, literatūras apskatu, rezultātu izvērtējumu, eksperimentālo daļu, secinājumus, izmantotās literatūras sarakstu, 118 attēlus, 11 tabulas, pielikumu, kopā 173 lappuses. Literatūras sarakstā ir 133 avoti.

Saturs

Problēmas būtība un aktualitāte	5
Darba mērķi	6
Darba rezultāti	7
Secinājumi	15
Introduction	18
Objectives of the Work	19
Results	20
Conclusions	28
Publikācijas (Publications)	30
Darba aprobācija (Abstracts)	30

Problēmas būtība un aktualitāte

Dzīvajos organismos sastopams daudz alkilidēnaizvietotāju saturošu dabasvielu. Pie šīs klases savienojumiem pieder pirolobenzodiazepīnu grupas pretvēža aģenti, kā arī daudzas citas dabasvielas. Šo savienojumu augstā bioloģiskā aktivitāte padara tos par atraktīviem mērķiem no medicīnas ķīmijas viedokļa. Lai gan mūsdienās zināmas daudzas metodes stereoselektīvai dubultsaites ievadīšanai, tieši eksocikiskas dubultsaites stereoselektīva sintēze bieži vien ir problemātiska. Kā zināms, [3,3] sigmatropās pārgrupēšanās noris ar augstu stereoselektivitāti gan attiecībā uz jaunizveidoto hirālo centru, gan dubultsaites ģeometriju. Iepriekš veiktajos pētījumos izstrādājām jaunu metodi etilidēnprolīna III iegūšanai Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcijā no laktona I.



Jāatzīmē, ka reakcijā vēlamais produkts veidojas ar augstu stereoselektivitāti un iegūtais prolīna atvasinājums **III** ir potenciāli pielietojams vairāku dabasvielu totālajās sintēzēs. Šādu un līdzīgu ciklisku substrātu Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcijas padziļināti pētījumi ļautu labāk izprast šīs pārvērtības mehānistiskos aspektus, pielietojuma robežas, kā arī uzlabot reakcijas iznākumu un stereoselektivitāti. Šī pārvērtība varētu arī kalpot kā atslēgas stadija citu alkilidēnaizvietotāju saturošu dabasvielu totālajās sintēzēs.

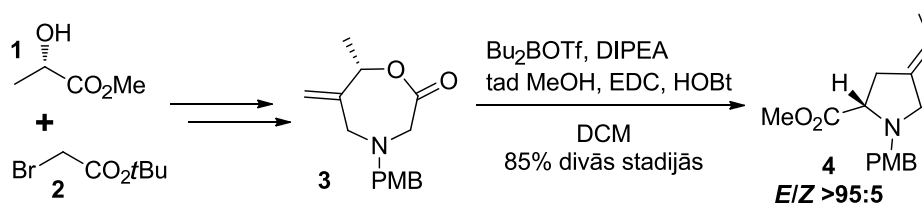
Darba mērķi

1. Apkopot literatūru par Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcijas pielietojumiem dabasvielu totālajās sintēzēs.
2. Turpināt pētījumus par 6-alkilidēn-1,4-oksazepān-2-ona atvasinājumu un citu ciklisku substrātu Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcijām.
3. Paplašināt Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcijas pielietojumu dabasvielu totālajās sintēzēs.

Darba rezultāti

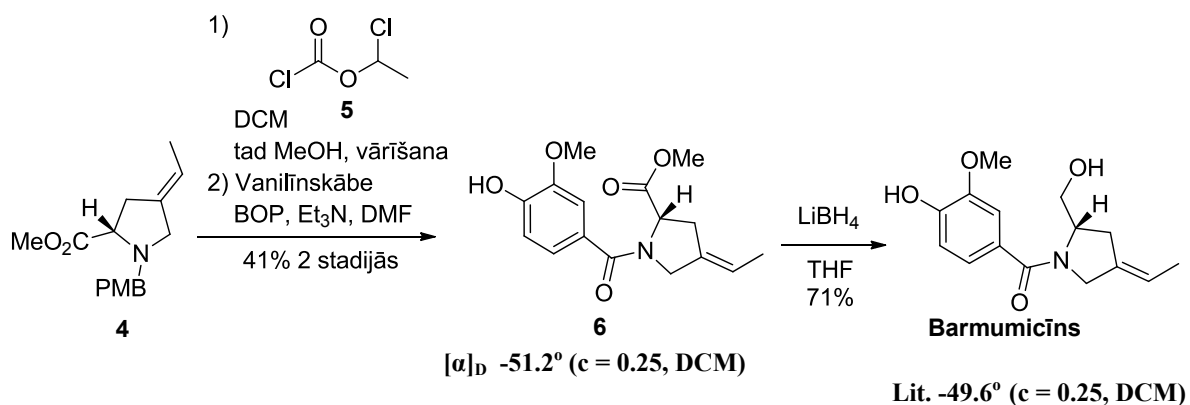
1. Realizēta barmumicīna un limazepīna E totālā sintēze

Izstrādājot maģistra darbu, atklājām, ka laktona **3** Airlenda – Klaizena pārgrupēšanās reakcijā ar labu iznākumu veidojas attiecīgais etilidēnprolīns **4** (1. att.).



1. att. Etilidēnprolīna **4** iegūšana

Optimizējot reakcijas apstākļus, izdevās paaugstināt gan reakcijas iznākumu, gan stereoselektivitāti, un reakcijā veidojās tikai vēlamais prolīna **4** *E*- izomērs. Jāatzīmē, ka laktonu **3** ērti sintezējām vairāku gramu apjomā no lētām un viegli pieejamām izejvielām – metillaktāta **1** un brometiķskābes estera **2**. Iegūto prolīna esteri **4** s stadiju sekvencē pārvērtām barmumicīnā (2. att.).

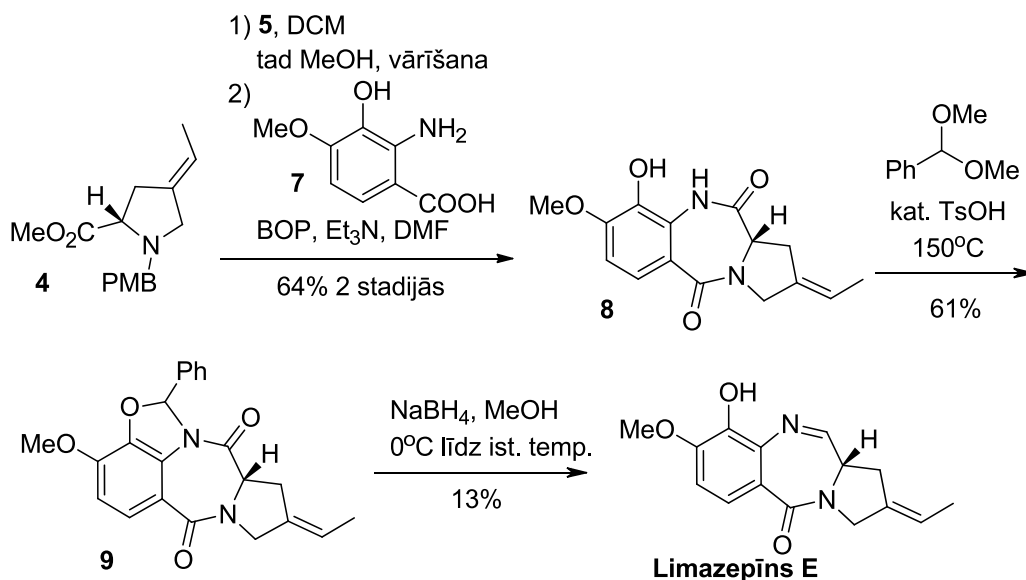


2. att. Barmumicīna totālā sintēze

Slāpekļa atoma aizsarggrupu savienojumā **4** ērti nošķēlām ar α -hloretilchlorformiātu **5** un, iegūto prolīna esteri acilējot ar vanilīnskābi, ieguvām amīdu **6**. Visbeidzot reducējām

estera funkciju līdz spirtam, tā iegūstot barmumicīnu. Iegūtā sintētiskā parauga īpatnējās griešanas vērtība un zīme, kā arī KMR spektri sakrīta ar literatūrā dotajiem.

Etilidēnprolīna būvbloks **4** kalpoja arī kā stratēģiskā izejviela limazepīna E totālajā sintēzē (3. att.).

