

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

Zigmārs LEITIS

Doktora studiju programmas „Organiskā Ķīmija” doktorants

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

Promocijas darbs

Zinātniskais vadītājs

asoc. prof. *Dr. chem.*

Vitālijs LŪSIS

Rīga 2019

ANOTĀCIJA

Jaunas metodes hirālu 4-aril-3,4-dihidroksumarīnu sintēzē. Leitis Z., zinātniskais vadītājs
Dr. chem. Lūsis V. Promocijas darbs, 135 lappuses, 91 attēls, 3 tabulas, 111 literatūras avoti.

DIHIDROKUMARĪNI, MAIKLA REAKCIJA, KANĒĻSKĀBES, EVANSA
PALĪGGRUPAS, ARILMAGNIJORGANISKIE SAVIENOJUMI, VARA(I)
KATALIZATORI, DIASTEREOSELEKTĪVA 1,4-PIEVIEŅOŠANĀS, DIASTEREOMĒRI,
KNĒVENĀGELA KONDENSĀCIJA, HIDROARILĒŠANA, PALĀDIJA
KATALIZATORI, RODIJA KATALIZATORI.

Promocijas darbā pētīta 4-aizvietotu oksazolidin-2-onu kā hirālu palīggrupu (Evansa palīggrupas) ietekme uz kanēļskābes atvasinājumu konjugētās 1,4-pievienojšanās reakciju stereoselektivitāti. Diastereoselektīva arilnukleofīlu pievienojšanās α,β -nepiesātināto karbonilsavienojumu $C=C$ dubultsaitei veikta, izmantojot vara(I) katalizētas arilmagnija halogenīdu un palādijs vai rodija katalizētas arilborskābju reakcijas.

Palīggrupu ieviešanai pagatavota virkne 4-aizvietotu 5,5-dimetiloksazolidīn-2-onu, sintēzi sākot no α -aminoskābēm un, iegūstot savienojumus, kas savstarpēji atšķiras gan pēc 4-vietas aizvietotāja tilpuma, gan spējas veidot $\pi-\pi$ saišu mijiedarbības. Noskaidrots, ka nepieciešams priekšnoteikums augstas 1,4-pievienojšanās diastereoselektivitātes nodrošināšanai ir $\pi-\pi$ saišu mijiedarbība starp oksazolidinilpalīggrupas 4-vietas aizvietotāju un kanēļskābes fragmenta $C=C$ saiti.

Noskaidrota kanēļskābes fragmenta fenilgredzenā esošo aizvietotāju elektrondonoro/akceptoru īpašību un reakcijā lietotā vara katalizatora pretjona ietekme uz arilmagnija 1,4-pievienojšanās ķīmisko iznākumu un reakcijas stereoselektivitāti.

Konstatēts, ka divus *orto*-aizvietotājus saturoši arilnukleofīli – arilborskābes vai no Griņjāra reagentiem ģenerēti arilvara atvasinājumi reakcijās ar kanēļskābes atvasinājumiem 1,4-pievienojšanas produktus nedod. *orto*-Diaizvietotu arila izvietotāju ieviešanai rasts alternatīvs risinājums, izmantojot palādijs katalizētu kanēļskābes atvasinājumu hidroarilēšanu ar elektrondonori aizvietotiem benzoliem trifluoretiķskābes vidē.

Konjugētās 1,4-pievienojšanās vai hidroarilēšanas reakciju rezultātā to izejvielas – kanēļskābju atvasinājumi tiek pārvērsti 3,3-diarilpropānskābju derivātos, kurus iespējams pārveidot par 4-aril-3,4-dihidroksumarīniem. Ciklizējot 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumus par 4-aril-3,4-dihidroksumarīniem, 1,4-pievienojšanās reakcijā izveidotais hirālais centrs netiek

skarts, un izveidotā dihidrokumarīna enantiomērais sastāvs pilnībā atbilst 1,4-pievienšanās reakcijā sasniegtajai asimetriskajai indukcijai.

Darbā parādīts, ka strukturāli vienādus, bet pretējas konfigurācijas 3,3-diaril-propānskābes atvasinājumus un tālāk enantiomēros 4-arildihidrokumarīnus iespējams iegūt divos atšķirīgos veidos, t.i., izmainot uz pretējo palīggrupas konfigurāciju 1,4-pievienšanās stadijas izejvielā, vai arī nemainot, palīggrupas konfigurāciju, bet savstarpēji variējot aizvietotājus kanēļskābes substrāta un reaģenta (arilnukleofila) molekulās.

ABSTRACT

A new methods for synthesis of chiral 4-aryl-6-methyl-3,4-dihydrocoumrines. Leitis Z., supervisor Dr. chem. Lūsis V. Doctoral Thesis, 135 pages, 91 figures, 3 tables, 111 references.

DIHYDROCOUMARINES, MICHAEL ADDITION, CINNAMIC ACIDS, EVANS AUXILIARIES, ARYLMAGNESIUM COMPOUNDS, COPPER(I) CATALYSTS, DIASTEREOSELECTIVE 1,4-ADDITION, DIASTEREOMERS, KNOEVENAGEL CONDENSATION, HYDROARYLATION, PALLADIUM CATALYSTS, RHODIUM CATALYSTS.

4-Substituted oxazolidinones (Evans chiral auxiliaries) were examined for preparation of enantiomerically enriched 3,3-diarylpropionates via conjugate 1,4-addition of aryl nucleophiles to cinnamic acid derivates. Copper/Grignard reagents and palladium or rhodium/arylboronic acids catalytic systems were used.

A listof Evans auxiliaries were sythesized of α -aminoacids containing in principle different substitutements (alkyl-andphenyl-) and found out that for high selectivity is necessary π - π stacking between cinnamoil C=C and chiral auxiliary phenyl ring.

Investigated influence of EDG and EWG in cinnamoil phenyl moiety and copper catalyst to 1,4-addition of arylmagnesium.

In the reaction of *o*-disubstituted cinnamates with Grignard or arylboronic acids 3,3-diarylpropionates were not obtained; was found a new hydroarylation method using palladium catalyzed for addition of 1,3,5-trimethoxybenzene.

3,3-Diarylpropionates obtained in arylation of cinnamates were converted into 4-aryl-3,4-dihydrocoumarines via deprotecting of hydroxygroup in aryl moiety with subsequent intramolecular cyclization; diastereomeric excess obtained in addition step fully conform to enanthiomer excess of target dihydrocoumarine.

Experimentally was shown how to synthesize structurally identical molecules but with different configuration in two ways using chiral auxiliaries changing configuration in each way.

SATURS

DARBĀ IZMANTOTO APZĪMĒJUMU SARAKSTS	7
IEVADS	8
1. LITERATŪRAS APSKATS	10
1.1. Enantiomēri bagātinātu 4-aril-3,4-dihidroksumarīnu iegūšana	10
1.2. 1,4-Maikla pievienošanās kanēļskābju atvasinājumiem	16
1.2.1. Hirālu kanēļskābju esteru izmantošana enantiomēri bagātinātu 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumu iegūšanai	18
1.2.2. Hirālu, slāpekli saturošu, kanēļskābju atvasinājumu izmantošana enantiomēri bagātinātu 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumu iegūšanai	20
1.3. Hromenon-3-karbonskābju esteru un amīdu reakcijas ar arilmagnija halogenīdiem	23
2. REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS	26
2.1. 4-Aril-3,4-dihidroksumarīnu sintēze	28
2.1.1. 4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksumarīna (2) sintēze	28
2.1.2. Noteiktas konfigurācijas 4-aizvietotu 5,5-dimetiloksazolidīn-2-onu sintēze	29
2.1.3. Hirālu (<i>E</i>)-3-arilpropānskābju atvasinājumu sintēze	32
2.1.4. Vara(I) katalizēta fenilmagnija bromīda 1,4-pievienošanās kanēļskābes amīdiem 51	36
2.1.5. Vara(I) katalizēta 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīda 1,4-pievienošanās kanēļskābes atvasinājumiem 43	38
2.1.6. Kopsavilkums kumarīna 2 sintēzē	43
2.1.7. Kanēļskābju esteru reakcijas ar arilmagnija savienojumiem	45
2.2. 6-Acetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksumarīna (36) sintēze	48
2.2.1. (<i>E</i>)-3-(2,5-Dimetoksifenil)propānskābju atvasinājumu 69a-c sintēze	49
2.2.2. Vara(I) katalizēta fenilmagnija bromīda 1,4-pievienošana 2,5-di- metoksikanēļskābju atvasinājumiem 69a-c	50
2.2.3. Palādijs(II) katalizēta fenilborskābes 1,4-pievienošana 2,5-di- metoksikanēļskābes atvasinājumiem	52
2.2.4. Rodijs(I) katalizēta fenilborskābes 1,4-pievienošana 2,5-di- metoksikanēļskābes atvasinājumiem	56
2.2.5. Kopsavilkums kumarīna 71 sintēzē	59
2.3. 5,7-Diacetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksumarīna 37 sintēze	61
2.3.1. 3-(2,4,6-Triakoksifenil)propānskābju atvasinājumu sintēze	61
2.3.2. Vara(I) katalizēta arilmagnija bromīda 1,4-pievienošana 2,4,6-tri- benziloksikanēļskābes atvasinājumiem	62
2.3.3. Palādijs katalizēta kanēļskābju atvasinājumu 43d,e hidroarilēšana ar 1,3,5-tri- metoksibenzolu	64

2.3.4.	3-Fenil-3-(2,4,6-trimetoksifenil)propānskābju amīdu ciklizācija un 5,7-di-hidroksikumarīna acilēšana	68
2.3.5.	Palādijs katalizētas 2,4,6-trimetoksifenilborskābes reakcijas ar kanēļskābes atvasinājumu 43k	68
2.4.	4-Aril-3,4-dihidroksikumarīnu sintēzes iespējas no 2 <i>H</i> -hromen-2-oniem.....	69
2.4.1.	Hirālas palīggrupas saturošu 2-okso-2 <i>H</i> -hromen-3-karbonskābju sintēze.....	70
2.4.2.	Hromēnkarbonskābes 102 arilēšana	74
2.5.	<i>Vittarin-F</i> iegūšanas mēģinājumi.....	75
2.5.1.	4-(3,4-Dimetoksistiril)benzol-1,3-diola 108 sintēze (Makmerija reakcija).....	78
2.5.2.	Stilbēna 104 sintēze (Hornera-Vadsvorta-Emonsa reakcija).....	80
2.5.3.	Stilbēna 104 sintēze (Heka reakcija)	84
3.	EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	87
3.1.	Lietotie ķīmiskie reaģenti un aprīkojums	87
3.2.	Savienojumu sintēžu apraksti	88
3.2.1.	Kanēļskābju hlorīdu sintēze.....	88
3.2.2.	Kanēļskābes esteru 61 sintēze	89
3.2.3.	<i>N</i> -Cinnamoiloksazolidinonu sintēze.....	90
3.2.4.	<i>N</i> -Cinnamoiloksazolidinonu reakcijas ar arilmagnija reaģentiem.....	96
3.2.5.	Fenilgredzenā aizvietotu 4-fenil-3,4-dihidroksikumarīna sintēze.....	104
3.2.6.	2-Benziloksi-5-metilbenzaldehīda (45) sintēze no <i>para</i> -krezola	107
3.2.7.	Oksazolidīn-2-onu 41d-j sintēze no α -aminoskābēm	109
3.2.8.	Kanēļskābju atvasinājumu 51 sintēze no oksazolidinoniem 41 (2.14. att.).....	114
3.2.9.	Kanēļskābju sintēze no arilaldehīdiem (Knēvenāgela kondensācija).....	118
3.2.10.	Palādijs katalizētas kanēļskābju atvasinājumu arilēšanas reakcijas	119
3.2.11.	Citu starpproduktu sintēzes	122
	SECINĀJUMI	125
	PUBLIKĀCIJAS	125
	LITERATŪRAS SARAKSTS	126

DARBĀ IZMANTOTO APZĪMĒJUMU SARAKSTS

acac	Acetilacetonāts	kuš. temp.	Kušanas temperatūra
Ac ₂ O	Etiķskābes anhidrīds	LiHMDS	Litija bis(trimetilsilil)amīds
AEŠH	Augsti efektīvā šķidruma hromatogrāfija	mbar	Milibāri
Alk-	Alkil-	m. d.	Miljonās daļas
Ar-	Aril-	Me	Metil-
Binap-	Binaftil-	MeCN	Acetonitrils
Bn-	Benzil-	MeOH	Metanols
BTMA·Br ₃	Benziltrimetilamonija tribromīds	mL	Mililitri
BuLi	Butillitijs	nbd	Norbordiēns
<i>tert</i> -BuOK	Kālija <i>tert</i> -butoksīds	NBS	<i>N</i> -Bromsukcinimīds
Chiraphos-	2,3-Bis(difenilfosfīno)-butāns	NMP	<i>N</i> -Metilpirolidons
COD	1,5-Ciklooktadiēns	Ph	Fenil-
DABCO	1,4-Diazabicyklo[2.2.2]-oktāns	Propfos-	1,2-Bis(difenilfosfīno)-propāns
dba	Dibenzilidēnacetons	PSH	Plānslāņa hromatogrāfija
DCM	Dihlormetāns	(<i>R</i>)-Me-CBS	(<i>R</i>)-3,3-Difenil-1-metiltetrahidro-1 <i>H</i> ,3 <i>H</i> -pirolo[1,2- <i>c</i>]-[1.3.2]-oksazaborols)
<i>de</i>	Diastereomērais pārkums	Segphos-	5,5'-Bis(difenilfosfīno)-4,4'-di-1,3-benzodioksols
DHK	Dihidroksumarīns	Skewphos-	2,4-Bis(difenilfosfīno)-pentāns
DMAP	Dimetilamīnopiridīns	ŠH/MS	Šķidrumu hromatogrāfs/masspektrometrs
DMF	Dimetilformamīds	TBABr	Tetrabutilamonija bromīds
DMPEA	3,4-Dimetoksifeniletilamīns	TBAC	Tetrabutilamonija hlorīds
DMSO	Dimetilsulfoksīds	TBDMS-	<i>tert</i> -Butildimetilsilil-
EDG	Elektrondonorā grupa	TBME	<i>tert</i> -Butilmetilēteris
<i>ee</i> -	Enantiomērais pārkums	TEA	Trietilamīns
ekv	Ekvivalents (molu attiecība)	Tf	4-Trifluormetānfenilsulfonil-
Et	Etil-	TFA	Trifluoretiķskābe
Et ₂ O	Dietilēteris	THF	Tetrahidrofurāns
EtOAc	Etilacetāts	TMBTP	2,2',5,5'-Tetrametil-4,4'-bis(difenilfosfīno)-3,3'-bitioēns
EtOH	Etanols	TPP	Ph ₃ P
EWG	Elektronakceptorā grupa	Ts	4-Metilbenzosulfonil-
GH/MS	Gāzu hromatogrāfs/masspektrometrs	Xc	4-Aizvietoti oksazolidīn-2-oni 41a-l
Hal-	Halogenīds		
<i>i</i> -Pr	<i>izo</i> -Propil-		
<i>J</i> (Hz)	Sadarbības konstante (herci)		
KMR	Kodolu magnētiskā rezonanse		

IEVADS

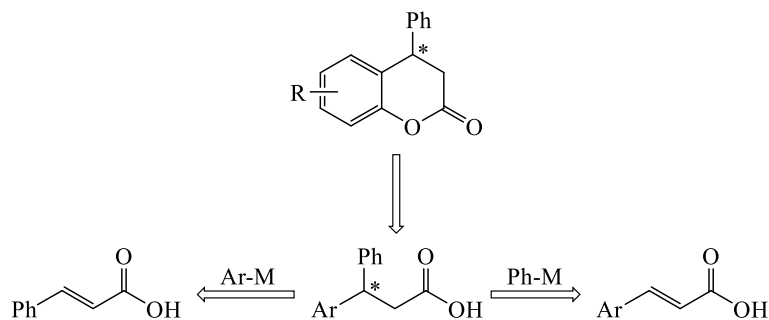
4-Aril-3,4-dihidro-kumarīni (DHK) veido atsevišķu, augos bieži sastopamu neoflavonoīdu grupu. Šīs grupas savienojumi izdalīti no papardēm *Pityrogramma tartarea* un *Vittaria anguste-elongata* Hayata, alvejas *Aloe vera* sap, griķu dzimtas auga *Polygonum perfoliatum*, rožkoku (palisandru) dzimtai piederošā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

Starp no augiem izolētajiem DHK ir atrasti aldozes reduktāzes un proteīnkināžu inhibitori, citotoksiski savienojumi un antioksidanti, kā arī savienojumi ar estrogēnu, antiherpētisku, baktericīdu un fungicīdu iedarbību. Augu izcelsmes citotoksiskie DHK inhibē karcinomas KB šūnas un resnās zarnas vēža CACO2 šūnas, starp tiem atrasti arī aknu audzēja HepG2 šūnu un krūts vēža MCF7 šūnu augšanas inhibitori. Vairākas no minētajām bioloģiskajām aktivitātēm ir uzrādījuši arī sintēzes ceļā iegūti *rac*-4-aril-3,4-dihidro-kumarīni.

No augu valsts produktiem 4-aril-3,4-dihidro-kumarīni parasti tiek izolēti kādā no enantiomērajām formām, kā arī tie mēdz būt sastopami abu konfigurāciju maisījumā.

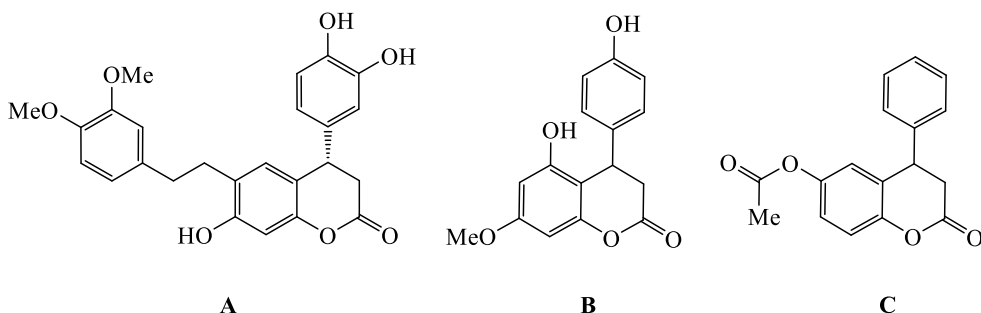
Hirālie 4-aril-DHK ir arī nozīmīgi, tai skaitā rūpnieciski izmantoti, sintoni 1,3-diaril-propilamīna rindas muskarīna receptora antagonistu (AFV Tolterodīns, Fesoterodīns) iegūšanai. Tāpat tie ir svarīgi starpprodukti 1,3-diaril-2,3-dihidro-1*H*-indēn-2-karbonskābes atvasinājumu, kas ir endotelīna antagonisti,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

Minētais uzskaitījums rāda šīs hirālo savienojumu grupas nozīmīgumu gan jau pazīstamo, gan jaunu aktīvo farmaceitisko ingredientu izstrādē. Taču zināmais asimetriskās sintēzes paņēmienu klāsts šo savienojumu iegūšanai ir ļoti ierobežots. Šī darba galvenais pētījumu virziens ir hirālu palīggrupu (galvenokārt izmantotas t.s. Evansa palīggrupas) saturošu 3-arilpropēnskābju atvasinājumu 1,4-pievienošanas reakcijas, tā iegūstot noteiktas konfigurācijas 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumus, kurus iespējams pārvērst dihidrokumarīna rindas savienojumos. Izmantojot šo pieeju, strukturāli vienādas, bet pretējas konfigurācijas 3,3-diarilpropānskābes un tālāk 4-arildihidro-kumarīna atvasinājumus iespējams iegūt divos atšķirīgos veidos, t.i., izmainot palīggrupas konfigurāciju vai arī savstarpēji variējot aizvietotājus propēnskābes substrāta un reaģenta (arilnukleofīla) molekulās.



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

Kā pētījuma mērķa savienojumi tika izvēlēti trīs literatūrā aprakstīti dihidrokumarīni, no kuriem divi – *Vittarin F* (**A**) un no *Polygonum perfoliatum* izdalītais 3,4-dihidro-4-(4-hidroksifenil)-5-hidroksi-7-metoksikumarīns (**B**) sintēzes ceļā nav iegūti, bet trešais – 6-acetoksi-4-fenil-3,4-dihidro-2H-pirāns (**C**) līdz šim sintezēts tikai racemāta formā. Šo savienojumu sintēze ir gan izaicinājums struktūras īpatnību dēļ, gan var dot vērtīgu informāciju līdzīgu 4-aril-3,4-dihidro-2H-pirānu iegūšanai.



Mērķa sasniegšanai izvirzīti sekojoši uzdevumi:

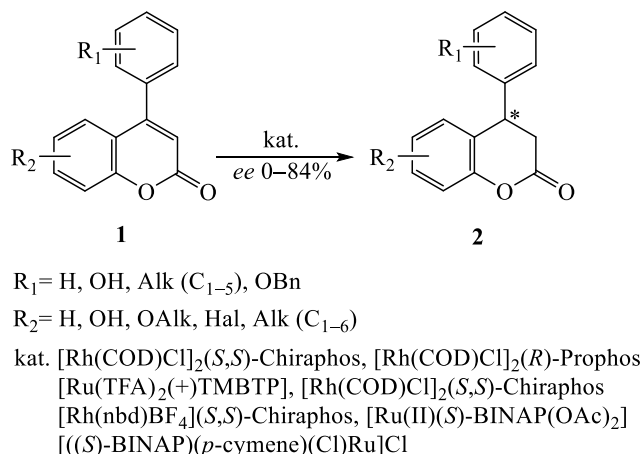
1. iegūt modeļeksperimentiem un mērķsavienojumu **A**, **B** un **C** sintēzei nepieciešamās izejvielas: hirālas palīggrupas saturošus, kanēļskābju atvasinājumus un arilmagnija reagentus, kā arī palīggrupu veidošanai nepieciešamos, komerciāli nepieejamos oksazolidin-2-onus.
2. izpētīt arilmagnija konjugētās 1,4-pievienošanas reakciju Evansa palīggrupas saturošiem kanēļskābju atvasinājumiem un izvērtēt lietoto palīggrupu un katalizatoru efektivitāti.
3. noskaidrot sintēzes shēmu „pārslēgšanas” principa (aizvietošanu maiņa kanēļskābes substrāta/ reagenta molekulās) efektivitāti.
4. pārbaudīt 4-aril-3,4-dihidro-2H-pirānu iegūšanas iespējas palādijs vai rodija katalizētās arilborskābju reakcijās ar kanēļskābju atvasinājumiem.
5. pielietot pētījumu rezultātus hirālo mērķsavienojumu sintēzei.