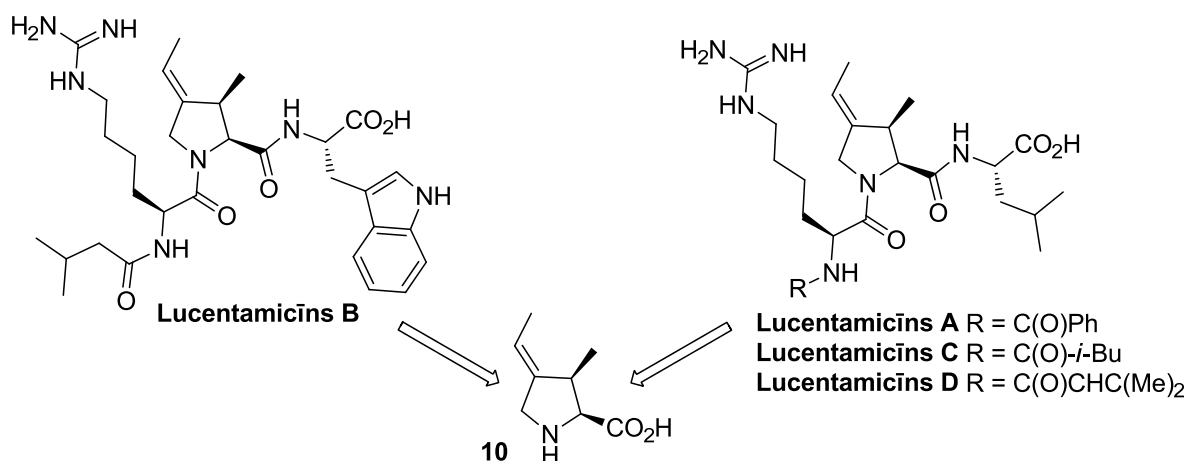


3. att. Limazepīna E totālā sintēze

Līdzīgi kā iepriekš slāpekļa atoma aizsarggrupu ērti nošķēlām ar α -hloretilhlorformiātu **5** un iegūto prolīna esteri tālāk acilējām ar antranilskābi **7**, tā ar labu iznākumu iegūstot dilaktāmu **8**. Svarīgi atzīmēt, ka šī prolīna estera acilēšana ar neaizsargātu antranilskābi **7** literatūrā līdz šim nebija aprakstīta. Tālāko limazepīna E totālo sintēzi veicām pēc analogijas ar litetratūru.

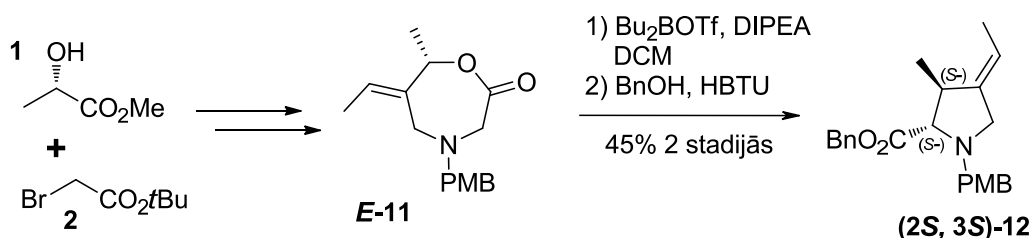
2. Veikti pētījumi par lucentamicīnu sintēzes iespējām

Pētījām arī iespēju pielietot mūsu izstrādāto metodi lucentamicīnu totālajā sintēzē. Šim mērķim nepieciešamo etilidēnprolīnu **10** (4. att.) plānojam iegūt no attiecīgā laktāma **E-11** (5. att.).



4. att. Lucentamicīnu retrosintētiskā analīze

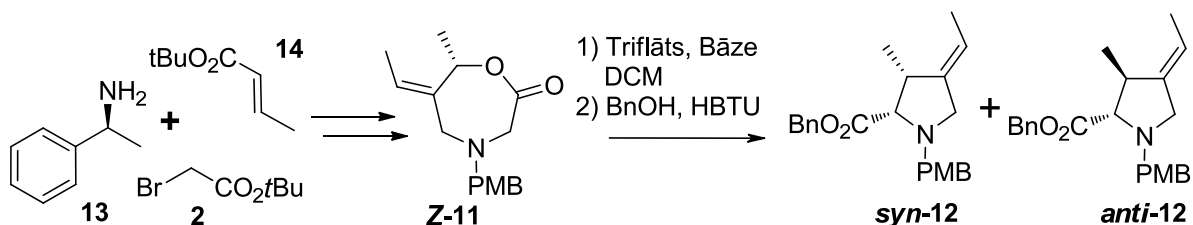
Tāpat kā iepriekš, sintēzi sākām no komerciāli pieejamiem reaģentiem - metillaktāta **1** un brometiķskābes estera **2** - kurus tālāk vairāku stadiju sintēzē pārvērtām nepieciešamajā laktonā **E-11**. Savienojuma **E-11** Airlenda – Klaizena pārgrupēšanās deva tikai vienu etilidēnprolīna stereoizomēru (**2S, 3S**)-**12** ar pareizās konfigurācijas dubultsaiti, bet nevēlamo C3 pozīcijas hirālā centra konfigurāciju. Pētījām arī izomērā laktona **Z-11** pārgrupēšanās reakciju (1. tabula).



5. att. Etilidēnprolīna (**2S, 3S**)-**11** iegūšana

Atšķirībā no laktona **E-11** šajā gadījumā pārgrupēšanās bija īpaši jutīga uz attiecīgās bāzes un triflāta kombināciju. Piemēram, vienīgā no izmēģinātajām bāzēm, kura deva kaut cik vērā ņemamu rezultātu, bija trietilamīns (Nr. 2 un Nr. 5). Problemātisks aspekts bija arī reakcijas stereoselektivitāte, jo, izmantojot dibutilbora triflātu (Nr. 5), pārsvarā radās nevēlamais *anti*-**12** izomērs, un tikai dietilbora triflāta gadījumā novērojām nelielu selektivitāti vēlamā izomēra *syn*-**12** veidošanās virzienā. Tā kā laktona **E-11** gadījumā

veidojās nevēlamais izomērs (**2S, 3S**)-**12**, bet **Z-11** gadījumā pat pēc reakcijas optimizācijas neizdevās sasniegt ne vērā ņemamu stereoselektivitāti, ne reakcijas iznākumu, pētījumus šajā virzienā neturpinājām.



1. tabula

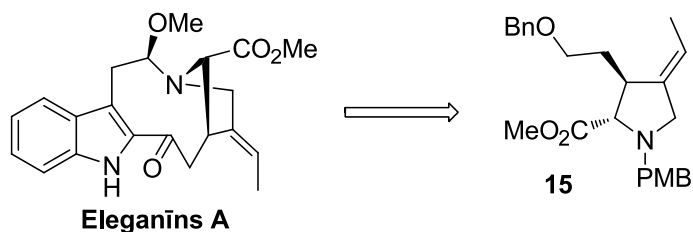
Laktona **Z-11** pārgrupēšanās reakcijas pētījumi

Nr.	Triflāts	Bāze	syn-12 : anti-12 ¹	Iznākums, %
1	Et ₂ BOTf	Me ₂ NEt	nm	zīmes
2		Et ₃ N	3:2	23
3		DIPEA	nm	zīmes
4	Bu ₂ BOTf	Me ₂ NEt	nm	zīmes
5		Et ₃ N	1:2	40
6		NMM	nm	zīmes
7		2,6-Lutidīns	nm	zīmes
8		DIPEA	nm	zīmes
9	<i>c</i> -Hex ₂ BOTf	Et ₃ N	nm	zīmes

¹ Pēc ¹H KMR

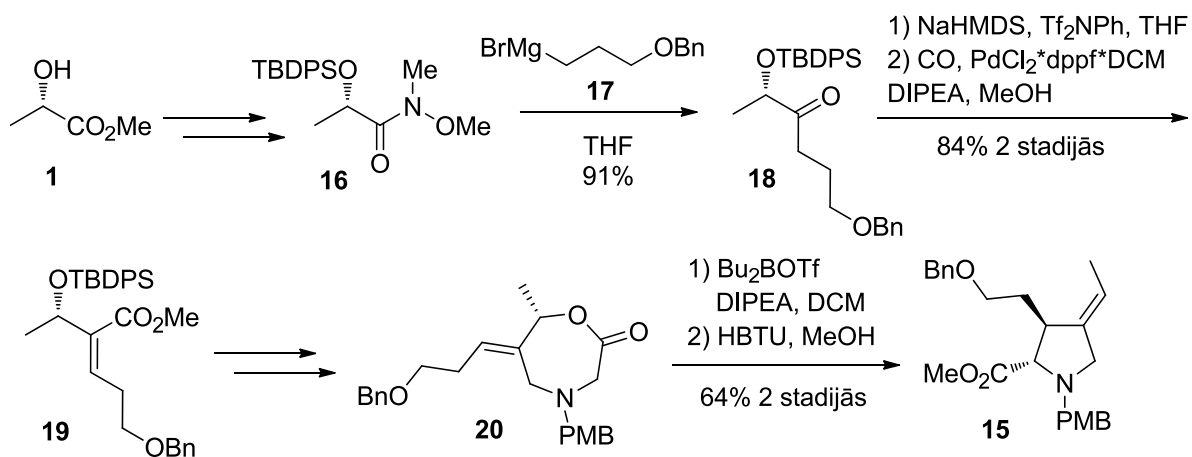
3. Veikti pētījumi par eleganīna A sintēzes iespējām

Paplašinot mūsu izstrādātā Airlenda – Klaizena pārgrupēšanās varianta pielietojuma robežas, pievērsāmies eleganīna A totālajai sintēzei. Stratēģiskais būvbloks šajā gadījumā bija attiecīgais etilidēnprolīns **15** (6. att.).



6. att. Eleganīna A retrosintētiskā analīze

Ieguvām laktonu **20**, no kura Airlenda – Klaizena pārgrupēšanās reakcijā radās mūs interesējošais būvbloks **15** (7. att.).

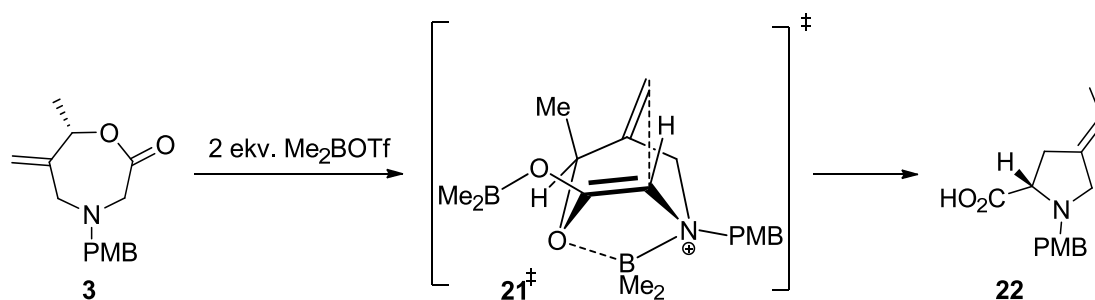


7. att. Būvbloka **15** iegūšana

Kā izejviela laktona **20** iegūšanai kā izejvielu izmantojām metillaktātu **1**, kuru vairākās stadijās pārvērtām attiecīgajā Vainreba amīdā **16**. Apstrādājot savienojumu **16** ar Grinjāra reaģentu **17**, ar augstu iznākumu veidojās ketons **18**. Enola triflāta sintēze ar tai sekojošu pallādijs katalizētu karbonilēšanu deva akrilātu **19** ar abiem nepieciešamajiem stereoķīmijas elementiem: *S*- konfigurācijas hirālo centru un *Z*- konfigurācijas dubultsaiti. Būvbloku **19** tālāk pārvērtām attiecīgajā laktonā **20**. Savienojuma **20** Airlenda – Klaizena pārgrupēšanās noritēja ar labu iznākumu, un reakcijā veidojās tikai viens, mūs interesējošais stereoizomērs **15**. Pašlaik veicam pētījumus par tālākā sintēzes ceļa izstrādi eleganāna **A** iegūšanai.

4. Pētīta septiņlocekļu laktonu Airlenda - Klaizena pārgrupēšanās stereoselektivitāte

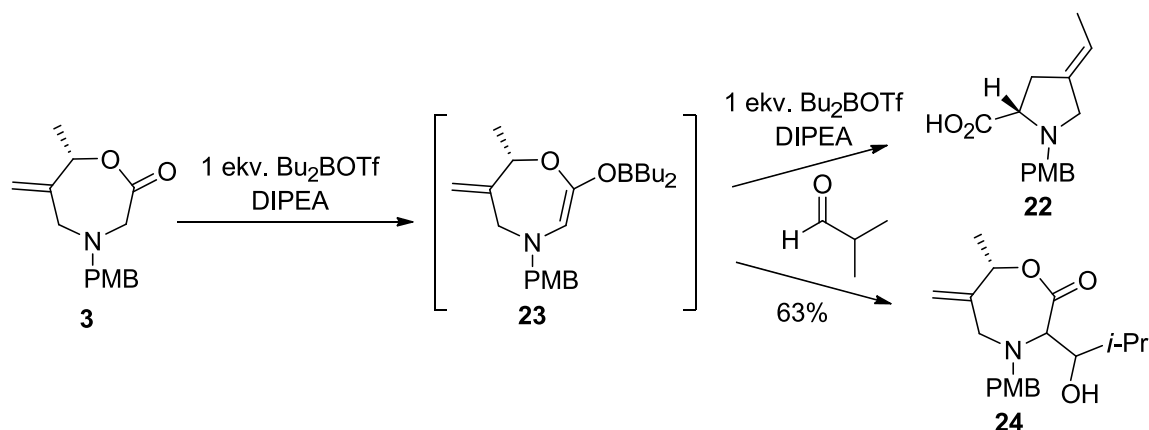
Lai labāk izprastu 6-alkilidēn-1,4-oksazepān-2-ona atvasinājumu Airlenda – Klaizena pārgrupēšanās reakcijas norisi, sadarbībā ar Latvijas Organiskās sintēzes institūta asistentu Arti Kinēnu veicām datoraprēķinus par minētās pārvērtības pārejas stāvokļiem, izmantojot B3LYP/6-311++g(3dpf,2p)//B3LYP/6-31+g(d,p) metodi (8. att.). Lai vienkāršotu aprēķinus, dibutilbora triflātu aizstājām ar dimetilbora triflātu.



8. att. *in silico* Izskaitļotā bora ketēnacetāla $21^\ddagger$ konformācija pārejas stāvoklī

Enerģētiski izdevīgākais izrādījās pārejas stāvoklis $21^\ddagger$, kurā viena bora triflāta molekula veido ketēnacetālu, bet otra, kompleksējoties starp laktona cikla skābekļa un slāpekļa atomiem, notur pārejas stāvokli konformācijā, kura tālāk veido vēlamo produktu **22**.

Arī eksperimentālie dati apstiprināja izvirzīto hipotēzi, jo reakcijas sekmīgai norisei tiešām bija nepieciešami divi ekvivalenti attiecīgā bora triflāta (9. att.).

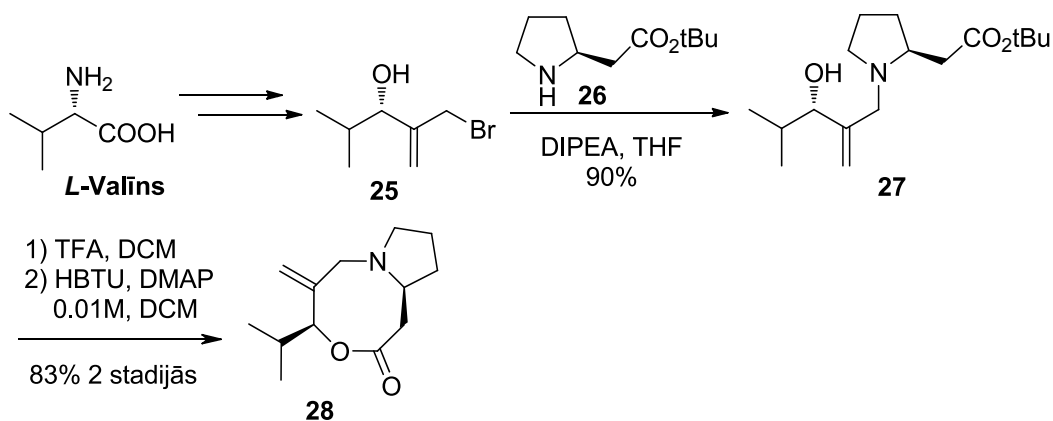


9. att. Ketēnacetāla **23** iegūšana un tālākās pārvērtības

Interesanti, ka, apstrādājot laktonu **3** ar vienu ekvivalentu bora triflāta, pārgrupēšanās nenotiek un process apstājas ar ketēnacetāla **23** veidošanos. Šī starpprodukta **23** veidošanos novērojām arī ar KMR palīdzību. Apstrādājot ketēnacetātu **23** ar bora triflāta pārākumu, veidojās vēlamais produkts – prolīns **22**, savukārt ketēnacetāla **23** reakcijā ar *izo*-butiraldehīdu izolējām aldolās kondensācijas produktu **24**, kas vēlreiz netieši apstiprināja šī ketēnacetāla **23** struktūru.

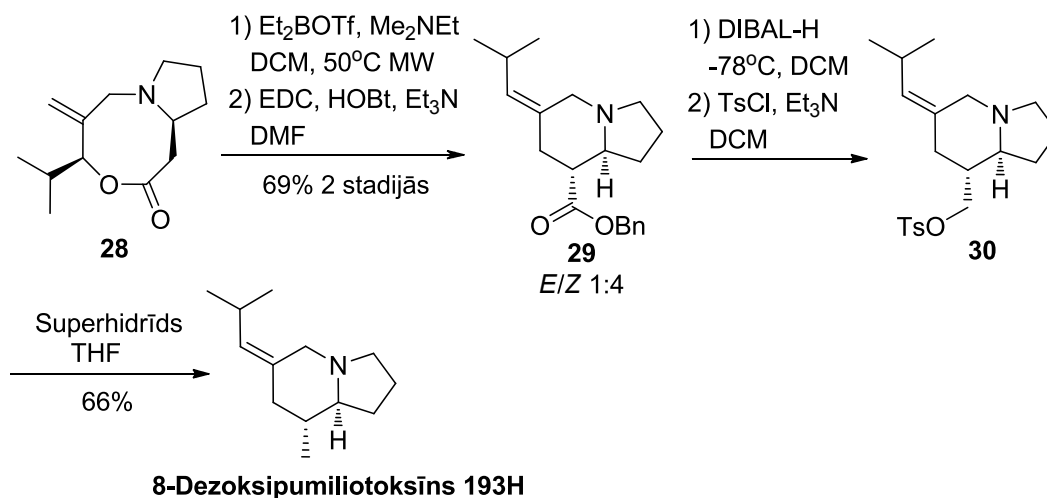
5. Veikta 8-dezoksipumiliotoksīna 193H totālā sintēze

Plānojām pielietot mūsu jaunatklāto metodi arī citu dabasvielu totālajās sintēzēs. Mūs ieinteresēja pumiliotoksīni, jo lielai daļai šīs klases savienojumu ciklā ir alkilidēnaizvietotājs. Kā izejviela 8-dezoksipumiliotoksīna 193H totālajai sintēzei bija nepieciešams laktons **28**. Šo stratēģisko izejvielu ieguvām vairākstadiju sintēzē no valīna un homoprolīna **26** (10. att.).