1. LITERATŪRAS APSKATS

1.1. Enantiomēri bagātinātu 4-aril-3,4-dihidrokumarīnu iegūšana

Plašāk aprakstītais individuālu dihidrokumarīnu **2** enantiomēru iegūšanas veids ir neoflavonoīdu **1** stereoselektīva katalītiska¹⁻³ vai elektroķīmiska⁴ hidrogenēšana dārgu, hirālu rutēnija ((*S*)-RuCl[(*p*-cymene(BINAP)]Cl, (*S*)-[RuCl(*p*-tol-BINAP)(*p*-cymene)]Cl, (*S*)-RuBr₂-(*p*-tol-BINAP) vai rodija ([Rh(COD)(*S,S*-di-Et-Duphos)]triflāts, [Rh(nbd)(*R*-Propbos)]ClO₄, [Rh(nbd)(*S,S*-Skewphos)]ClO₄, [Rh(nbd)(*S,S*-Chiraphos)]ClO₄, 1:2 [Rh(COD)Cl]₂:*S,S*-Chiraphos) katalizatoru klātbūtnē (1.1. att.).

Hirālo dihidrokumarīnu **2** iegūšanai nepieciešamie 4-arilhroman-2-oni **1** ir samērā viegli iegūstami Suzuki reakcijā no arilborskābēm un 4-Ts-⁵ vai 4-Tf-⁶ aizvietotiem kumarīniem, Heka reakcijā no arildiazonija sāļiem un *orto*-hidroksikanēļskābju esteriem,⁷ kā arī kondensējot fenolus un β-ketoesterus Pehmaņa reakcijā.⁸



1.1. att. Vispārīga 4-arilkumarīnu **1** asimetriskās reducēšanas shēma

4-Fenil-6-metilhroman-2-ona **1** hidrogenēšanu veic autoklāvā 50 °C temperatūrā pie 12 bar ūdeņraža spiediena, reakcijas laiks 24 h.³

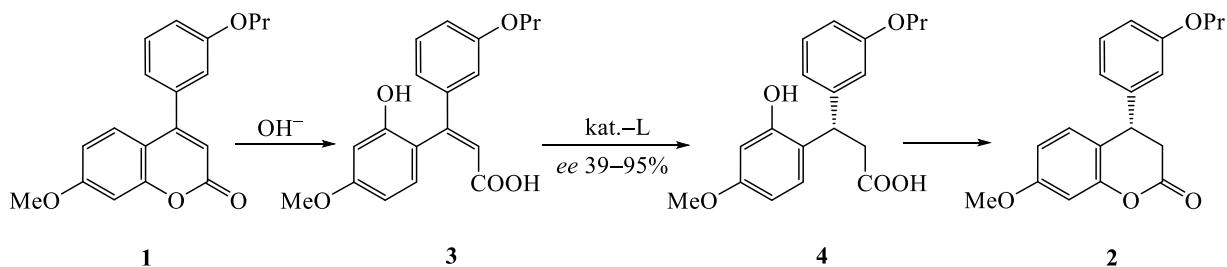
Atkarībā no lietotā katalizatora tipa un daudzuma (*S*)-4-fenil-6-metil-3,4-dihidrokumarīna iznākums variē plašās robežās: tā augsti iznākumi (70–99%) sasniegti ar [Rh(COD)Cl]₂(*S,S*)-Chiraphos (substr./kat. – 20:1), [Rh(COD)Cl]₂(*R*)-Propbos (substr./kat. – 100:1), [Ru(TFA)₂(+)-TMBTP] (substr./kat. – 100:1) katalizatoriem, turpretī izmantojot [Rh(COD)Cl]₂(*S,S*)-Chiraphos (substr./kat. – 2000:1), [Rh(nbd)BF₄](*S,S*)-Chiraphos

(substr./kat. – 1000:1), [Ru(II)(*S*)-BINAP(OAc)₂] (substr./kat. – 100:1) dihidrokumarīna ķīmiskais iznākums ir tikai 11–36% robežās.

4-Aril-3,4-dihidrokumarīna enantiomērais pārākums ir stipri atkarīgs no katalizatora veida, bet ne no tā daudzuma. Tā, piemēram, lietojot [Rh(COD)Cl]₂(*S,S*)-Chiraphos vai [Ru(TFA)₂(+)-TMBTP] *ee* ir 80% kā pie substrāta/kat. attiecības 20:1 tā arī pie attiecības 2000:1. Savukārt katalizatoru [Rh(nbd)BF₄](*S,S*)-Chiraphos un [Ru(II)(*S*)-BINAP(OAc)₂] gadījumā asimetriskā indukcija ir ievērojami sliktāka, un *ee* sasniedz tikai 20–44%, bet [Rh(COD)Cl]₂(*R*)-Prophos dod racemātu.

Analoga metode lietota rakstā,² kur 4-(2,5-di-*izo*-propoksifenil)-7-metoksihromēn-2-ons hydrogenēts 2,85 mol-% katalizatora [((*S*)-BINAP)(*p*-cymene)(Cl)Ru]Cl klātbūtnē un 3,4-dihidrokumarīna (*R*)- izomērs iegūts ar 84% *ee*. Līdzīgi reducēts arī 4-(3-benziloksifenil)-7-metoksihromēn-2-ons (katalizators biciklo[2.2.1]hepta-2,5-diēn)[(2*S*,3*S*)-bis(difenilfosfīno)-butān]rodija (I) perhlorāts) un atbilstošais dihidrokumarīns izdalīts ar 84% iznākumu un *ee* 84%.¹

Vēl šī paša raksta² autori piedāvā modificētu katalītiskās hydrogenēšanas variantu; vispirms bāziskā vidē (NaOH, KOH, LiOH) uzslēdz kumarīna **1** laktona ciklu un tad hydrogenē izveidojušos 3,3-diarilpropēnskābes **3** sāļus, lietojot iepriekšminētos, patentā¹ aprakstītos rodija vai rutēnija katalizatorus (1.2. att.). Hydrogenējot iegūto hirālo 3,3-diarilpropānskābi **4** reciklizē par laktonu, tā iegūstot dihidrokumarīnu **2** ar 85–90% augstiem iznākumiem.



kat. = RuCl₂, RhClO₄

L = *p*-tol-BINAP, *p*-cymene, *R*-Prophos, *S,S*-Skewphos

S-Binap, *S,S*-di-Et-Duphos, *S,S*-Chiraphos, COD

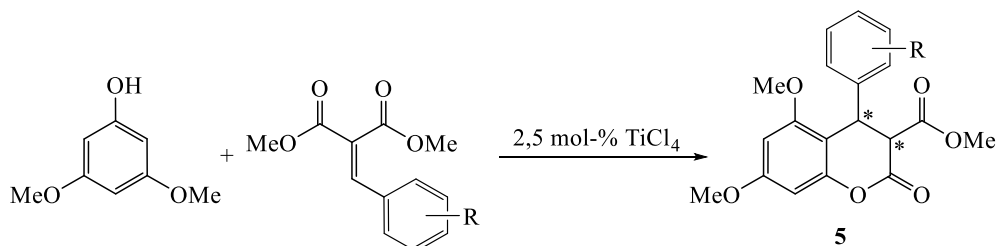
1.2. att. Diarilpropēnskābes **3** asimetriskā reducēšana

3,3-Diarilpropēnskābes **3** hydrogenēšanas enantioselectivitāte vairāk atkarīga no lietotajiem ligandiem un reakcijas parametriem nekā no katalizatora veidošanai izmantotā pārejas metāla. Reakcijas apstākļu nozīme uzskatāmi redzama [RuCl(*S*-Binap)(*p*-cymene)]Cl katalizatora gadījumā. Tā lietojot šo katalizatoru 50 °C temperatūrā pie 5,5 bar liela ūdeņraža

spiediena variējot bāzi (NaOH, LiOH, KOH, *n*-Bu₄NOH) un šķīdinātājus (MeOH, *i*-PrOH) *ee* ir 39–65%, taču, samazinot spiedienu līdz 3 psi, enantiomērais pārkums pieaug līdz 85%. Tādu pašu efektu minētajos reakcijas apstākļos dod arī *p*-tol-BINAP ligands (*ee* 84% pie 0,2 bar).

Hydrogenēšanas enantioselektivitāti būtiski ietekmē hirālā liganda izvēle: piemēram, *R*-Prophos un *S,S*-Skewphos, lietojot tos kā ligandus rodija perhlorātā, ir mazefektīvi, un pie 400 psi spiediena sasniegtais dihidrokumarīna *ee* ir 43–44%, bet nomainot šos, ligandus pret *S,S*-di-Et-Duphos vai *S,S*-Chiraphos, selektivitāte ievērojami palielinās, un *ee* sasniedz 78–85%. Reducēšanas enantioselektivitāti ietekmē arī katalizatora sastāvā ietilpstošais anjons: Rh(*S,S*-Chiraphos)ClO₄ dod *ee* 85%, bet šis pats ligands kombinācijā ar [Rh(COD)Cl]₂ uzrāda ievērojami augstāku enantioselektivitāti (*ee* 91–95%).²

Oriģināla pieeja hirālu 3-aizvietotu 4-aril-3,4-dihidrokumarīnu **5** sintēzē ir Luisa skābju katalizētu arilidēnmalonātu hidroarilēšanas reakcijas, kurās bez hirālu piedevu lietošanas autori⁹ panāk teicamus rezultātus gan ķīmisko iznākumu ziņā (63–95%), gan arī augstu diastereoselektivitāti (*dr* 20:1) (1.3. att.).

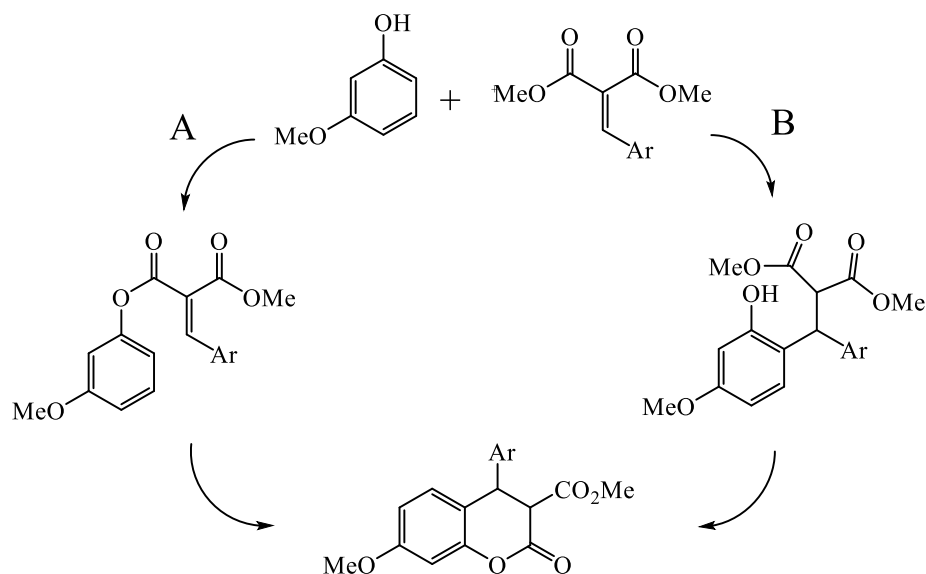


R = 4-Br, 2-CF₃, 4-COOMe, 2-OMe, 2-Br 67–95% (*dr* 20–22:1)
3-OMe, 2,4-OMe, 4-Me, 3,4-F

R = H, 2,4-NO₂, 4-OMe 63–85% (*dr* 10–17:1)

1.3. att. 4-Aril-3-metoksikarbonil-DHK **5** sintēze

Reakcijā izmantojot nesimetriski aizvietotus fenolus, ciklizācija notiek reģioselektīvi, dihidrokumarīna cikla veidošanās iesaistoties stēriski mazāk traucētajam fenola *orto*-ogleklī. Metodes pielietojanu ierobežo fenola molekulā esošo aizvietotāju elektroniskā daba: fenilgredzenā elektronakceptoras grupas saturoši fenoli, kā arī neaizvietots fenols ar arilidēnmalonātiem nereaģē.



1.4. att. Arilidēnmalonskābju esteru un fenolu reakcijas shēma

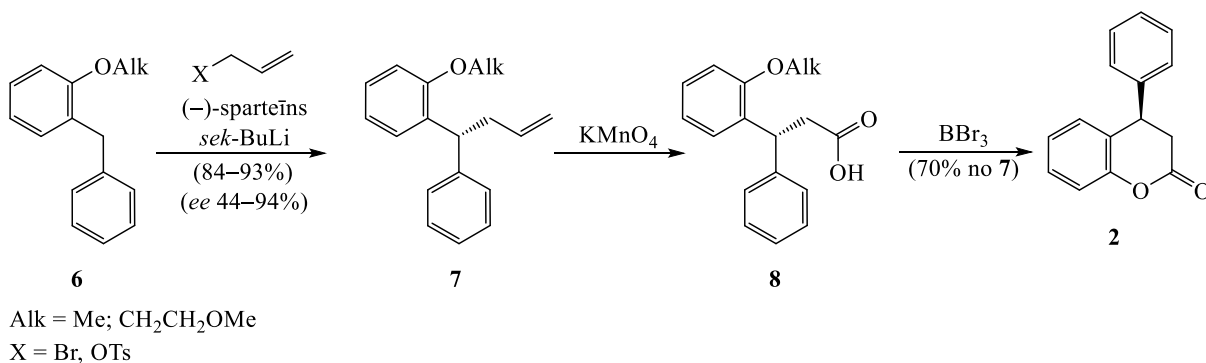
Raksta autori izskaidro arī potenciālo reakcijas mehānismu, no sākuma izvirzot divus iespējamus dihidrokumarīna rašanās ceļus (1.4.att.). A variantā vispirms vajadzētu notikt malonāta un fenola transesterifikācijai, veidojot starpproduktu A un tikai tad iekšmolekulāri saslēgties veidojot dihidrokumarīnu **5**, savukārt B variantā no sākuma notiktu hidroarilēšana un tikai tad iekšmolekulāra transesterifikācija. Lai noskaidrotu, caur kuru starpsavienojumu reakcija norit, autori sintezēja starpproduktu no A varianta un mēģināja to iekšmolekulāri ciklizēt. Lietojot identiskus, iepriekš lietotus reakcijas apstākļos, sagaidāmā produkta **5** veidošanos nenovēro. To, kas nodrošina augsto diastereoselektivitāti, rakstā nav minēts.

Apskatītās ciklizācijas B variantam radniecīga dihidrokumarīna cikla saslēgšana izmantota arī darbos^{10,11} lietotās shēmas noslēdzošajā stadijā. Taču shēmas sākumstadijā lietotā metode dihidrokumarīna C₍₄₎ hirālītātes nodrošināšanai ir no citiem variantiem principiāli atšķirīgs šo savienojumu iegūšanas paņēmiens (1.5. att.).

Sintēzi sāk no *orto*-alkoksigrupu saturošiem diarilmetāna atvasinājumiem **6**, vispirms ar *sek*-BuLi ģenerējot atbilstošo litijēto starpsavienojumu, kuru alkilē ar allilbromīdu vai alliltozilātu (–)-sparteīna klātbūtnē. Lietojot alliltozilātu, alkilēšana norit ar ļoti labu ķīmisko iznākumu (84–93%) un augstu stereoselektivitāti – *ee* 94%; alkilējot ar allilbromīdu, sasniegtais enantiomērais pārkums ir 44–71% robežās.

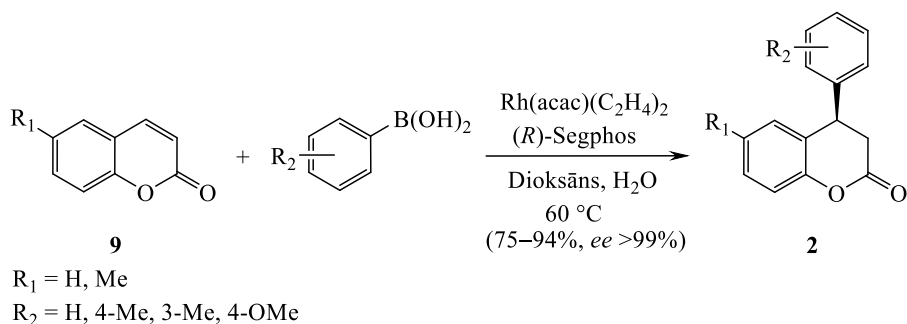
Asimetriski alkilējot, iegūtos 1,1-diarilbut-3-ēna atvasinājumus **7** oksidē ar KMnO₄, tā iegūstot 3,3-diarilpropānskābes **8**. Starpprodukta **8** apstrāde ar BBr₃ noved pie fenola *O*-alkoksigrupas nošķelšanas un laktona cikla saslēgšanās. 4-Fenildihidrokumarīna **2** pēdējo

divu stadiju iznākums 70%, produkta enatiomērajam sastāvam paliekot nemainīgam, t.i., tādām, kāds sasniegts alkilēšanas stadijā.^{10,11}



1.5. att. Diarilmetāna **6** asimetriskā alkilēšana. DHK **2** sintēze

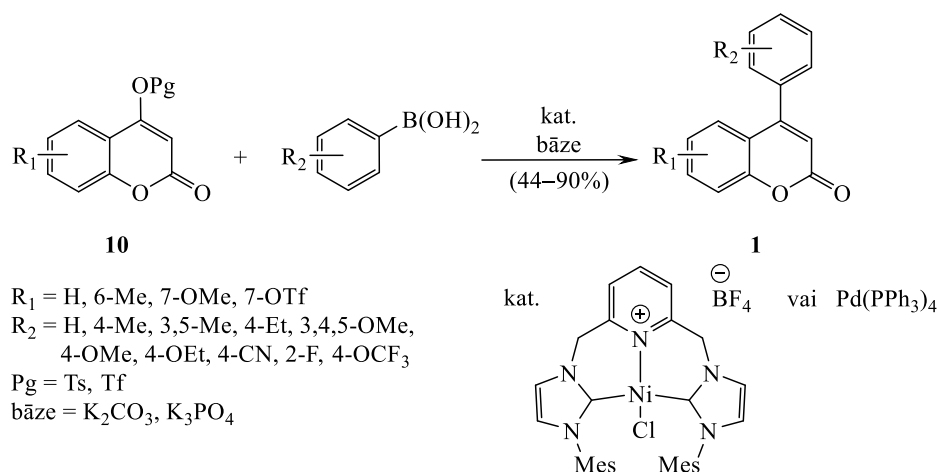
Vēl viens variants (*R*)-4-arilhromanonu **2** iegūšanai ir rodīja katalizēta arilborskābes pievienošanās kumarīnu **9** C₍₃₎=C₍₄₎ dubultsaitei (1.6. att.). Kā hirālo ligandu šajā reakcijā izmanto (*R*)-Segphos; reakcija noris ar ļoti augstu enantioselektitāti (*ee*>99%) un labiem ķīmiskajiem iznākumiem (75–94%).¹²



1.6. att. Stereoselektīva kumarīnu **9** arilēšanas shēma

Hirālo katalizatoru ģenerē *in situ* no Rh(acac)(C₂H₄)₂ un (*R*)-Segphos. Reakciju veic 60 °C temperatūrā dioksāna/H₂O šķīdumā 3 mol-% katalizatora daudzuma klātbūtnē, arilborskābi ņemot desmitkārtīgā pārākumā.

Šādas arilborskābes ir arī, ērti izmantojamas, asimetriskai reducēšanai nepieciešamo 4-arilkumarīnu **1** sintēzē (1.7. att.).

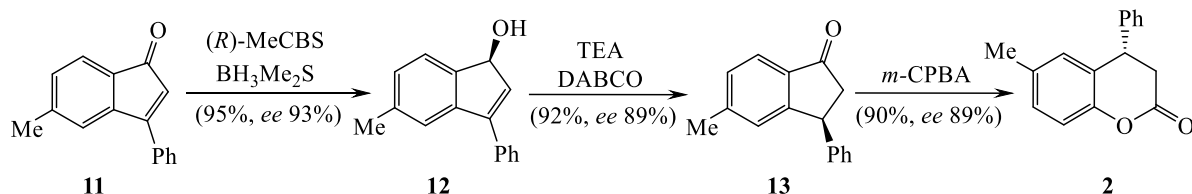


1.7. att. Kumarīnu **10** arilēšanas shēma

Iepriekš minēto rakstu^{5,6} autori ar vidējiem līdz pat labiem rezultātiem tos iegūst no 4-*O*-aizvietotiem kumarīniem **10** niķeļa vai palādija kompleksa katalizētās Suzuki sametināšanās reakcijās, labākos iznākumus sasniedzot ar neitrālām ($\text{R}_2 = \text{H}$, 52–73%) vai elektronbagātām ($\text{R}_2 = 4\text{-Me, 3,5-Me, 4-Et, 3,4,5-OMe, 4-OMe, 4-OEt}$, 65–90%) arilborskābēm. Savukārt pie elektronakceptoriem aizvietotajiem ($\text{R}_2 = 4\text{-CN, 2-F, 4-OCF}_3$) novēro iznākumu samazināšanos (44–65%).

Hirālu dihidrokumarīnu iegūšanai iespējams izmantot arī 3-arilindān-1-ona pārgrupēšanos Bajjera-Viligera reakcijā (1.8. att.).

Darbā¹³ aprakstīta 3-fenil-5-metilindenona **11** pārvēršana dihidrokumarīnā **2**. Sintēzes shēma ietver trīs stereoselektīvas stadijas. Pirmajā veic stereoselektīvu 3-fenilindenona **11** reducēšanu, iegūstot (*S*)-3-fenil-5-metil-1*H*-indēn-1-olu **12**. To izdara, reducējot ar $\text{BH}_3\text{Me}_2\text{S}$ dimetilsulfīda kompleksu (*R*)-2-metil-CBS-oksazaborolidīna katalizatora (Korija-Bakši-Šibatas katalizators) klātbūtnē.