10. att. Laktona **28** sintēze

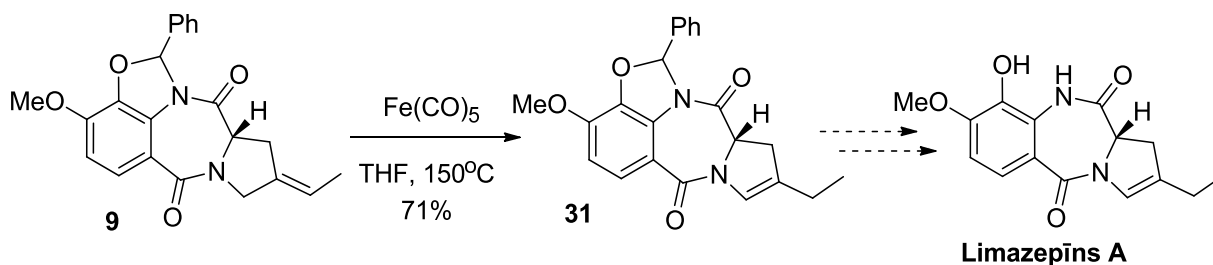
Pēc literatūrā aprakstītās metodes ieguvām alilbromīdu **25**, ar kuru tālāk alkilējām homoprolīna esteru **26**. Iegūto alilspirtu **27** divu stadiju sekvencē ar augstu iznākumu pārvērtām produktā **28**. Pētot laktona **28** Airlenda – Klaizena pārgrupēšanās reakciju, atklājām, ka šajā gadījumā reakcija noris tikai paaugstinātā temperatūrā un optimālā reaģentu kombinācija ir dietilbora triflāts un dimetiletilamīns (11. att.). Iegūto esteru **29** tālāk divu stadiju sekvencē pārvērtām par tozīlātu **30**, kuru apstrādājot ar superhidrīdu, ar labu iznākumu izolējām 8-dezoksipumiliotoksīnu 193H.



11. att. 8-Dezoksipumiliotoksīna 193H totālā sintēze

6. Veikti dubultsaites migrācijas pētījumi

Promocijas darba ietvaros analizējām iespējas veikt arī limazepīna A totālo sintēzi. Eksperimentāli atradām, ka limazepīna E sintēzes starpproduktā **9** iespējams veikt dubultsaites migrācijas reakciju, tā iegūstot dilaktāmu **31** (12. att.).



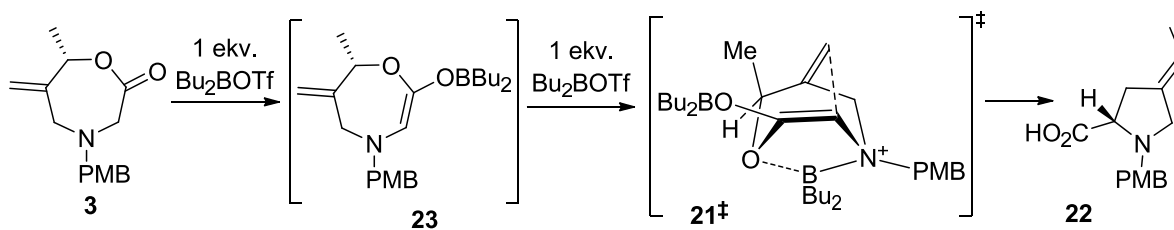
12. att. Pētījumi par dubultsaites migrāciju dilaktāmā **9**

Optimizējot reakcijas apstākļus, atklājām, ka migrācijas reakciju katalizē dzelzs pentakarbonils paaugstinātā temperatūrā. Turpmākie pētījumi par šīm dubultsaites migrācijas reakcijām notiek Latvijas Organiskās sintēzes institūta iekšējā granta IG-2014-05 „Dubultsaites migrācijas pētījumi pirololo[1,4]benzodiazepīnos” ietvaros.

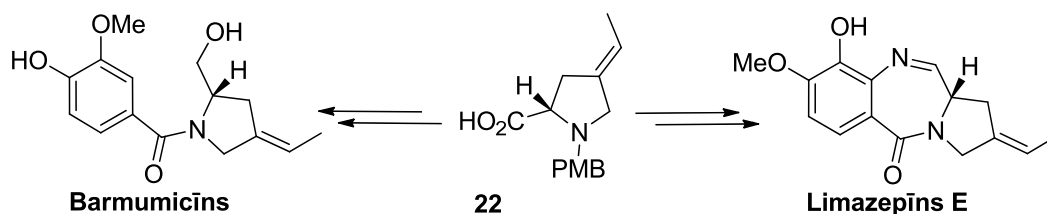
Secinājumi

Disertācijas darba rezultātā esam noskaidrojuši, ka

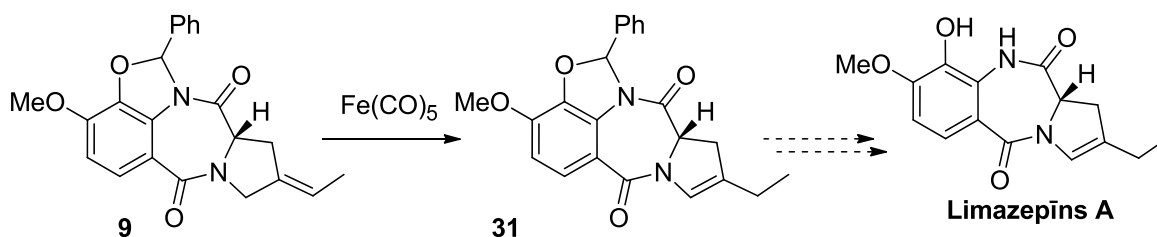
1. laktona **3** Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcijā ar augstu iznākumu un stereoselektivitāti veidojas attiecīgais prolīns **22**. Modelējot reakcijas norisi datorā, atradām, ka, visticamāk, laktona ketēnacetāls pārejas stāvoklī **21[‡]** ir kompleksējies ar vēl vienu molekulu bora triflāta, kas nosaka reakcijas augsto stereoselektivitāti. Šo hipotēzi apstiprina arī eksperimentu rezultāti, kuri rāda, ka reakcijas sekmīgai norisei nepieciešami vismaz divi ekvivalenti bora triflāta. Ar KMR palīdzību vispirms novērojām attiecīgā ketēnacetāla **23** veidošanos, kas tikai pēc otra triflāta ekvivalenta pievienošanas pārvērtās vēlamajā produktā **22**.



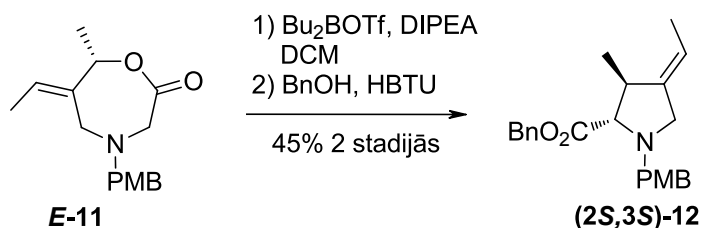
2. etilidēnprolīns **22** sekmīgi izmantojams limazepīna E un barmumicīna iegūšanai.



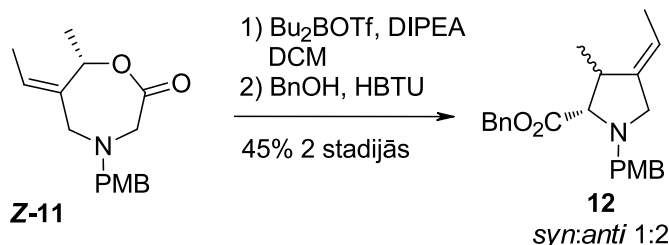
3. limazepīna E totālās sintēzes starpprodukts **9** stājas dzelzs pentakarbonila katalizētā dubultsaites migrācijas reakcijā, veidojot dilaktāmu **31**, kuru varētu izmantot limazepīna A totālajā sintēzē.



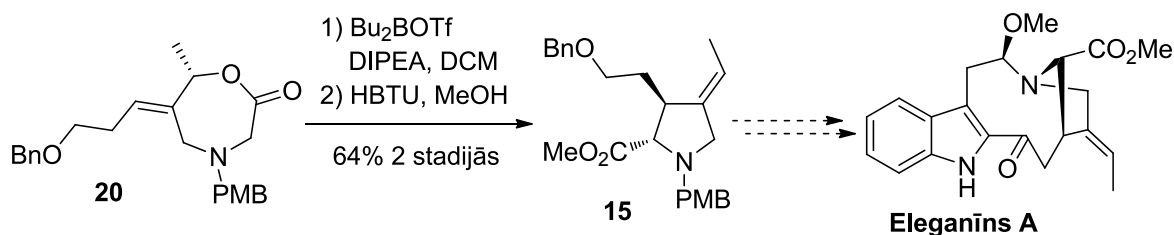
4. laktona **E-11** Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcijā ar vidēju iznākumu veidojas etilidēnprolīns **(2*S*,3*S*)-12**.



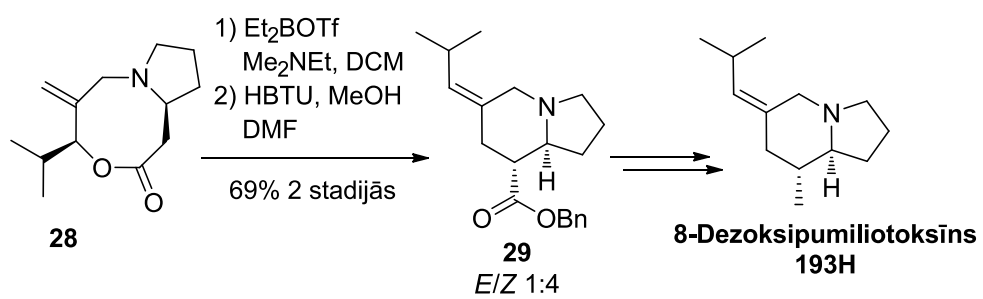
5. laktona **Z-11** Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcija nav stereoselektīva, un tajā veidojas *syn*- un *anti*- etilidēnprolīnu **12** maisījums.



6. laktona **20** Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcijā ar labu iznākumu un augstu stereoselektivitāti veidojas attiecīgais etilidēnprolīns **15**, kas potenciāli izmantojams eleganīna A totālajā sintēzē.

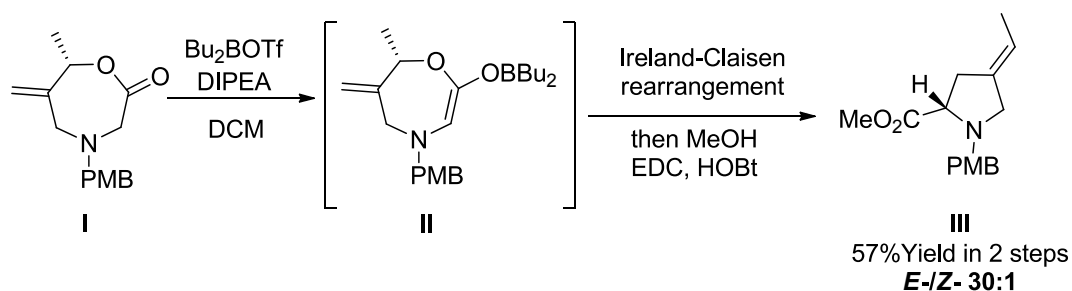


7. laktona **28** Airlenda-Klaizena pārgrupēšanās reakcijā ar labu iznākumu veidojas attiecīgais esteris **29**, kurš ir izmantojams 8-dezoksipumiliotoksīna 193H totālajā sintēzē.



Introduction

Many natural products possess an exocyclic double bond, for example – pyrrolobenzodiazepine anti cancer antibiotics as well as many others. Due to their biological activity, they are interesting targets from medicinal chemistry point of view. Although nowadays many methods for stereoselective synthesis of double bonds are known, a stereoselective introduction of exocyclic double bond still remains a considerable challenge. It is well known that [3,3] sigmatropic rearrangement proceeds with high degree of stereoselectivity both in respect to newly generated double bond and chiral centers. In our previous studies we developed a new method for the synthesis of ethylideneproline **III** by the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **I**



This transformation proceeds with high degree of stereoselectivity and the obtained ethylideneproline **III** could serve as a crucial building block for the total synthesis of a number of natural products. Investigation of the Ireland-Claisen rearrangement of such cyclic substrates would allow to understand the mechanism as well as the scope and limitations of this reaction. This transformation could also serve as a crucial step in the total syntheses of many other alkylidene substituent containing natural products.

Objectives of the Work

1. To compile the scientific literature about the application of the Ireland-Claisen rearrangement in the total syntheses of natural products.
2. To continue the investigation of Ireland-Claisen rearrangement of 6-alkylidene-1,4-oxazepan-2-one derivatives and other cyclic substrates.
3. To broaden the application of Ireland-Claisen rearrangement in the total syntheses of natural products.

Results

1. Accomplished total syntheses of Barmumycin and Limazepine E

In our previous studies we discovered that the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **3** results in ethylidene proline **4** (Fig.1).

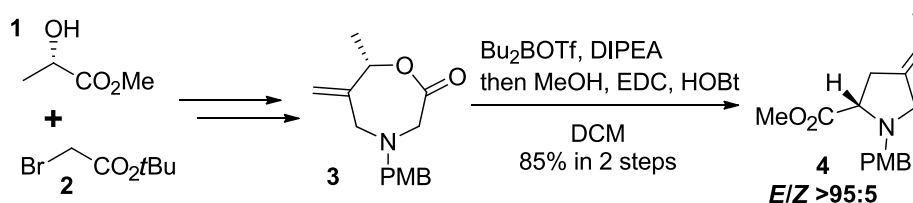


Figure 1. Synthesis of ethylideneproline **4**

By optimizing the reaction conditions we were able to increase both the yield and stereoselectivity of the reaction. Notably, lactone **3** could be easily prepared in multi gram scale starting from cheap and readily available starting materials – methyl lactate **1** and bromoacetic ester **2**. Furthermore, the obtained ethylidene proline was converted into two natural products – Barmumycin and Limazepine E (Fig.2 and 3).

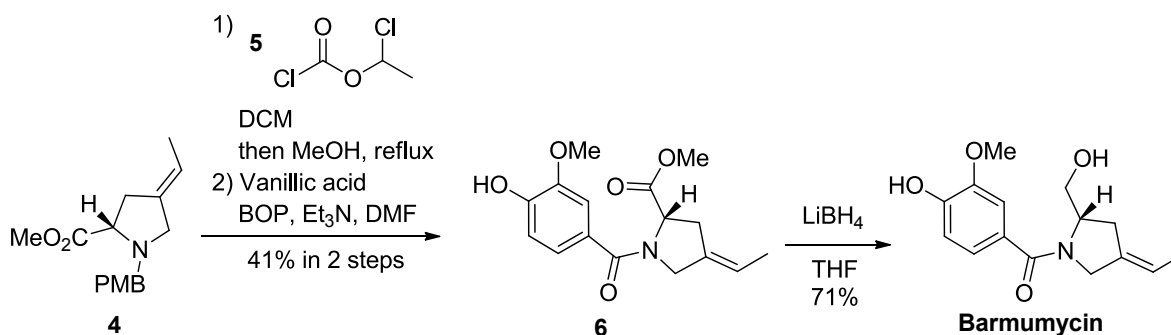


Figure 2. Total synthesis of Barmumycin

The nitrogen protecting group was easily cleaved by α -chloroethylchloroformate and the intermediate proline was acylated with vanillic acid to give the desired amide **6**. Finally, treatment of ester **6** with lithium borohydride gave Barmumycin, the spectra of which as well as the specific rotation agreed with those reported in the literature.

Ethylideneproline **4** also served as a crucial building block in the total synthesis of Limazepine E (Fig. 3).

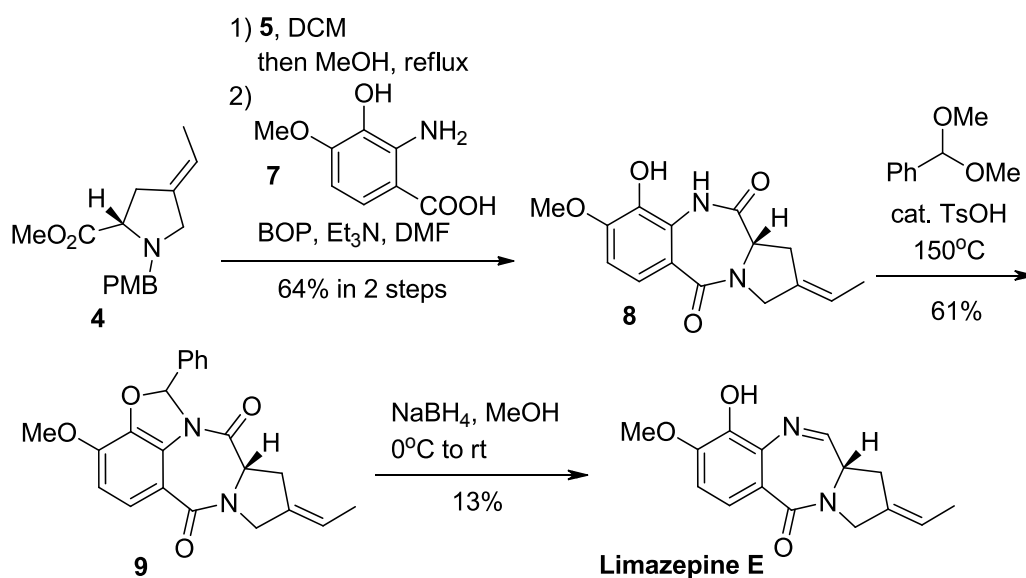


Figure 3. Total synthesis of Limazepine E

The nitrogen protecting group was again easily cleaved by α -chloroethylchlorformate and the intermediate proline was acylated with anthranilic acid **7** to give the desired dilactam **8**. It is worth noting that this acylation step by using unprotected anthranilic acid was not previously reported in the literature. Dilactam **8** was then converted into Limazepine E in close analogy to the literature precedent.