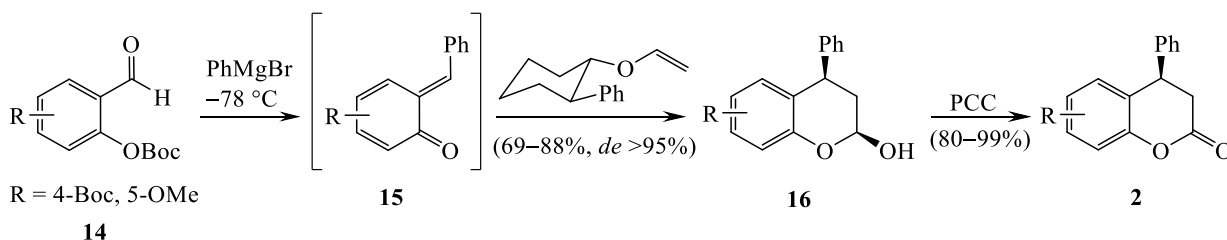


1.8. att. Asimetriska indēnolu **12** reducēšana. DHK **2** sintēze

Nākamais solis ir bāzes – DABCO katalizēta sigmatropa ūdeņraža [1,3]- migrācija, kā rezultātā izveidojas (*S*)-3-fenil-5-metilindanons **13**.

Sintēzes noslēdzošā stadija ir (*S*)-3-fenilindanona **13** oksidēšana ar *meta*-hlorperoksi-benzoskābi, kas noved pie indāna cikla paplašināšanās līdz hroman-2-ona ciklam un (*S*)-4-fenil-6-metil-3,4-dihidroksikumarīna **2** veidošanās.

Efektīvs veids kā iegūt 4-arildihidroksikumarīnu aprakstīts publikācijā¹⁴ (1.9. att.). Tur no *orto*-hinona metīdiem **15**, ģenerētus *in situ* no atbilstošiem hidroksibenzaldehīdiem **14** un Griņjāra reaģentiem, un cikloheksilvinilētera enantioselektīvā [4+2] ciklopievienošanās reakcijā ar labiem ķīmiskajiem iznākumiem (69–88%) un augstu diastereoselektivitāti (>95%) iegūst hirālus benzopiranolus **16**.



1.9. att. Cikloheksilvinilētera [4+2] ciklopievienošanās *orto*-hinoniem **15**. DHK **2** sintēze

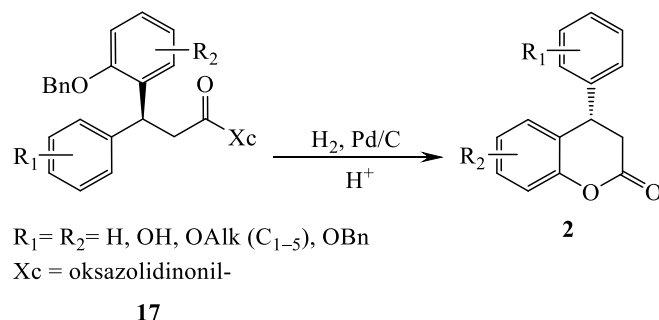
Pēc hidroksilgrupas oksidēšanas¹⁵ iegūst dihidroksikumarīnus **2**.

Dažu specifiski aizvietotu, hirālu 4-aril-3,4-dihidroksikumarīnu iegūšanai izmantota atbilstošo racemātu enzimātiska sadalīšana enantiomēros. Šādā nolūkā veikta gan 6-, gan 7-acetoksi-4-arildihidroksikumarīnu hidrolīze *Candida antarctica* lipāzes klātbūtnē.¹⁶ Enzimātiskā hidrolīze neskar dihidroksikumarīna laktona ciklu, bet deacetilē molekulā esošos etiķskābes 2-oksohroman-6 vai 7-il-esteru fragmentus. Pie tam selektīvi tiek hidrolizēti (+)-6- un (+)-7-acetāti, kamēr attiecīgie (–)-izomēri paliek neizmainīti. Metodes izmantošanu ierobežo hidroksilgrupas nepieciešamība kumarīna molekulā. Literatūrā arī nav datu par citu reģioizomēro acetātu enzimātisku hidrolīzi.

1.2. 1,4-Maikla pievienošanās kanēļskābju atvasinājumiem

Jau iepriekš bija parādīta iespēja saslēgt dihidroksikumarīna ciklu, izmantojot 1,3-diarilpropānskābes atvasinājumus (1.2. un 1.5. att.). Laktona cikla saslēgšana kā sintēzes shēmas noslēdzošais solis izmantots arī patentā,¹ kur aprakstīta (*S*)-3-(2-benziloksifenil)-3-fenilpropānskābes atvasinājumu **17** iegūšana un to pārvēršana par (*S*)-4-arilhroman-2-oniem **2** (1.10. att.).

Jāatzīmē arī, ka pretēja reakcija, t.i., dihidroksikumarīna cikla hidrolīze ir bieži izmantots paņēmiens 1,3-diarilpropānskābju iegūšanai.

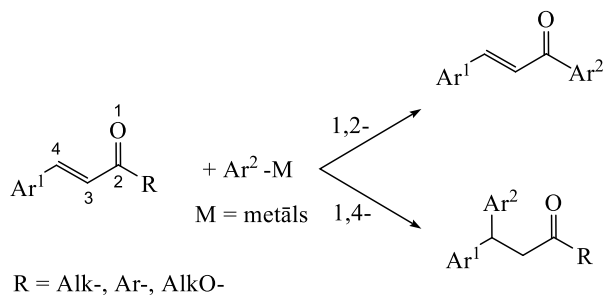


1.10. att. Reduktīva debenzilēšana ar tai sekojošu iekšmolekulāru ciklizāciju

Patentā¹ aprakstītā shēma ir racionāla gan no sintēzes skatupunkta – augsti atsevišķo stadiju iznākumi un augsta enantioselektivitāte, gan no ražošanas prasību viedokļa, jo noslēdzošajā debenzilēšanas/ciklizācijas stadijā heterocikliskā amīna formā nošķelto hirālopālīggrupu Xc iespējams reģenerēt un lietot atkārtoti.

Tieši šo iemeslu dēļ literatūras apskata turpinājumā arilmagnija pievienošanās reakcijas kanēļskābju atvasinājumiem tiks analizētas detalizētāk.

Kanēļskābju atvasinājumos ietilpstošajā α,β -nepiesātinātās karbonskābes fragmentā ir divi savstarpēji konkurējoši elektrofilie reakcijas centri, kuriem reaģējot ar metālorganiskajiem savienojumiem var rasties 1,2- un 1,4- pievienošanās produkti vai to maisījums (1.11. att.).¹⁷⁻¹⁹



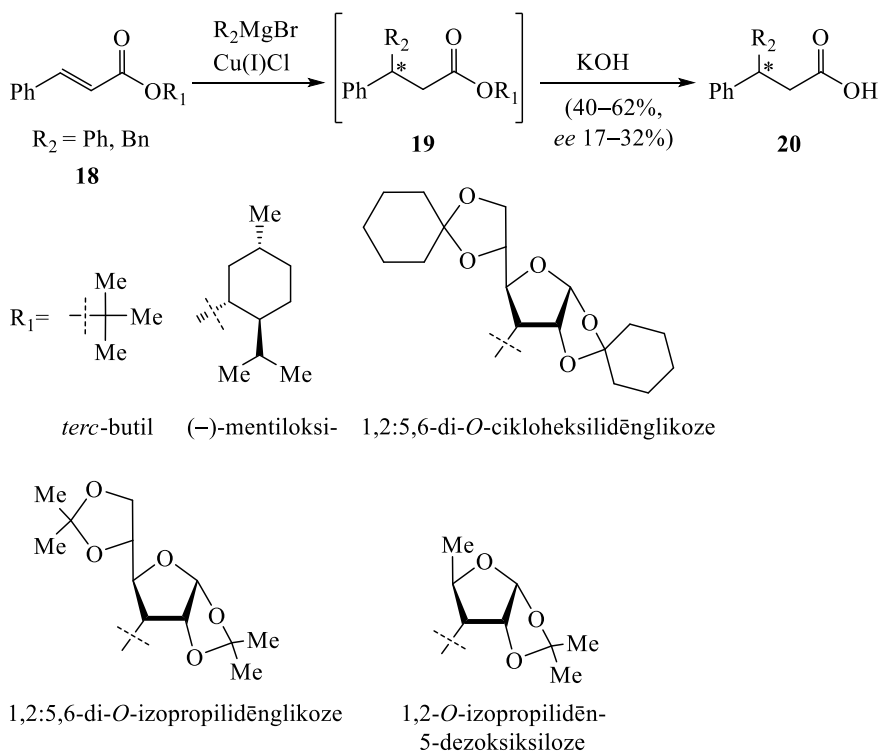
1.11. att. Nukleofilu pievienošanās iespējas α,β -nepiesātinātai sistēmai

Magnijorganiskajiem savienojumiem reaģējot ar α,β -nepiesātinātiem karbonil-savienojumiem, sevišķi α,β -nepiesātināto karbonskābju esteriem, parasti rodas 1,2-pievienošanās produkti.²⁰⁻²³ Taču kanēļskābju amīdu gadījumā, ja karbonilgrupa saistīta ar oksazolidinona vai imidazolidinona ciklu²⁴⁻²⁷ vai kanēļskābju esterī esošais elektrofilais centrs karbonilgrupā ir stēriski apgrūtināts²⁸ un reakciju veic pazeminātā temperatūrā, tad selektīvi rodas 1,4- (Maikla) pievienošanās produkti. Šādas reģioselektīvas

1,4-pievienošanās katalizē (1–4 mol-%) vara(I) sāļu (CuCl, CuBr, CuI, CuCN) vai to kompleksu (CuBr·S(CH₃)₂, CuI·S(CH₃)₂) piedevas.

1.2.1. Hirālu kanēļskābju esteru izmantošana enantiomēri bagātinātu 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumu iegūšanai

Sekmīga magnijorganisko reaģentu 1,4-pievienošanās, veidojoties 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumiem, iespējama tikai telpiski lielu esteru gadījumā, t.i., gadījumos, kad estera *O*-alkilgrupa stēriski bloķē nukleofīla piekļūšanu karbonilgrupas ogleklim. Literatūrā aprakstītas fenilmagnija un benzilmagnija bromīdu 1,4-pievienošanās reakcijas kanēļskābes *terc*-butil-,²⁹ kā arī mentola, glikozes un ksilozes esteriem (1.12. att.).³⁰



1.12. att. Benzil- un fenilmagnija bromīda 1,4-pievienošanās kanēļskābju esteriem

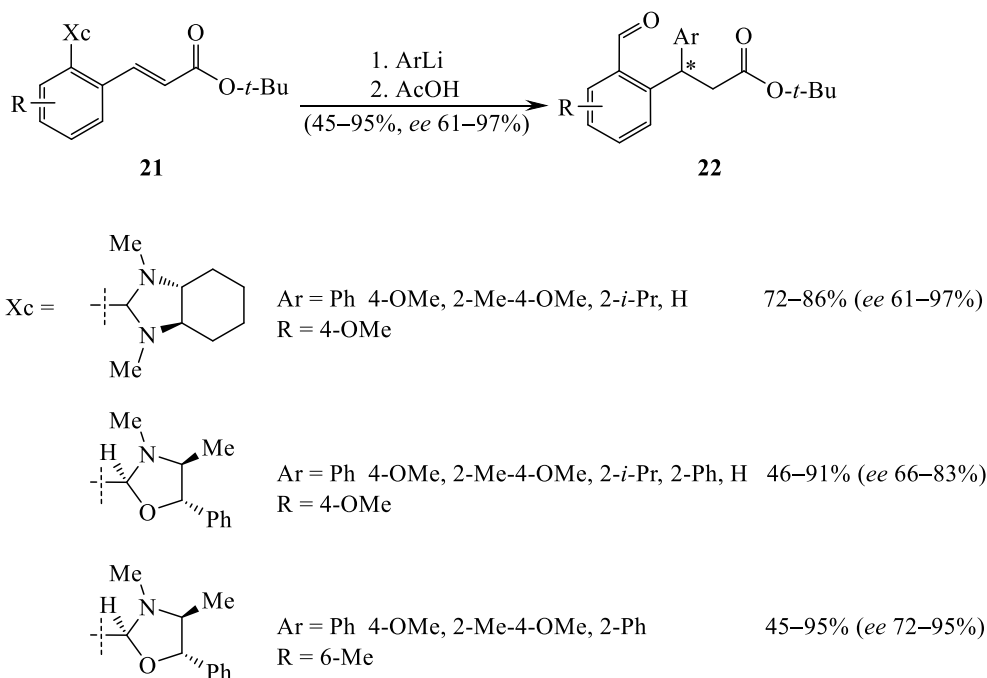
Literatūrā²⁹ aprakstītais fenilmagnija bromīda pievienošanas variants norit bez katalizatora un, ar divkāršu Griņjāra reaģenta pārākumu vārot to, 3 stundas ētera šķīdumā un arī tad iegūstot tikai 44% 1,4-pievienošanās produkta **19**.

Pētot dažādu faktoru ietekmi uz ksilozes un glikožu esteru, **18** reakcijām ar benzilmagniju noskaidrots, ka konjugētā 1,4-pievienošanās notiek gan reaģējot nemodificētam BnMgBr (t.i., bez jebkāda katalizatora), gan tam reaģējot katalītisku CuCl

piedevu (1,4 mol-%) klātbūtnē. Rekcijas veic ēterī $-17\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā un 3,3-diarilpropānskābes esterus **19** neizdala, bet hidrolizē līdz atbilstošai diarilpropānskābei, kurā arī nosaka enantiomēro pārkumu. Reakcijās bez katalizatora un ar CuCl piedevu rezultāti ir praktiski nemainīgi; viduvēji summārie ķīmiskie iznākumi divās stadijās (40–62%) un zema asimetriskā indukcija (*ee* 17–32%).³⁰

Asimetrisko indukciju kanēļskābju esteru reakcijās ar metālorganiskajiem savienojumiem iespējams panākt arī tad, ja hirālā palīggrupa ietverta nevis estera fragmentā, bet ieviesta fenilgredzena *orto*-pozīcijā.

Tā darbā²⁸ aprakstīta (*E*)-3-(2-formilfenil)akrilskābes *tert*-butilestera atvasinājumu izmantošana, vispirms pārveidojot molekulā esošo *orto*-formilgrupu par hirālu, maskētu aldehīdfunkciju, pagatavojot attiecīgos 2-fenilksazolidīna vai 2-feniloktahidro-1*H*-benzo[*d*]imidazola atvasinājumus (1.13. att.).

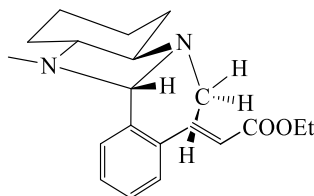


1.13. att. Arillitija 1,4-pievienošana kanēļskābju *tert*-butilesterim

Šajā gadījumā 1,4-pievienošānu veic ar arillitiju un tā notiek gan ar labiem iznākumiem, gan stereoselektīvi un atsevišķos gadījumos, lietojot vai nu imidazola tipa palīggrupu saturošo kanēļskābes atvasinājumu **21** THF šķīdumā $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ ar 2-metil-4-metoksifenillitiju (*ee* 97%), vai arī attiecīgos oksazola atvasinājumus ar 4-metoksifenil-, 2-metil-4-metoksifenil- vai bifenillitiju (*ee* 92–95%).

Pēc reakcijas imidazolidīna un oksazolidīna fragmentus hidrolizē skābā ūdens vidē, tā iegūstot brīvus aldehīdus, t.i., 3-(2-formilfenil)-3-arilprionskābes esterus **22**.

Līdzīgos pētījumos rakstā³¹ lietots fenilvarš, un tas darbojas pat vēl labāk nekā fenillitijs. Reakcijā ar fenilvaru diarilpropānskābes etilesteri **22** veidojas ar 73–84% iznākumiem un izcilu enantioselektivitāti (*ee* 96–98%). Raksta autori arī skaidro kā augsto enantioselektivitāti nodrošina imidazolidīna cikla *N*-metil- fragments (1.14. att.).



1.14.att. (*E*)-3-[2-((2*R*,3*aR*)-1,3-Dimetiloktahidrobenzoimidazol-2-il)-fenil]akrilskābesetilestera telpiskā struktūra

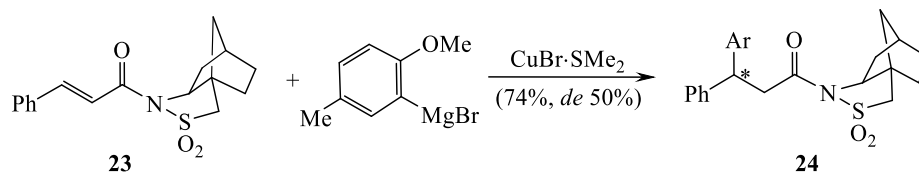
Lai sekmētu metāloorganisko savienojumu 1,4-pievienošanos α,β -nepiesātinātiem karbonilsavienojumiem, raksta³² autori iesaka metodi, kurā reakcijas maisījumam papildus pievieno trimetilhlorsilānu. Trimetilhlorsilāns koordinējas ar karbonilgrupu estera fragmentā un, konjugācijas efekta dēļ, padara C=C saites elektrofilo centru vēl elektrofilāku. Piemēram, kanēļskābes metilesterim reaģējot ar divkārsu, fenilvara (pagatavots no fenilmagnija bromīda un $\text{CuI} \cdot \text{S}(\text{CH}_3)_2$) pārākumu trimetilhlorsilāna (12 ekv) klātbūtnē ētera šķīdumā 0 °C temperatūrā 3,3-difenilpropānskābes metilesteri iegūst ar 95% iznākumu.

1.2.2. Hirālu, slāpekli saturošu, kanēļskābju atvasinājumu izmantošana enantiomēri bagātinātu 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumu iegūšanai

Iegūstot 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumus, nepieciešamo asimetrisko indukciju iespējams sasniegt arī izmantojot, kanēļskābju amīdus.

Tādi amīdi, kur slāpekļa atoms hirālai palīggrupai būtu piesaistīts tikai ar vienu C–N saiti, t.i., strukturāli līdzīgi tam, kā ar C–O saiti palīggrupas piesaistītas esteri **18** gadījumā, 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumu iegūšanai nav izmantoti. Taču šim nolūkam sekmīgi lietoti tādi kanēļskābes amīdi, kuru slāpekļa atoms ietverts, hirālas palīggrupas sastāvā, t.i., izmantoti dažādi *N*-cinnamoilheterocikli.

Piemēram, kanēļskābes amīda iegūšanai izmantojot kamparsultāmu, iegūts amīds **23**, kurš reakcijā ar 2-metoksi-5-metilfenilmagnija bromīdu $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ klātbūtnē devis 1,4-pievienošanas produktu, t.i., 3,3-diarilpropānskābes amīdu **24** ar 74% iznākumu un *de* 50%, savukārt fenilmagnija bromīds ļauj sasniegt pat kvantitatīvu iznākumu (1.15. att.).³³



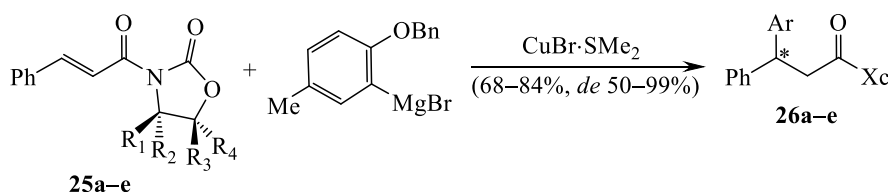
1.15. att. Arilmagnija 1,4-pievienošana *N*-cinnamoilkamparsultāmam

Ievērojami augstāka selektivitāte sasniegta izmantojot kanēlamīdus, kuru slāpekļis vienlaicīgi, gan ietverts heterocikla sastāvā, gan arī saistīts ar otru acetilgrupu, konkrēti tas ir izmantojot *N*-cinnamoil-oksazolidin-2-onus un *N*¹-cinnamoil-*N*³-metilimidazolidin-2-onus.

Lietojot šādas struktūras kanēlamīdus, pievienošanas reakcijas pārejas stāvoklī abas–CO–N–CO–fragmenta karbonilgrupas koordinējas ar metāla jonu, tā fiksējot *N*-cinnamoil ķēdi attiecībā pret molekulas heterociklisko daļu un panākot, situāciju, kurā oksazolidīna cikla 4-vietas (vai imidazolidīna 5-vietas) aizvietotājs ekranē vienu C=C saites plaknes pusi.

Lai arī ar šiem heterocikliskajiem kanēļskābes amīdiem sasniegtie rezultāti ir labi, šādu substrātu reakcijas nav plaši pētītas.

Literatūrā³³ aprakstīta *N*-cinnamoiloksazolidin-2-onu **25** reakcijas ar 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīdu un pētīta jaunizveidotā diarilpropānskābes hirālā centra C₍₃₎ konfigurācijas atkarība no lietotās palīggrupas (1.16. att.).

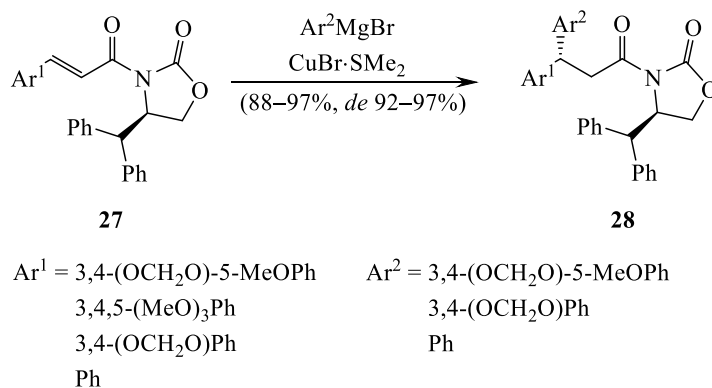


- a R₂ = *i*-Pr, R₁=R₃=R₄ = H
- b R₂=R₄ = *i*-Pr, R₁=R₃ = H
- c R₁ = Me, R₃ = Ph, R₂=R₄ = H
- d R₁ = Ph, R₂=R₃=R₄ = H
- e R₁=R₃ = Ph, R₂=R₄ = H

1.16. att. *N*-Cinnamoil-oksazolidin-2-onu reakcijas ar 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīdu

Kanēļskābes amīdu **25a–e** reakcijas ar 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīdu (1,0–1,6 ekv) veiktas pazeminātā temperatūrā (–20 ÷ –40 °C) THF šķīdumā CuBr·SMe₂ (0,5–0,6 ekv) katalizatora klātbūtnē; reakciju ķīmiskais iznākums 68–84%. Šajās reakcijās iegūto 3,3-diarilpropānskābju amīdu **26** diastereomērais sastāvs variē no viduvējiem (**26a,c** *de* 50–60%) līdz pat ļoti augstiem (**26b,d,e** *de* 98–99%).