2. Investigations towards the total synthesis of Lucentamycins

In the course of our studies we considered the application of our newly developed method for the total synthesis of Lucentamycins. The ethylidene proline necessary for this purpose (Fig. 4), was planned to be obtained from lactone **E-11** (Fig. 5).

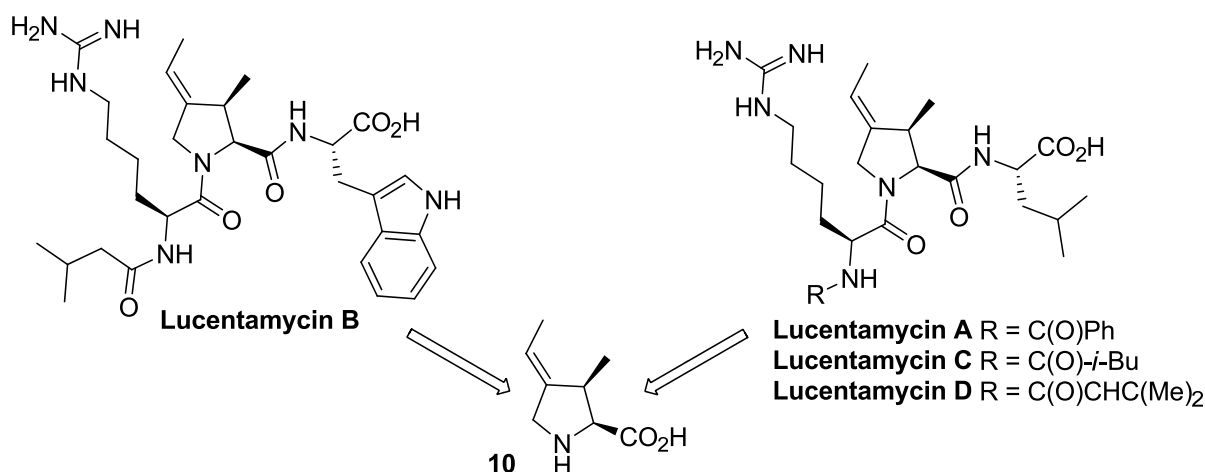


Figure 4. Retrosynthetic analysis of Lucentamycins

The desired lactone **E-11** was easily synthesized in multigram scale starting from cheap and readily available starting materials - methyl lactate **1** and bromoacetic ester **2** (Fig. 5).

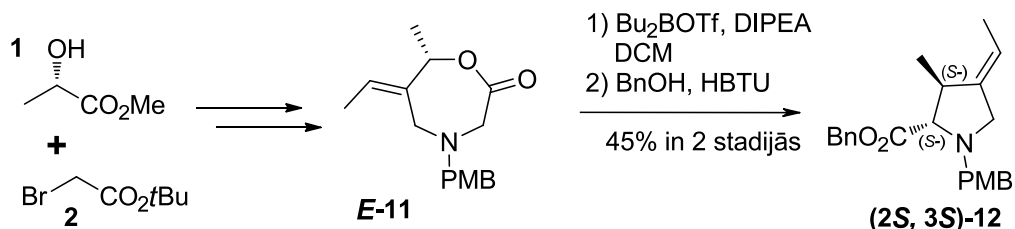


Figure 4. Synthesis of ethylidene proline (**2S, 3S**)-**12**

It turned out that the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **E-11** proceeds with high degree of stereoselectivity towards the (**2S, 3S**)-**12** isomer, however the C3 chiral center possessed the opposite configuration to that of natural product.

Furthermore we also investigated the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **Z-11** with the opposite double bond geometry. In sharp contrast to the rearrangement of **E-11**, the reaction was extremely sensitive to the combination of the base and triflate used (Table 1). The only base suitable for the rearrangement was triethylamine (Entry 2 and 5). Unfortunately, the reaction proceeded with low degree of stereoselectivity and only in case of Et₂BOTf, a slight selectivity towards the desired isomer **syn-12** was observed. Since neither lactone **E-11**

nor **Z-11** gave sufficient results in the Ireland-Claisen rearrangement, further studies were discontinued.

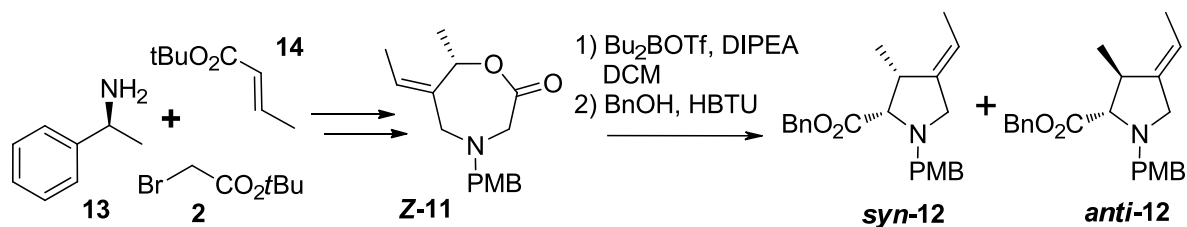


Table 1.

Rearrangement of lactone **Z-11**

Entry	Triflate	Base	<i>syn-12</i> : <i>anti-12</i> ¹	Yield, %
1	Et_2BOTf	Me_2NEt	nm	trace
2		Et_3N	3:2	23
3		DIPEA	nm	trace
4	Bu_2BOTf	Me_2NEt	nm	trace
5		Et_3N	1:2	40
6		NMM	nm	trace
7		2,6-Lutidine	nm	trace
8		DIPEA	nm	trace
9	<i>c</i> -Hex ₂ BOTf	Et_3N	nm	trace

¹ Judged by NMR

3. Investigations towards the total synthesis of Eleganine A

To broaden the scope of our developed method, we turned our attention towards Eleganine A. The key building block for this purpose would be the ethyldeneproline derivative **15** (Fig. 6).

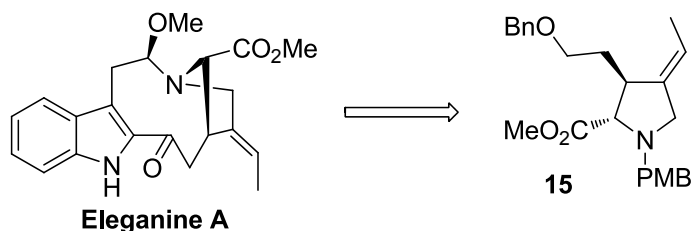


Figure 6. Retrosynthetic analysis of Eleganine A

The necessary lactone **20** for the studies of the Ireland-Claisen rearrangement was prepared starting from methyl lactate **1** (Fig. 7).

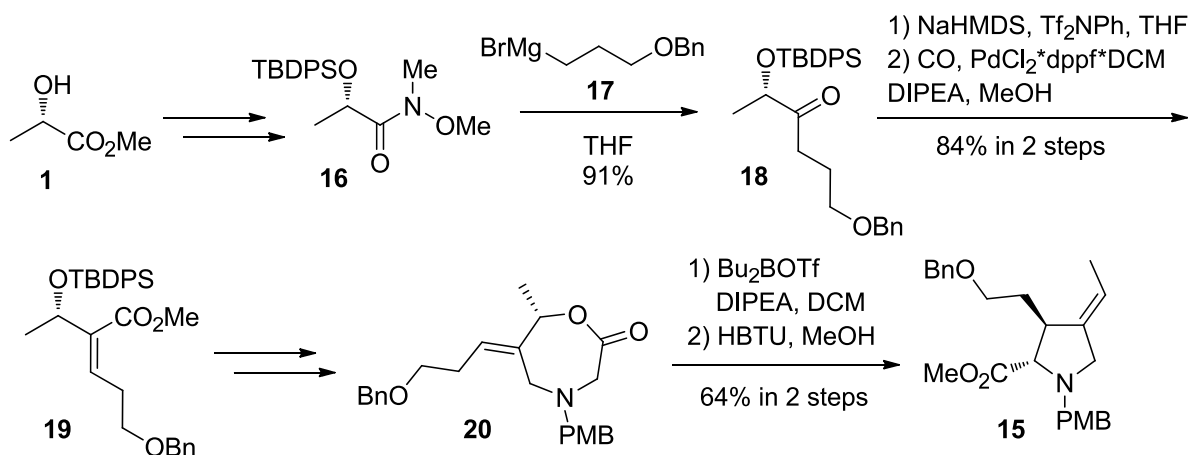


Figure 7. Synthesis of building block **15**

The Weinreb amide **16** was treated with the Grignard reagent **17**, to give the intermediate ketone **18** in good yield. The enol triflate formation followed by the carbonylation afforded acrylate **19**, possessing both necessary elements of stereochemistry – a *Z*- configuration double bond and *S*- configuration chiral center. The building block **19** was further converted into the necessary lactone **20**. The Ireland-Claisen rearrangement of lactone **20** gave the desired ethylideneproline **15** in good yield and excellent stereoselectivity. Our ongoing studies are focused on the conversion of building block **15** into the natural product – Eleganine A.

4. Mechanistic investigations of the Ireland-Claisen rearrangement

To better understand the Ireland-Claisen rearrangement of 6-alkylidene-1,4-oxazepan-2-ones we decided to perform *in silico* calculations of these transformations in collaboration with a research assistant of the Latvian Institute of Organic Synthesis Artis Kinēns. The B3LYP/6-311++g(3dpf,2p)//B3LYP/6-31+g(d,p) method was used for this purpose and to simplify the calculations, dimethylboron triflate was used instead of dibutylboron triflate.