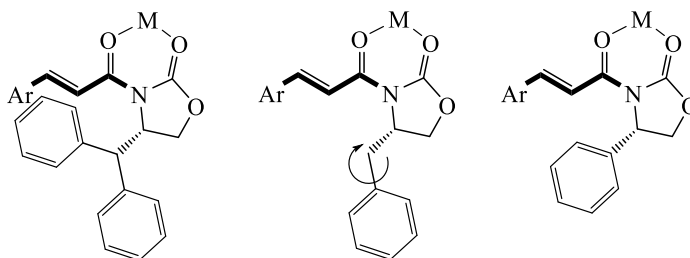
Amīdos **25** ietvertajām strukturāli ļoti līdzīga oksazolidinona palīggrupa aprakstīta darbā,²⁶ kur apskatīta vairāku *N*-cinnamoil-4-benzhidril-oksazolidin-2-onu **27** mijiedarbība ar arilmagnija bromīdiem (1.17. att.). Reakcijas veiktas līdzīgos apstākļos, kā tas darīts oksazolidinonu **25** gadījumā. 4-Benzhidriloksazolidin-2-ona fragments kā hirālā palīggrupa izrādījies ļoti efektīvs – reakcijās sasniegta gan ļoti augsta selektivitāte (produktu **28** *de* 92–97%), gan ķīmiskie iznākumi (88–97%).



1.17.att. Kanēļskābju atvasinājumu reakcijas ar arilmagniju

Salīdzinot dažādas palīggrupas (1.18. att.) un izvērtējot, oksazolidinona cikla hirālā fragmenta ietekmi, varētu šķist, ka telpiski lielākam un reakcijas centram, t.i., kanēļskābes fragmenta C=C saitei telpiski tuvāk novietotam oksazolidīna 4-vietas aizvietotājam vajadzētu nodrošināt augstāku selektivitāti. Tieši no šāda skatupunkta šī paša raksta autori skaidro benzhidrilgrupas izvēli un tās augsto efektivitāti.

Autori salīdzina trīs telpiski lielus, strukturāli radniecīgus tomēr pietiekami atšķirīgus aizvietotājus – fenil-, benzil- un benzhidrilgrupas un secina, ka dubultsaite vislabāk tiks ekranēta benzhidrilgrupas gadījumā, ko uzskatāmi parāda ar 1.18. attēlu.

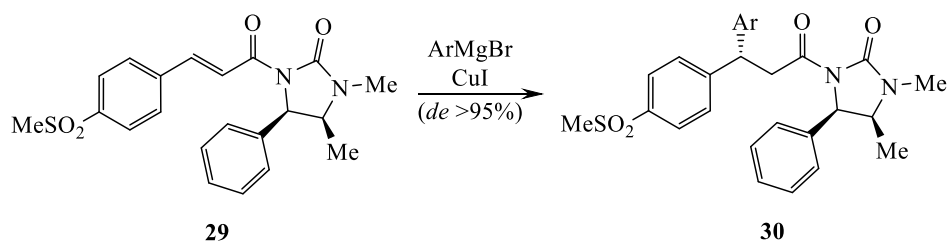


1.18.att. Hirālu palīggrupu saturoši kanēļskābju atvasinājumi

Arī eksperimentāli tas tiek pierādīts rakstā,³⁴ kur, Luisa skābju katalizētās alkilradikāļu un kanēļskābju amīdu **27** reakcijās iegūst atbilstošos 1,4-pievienšanās produktus pat ar ļoti augstu selektivitāti (*ee* 97%).

Vadoties pēc šīs ilustrācijas, 4-feniloksazolidinona palīggrupai C=C dubultsaiti vajadzētu ekranēt sliktāk un selektivitātei vajadzētu būt zemākai nekā tas ir 4-benzhidriloksazolidinona grupas (**27**, *de* 92–97%) gadījumā. Taču gan rakstā³³ gan arī šī darba ietvaros³⁵ tieši *N*-(4-feniloksazolidinonil)kanēļskābes amīds **25d** uzrāda visaugstāko selektivitāti (diarilpropānskābes atvasinājuma **26d** *de*>99%). Savukārt *N*-(4-benziloksazolidinonil)kanēļskābes amīds ir tikai vidēji selektīvs (*de* 86%).³⁵

Nemazāk efektīvu palīggrupu – 5-fenil-*N*-metil-4-metilimidazolidinonu iesaka raksta²⁴ autori (1.19. att.). Jāatzīmē, ka abu heterociklisko kanēļamīdu, t.i., gan *N*-cinnamoil-4-feniloksazolidin-2-ona **25d**, gan un *N*¹-cinnamoil-5-fenil-3-metilimidazolidin-2-ona **29** gadījumā pret kanēļskābes C=C saiti vērstais molekulas fragments ir identisks.



Ar = Ph-(H), 3-F, 4-F, 3-Cl, 3,4-F, 4-OMe, 3,5-F, 3-CF₃, 3,4,5-F,
2,3-F, 2,6-F, 2,5-F, 3-F-5-Cl, 3-*t*-Bu, 3-*i*-Pr, 3-CN, 3-OMe

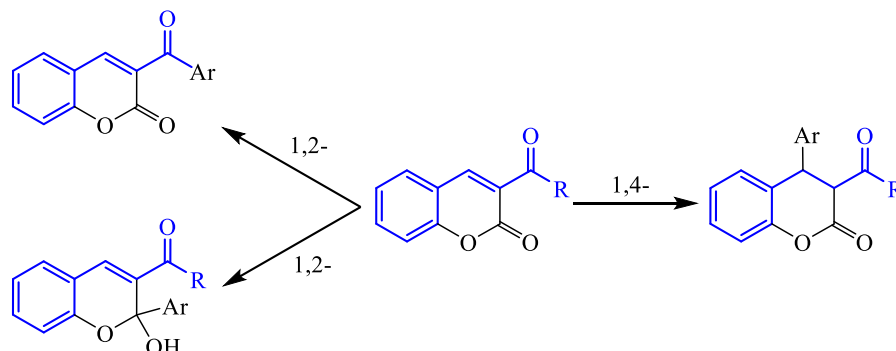
1.19.att. *N*-Cinnamoilimidazolidinonu reakcijas ar arilmagniju

Lietojot šo palīggrupu, 3,3-diarilpropānamīdi **30** veidojas ar augstu selektivitāti (*de*>95%), gan, izmantojot arilmagnija savienojumus ar elektrondonoriem, gan arī akceptoriem aizvietotājiem.

1.3. Hromenon-3-karbonskābju esteru un amīdu reakcijas ar arilmagnija halogenīdiem

4-Neaizvietotos hromen-2-on-3-karbonskābes esterus un amīdus var uzlūkot kā specifiskus kanēļskābes atvasinājumus, kuros propēnskābes fragmenta α-C saistīts ar fenilgredzena *orto*-pozīciju. Kanēļskābju atvasinājumiem analoga nukleofila 1,4-pievienšanās šo savienojumu gadījumā dotu 4-aizvietotus 3,4-dihidroksumarīnus, t.i., hromen-2-on-3-karbonskābes esteru vai amīdu reakcijās ar arilmagnija derivātiem tiktu iegūti 4-aril-3,4-dihidroksumarīn-3-karbonskābes atvasinājumi (1.20. att.).

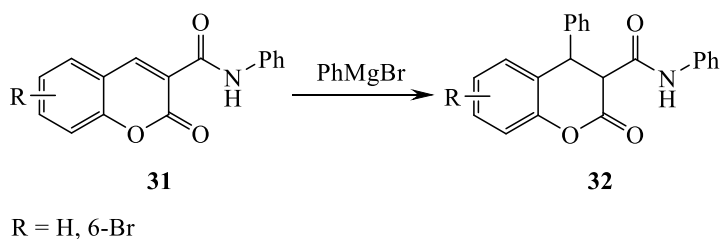
Ar 1,4-pievienošanos konkurējošā 1,2-pievienošanās hromen-2-on-3-karbonskābes atvasinājumu gadījumā var notikt gan reaģējot *ekso*-cikliskajai, gan *endo*-cikliskajai karbonilgrupai.



1.20.att. Hromenon-3-karbonskābju iespējamās nukleofilās pievienošanas reakcijas

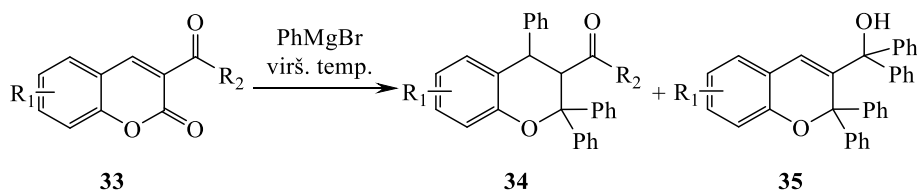
Hromen-2-on-3-karbonskābes atvasinājumu reakcijas ar magnijorganiskajiem reaģentiem ir maz pētītas. Literatūrā atrodami tikai daži piemēri,^{36–38} kur pētīta hromen-3-karbonskābju atvasinājumu mijiedarbība ar fenilmagniju, pie am par veiksmīgu 1,4-pievienošanos ziņots tikai vienā no šiem avotiem.³⁶

Raksta³⁶ autori ieguvuši 4-fenil-3,4-dihidrokumarīna atvasinājumus **32**, reaģējot hromen-2-on-3-karbonskābju *N*-fenilamīdiem **31** ar fenilmagnija bromīdu (1.21. att.).



1.21.att. Hromenonu **31** reakcijas ar fenilmagnija bromīdu

Pārējos literatūras avotos^{37,38} reakcijā ar fenilmagnija bromīdu izmantoti 3-karbetoksihromenoni **33** (1.22. att.). Reakcijā lietoti 8 ekvivalenti fenilmagnija bromīda un maisījums pēc arilmagnija pievienošanas vārīts 24 stundas.

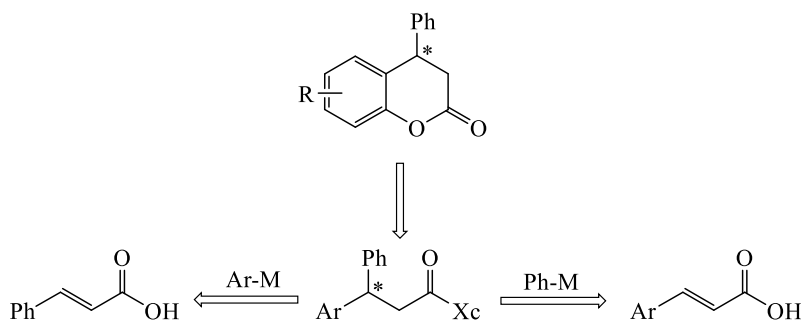


1.22. att. 3-Karbetoksihromenonu reakcijas ar fenilmagnija bromīdu

Tāpēc nav pārsteigums, ka autori ieguvuši produktu maisījumu, kurā dominē *bis*-pievienošanās produkti **34** un **35**. Reakcija notikusi iesaistoties visiem potenciālajiem hromenona reakcijas centriem, t.i., veidojoties gan 1,2-, gan 1,4-pievienošanās produktiem. Reakcijas maisījumi rakstā nav doti.

2. REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS

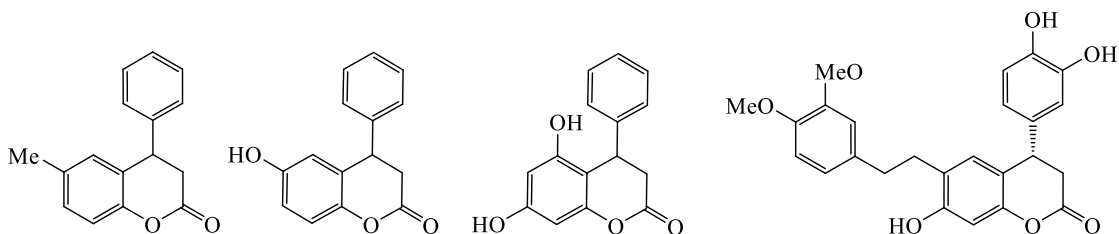
Šī darba galvenais pētījumu virziens ir hirālu palīggrupu (galvenokārt izmantotas t.s. *Evansa* palīggrupas) saturošu 3-arilpropēnskābju atvasinājumu 1,4-pievienošanas reakcijas, tā iegūstot noteiktas konfigurācijas 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumus, kurus iespējams pārvērst dihidrokumarīna rindas savienojumus. Izmantojot šo pieeju, strukturāli vienādus, bet pretējas konfigurācijas 3,3-diarilpropānskābes un tālāk 4-arildihidrokumarīna atvasinājumus iespējams iegūt divos atšķirīgos veidos, t.i., izmainot palīggrupas konfigurāciju vai arī savstarpēji variējot aizvietotājus propēnskābes substrāta un reaģenta (arilnukleofīla) molekulās (2.1. att.).



2.1. att. 4-Aril-3,4-dihidrokumarīnu retrosintētiskā analīze

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

Kā pētījuma mērķa savienojumi tika izvēlēti literatūrā aprakstīti dihidrokumarīni (2.2. att.). Šo savienojumu sintēze ir gan labs izaicinājums struktūras īpatnību dēļ, gan varētu dot vērtīgu informāciju līdzīgu 4-aril-3,4-dihidrokumarīnu iegūšanai.

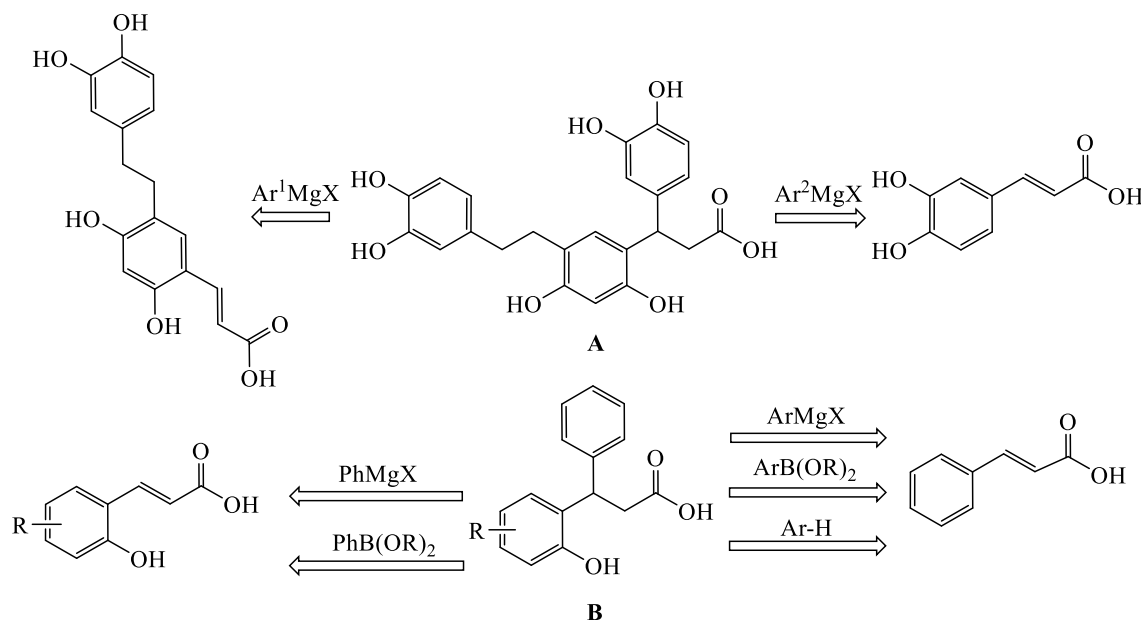


2.2. att. Mērķsavienojumu struktūras

Izveidojot kanēļskābju atvasinājumus, ietverošas, šo savienojumu retrosintētisko analīzi (2.3. att.) redzams, ka kumarīna **A** gadījumā nepieciešamas sarežģīti iegūstamas

izejvielas, bet kumarīna **B** sintēzei jāizmanto *orto*-diaizvietots kanēļskābes substrāts vai jālieto

orto-diaizvietots nukleofils, kas pievienošanās C=C dubultsaitei varētu stipri apgrūtināt.

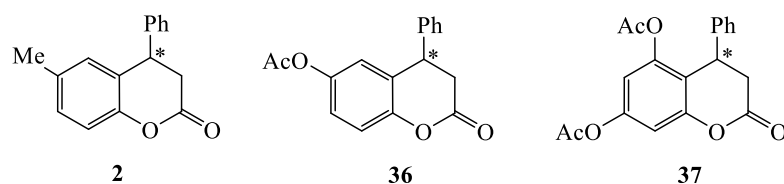


2.3. att. Mērķsavienojumu **A**, **B** un modeļvielu izejvielu – 3,3-diarilpropānskābju retrosintētiskā analīze

Tā kā pirmajā gadījumā sākumā būtu jāizveido aizsargātu 2,4-dihidroksi-5-[2-(3,4-dihidroksifenil)etil]kanēļskābes vai 4-brom-6-(2,4-dihidroksifenetil)benzo-1,3-diola iegūšanas shēmas, bet otrajā paredzami sarežģījumi stērisku faktoru dēļ, tad izdevīgākie sintēzes varianti un optimālie konjugētās 1,4-pievienošanās apstākļi tika noskaidroti modeļeksperimentos, iegūstot vienkāršākas struktūras DHK.

Vienkāršākais pētījumos izmantotais modelis ir 6-metil-3,4-dihidrokumarīns **2**, kura struktūra daļēji modelē Vitarīna-F molekulas hromanona fragmentu.

Paplašinot pētījumus, tika iegūti arī 6-acetiloksi- un 5,7-diacetiloksi-3,4-dihidrokumarīni **36** un **37** (2.4. att.). Pēdējais no tiem modelē situāciju, kurā nepieciešams izmantot fenilgredzenā *orto*-diaizvietotus sintonus, kā tas ir mērķsavienojuma **2** gadījumā. Bez tam, DHK **36** un **37**, kuri līdz šim sintezēti tikai kā racemāti, ir efektīvi acetilgrupas donori, pārnesot acetilfunkciju no fenola tipa substrātiem uz olbaltumvielu receptoriem.⁴¹

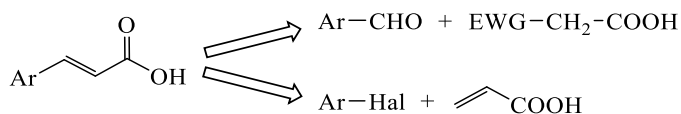


2.4. att. Modeļvielu **2**, **36**, **37** struktūras

DHK **2**, **36**, **37** racemāti ir iegūti kanēļskābes reakcijās ar atbilstošo fenolu, nepieciešamības gadījumā pēc tam acetilējot brīvās OH grupas.^{16,42,43}

2.1. 4-Aril-3,4-dihidrokskumarīnu sintēze

Izvēlēta 4-aril-3,4-dihidrokskumarīnu iegūšanas pamatshēma paredzēja karboksilfargmentā hirālu palīggrupu saturošu 3-arilpropēnskābju atvasinājumu izmantošanu, kā tas parādīts retrosintēzes shēmā (2.1. att.). Tālākā retrosintētiskā analīze (2.5. att.) rādīja, ka nepieciešamās 3-arilpropēnskābes iespējams veidot aizvietotu benzaldehīdu un aktīvo metilēngrupu saturošu esteru kondensācijas reakcijā, vai arī Heka reakcijā, izmantojot arilhalogenīdus un akrilskābes atvasinājumus.



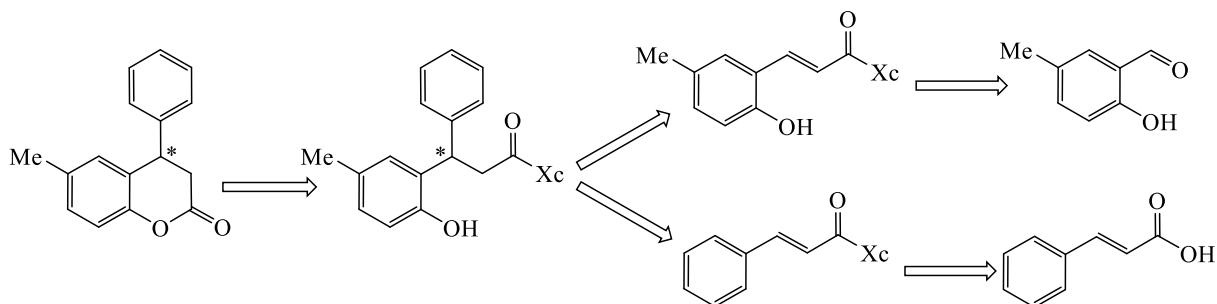
2.5. att. Arilpropēnskābju retrosintētiskā analīze

Literatūras analīze parādīja, ka perspektīvākās palīggrupas varētu būt 4-aizvietotie 5,5-dimetiloksazolidin-2-ona atvasinājumi. To sintēze iespējama kā izejvielas ņemot α -aminoskābes.

Sākot pētījumu, vispirms bija jāatrod gan izdevīgākie 3-arilpropēnskābju (fenilgredzenā aizvietotu kanēļskābju) iegūšanas varianti, gan jāiegūst hirālo palīggrupu izveidošanai nepieciešamie oksazolidinoni.