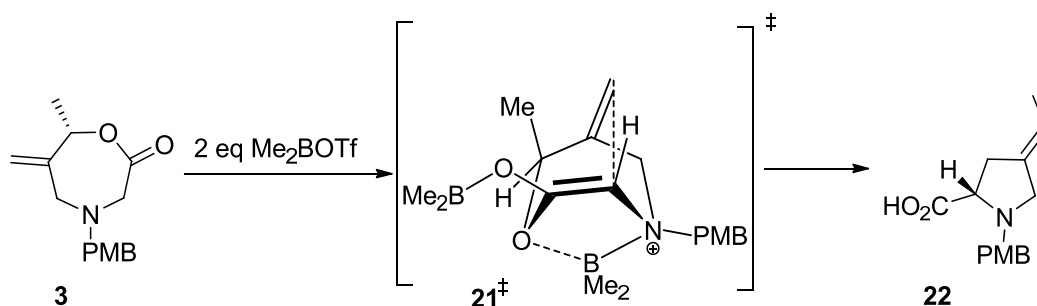


Figure 8. *in silico* Proposed transition state for boron ketene acetal **21[‡]**

A plausible transition state for the Ireland-Claisen rearrangement turned out to be **21[‡]** (Fig. 8), in which the first molecule of boron triflate forms the appropriate boron ketene acetal, and the second one complexes between the nitrogen and oxygen atoms, stabilizing the transition state.

This hypothesis was strengthened with experimental data, since for successful rearrangement two equivalents of dibutylboron triflate was necessary. (Fig. 9).

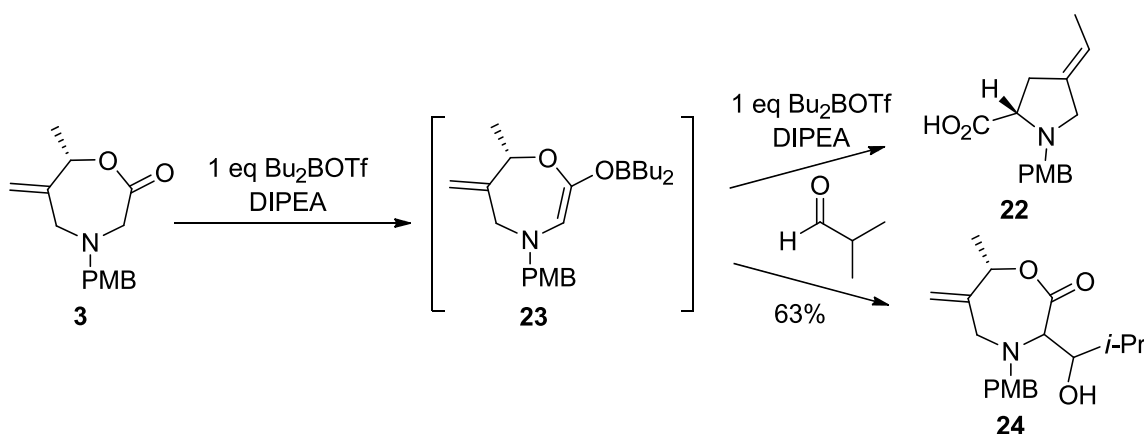


Figure 9. Synthesis of ketene acetal **23** and its further transformations

Interestingly, that after addition of one equivalent of dibutylboron triflate the process stops at the stage of intermediate **23** and the Ireland-Claisen rearrangement products are not observed. The formation of intermediate ketene acetal **23** was also observed by proton NMR. However, after addition of the second equivalent of dibutylboron triflate the rearrangement proceeds to give proline **22**. Furthermore, treatment of ketene acetal **23** with isobutyric aldehyde, gave the aldol product **24**, which further strengthens the hypothesis.

5. Total synthesis of 8-deoxypumiliotoxin 193H

To broaden the scope of our developed methodology, we turned our attention towards pumiliotoxins, since most of them contain an allylidene substituent. We started the total synthesis with preparation of the necessary lactone **28** (Fig. 10).

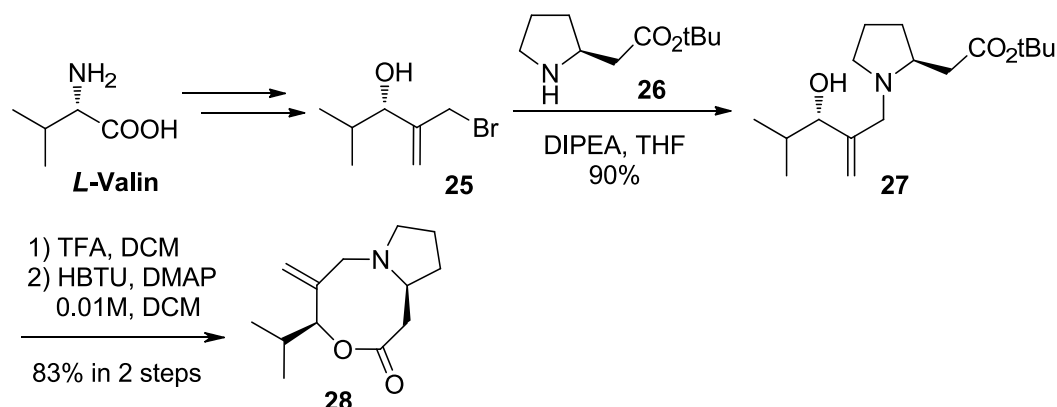


Figure 10. Synthesis of the lactone **28**

According to the literature procedure, we first synthesized the necessary allylic bromide **24**, which was further used for the alkylation of homoproline **26**. The intermediate allylic alcohol was converted into the corresponding lactone **28** via a two step sequence. We further investigated the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **28** and it turned out that the optimal combination of reagents for this transformation was diethylboron triflate and dimethyletylamine (Fig.11).

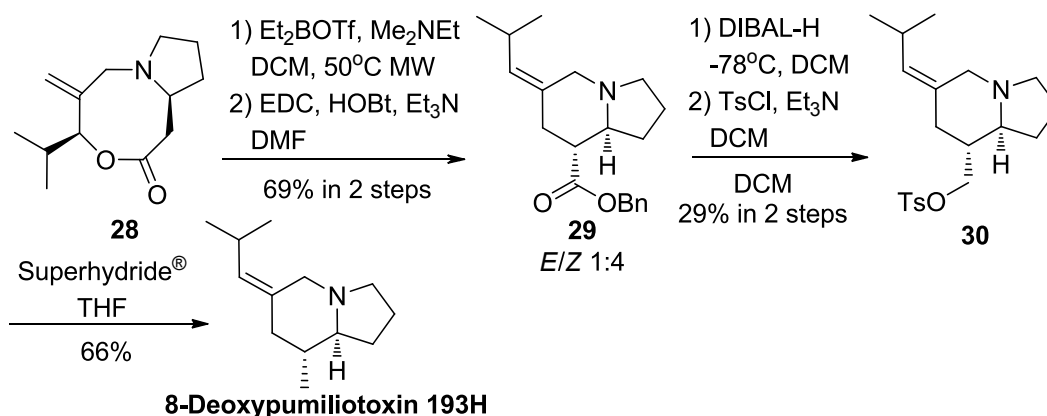


Figure 11. Total synthesis of 8-deoxypumiliotoxin 193H

The obtained ester **29** was further converted into tosylate **30** via a reduction/tosylation sequence. Finally, treatment of intermediate **30** with Superhydride[®] gave the natural product 8-deoxypumiliotoxin 193H.

6. Double bond migration studies

In the course of our studies, we also analyzed an opportunity to synthesize Limazepine A. We found that it is possible to migrate the exocyclic double bond of dilactam **9** into the cycle (Fig. 12).

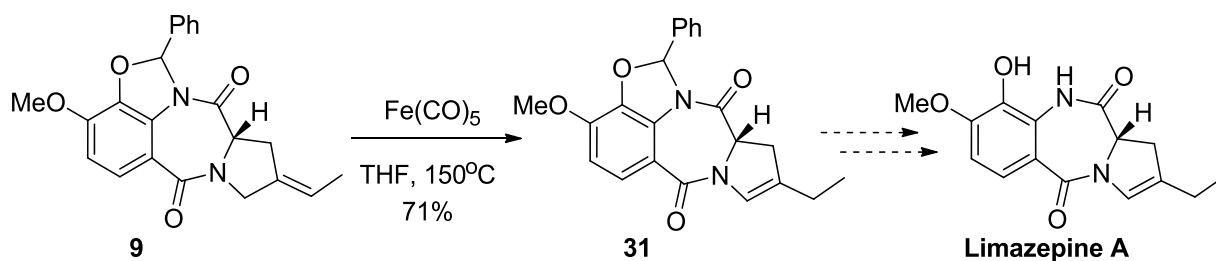


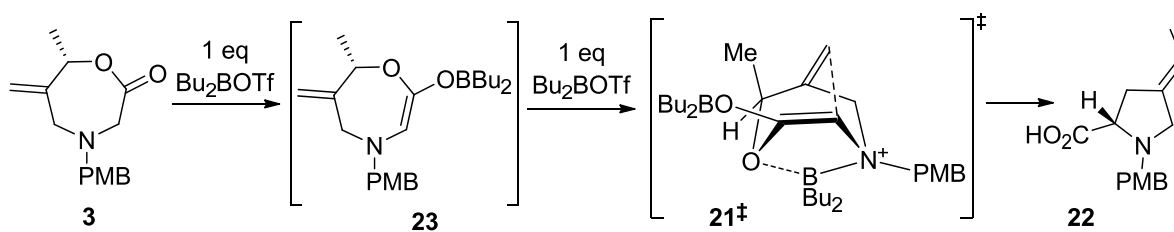
Figure 12. Double bond migration studies

After optimizing the reaction conditions, we found that this transformation smoothly proceeds by iron pentacarbonyl catalysis at elevated temperature. Further investigations of this type of migration reactions are being conducted supported by Latvian Institute of Organic Synthesis internal grant IG-2014-05 „Dubultsaites migrācijas pētījumi pirolo[1,4]benzodiazepīnos”.