2.1.1. 4-Fenil-6-metil-3,4-dihidrokskumarīna (**2**) sintēze

Pētījumus sākot, kā vienkāršākais modelis tika izraudzīts 6-metil-3,4-dihidrokskumarīns (**2**). Šo izvēli noteica gan tas, ka DHK **2** struktūra daļēji modelē *Vittarin-F* (**A**) molekulas hromanona fragmentu, gan tas, ka šī dihidrokskumarīna (*R*)-izomērs ir nozīmīgs starpprodukts (*R*)-*N,N*-diizopropil-3-(2-hidroksi-5-metilfenil)-3-fenilpropilamīna (farmācijas preparāta – Tolterodīns aktīvā viela) sintēzē.

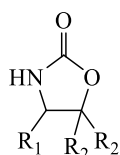


2.6. att. Modeļvielas **2** retrosintētiskā analīze

Atbilstoši retrosintēzes analīzei (2.6. att.), DHK **2** iespējams iegūt, sintēzi sākot gan ar fenilgredzenā neaizvietotiem kanēļskābes atvasinājumiem, gan ar 2-hidroksi-5-metilkanēļskābes derivātiem.

2.1.2. Noteiktas konfigurācijas 4-aizvietotu 5,5-dimetiloksazolidīn-2-onu sintēze

Lai pārbaudītu no oksazolidinoniem veidotu, strukturāli un telpiski dažādu (4-fenil-, benzil- vai alkil-) palīggrupu asimetriskās indukcijas spēju, kā nepieciešamos sintonus izvēlējamies 4-aizvietotos 5,5-dimetiloksazolidīn-2-onus **41a-l** (2.7. att.).

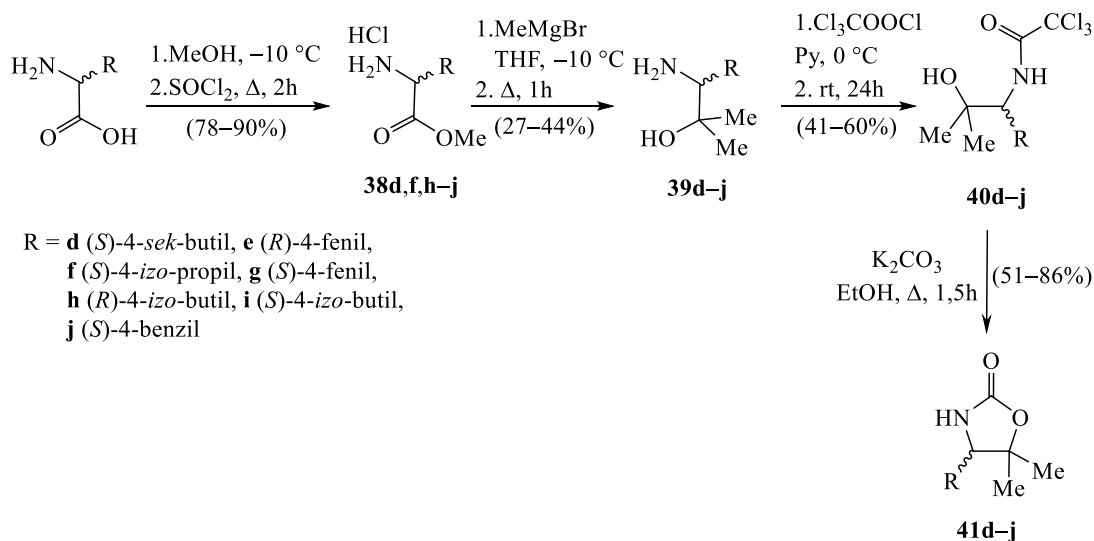


41a-l

- a $R_1 = (R)$ -4-*izo*-propil, $R_2 = H$
- b $R_1 = (R)$ -4-benzil, $R_2 = H$
- c $R_1 = (R)$ -4-fenil, $R_2 = H$
- d $R_1 = (S)$ -4-*sek*-butil, $R_2 = Me$
- e $R_1 = (R)$ -4-fenil, $R_2 = Me$
- f $R_1 = (S)$ -4-*izo*-propil, $R_2 = Me$
- g $R_1 = (S)$ -4-fenil, $R_2 = Me$
- h $R_1 = (R)$ -4-*izo*-butil, $R_2 = Me$
- i $R_1 = (S)$ -4-*izo*-butil, $R_2 = Me$
- k $R_1 = (S)$ -4-*izo*-propil, $R_2 = H$
- l $R_1 = (S)$ -4-fenil, $R_2 = H$

2.7. att. Reakcijās izmantotie oksazolidinoni

No šī klāsta savienojumi **41a-c,k,l** ir komerciāli pieejami, bet oksazolidinoni **41d-j** tika iegūti pēc sekojošas shēmas (2.8. att.), izmantojot jau zināmu metodiku:⁴⁴



2.8. att. Oksazolidinonu **41d–j** sintēzes shēma

4-Aizvietoto oksazolidinonu **41d–j** sintēzi sākām no brīvām α -aminoskābēm – (*R*)- un (*S*)-leicīna, (*S*)-izoleicīna, (*S*)-fenilalanīna, bet 4-feniloksazolidinonu **41e,g** sintēzi no atbilstošajiem fenilglicīna metilestera hidrogēnhlorīdiem **38e,g**. Sākot sintēzi no aminoskābēm, vispirms ar labiem iznākumiem (78–90% pēc kristalizēšanas) tika pagatavoti to metilesteru hidrogēnhlorīdi **38**. Metilesteru hidrogēnhlorīdiem **38** istabas temperatūrā, reaģējot ar seškāršu metilmagnija bromīda pārākumu, veidojas atbilstošie aminospirti, t.i., 3-aizvietotie

3-aminopropān-2-oli **39**. Aminospirti **39** tika izolēti, destilējot pazemināta spiedienā, ar iznākumiem 27–44% robežās. Viduvējie aminospirtu iznākumi skaidrojami ar destilācijas procesa augsto temperatūru, kā rezultātā daļa produkta sadalās. Savukārt neattīrīta produkta tālāka lietošana nav ieteicama, jo pat lietojot attīrītus aminospirtus, nākošās, stadijas produktus – *N*-trihloracetilatvasinājumu **40** attīrīšana ir apgrūtināta.

Iegūtos 3-aminopropān-2-olus **39** reakcijā ar trihloracetilhlorīdu pārvērš trihloracetamīdos **40**. Reakciju veic sausā piridīnā 0 ÷ 5 °C. Trihloracetamīdu izolēšanai un attīrīšanai bija nepieciešama hromatogrāfija un tai sekojoša produkta kristalizācija. Šādi attīrītu amīdu **40** iznākumi bija 41–60%.

Sintēzes noslēdzošajā stadijā iekšmolekulāri saslēdz oksazolidinona ciklu, no aminospirtiem iegūtos trihloracetamīdus **40** vārot 1,5 h EtOH–K₂CO₃ suspensijā. Pārkristalizēto 4-aizvietoto 5,5-dimetiloksazolidin-2-onu **41d–j** iznākumi sasniedz 51–86%. Pārskats par oksazolidinonu sintēzi un tās atsevišķo stadiju iznākumiem dots 2.1. tabulā.

Iegūtie (*R*)- un (*S*)-4-aizvietotie 5,5-dimetiloksazolidīn-2-oni **41d-j** un to sintēzes atsevišķo stadiju iznākumi

*	iznākums pēc destilācijas
**	iznākums pēc kristalizācijas

Teorētiski racemizācija ir iespējama metilmagnija bromīda reakcijā ar aminoskābes estera funkciju. Reakcija notiek divās stadijās (2.9. att.).



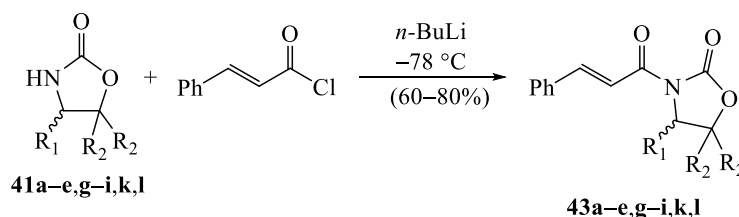
31

metilmagnija molekulas pievienošanās racemizācija vairs nav iespējama. Acīmredzot metilmagnija pievienošanās (to veicina reaģenta pārākums) ketona karbonilgrupai notiek ļoti strauji, izslēdzot ketona enolizāciju un nodrošinot augstu stereoselektivitāti.⁴⁵

2.1.3. Hirālu (*E*)-3-arilpropēnskābju atvasinājumu sintēze

Izvēlēta 4-fenil-6-metil-3,4-dihidroksumarīna (**2**) sintēzei nepieciešamās izejvielas iegūstamas derivatizējot kanēļskābi vai 2-hidroksi-5-metilkanēļskābi.

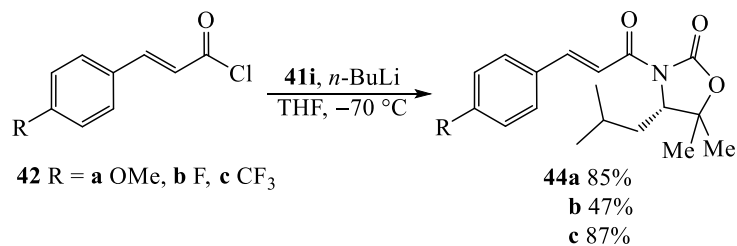
Izmantojot komerciāli pieejamo kanēļskābes hlorīdu, tā reakcijā ar oksazolidinoniem **41a–e,g–i,k,l**, pēdējo deprotonēšanai lietojot *n*-BuLi un reakciju veicot, THF šķīdumā, –78 °C, tika iegūti *N*-cinnamoiloksazolidinoni **43** (2.10. att.). *N*-Cinnamoiloksazolidinoni tika attīrīti pārkristalizējot tos no Et₂O, tā maisījuma ar EtOAc vai EtOAc – heksāna maisījuma –18 °C. Neoptimizējot kristalizācijas apstākļus, šie savienojumi iegūti ar sekojošiem iznākumiem: **43a** 70%, **43b** 80%, **43c** 62%, **43d** 78%, **43e** 66%, **43g** 75%, **43h** 60%, **43i** 72%, **43k** 74%, **43l** 69%.



- a** R₁ = (*R*)-4-*izo*-propil, R₂ = H
- b** R₁ = (*R*)-4-benzil, R₂ = H
- c** R₁ = (*R*)-4-fenil, R₂ = H
- d** R₁ = (*S*)-4-*sek*-butil, R₂ = Me
- e** R₁ = (*R*)-4-fenil, R₂ = Me
- g** R₁ = (*S*)-4-fenil, R₂ = Me
- h** R₁ = (*R*)-4-*izo*-butil, R₂ = Me
- i** R₁ = (*S*)-4-*izo*-butil, R₂ = Me
- k** R₁ = (*S*)-4-*izo*-propil, R₂ = H
- l** R₁ = (*S*)-4-fenil, R₂ = H

2.10. att. Kanēļskābes hlorīda reakcijas ar oksazolidinoniem **41**

Šī pati sintēzes shēma tika aizmantota, arī radniecīgo *N*-(3-arilakroil)oksazolidin-2-onu **44a–c** iegūšanai (2.11. att).



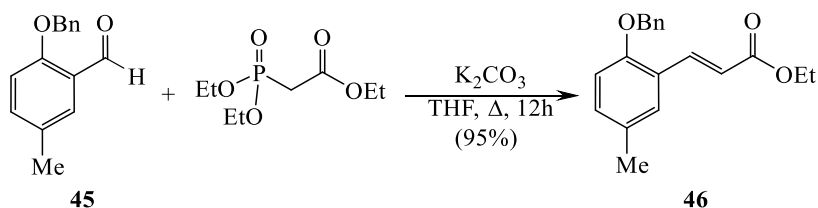
2.11. att. Oksazolidinonu **44** sintēzes shēma

Modificējot kanēļskābes fragmenta elektronisko dabu *N*-cinnamoiloksazolidinona struktūrā, izvēlētās *para*-MeO, *para*-F un *para*-CF₃ kanēļskābes tika pārvērstas atbilstošajos hloranhidrīdos **42** ar augstiem iznākumiem (>98%) un iegūtajiem skābju hlorīdiem reaģējot ar oksazolidinona **41i** anjonu izveidojās amīdi **44a–c**, kuri izolēti ar 47–87% iznākumu.

4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksumarīna (**2**) sintēze sākot no 2-hidroksi-5-metilkanēļskābes, sekmīgai tās atvasinājumu iegūšanai un to tālākai izmantošanai reakcijās ar Grinjāra reaģentiem, nepieciešams bloķēt fenola tipa hidroksilgrupu. Kā piemērotākā *O*-aizsarggrupa tika izvēlēta *O*-benzilfunkcija. Taču ne 2-hidroksi-, ne 2-benziloksi-5-metilkanēļskābe nav komerciāli pieejama, tāpēc bija nepieciešams izstrādāt ērtu metodi šī savienojuma iegūšanai.

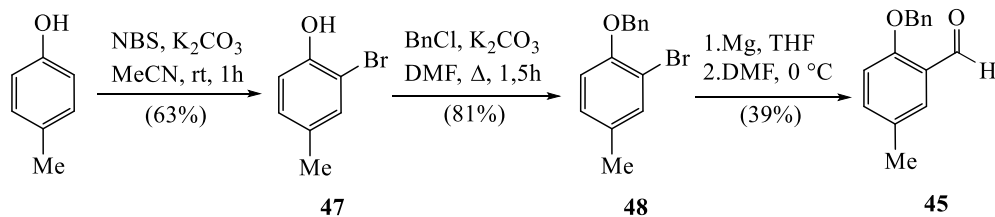
Viena no klasiskām α,β -nepiesātināto karbonilsavienojumu iegūšanas metodēm ir Hornera-Vadsvorta-Emonsa aldehīdu kondensācija ar aktivētu metilēngrupu saturošiem substrātiem. Šāda pieeja ļautu iegūt nepieciešamos aizvietotās kanēļskābes **51** atvasinājumus 3 stadijās.

Sintēze būtu jāsāk, iegūstot (*E*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)propēnskābes etilesteri (**46**), aldehīda **45** reakcijā ar dietoksifosforilacetātu kā aktīvo metilēnkomponenti (2.12. att.).



2.12. att. Kanēļskābes estera **46** sintēzes shēma

Diemžēl arī 2-benziloksi-5-metilbenzalhīds (**45**) nav komerciāli pieejams un bija nepieciešams to sintetēt. Benzalhīdu **45** ieguvām trīs stadijās no *para*-krezola (2.13. att.).



2.13. att. 2-Benziloksi-5-metilbenzalhēda (**45**) sintēze

para-Krezola bromēšana ar NBS MeCN šķīdumā veicām pēc literatūrā⁴⁶ aprakstītās metodes. Bromēšana norit ļoti reģioselektīvi, citu izomēru klātbūtne netika konstatēta. Bromprodukts **47** tika izdalīts hromatogrāfiski ar 63% iznākumu. Bromkrezola **47** hidroksilfunkcijas benzilēšanas arī ir zināma reakcija.⁴⁷ Fenolu **47** alkilē ar benzilhlorīdu; reakciju veic vārot 1,5 h DMF un K₂CO₃ suspensijā. *O*-Benzil- atvasinājumu **48** izolējam ar 81% iznākumu pēc destilācijas (192–197 °C, 13 mbar).

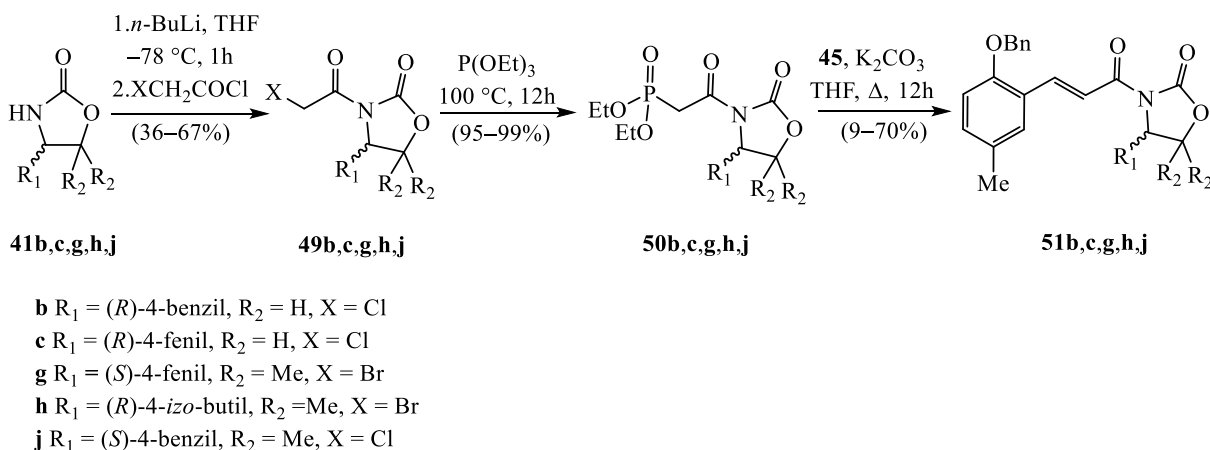
Aldehīdu **45** ieguvām, vadoties pēc vispārīgas arilbromīdu formilēšanas metodes,⁴⁸ kas ietver arilmagnija atvasinājumu pagatavošanu un tā reakciju ar DMF. Vispirms, vārot arilbromīdu **48** un magniju (1,5 ekv) THF šķīdumā 2,5 stundas, tika iegūts 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīds. Pagatavotajam magnijorganiskajam savienojumam istabas temperatūrā reaģējot ar DMF pārākumu (8 ekv), izveidojās nepieciešamais aldehīds **45** (39% iznākums pēc destilācijas).

Vārot aldehīda **45**, (dietoksifosforil)acetāta (1,1 ekv) un K₂CO₃ (2,0 ekv) suspensiju THF 5 stundas inertā atmosfērā, izveidojās kanēļskābes etilestera **46** un izejvielas – aldehīda **45** maisījums (aldehīda **45** un kanēļskābes estera **46** attiecība, vērtējot pēc ¹H-KMR spektra, 5:1). Palielinot (dietoksifosforil)acetāta daudzumu līdz 2,5 ekvivalentiem un ņemot, K₂CO₃ pieckāršā pārākumā, izdevās panākt pilnīgu, izejvielas – aldehīda **45**, izzušanu (reakcijas norises kontrolēta ar PSH) pēc 12,5 stundu ilgas vārīšanas. No šī reakcijas maisījuma vajadzīgais kanēļskābes esteris **46** tika izdalīts hromatogrāfiski ar 95% iznākumu.

Turpinājumā, lai šādā veidā sintezētu asimetriskās 1,4-pievienšanās reakcijai nepieciešamos substrātus, etilesteris **46** būtu jāhidrolizē, iegūtā kanēļskābe jāpārvērš acetilhlorīdā un tas jāizmanto reakcijā ar hirālajiem oksazolidinoniem.

Tā kā benzaldehīda **45** iznākums bija viduvējs, lietderīgāk bija censties to izmantot sintēzes shēmas pēdējā stadijā. Šim nolūkam tika izveidota sintēzes shēma, ietverot tajā [2-okso-2-(2-okso-oksazolidin-3-il)etil]fosforskābes esteru **50** kondensāciju ar aldehīdu **45** (2.14. att.).

Vispirms, līdzīgi literatūrā aprakstītajām reakcijām,⁴⁹ acilējot oksazolidinonus **41** ar brom- vai hloracetilchlorīdu, tika sintezēti 2-hlor(brom)acetiloksazolidin-2-oni **49b,c,g,h,j**. Karbamāti **49** iegūti ar 36–67% iznākumiem, pēc kristalizācijas (cietām vielām) vai hromatogrāfijas (eļļām). Viduvējie *N*-acilēto oksazolidinonu iznākumi galvenokārt saistīti ar zudumiem kristalizējot. Iegūtie tehniskie produkti – eļļas, bija vai nu zemi kūstošas vielas, kuras sakristalizējās, izturot to šķīdumus vairākas dienas –18 °C, vai arī tās bija nepieciešams hromatogrāfēt. Šī situācija ir neapmierinoša no hirālo palīggrupu ekonomijas viedokļa un tā negatīvi ietekmē arī sintēzes shēmas novērtējumu pēc kopējā kumarīna **2** iznākuma. Tomēr būtiski paaugstināt amīdu **49** atgūstamību neizdevās. Daļēji šos zudumus kompensē augstie iznākumi nākamajā stadijā.



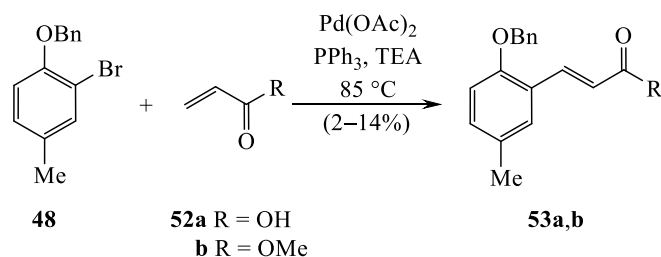
2.14. att. Kanēļskābju atvasinājumu **51** sintēze

Amīdi **49b,c,g,h,j** reaģējot ar trietilfosfītu 100 °C temperatūrā, 12 stundu laikā izveido dietilfosfonātus **50b,c,g,h,j** ar gandrīz kvantitatīviem iznākumiem (97–99%). Šo pārvērtību prototips ir literatūrā aprakstītā *N*-acetil-oksazolidin-2-ona reakcija ar trietilfosfītu.⁵⁰ Šādi iegūtos [2-okso-2-(2-oksooksazolidin-3-il)etil]fosfonātus **50** var izmantot kondensācijas reakcijā bez jeb kādas papildus attīrīšanas.

Diemžēl shēmas noslēdzošā reakcija – fosfonātu **50** kondensācija ar benzaldehīdu **45**, pretēji gaidītajam, deva, ļoti zemas, kanēļskābju atvasinājumu **51c,g,h,j** iznākumus (9–34%). Izņēmums bija savienojums **51b**, kurš šajā reakcijā uzrādīja 70% augstu iznākumu. Reakcijas maisījumu attīrīšana prasīja atkārtotu hromatogrāfijas izmantošanu, kas, protams, palielināja zudumus. Izdalīt individuālā veidā un identificēt radušos blakusproduktus neizdevās.