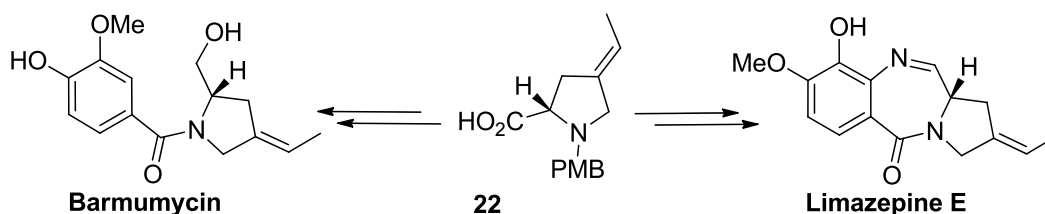
Conclusions

In the course of our studies we found that:

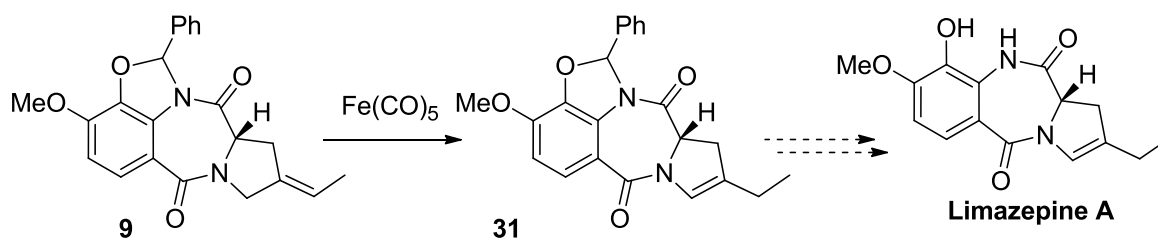
1. the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **3** proceeds with a high degree of stereoselectivity, both in respect to the newly generated chiral center and double bond geometry. Computational studies suggested that the reaction proceeds via transition state **21[‡]**, and the most important factor affecting the stereochemical outcome is coordination of boron to both nitrogen and oxygen atoms of the lactone cycle. This hypothesis was supported by experimental data – the reaction proceeds only using at least 2 eq of boron triflate and the formation of intermediate boron ketene acetal **23** was observed by NMR.



2. the etyldeneproline building block **22** can be successfully used in the total synthesis of Barmumycin and Limazepine E.



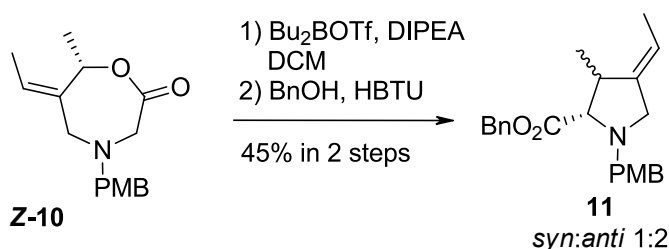
3. the double bond in the intermediate **9** used in the total synthesis of Limazepine E could be migrated into the cycle and the obtained dilactame **31** could serve an intermediate in the total synthesis of Limazepine A.



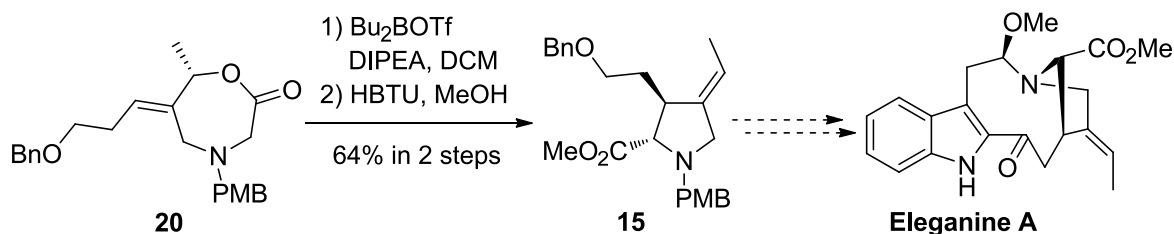
4. in the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **E-11** gives ethyldeneproline (**2*S*,3*S***)-**12** in moderate yield.



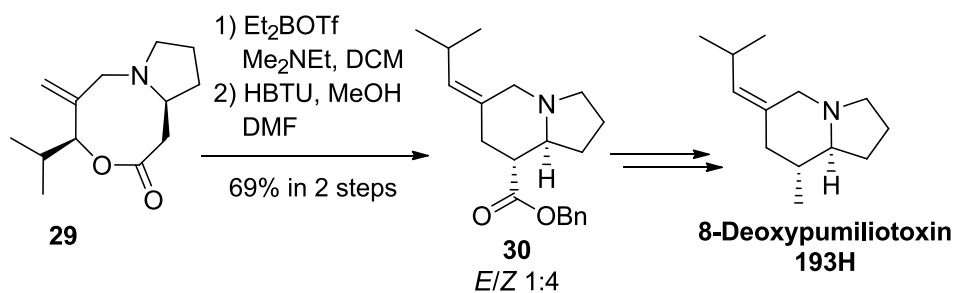
5. the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **Z-11** is unselective and formation of both ethyldeneprolines *syn*-**12** and *anti*-**12** is observed.



6. the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **20** proceeds with good yield and outstanding stereoselectivity, and the obtained ethyldeneproline **15** could serve as a crucial building block in the total synthesis of Eleganine A.



7. the Ireland-Claisen rearrangement of lactone **20** proceeds with good yield and the obtained ester **30** could successfully transformed into 8-Deoxypumiliotoxin 193H.



Publikācijas (Publications)

1. The Exocyclic Olefin Geometry Control via Ireland-Claisen Rearrangement: Stereoselective Total Syntheses of Barmumycin and Limazepine E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4406-4409.
2. Transition Metal Catalyzed Double Bond Migration: Studies toward Total Synthesis of Limazepine A. *RTU zin. raksti (Materiālzinātne un lietišķā ķīmija)*. **2013**, *27*, 96.
3. Total Synthesis of the Putative Structure of Deoxypumiliotoxin 193H by an Ireland – Claisen Rearrangement. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3152-3156.

Darba aprobācija (Abstracts)

Mutiski ziņojumi (Oral contributions):

1. Novel applications of Ireland-Claisen rearrangement in the total syntheses of natural products. *Paul Walden 9th Symposium on Organic Chemistry*, May 2015, Riga, Latvia.
2. Synthesis of 4-ethylidene proline containing natural products via Ireland-Claisen rearrangement. *Young Research Fellow Meeting*, February 2015, Paris, France.
3. Application of Ireland-Claisen rearrangement in the total syntheses of pumiliotoxins. *The 55th International Scientific Conference of Riga Technical University*, October 2014, Riga, Latvia
4. Application of Ireland-Claisen rearrangement in the total synthesis of 8-Deoxypumiliotoxin 193H. *248th ACS National Meeting & Exposition*, August 2014, San Francisco, CA.
5. Stereoselective Synthesis of Barmumycin via a Boron Enolate Ireland-Claisen Rearrangement. *Heterocycles in Bio-organic Chemistry*, May 2013, Riga, Latvia.

Stenda referāti (Poster presentations):

1. Application of Ireland-Claisen rearrangement in the total syntheses of 4-ethylidene proline containing natural products. *Balticum Organicum Syntheticum*, July 2014, Vilnius, Lithuania.

2. Transition Metal Catalyzed Double Bond Migration: Studies Toward Total Synthesis of Limazepine A. *8th Paul Walden Symposium*, May 2013, Riga, Latvia.
3. Application of Chelation Controlled Ireland-Claisen Rearrangement in the Total Syntheses of Barmumycin and Limazepine E. *245th ACS National Meeting & Exposition*, April 2013, New Orleans, LA (*poster*).
4. Stereoselective Synthesis of Limazepine E via a Boron Enolate Ireland-Claisen Rearrangement. *Balticum Organicum Syntheticum 2012*, July, Tallinn, Estonia.
5. Synthetic Studies Towards Pyrrolo[1,4]benzodiazepine Antibiotics: A Stereoselective Synthesis of (*E*)-Ethylidene Group Containing PDBs via a Boron Enolate Ireland-Claisen Rearrangement. *Recent trends in organic synthesis*, February 2011, Tiruchirappalli, India.