Vēl viena vienkārša metode α,β -nepiesātinātu karbonilsavienojumu iegūšanai ir palādija katalizēta akrilskābes atvasinājumu un arilhalogenīdu sametināšanas reakcija (Heka reakcija).^{51–55}

Pārbaudot šo iespēju, vispirms mēģinājām iegūt kanēļskābi **53a** 1-benziloksi-2-brom-4-metilbenzola **48** reakcijā ar akrilskābi **52a** (2.15. att.).



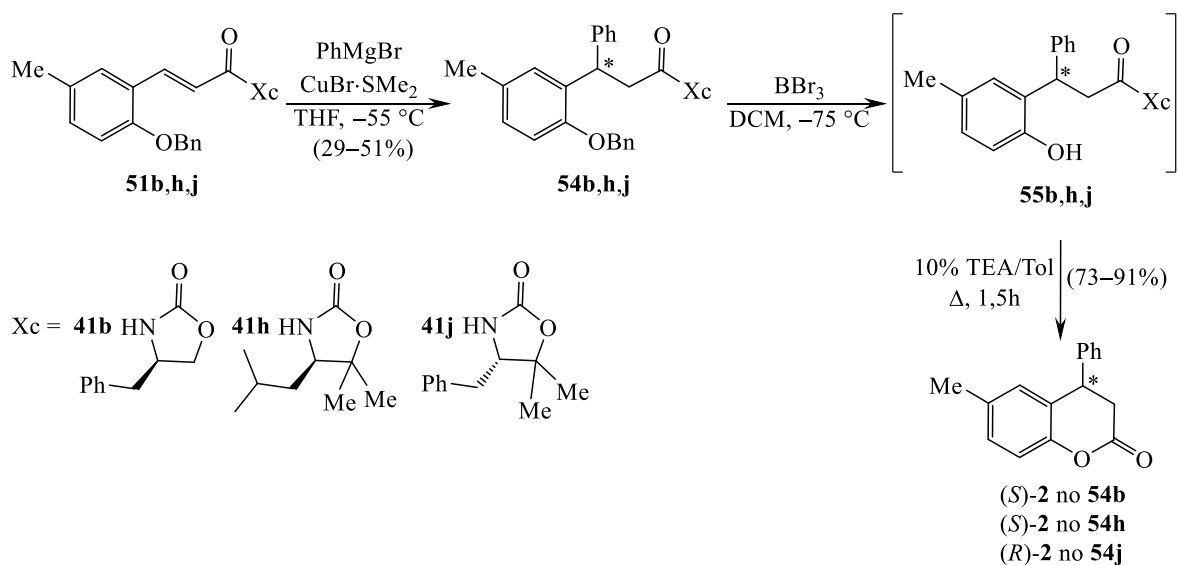
2.15. att. Kanēļskābju atvasinājumu **53** sintēze Heka reakcijā

Reakciju veicot TEA šķīdumā katalizatora $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (1mol-%)/ PPh_3 (4mol-%) klātbūtnē 85°C temperatūrā, gaidītā sametināšanās reakcija notika ar ļoti zemu iznākumu. Kanēļskābe **53a** tika izdalīta ar tikai 2% iznākumu pēc darbietilpīgas hromatogrāfijas. Heka sametināšanās produkta iznākums reaģējot akrilskābes metilesterim **52b** bija nedaudz augstāks, taču tāpat neapmierinošs no preparatīvā viedokļa; esteris **53b** izolējams ar 14% iznākumu.

Analizējot literatūru, redzams, ka atbilstošo kanēļskābes esteru iznākums Heka sametināšanās izmantojot arilbromīdus, ir zems (7–24%),⁵³ savukārt jodīdi parasti dod augstus iznākumus (83–95%).^{51,52,54,55} Diemžēl atbilstošā jodīda mūsu rīcībā nebija.

2.1.4. Vara(I) katalizēta fenilmagnija bromīda 1,4-pievienošānās kanēļskābes amīdiem **51**

3,3-Diarilpropāskābes atvasinājumu **54** sintēzei tika izmantoti 2-benziloksi-5-metilkānēļskābesamīdi **51b,h,j**, tiem reaģējot ar fenilmagnija bromīdu (1,1 ekv) THF vidē katalītiska $\text{CuBr}\cdot\text{SMe}_2$ kompleksa daudzuma klātbūtnē $-50 \div -55^\circ\text{C}$ temperatūrā, reakcijas norisi (izejvielas izzušanu) kontrolējot ar PSH. Konjugētās 1,4-pievienošānās produkti **54b,h,j** tika attīrīti hromatogrāfiski un iegūti ar viduvējiem iznākumiem: **54b** 46%, **54h** 51%, **54j** 29% (2.16. att.).



2.16. att. Fenilmagnija pievienošanās kanēļskābju amīdiem **51**; diarilpropānskābju **54** ciklizācija līdz DHK **2**

Grūtības sagādāja iegūto pievienošanas produktu diastereomērā sastāva noskaidrošana. Pilnīgi nepiemērota šim nolūkam izrādījās ^1H -KMR spektroskopija. Uzņemot spektrus dažādos šķīdinātājos ($\text{DMSO}-d_6$, CDCl_3 , acetons- d_6 , $\text{DMF}-d_7$, $\text{Py}-d_5$), nekāda signālu dubultošanās, kas liecinātu par divu diastereomēru klātbūtni, netika konstatēta; acīmredzot, abu izomēru ^1H spektri šajos šķīdinātājos ir identiski.

Neizdevās atrast arī diastereomēru atšķiršanai piemērotus AEŠH apstākļus, izmantojot ahirālas tiešās fāzes kolonnas. Testējot dažādu hirālo sorbentu piemērotību (Chiralcel IA, Chiralcel OJ, Chiralcel OD-H), savienojuma **54j** gadījumā tika atrasti AEŠH apstākļi (kolonna Chiralcel OD-H, eluents – heksāns: *i*-PrOH 70:30; 0,5 mL/min; UV 210 nm), kuros novēro divas pilnīgi atdalītas hromatogrāfiskās smailes ar laukumu attiecību 93: 7 (*de* 86%). Sākotnēji gan palika neskaidrs, vai hromatogrammā redzamās smailes atbilst savienojuma **54j** diastereomēriem vai viena izomēra enantiomērajām formām.

Pie, tam savienojuma **54h** gadījumā arī šī analīzes metode, tāpat kā ^1H -KMR izomēru klātbūtni neuzrādīja. Tāpēc 1,4-pievienošanās reakcijas selektivitātes novērtēšanai tika rasts alternatīvs risinājums, t.i., reakcijas selektivitāte tika vērtēta netieši, iegūtos 3,3-diarilpropānskābes amīdus pārvēršot 4-fenil-6-metil-3,4-dihidroksumarīnā (**2**).

Šajā nolūkā iegūtos savienojumus **54** DCM šķīdumā apstrādā ar bora tribromīdu, tā noņemot *O*-benzilaizsarggrupu un tālāk, starpproduktus (fenolus) **55** neizdalot, veic iekšmolekulāru ciklizāciju TEA iedarbībā, tā iegūstot dihidroksumarīnu **2**. DHK **2** no amīdiem **54b,h,j** tika iegūts ar iznākumiem >90% abu stadiju summā.

Minēto reakciju gaitā netiek skarts diarilpropānskābes stereogēnais centrs un to apstākļos nenotiek šī asimetriskā oglekļa racemizācija. Tāpēc šo pārvērtību rezultātā iegūtā DHK **2** enantiomērais sastāvs pilnībā atbilst izejvielas **54** diastereomērajam sastāvam. Šo pieņēmumu pamatotību apstiprina sakrītošie rezultāti, kas iegūti nosakot diarilpropānamīda **54j** diastereomēro pārkumu ar tiešu AEŠH analīzi (*de* 86%) un novērtējot to pēc iegūtā DHK **2 ee**.

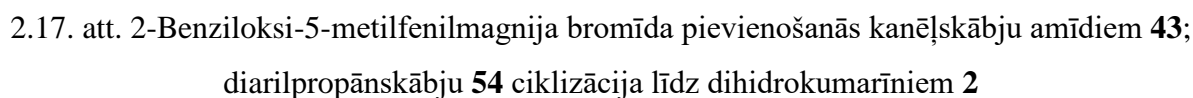
DHK **2** enantiomēru sastāvs tika noteikts ar AEŠH, lietojot Chiralcel OD-H kolonnu. Variējot palīggrupas no diarilpropānamīdiem **53** iegūtā dihidrokumarīna **2 ee** vērtības mainās sekojoši: **b** 60%, **h** 49%, **j** 86%.

Pētījumā izmantotās 4-benziloksazolidinonil grupas **41b** un **41j** ir pretējas konfigurācijas un atšķiras ar aizvietotājiem cikla 5-pozīcijā. To lietošana, kā sagaidāms, deva pretējas konfigurācijas dihidrokumarīnus **2**, taču dominējošā izomēra enantiomērais pārkums, izmantojot starpproduktu **54j**, bija ievērojami augstāks (86%) nekā amīda **54b** gadījumā (60%). Domājams, šis rezultāts liecina par bremsētu 4-benzilgrupas rotāciju un fiksētāku tās konformāciju 5,5-dimetilaizvietotāju ietekmē. Līdzīga oksazolidinona 4-vietas aizvietotāja rotācijas brīvības ietekme uz reakcijas stereoselektivitāti minēta rakstā,²⁶ tur salīdzinot *N*-(3-arilakriloil)-4-fenil-, benzil- un benzhidriloksazolidinonus.

Veiktie mēģinājumi parādīja, ka 4-benzil-5,5-dimetiloksazolidinonil- palīggrupas izmantošana ļauj sasniegt ievērojamu asimetrisko indukciju konjugētās 1,4-pievienošanas reakcijā, taču piecu stadiju sintēzes shēmas summārais iznākums, rēķinot to no oksazolidinona **41**, ir ļoti zems (trijiem testētajiem oksazolidinoniem 1,4–3,5% robežās).

2.1.5. Vara(I) katalizēta 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīda 1,4-pievienšanās kanēļskābes atvasinājumiem **43**

Otrs variants 3,3-diarilpropānskābju atvasinājumus **54** iegūšanai ir kanēļskābes amīdu **43** reakcija ar 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīdu (2.17. att.).



Ar šo metodi tika iegūti 3,3-diarilpropānskābes atvasinājumi **54a–e,g–i,k,l**, kuri ar iepriekš aprakstīto paņēmieni (skat. nodaļu 2.1.4.) pārvērsti 4-fenil-6-metil-DHK **2**. Šo eksperimentu rezultāti apkopoti 2.2. tabulā.

Izolēto diarilpropānskābes atvasinājumu **54** ķīmiskie iznākumi variē 14–84% robežās. Atsevišķu šīs rindas savienojumu zemie iznākumi saistīti ar neoptimizētiem reakcijas apstākļiem, kā arī ar maziem izejvielu daudzumiem.

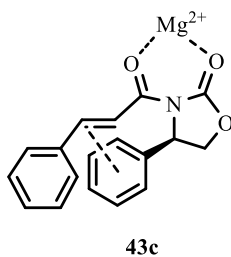
2-Benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīda pievienošanās kanēļskābes atvasinājumu **43** un dihidrokumarīnu **2** sintēzes rezultāti

Eksp. nr.	Izejviela 43	Produkts 54a–e,g–i,k,l		Produkts 2		
		iznākums, %	<i>de</i> , %	iznākums, %	summārais iznākums, %	<i>ee</i> , %
1.	43a	23	–	93	14,9	16
2.	43b	27	–	–	–	–
3.	43c	61	99	90	34,0	99
4.	43d	49	–	85	32,4	76
5.	43e	17	–	99	11,1	99
6.	43g	50	–	95	35,6	99
7.	43h	83	–	93	46,3	65
8.	43i	84	–	96	58,0	63
9.	43k	14	–	94	9,7	15
10.	43l	62	99	92	39,3	99

Visaugstākā 1,4-pievienošanās diastereoselektivitāte (*de* >99%) sasniegta, kā palīggrupu kanēļskābes molekulā ievēdot (4-feniloksazolidin-2-on-3-il)- fragmentu (grupas **41c,e,g,l**). Pie, tam vienāds rezultāts sasniegts gan ar 5-neaizvietotiem **41c,l**, gan 5,5-dimetil-4-feniloksazolidinona **41e,g** atvasinājumiem.

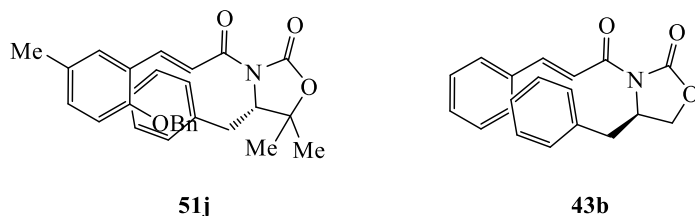
Kā hirālo palīggrupu izmantojot 4-alkiloksazolidinonus, pievienošanās selektivitāte ir zema vai viduvēja: *de* ~15% 4-izopropil- (**41a,k**), 63–65% *izo*-butil- (**41h,i**) un 76% *sek*-butiloksazolidinona (**41d**) gadījumā, un tā nav tieši atkarīga no 4-alkilgrupas tilpuma.

Šie rezultāti rāda, ka izšķiroša nozīme selektivitātes nodrošināšanai ir tiešai π – π mijiedarbībai starp kanēļskābes C=C saiti un fenilgredzenu oksazolidīna 4-pozīcijā. Oksazolidinona 4-fenilgrupa ekranē kanēļskābes C=C saites vienu dubultsaites plaknes pusi un, realizējoties π – π mijiedarbībai. Palīggrupas rotācijas iespējas ap vienkāršo =C–CO saiti samazina Mg^{2+} katjons (2.18. att.).



2.18. att. Kanēļskābju atvasinājuma **43c** telpiskā struktūra

Viduvēja līdz augsta 1,4-pievienšanās diastereoselektivitāte tika sasniegta, izmantojot 4-benzil- (**41b**, *de* 60%) un 4-benzil-5,5-dimetiloksazolidin-2-onu (**41j**, *de* 86%). Selektivitātes kāpumu, reaģējot amīdam **51j** un salīdzinājumā ar tā analogu **43b**, ļoti iespējams, nosaka divi faktori; 5-metilgrupu klātbūtne oksazolidinona fragmentā un kanēļskābes fenil- gredzenā esošā benzil- grupa, kuras kavē brīvu 4-benzilgrupas rotāciju un fiksē to tā, ka ne vien tiek telpiski ekranēta kanēļskābes dubultsaite, bet rodas arī iespēja tiešai π - π mijiedarbībai ar fenilgredzenu vai C=C dubultsaiti (2.19. att.). Uz π -mijiedarbības nozīmi (4-benziloksazolidinonil)grupas gadījumā norāda par 10–20% augstāka *de* vērtība, salīdzinot ar 4-*izo*-butil- un 4-*sek*-butil-analogiem **43d,h,i**, kur klātesot 5,5-dimetilgrupām, tāpat tiek kavēta oksazolidīna 4-aizvietotāja rotācija un tā pastiprināts kanēļskābes C=C saites ekranējums.

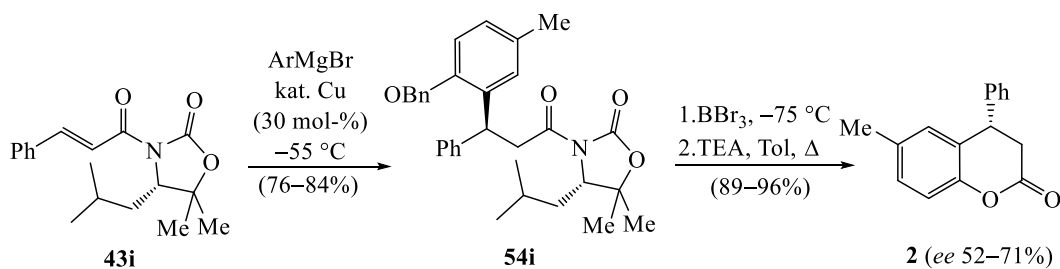


2.19. att. Kanēļskābju atvasinājumu **51j** un **43b** telpiskās struktūras

Oksazolidinona 5,5-dimetilgrupu neesamība kanēļamīdos **43a,k** varētu būt galvenais zemās selektivitātes cēlonis, salīdzinot šos gadījumus ar pārējām izmantotajām 4-alkil- (vai aralkil-) oksazolidinonilpalīggrupām.

Veicot Griņjāra reaģentu 1,4-pievienošanās, iespējams izmantot dažādus vara katalizatorus. Pievienošanās reakcijā lietotais vara (I) katalizators var tiešā veidā ietekmēt reakcijas stereoselektivitāti, tāpēc darbā, kā katalizatori, tika izmēģināti vairāki, gan komerciāli pieejami, gan pagatavojami vara (I) un vara (II) savienojumi: CuBr, [Li₂CuCl₄], CuBr·SMe₂, [2LiCl·CuCN].

Katalizatoru ietekmi uz 1,4-pievienošanās norisi testējām iepriekš minētajos reakcijas apstākļos (THF, -50 °C, 30 mol-%), kā izejvielu ņemot (*S*)-4-*sek*-butil-3-propēnoil-5,5-dimetiloksazolidin-2-onu (**43i**) un pārvēršot iegūtos pievienošanās produktus **54i** dihidrokumarīnā **2** (2.20. att.). Pievienošanas stadijas stereoselektivitāti novērtējām pēc iegūto DHK **2** paraugu enantiomērā sastāva.



Cu = CuBr, [Li₂CuCl₄], CuBr·SMe₂, [2LiCl·CuCN]

2.20. att. Arilmagnija pievienošanās kanēļskābju amīdam **43i**, pie dažādiem vara katalizatoriem

Konjugētās pievienošanās reakcijas ķīmiskais iznākums pārbaudīto katalizatoru rindā palika praktiski nemainīgs, bet reakcijas diastereoselektivitāte pieauga rindā [2LiCl·CuCN] < CuBr·SMe₂ ≈ Li₂CuCl₄ < CuBr (2.3. tabula).

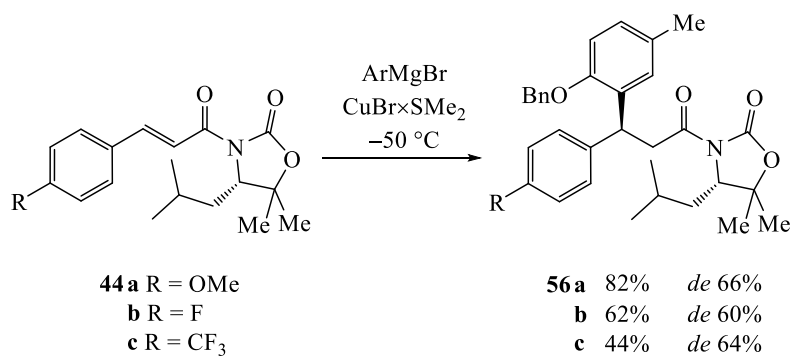
Testējot katalizatorus, iegūtā (*S*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropānskābes atvasinājuma **54i** *de* bija 52–71% robežās, augstāko selektivitāti sasniedzot pielietojot Cu(I)Br.

2.3. tabula

Vara(I) katalizatoru ietekme uz *ee* 1,4-pievienošanās stadijā

Eksp. nr.	Vara katalizators	Produkta 54i iznākums, %	Produkta 2 <i>ee</i> , %
1.	CuBr	84	71
2.	[Li ₂ CuCl ₄]	76	65
3.	CuBr·SMe ₂	81	63
4.	[2LiCl·CuCN]	82	52

Kā vēl viens, iespējams, stereoselektivitāti ietekmējošs faktors, tika pārbaudīta kanēļskābes fragmentā esošā fenilgredzena elektroniskā ietekme.



2.21. att. Arilmagnija pievienošanās kanēļskābju amīdiem **44**

Pētījumam tika izvēlēti trīs kanēļskābes atvasinājumi **44a–c** ar dažādu, fenilgredzena *para*-stāvoklī esošā aizvietotāja elektrondonoro–elektronakceptoru dabu. Pie, tam aizvietotāji bija jāizvēlas tādi, kuri ir stabili Griņjāra reaģentu klātbūtnē. Kā piemēroti aizvietotāji tika izvēlētas OMe, F un CF₃ grupas (2.21. att.).

Savukārt hirālās palīggrupas **41i** izvēli noteica tās viduvējā selektivitāte fenilgredzenā neaizvietotas kanēļskābes atvasinājuma **42i** gadījumā, kas ļautu viegli konstatēt diastereoselektivitātes robežu maiņas.

Arilmagnija bromīda 1,4-pievienošānu realizējām identiskos apstākļos kā iegūstot 3,3-diarilpropānskābes atvasinājumus **54**, –50 °C, katalizatora CuBr·SMe₂ klātbūtnē.

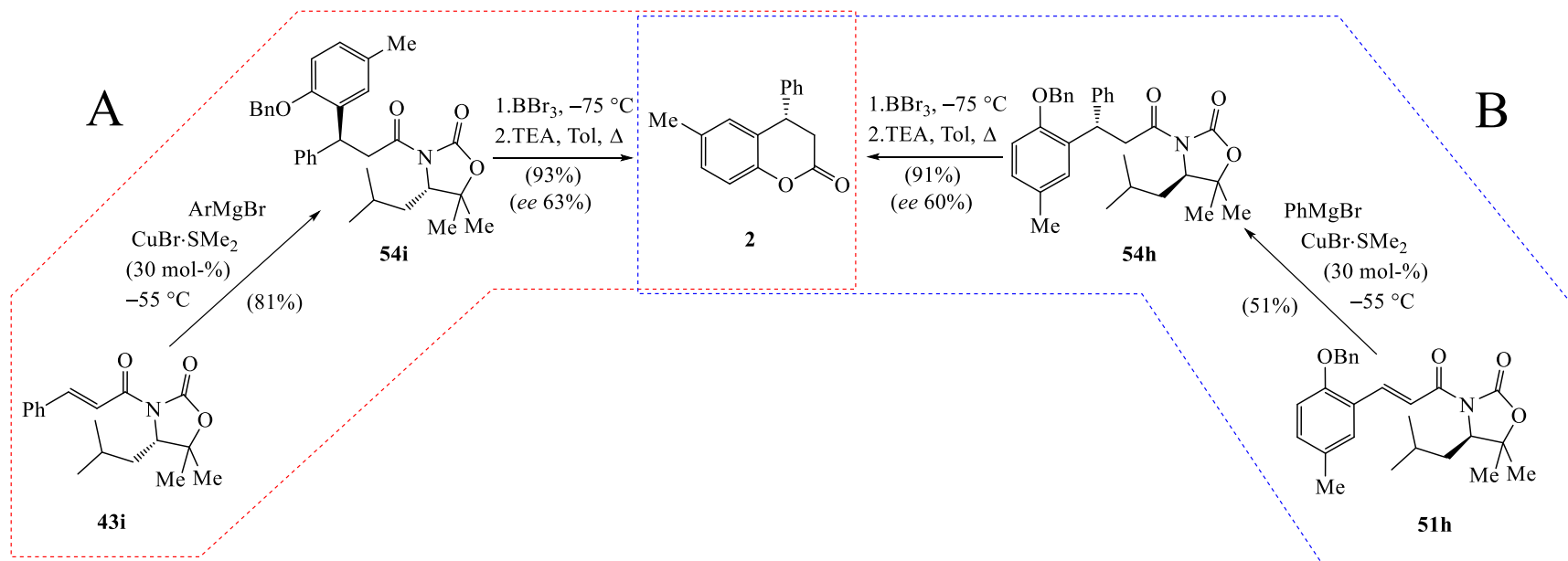
Ar AEŠH metodi nosakot pievienošanās iegūto produktu **56a–c** diastereomēro sastāvu uz Chiralcel OD-H kolonnas, konstatējām, ka aizvietotāju elektroniskā daba reakcijas stereoselektivitāti neietekmē: visi rezultāti bija savstarpēji salīdzināmi, *de* svārstījās 60–66% robežās.

Turpretī reakcijas ķīmisko iznākumu aizvietotāju elektroniskā daba izmainīja būtiski: tas saruka pieaugot aizvietotāja elektronegativitātei (4-F 62%; 4-CF₃ 44%), bet palika nemainīgs donoru aizvietotāju gadījumā (4-OMe 82%; **44h,i** 83–84%).

2.1.6. Kopsavilkums kumarīna 2 sintēzē

Retrosintētiskā analīzē parādītais reakcijas ceļu „pārslēgšanas” princips pārbaudīts lietojot kanēļskābju amīdus **43i** un **51h** (2.22. att.).

Iegūtā dihidrokumarīna **2** enantiomērais sastāvs palika praktiski nemainīgs, neatkarīgi no tā vai sintēzes tika sākta no kanēļskābes amīda **43i** (A variants – *ee* 63%) vai no tā fenilgredzenā aizvietotā analoga **41h** ar pretējās konfigurācijas hirālo palīggrupu molekulas amīdfunkcijā (B variants – *ee* 60%).



2.22. att. Savstarpējs sintēžu ceļu salīdzinājums DHK **2** sintēzē

Abu sintēzes ceļu ķīmiskais iznākums divu stadiju (**43i**→**54i**→**2** un **51h**→**54h**→**2**) summā ievērojami labāks ir A (75%) nevis B variantā (46%). Tāpat variants A ir efektīvāks, izvērtējot sintēzes ceļus pēc to izejvielu (kanēļskābes atvasinājumu **43i**, **51h** un Griņjāra reaģentu) pieejamības un iegūšanas iespējām.

Salīdzinot kanēļskābju atvasinājumu **43i** un **51h** sintēzes ceļus sarežģītāks ir ceļš B, kurš ietver 3 stadijas ar summāro produktu **51h** iznākumu <18%. Turpretī A variants realizējams vienā stadijā ar iznākumu 60–80%.

Pretēja situācija ir, ja šos sintēzes ceļus apskata no Griņjāra reaģenta pozīcijas: variantā B tiek lietots komerciāli pieejamais un lētais fenilmagnija bromīds, bet A ceļam nepieciešams sintezēt 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīdu. Reaģentu iegūst no *para*-krezola 3 stadijās, sintēzei ietverot reģioselektīvu aromātiskā gredzena bromēšanu, benzilgrupas ieviešanu un paša arilmagnija pagatavošanu, ar tai sekojošu tā koncentrācijas noteikšanu (titrimetriski). Taču Griņjāra reaģenta iegūšanai nepieciešamās reakcijas var veikt paralēli kanēļamīdu **50** sintēzei.

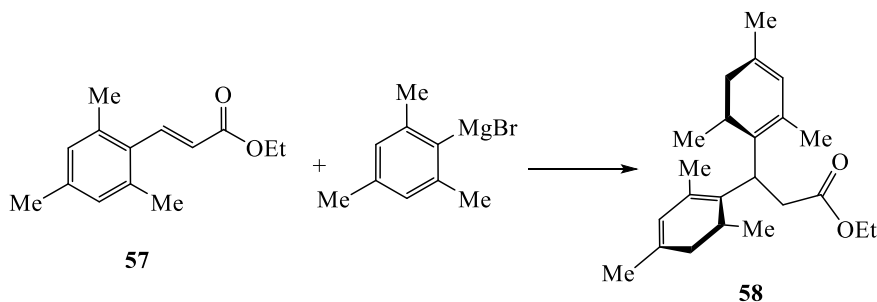
2.1.7. Kanēļskābju esteru reakcijas ar arilmagnija savienojumiem

Hirālie oksazolidinoni ir dārgi savienojumi, un to izmantošana lielos apjomos būtu ekonomiski neizdevīga, ja netiek rasta iespēja šīs palīggrupas atgūt. Sekmīga hirālo oksazolidinonu atgūšana pēc reakcijas aprakstīta darbā⁴⁴ (iznākumi 84–97%), bet ir arī zināmi gadījumi, kad hidrolīze noved pie oksazola cikla uzslēgšanās.⁴⁵

Kā iespējamā alternatīva oksazolidinonu un to veidoto kanēļskābju amīdu izmantošanai tika aplūkoti telpiski lieli, optiski aktīvi kanēļskābes alkilesteri.

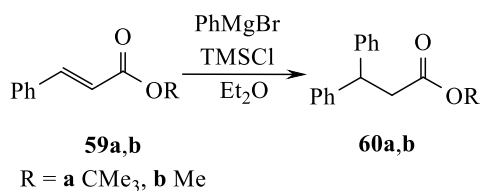
Literatūrā ziņu par kanēļskābes esteru reakcijām ar arilmagnija atvasinājumiem ir maz. Pārsvārā tiek aprakstītas alkilmagnija reakcijas, kurās dominē 1,2-pievienošānās, to pamatproduktiem (pievienošānās karbonilgrupai) veidojoties ar labiem iznākumiem (88–90%).^{56,57}

Līdz šim zināmas tikai dažas arilmagnija 1,4-pievienošānās reakcijas kanēļskābju esteriem. Tā 3,3-diarilpropānskābes atvasinājums **58** ar 84% iznākumu izdalīts, reaģējot 3-(2,4,6-trimetilfenil)akrilskābes etilesterim **57** ar 2,4,6-trimetilfenilmagnija bromīdu, pie, tam nekonstatējot 1,2-pievienošānas produkta klātbūtni (2.23. att.).⁵⁸



2.23. att. 2,4,6-Trimetilfenilmagnija bromīda pievienošanās iespēja kanēļskābju esterim **57**

Aprakstīta ir arī kanēļskābes *tert*-butilestera **59a** reakcija ar divkāršu fenilmagnija bromīda pārākumu bez katalizatora ētera šķīdumā (2.24. att.).



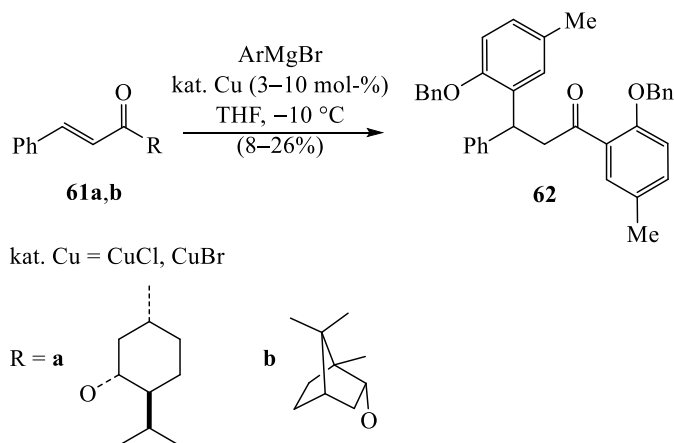
2.24. att. Fenilmagnija bromīda pievienošanās iespējas kanēļskābju esterim **59**

Pēc triju stundu vārīšanas 1,4-pievienošanas produkts **60a** iegūts ar 44% iznākumu.²⁹ Savukārt 3,3-difenilpropānskābes metilesteris **60b** ar augstu iznākumu (95%) iegūts kanēļskābes metilesterim **59b** reaģējot ar fenilvaru (2 ekv) (reaģentu iegūstot no $\text{CuI} \cdot \text{SMe}_2$ kompleksa un fenilmagnija bromīda) ētera šķīdumā trimetilsililhlorīda klātbūtnē.³²

Alternatīvas pārbaudei izvēlējamies divus, stēriski lielus hirālus esterus **61a,b**. To reakcijas ar arilmagnija halogenīdiem līdz šim literatūrā nav aprakstītas. Ir tikai aprakstīta sekmīga kanēļskābes mentilestera **61a** 1,4-pievienošanās reakcija ar benzilmagnija bromīdu. Reakcija ar benzilmagnija bromīdu (2,5 ekv) veikta pazeminātā temperatūrā ētera šķīdumā bez katalizatora un pievienošanās produkts iegūts ar 59% iznākumu. Praktiski tāds pats rezultāts (iznākums 61%) sasniegts, reakciju veicot CuCl klātbūtnē.³⁰

L-(-)-mentilestera **61a** reakciju ar 1-benziloksi-4-metilfenilmagnija bromīdu, veicām THF šķīdumā pazeminātā temperatūrā ($-10\text{ }^\circ\text{C}$) CuCl (10 mol-%) klātbūtnē (2.25. att.). Hromatogrāfiski sadalot reakcijas produktu maisījumu, izolējām 60% izejvielas **61a** un 26% 1,3-bis-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropān-1-onu **62**.

Savukārt bornilestera **61b** reakcijā, ko veicām istabas temperatūrā, atguvām 80% izejvielas un kā vienīgo produktu izolējām 1,2-/1,4-*bis*-pievienošanas produktu **62** ar 8% iznākumu.



2.25. att. Arilmagnija bromīda reakcijas ar kanēļskābju esteriem **61**

Neveiksmīga izrādījās arī estera **61a** aktivēšana ar trimetilsililhlorīdu (12 ekv) CuBr·SMe₂ kompleksa (2,0 ekv) klātbūtnē. Veicot šo reakciju pēc literatūrā³² dotās metodes, pat pēc 12 stundu ilgas maisīšanas istabas temperatūrā no reakcijas maisījuma izdalījām 80% sākotnējā estera **61a**.

Šo pašu reakciju, veicot bez vara katalizatora, THF šķīdumā istabas temperatūrā rodas 16% 1,3-bis pievienošanās produkts **62** un atgūst 63% neizmainītas izejvielas. Pēc šīm neveiksmēm, lai testētu katalizatorus un meklētu piemērotus reakcijas apstākļus 1,4-pievienošanās produkta iegūšanai, turpmākajos pētījumos, lietojām kanēļskābes etilesteri.

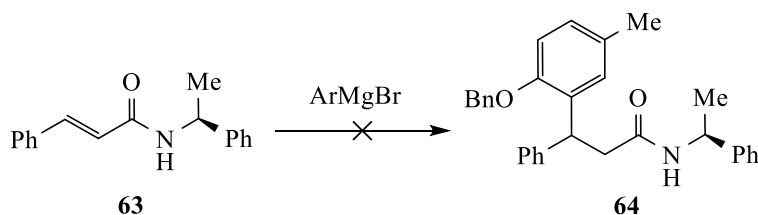
Aizstājot CuCl ar CuBr (3 mol-%), un reakciju veicot istabas temperatūrā, no produktu maisījuma izdalījām 1,3-bis pievienošanās produktu **62** ar 11% iznākumu un atguvām 41% izejvielas.

Nekādus uzlabojumus neizdevās panākt arī par katalizatoru lietojot svaigi pagatavotu CuBr·SMe₂ kompleksu divkārsā pārkumā (minēto kompleksu ieguvām no CuBr un dimetilsulfīda (2,5 ekv) istabas temperatūrā pēc literatūrā⁵⁹ aprakstītās metodes). Pazeminātā temperatūrā reakcija nenotika vispār. Reakciju veicot -20 °C, un hidrolizējot reakcijas maisījumu, atguvām izejvielu ar 95% iznākumu un izdalījām no arilmagnija atvasinājuma radušos 1-benziloksi-4-metilbenzolu (66%). Arī pēc diennakts ilgas maisīšanas istabas temperatūrā vēlmais savienojums neradās, no reakcijas maisījuma izolējām 72% izejvielas un 52% 1-benziloksi-4-metilbenzola.

Tā kā lietotais arilmagnija reaģents satur telpiski lielu *orto*-aizvietotāju, varēja domāt, ka reakcija nenotiek stērisku traucējumu dēļ. Lai pārbaudītu šo hipotēzi 1-benziloksi-4-metilfenilmagnija bromīds tika aizstāts ar fenilmagnija bromīdu.

Kanēļskābes etilesterim reaģējot ar ekvimolāru fenilmagnija bromīdu THF šķīdumā CuBr·SMe₂ (1,9 ekv) klātbūtnē pat pēc divu stundu ilgas vārīšanas palika neizreaģējuši 80% izejvielas. Nekādi uzlabojumi netika sasniegti arī nomainot THF kā reakcijas šķīdinātāju pret Et₂O un samazinot katalizatora daudzumu līdz 50 mol-%; šajā gadījumā atgūvām 70% izejvielas. Tas nozīmē, ka *orto*-aizvietotāja klātbūtnei arilmagnija molekulā nav izšķiroša ietekme uz tā reakcijas spēju.

Meklējot aizstājēju oksazolidinoniem, pārbaudījām arī hirālu *N*-benzilamīdu lietošanas iespējas (2.26. att.).

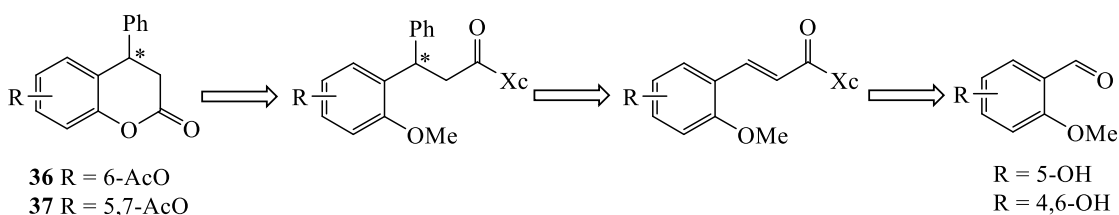


2.26. att. Arilmagnija bromīda reakcija ar kanēļskābes amīdu **63**

Kanēļskābes amīda **62** reakciju ar arilmagnija bromīdu veicām analogi iepriekš aprakstītajām savienojumu **42** reakcijām, bet ar trīskāršu Grinjāra reaģenta daudzumu. Reakcija šajā gadījumā nenotika vispār un ar augstu iznākumu tika atgūta izejviela (98%).

2.2. 6-Acetoksi-4-fenil-3,4-dihidrokumarīna (**36**) sintēze

Nākošās, modeļvielas – dihidrokumarīnus **36** un **37** plānojām iegūt no polihidroksi aizvietotiem kanēļskābju atvasinājumiem (2.27. att.). Literatūrā šādu savienojumu racēmisko maisījumu sintēze ir zināma; to pamatkarkass – hidroksineaizsargāts kumarīns tiek sintezēts vienā stadijā no hidroksibenzola un kanēļskābes, ietverot 3,3-diarilpropānskābes veidošanos un tā tālāku iekšmolekulāru ciklizāciju.^{16,41,60–63} DHK **36** atvasinājums rodas ar 89–97% augstiem iznākumiem un DHK **37** vairs tikai ar 60–75%.



2.27. att. Modeļvielu **36** un **37** retrosintētiskā analīze

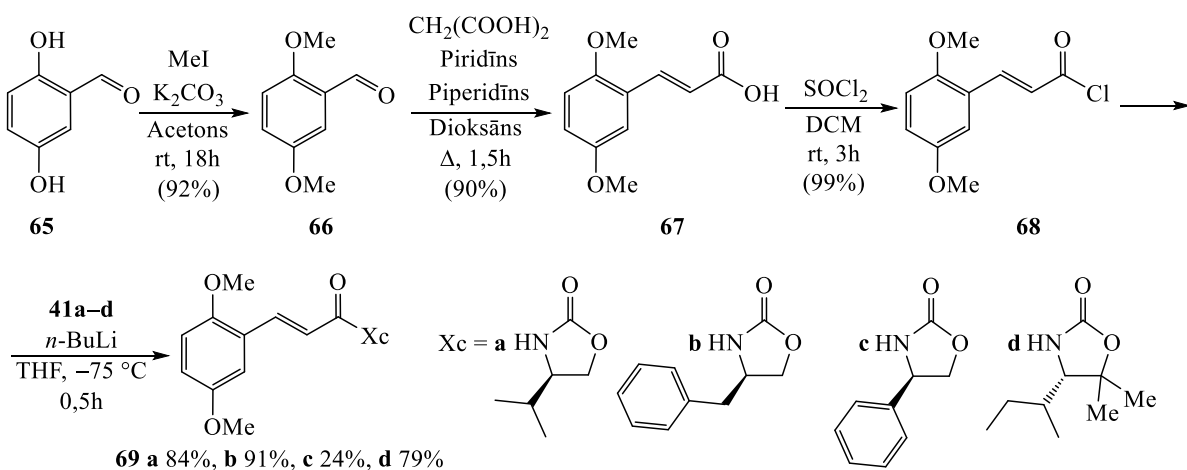
Vērtējot hirālo acetiloksidihidrokumarīnu **36** sintēzes iespējas, secinājām, ka šos savienojumus iespējams iegūt līdzīgi, ka modeļsavienojumu **2**.

Retrosintētiskās analīzes shēma dihidrokumarīniem **36** un **37** ir līdzīga struktūranalogam **2** un paredz hirālā centra izveidošanu iegūstot atbilstošos 3,3-diarilpropēnskābju amīdus **70**.

Sākotnēji izvēlēta sintēzes shēma paredzēja magnijorganisko reaģentu izmantošanu. Tāpēc retrosintēzes shēmā parādītie kanēļskābes acetoksi-, vai hidroksi atvasinājumi darbā tika aizstāti ar atbilstošajiem metoksiatvasinājumiem, un demetilēšanu/acetilēšanu veicot sintēzes noslēdzošajā stadijā.

2.2.1. (*E*)-3-(2,5-Dimetoksifenil)propēnskābju atvasinājumu **69a–c** sintēze

Iepriekš fenilgredzenā aizvietotu kanēļskābju atvasinājumu **51** iegūšanai lietotā HVE reakcija bija visai neefektīva (2.14. att.). Tāpēc 2,5-dimetoksikanēļskābes amīdu **69** iegūšanai izvēlējāmies citu metodi, vispirms sintezējot kanēļskābi **67** un hirālo palīggrupu ievēdot noslēdzošajā stadijā – skābes hlorīda **68** reakcijā ar oksazolidinonu (2.28. att.).



2.28. att. Kanēļskābju amīdu **69** sintēze

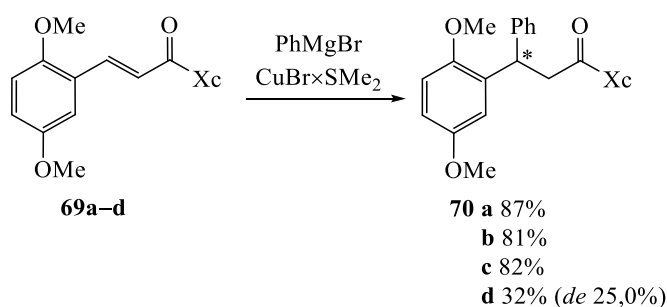
2,5-Dimetoksikanēļskābes hlorīda **68** iegūšana tika sākota no 2,5-dihidroksibenzaldehīda (**65**), vispirms metilējot tā hidroksilgrupas un tā iegūto dimetoksibenzaldehīdu **66** kondensējot ar malonskābi. Knēvenāgela kondensāciju, iegūstot dimetoksikanēļskābi **67**, veicām pēc zināmas metodes;⁶⁴ skābes **67** iznākums 90%.

Skābes hlorīds **68** veidojās ar kvantitatīvu iznākumu (>99%), skābei **67** reaģējot ar tionilhlorīdu DCM šķīdumā istabas temperatūrā 16 stundas. Savienojums **68** aprakstīts literatūrā,⁶⁵ kur, tas, iznākumus neuzrādot, iegūts skābi vārot 4 stundas tīrā tionilhlorīdā.

Tālāk, savienojumus **69a–c** ieguvām analogi savienojumiem **43**, acilhlorīda **68** reakcijās oksazolidinoniem ar labiem iznākumiem (84–91%) ieguvām amīdus **69**. Izņēmums ir savienojums **69c** (iznākums 24%), kur neveiksmīgas kristalizācijas rezultātā tika zaudēta viela.

No iepriekšējā pētījuma daļā izmantotā oksazolidinonu klāsta izvēlējamies savienojumus **41a–d**, kuru veidotajām palīggrupām, vadoties pēc jau iegūtajiem rezultātiem, vajadzētu dot 1,4-pievienšanās produktus, attiecīgi ar zemu, vidēju un augstu diastereoselektivitāti.

2.2.2. Vara(I) katalizēta fenilmagnija bromīda 1,4-pievienošana 2,5-dimetoksikanēļskābju atvasinājumiem **69a–c**



2.29. att. Kanēļskābju atvasinājumu **69a–d** reakcijas ar fenilmagnija bromīdu

Fenilmagnija 1,4-pievienšanas reakcijas amīdiem **69** tika veiktas katalītiska $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}_2$ kompleksa klātbūtnē analogi kā iegūstot 3,3-diarilpropānskābes atvasinājumus **54** (2.29. att.).

Eksperimentos izmantojām komerciālu fenilmagnija bromīdu, tā koncentrāciju, titrējot ar *sec*-BuOH indikatora – fenantrolīna klātbūtnē, precizējot tieši pirms lietošanas.

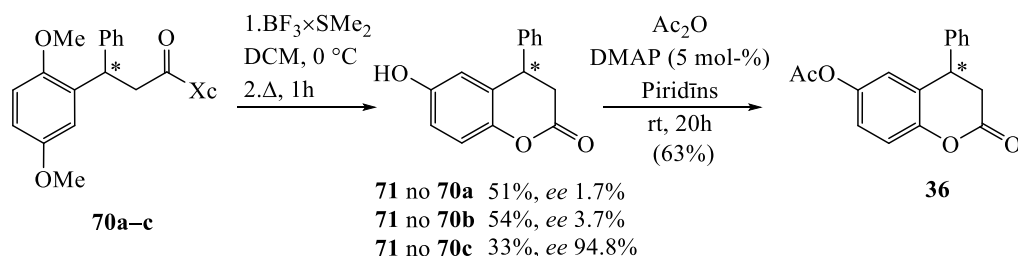
Pievienšanās produkti **70a–c** tika izdalīti ar labiem iznākumiem (81–87%). Līdzīgi kā starpproduktu **54** gadījumā, arī 1,4-pievienšanās produktu **70** diastereomēro sastāvu neizdevās noskaidrot ne ar AEŠH, ne ar ^1H -KMR metodēm. Diastereomēru atšķiršanai piemēroti AEŠH apstākļi netika atrasti, bet abu izomēru Ar_2CHCH_2 fragmentu protonu ķīmiskās nobīdes ir sakrītošas. Tāpēc 3,3-diarilpropānskābes amīdi **70** tika pārvērsti

dihidroksikumarīnos **71**, un 1,4-pievienošanas stadijas selektivitāte novērtēta pēc pārvērtību ķēdes gala produkta enantiomērā sastāva analogi 2.16. attēlā dotajai shēmai.

Izņēmums bija homologs **70d**, kura diastereomēro sastāvu izdevās noteikt ar AEŠH, lietojot kolonu Chiralcel OD-H (*de* 25,0%).

3-(2,5-Dimetoksifenil)propānskābes amīdu **70** pārvēršanai DHK **71**, tie tika demetilēti ar bora trifluorīdu dimetilsulfīda kompleksu šķīdumā, reakcijas maisījumu sildot 30 °C 1 stundu. Šajos apstākļos norit iekšmolekulāra ciklizācija α -hidroksilgrupai veidojot laktona ciklu (2.30. att.).

Pēc reakcijas maisījumu apstrādes un produktu hromatogrāfiskas attīrīšanas, dihidroksikumarīni **71** tika izolēti ar viduvējiem iznākumiem (33–54%).



2.30. att. Diarilpropānskābju atvasinājumu **70a-c** demetilēšana un ciklizācija līdz DHK **71** un tā acilēšana

Savienojumu **71** enantiomēri tika izšķirti AEŠH, lietojot Chiralcel OD-H kolonnu (eluents – heksāns 70 : *i*-PrOH 30; 0,4 mL/min; 254 nm).

Dihidroksikumarīna **71** enantiomērais sastāvs, iegūstot to no amīda **70a** bija ļoti zems (*ee* 1,7%) līdzīgi kā 3,3-diarilpropānamīda **54a** reakcijas gadījumā, un rādīja, ka 4-izopropil-oksazolidinil palīggrupa vāji bloķē 3-arilakrilamīda C=C saiti, un tās asimetriskā indukcija ir zema.

Ja šis rezultāts bija sagaidāms un apstiprināja jau iepriekš amīda **43a** gadījumā novēroto, tad zemā *ee* vērtība (*ee* 3,7%), iegūstot DHK **71** no amīda **70b** bija negaidīts rezultāts. Pretēji šim rezultātam, līdzīgas struktūras amīda **54b** gadījumā 4-benziloksazolidonil- palīggrupas radītā asimetriskā indukcija ir ievērojama (no tā iegūtā DHK **2** *ee* bija 60%). To, kāpēc substrātā **69b** oksazolidinona 4-benzilfragments neekranē C=C saiti, nekoordinē fenilmagniju bet līdzīgajā struktūrā **43b** dod asimetrisko indukciju, varētu skaidrot ar fenilgredzenā esošā *orto*-aizvietotāja tilpumu. Ļoti iespējams, ka *orto*-BnO-fenilgrupa, salīdzinot ar *orto*-MeO-fenilanalogu, apgrūtinā palīggrupas benzil-fragmenta rotāciju, tādējādi to fiksējot π - π mijiedarbībai izdevīgā stāvoklī.

Savukārt no (*R*)-4-feniloksazolidīn-2-ona veidotā palīggrupa amīdā **70c** efektīvi bloķē C=C saites vienu plakni, tā nodrošinot augstu selektivitāti reakcijā ar fenilmagniju: no **70c** iegūtā (*S*)-DHK **71** *ee* bija 94,8%.

Pēc acilēšanas ar Ac₂O ieguvām nepieciešamo, literatūrā⁴¹ aprakstīto savienojumu **36** ar 63% iznākumu.

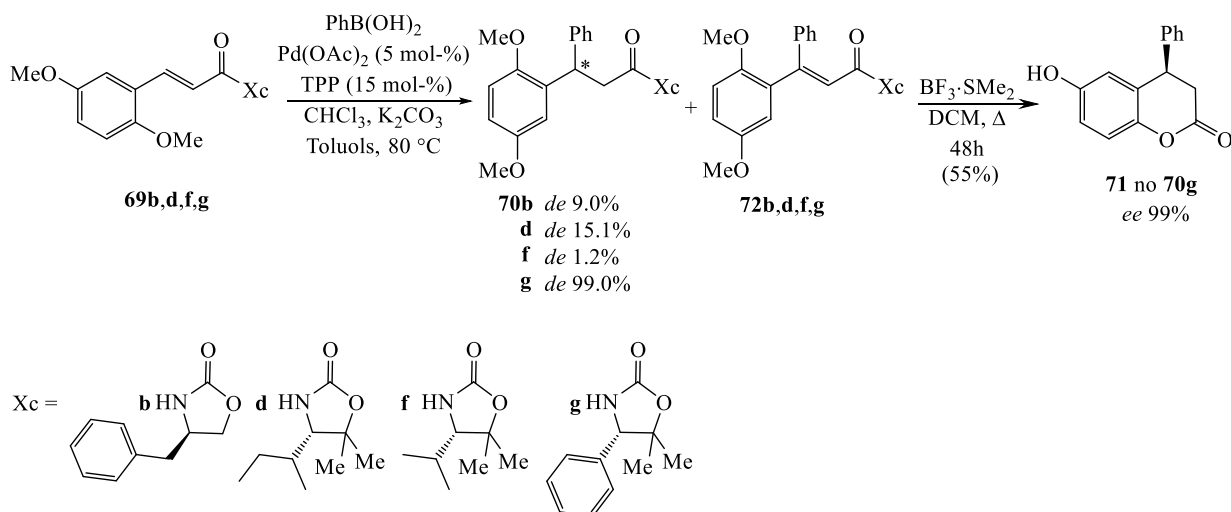
2.2.3. Palādija(II) katalizēta fenilborskābes 1,4-pievienošana 2,5-dimetoksikanēlškābes atvasinājumiem

Kā dihidrokumarīnu sintēzes starpproduktus iegūstot 3,3-diarilpropānskābes, alternatīva magnijorganisko reaģentu izmantošanai var būt arilborskābju konjugētā 1,4-pievienšanās izvēlētajiem kanēlškābju atvasinājumiem. Šo variantu īpaši pievilcīgu padara gan plašais arilborskābju komerciālais piedāvājums, gan to samērā vienkāršā pagatavošana.

Literatūrā aprakstītas daudzas palādija un rodija katalizētas arilborskābju 1,4-pievienšanās reakcijas α,β -nepiesātinātiem karbonilsavienojumiem, sasniedzot augstus pievienšanās produktu iznākumus. Taču šo reakciju izmantošana asimetriskajā sintēzē minēta vien dažos literatūras avotos. Augsta enantioselektivitāte (*ee* 93–99 %) sasniegta reakcijas katalītiskajā variantā, kā ligandus lietojot (*S,S*)-chiraphos^{66,67} vai hirālus 2,5-diarilbiciklo[2.2.1]heptadiēnus.⁶⁸ Tomēr vairākās ļoti līdzīgās reakcijās asimetriskā indukcija bijusi zema.^{69–72}

Pētījuma ietvaros eksperimentāli pārbaudījām četru Evansa palīggrupu saturošu 2,5-dimetoksikanēlamīdu **69b,d,f,g** reakciju ar fenilborskābi Pd(II)/ PPh₃ katalizatora klātbūtnē.

Eksperiments tika plānots, pamatojoties uz T. Yamamoto pētījumiem^{73,74} par dažādu ligandu (dppe, dppp, dppb, dppf, (*R*)-binap, (*S,R*)-bppfa, (*S,S*)-bppm un TPP) ietekmi uz reakcijas produktu iznākumiem un sastāvu. Šajos pētījumos atrasts, ka liela nozīme ir hlороforma klātbūtnei reakcijas vidē, kurš, kā apgalvo autori, aktivē palādija katalizatoru. Atsevišķos gadījumos, pievienojot hlороformu, viņiem izdevies ievērojami pacelt reakcijas iznākumu no 0% pat līdz 82–98%!

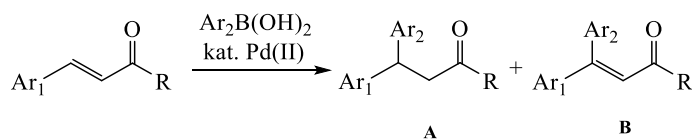


2.31. att. Palādija katalizētas kanēļskābju atvasinājumu **69** reakcijas ar fenilborskābi un diarilpropānskābes atvasinājuma **70g** ciklizācija līdz kumarīnam **71**

Visas reakcijas tika veiktas toluola suspensijā, katalītisku palādija acetāta (5 mol-%) un TPP (15 mol-%) daudzumu klātbūtnē, lietojot četrkārsu fenilborskābes pārākumu un kā piedevas pievienojot K_2CO_3 (1 ekv) un hloroformu (4 ekv) (2.31. att.). Nav skaidrs vai kālija karbonāta kā bāzes lietošana ir pareizākā izvēle, bet tas noteikti ir viens no pārbaudīšanas vērtiem variantiem, kā tas parādīts darbā.⁷⁵

Veicot 2,5-dimetoksikanēļskābes atvasinājuma **69d** arilēšanu, atradām, ka reakcijas gaitu labi var izsekot ar GH/MS palīdzību. Lietojot šo analīzes metodi, tika konstatēts, ka istabas temperatūrā reakcija nenotiek, bet 80°C temperatūrā nepieciešamas 50 stundas, līdz tiek sasniegta pilnīga izejvielas izzušana. Ar GH/MS analīzi vienlīdz labi varēja novērot gan abu diastereomēro diarilpropānamīdu **70d**, gan blakusprodukta – 3,3-diarilpropēnskābes atvasinājuma **72d** rašanos, pie, tam blakusprodukta un 1,4-pievienšanās produktu signālu kopējo jonu strāvu intensitātes bija salīdzināmas.

Literatūrā tikai dažos gadījumos minēts, ka bez 1,4- pievienošanās, kā pamatreakcijas, produkta **A** veidojas arī 3,3-diarilpropēnskābes atvasinājumi **B**, kuru izcelsme meklējama Heka arilēšanas katalītiskajā ciklā (2.32. att.).^{73,75}

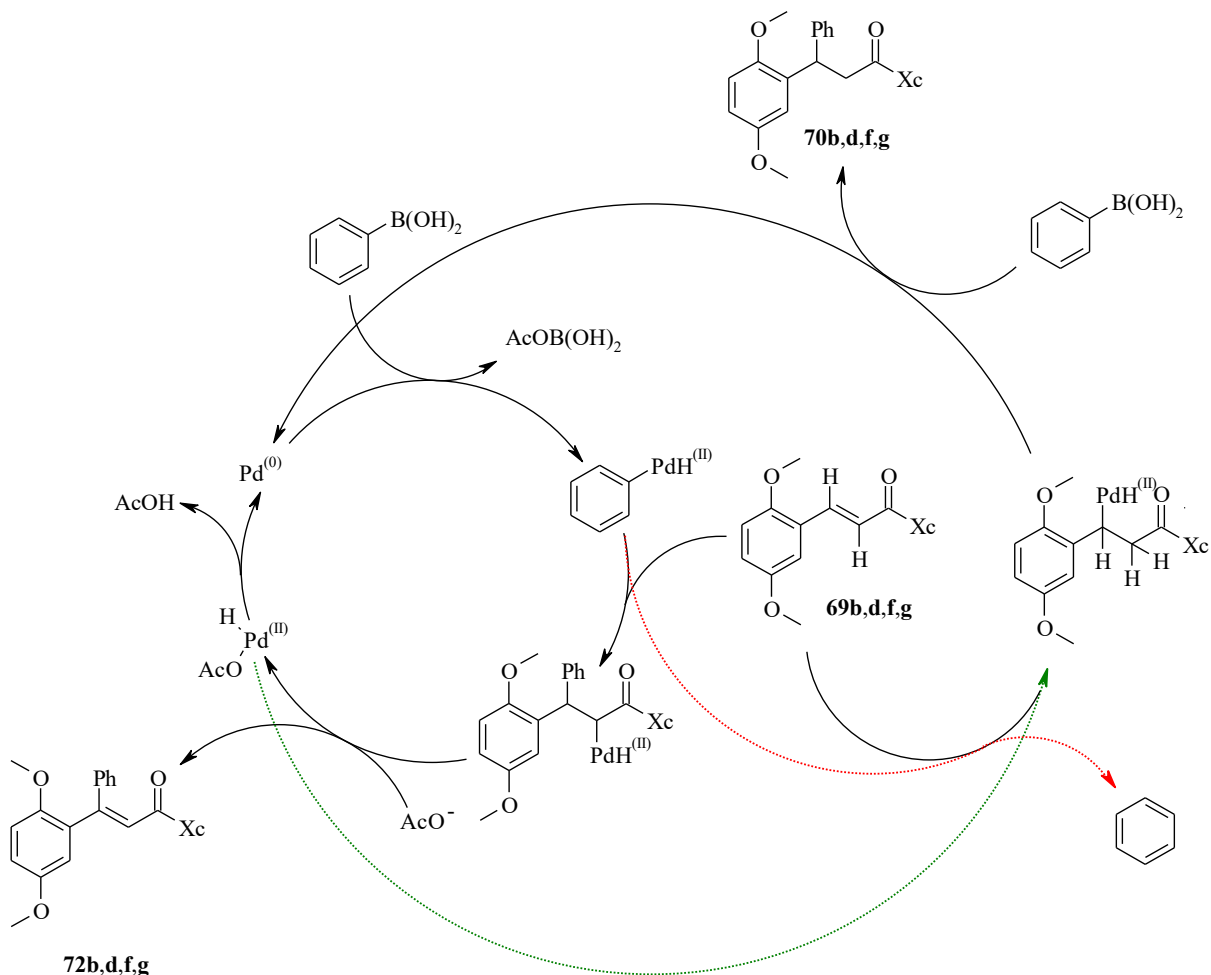


2.32. att. Vispārīga α,β - nepiesātinātu karbonilsavienojumu arilēšanas shēma

Pētījumā⁷⁵ rādīts, ka veicot reakcijas bez bāzes piedevas, produkta B iznākumi svārstās no 5–10% robežās, bet bāzes piedeva var izsaukt šī blakusprodukta iznākuma pieaugumu.

Fenilborskābes konjugētā 1,4-pievienošānās notiek kanēļskābes amīdam **69** pārveidojoties par 3-C-palādo-intermediātu. Paralēli var notikt Heka arilēšana, kas ietver 2-C-palādo-intermediāta rašanos. Domājams, arilēšanas blakusprodukti **72** rodas β -hidrīda eliminēšanas rezultātā.⁷⁶

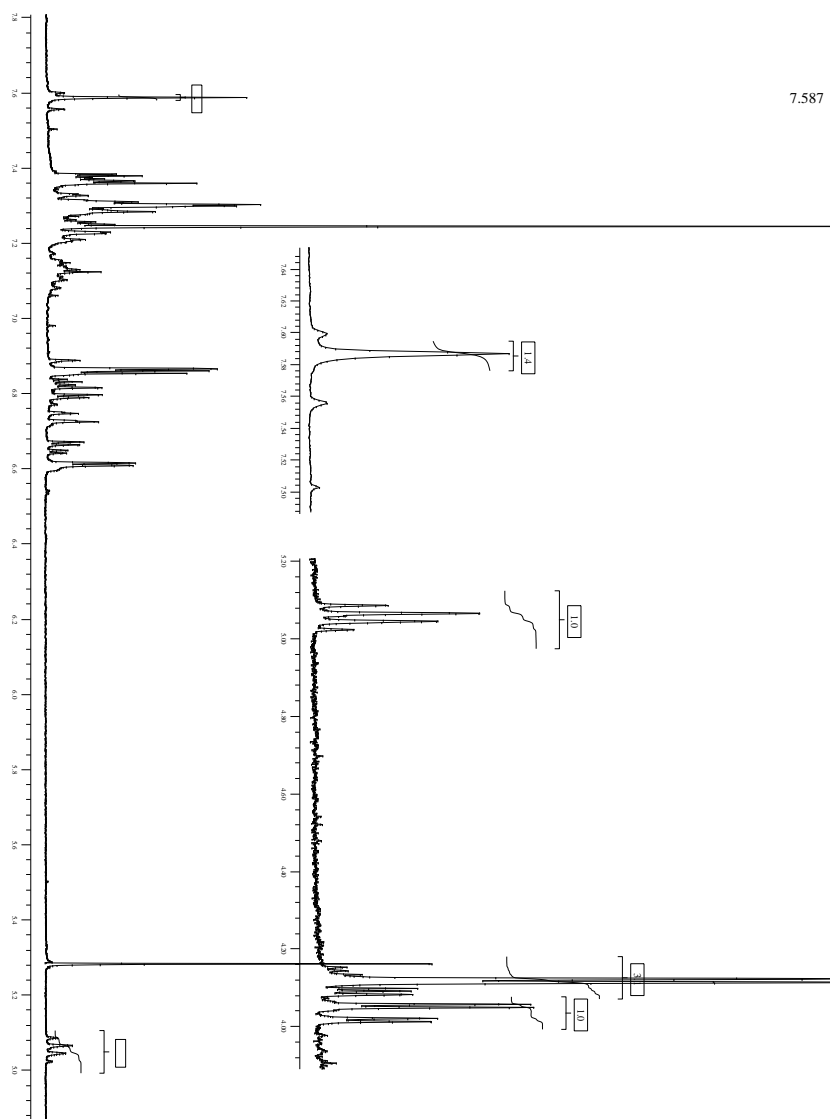
Apvienojot abus palādija katalītiskos ciklus – Mizoroki-Heka arilēšanas⁷⁷ un palādohidrīda reducēšanas,⁷⁸ produktu **70b,d,f,g** un **72b,d,f,g** rašanos varētu izskaidrot ar 2.33. attēlā parādīto shēmu.



2.33. att. Kanēļskābju atvasinājumu **69** arilēšanas mehānisms

Produktu **70** un **72** maisījumus neizdevās sadalīt, izņemot maisījumu **70b/ 72b**, no kura izolējām tīru, bet nesadalītu diastereomēru **70b** maisījumu. Produktu **70** un **72** attiecību

noteicām ar ^1H -KMR palīdzību, bet produkta **70** diastereomēro sastāvu ar AEŠH metodi, lietojot hirālo kolonnu Chiralcel OD-H.



2.34. att. Savienojumu **70d** un **72d** reakcijas maisījuma ^1H -KMR spektrs.

Savienojumu **70** un **72** attiecības noteikšanai salīdzinājām $\text{Ar}_2\text{C}=\text{CH}$ un Ar_2CHCH_2 – protoniem atbilstošo rezonanses signālu integrālās vērtības. ^1H -KMR metodes izmantošana parādīta 2.34. attēlā, analizējot maisījumu **70d**/ **72d** (**72d** $\text{Ar}_2\text{C}=\text{CH}$ – 7,58 m.d., **70d** Ar_2CHCH_2 – 5,06 m.d.).

^1H -KMR analīze parādīja, ka arilējot savienojumus **69b,d,f,g** reakcijas produkti **70/72** iegūti šādās attiecībās: **70b/72b** 1 : <0,1 (de 9,0%), **70d/72d** 1 : 1,4 (de 15,1%), **70f/72f** 1 : 0,7 (de 1,2%), **70g/72g** 1 : <0,1 (de 99,0%).

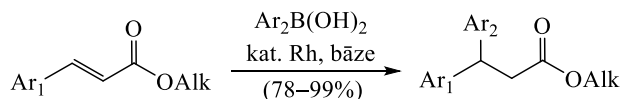
Arilējot dimetoksikanēļskābes amīdus **69b** un **69g**, reakcijas maisījumā blakusprodukti **72b** un **72g** bija <10 mol-% attiecībā pret mērķsavienojumiem **70b** un **70g**; pēdējo izomērais sastāvs atbilda *de* 9,0% **70b** un *de* 99% **70g** gadījumā.

Lai pārbaudītu pēc AEŠH analīzes izdarītos secinājumus par diastereomēru sastāvu, fenilborskābes reakcijā iegūtais diarilpropānamīds **70g** tika pārvērsts jau iepriekš iegūtajā 4-fenil-6-hidroksi-3,4-dihidrokumaīnā **71** (iegūts kanēļskābes **69a** reakcijā ar PhMgBr; 2.29. att.), pēc tam nosakot iegūtā produkta enantiomēru sastāvu. Noteiktais, no **70g** iegūtā DHK **71** enantiomērais sastāvs (*ee* 99%) pilnībā atbilda **70g** *de* un apstiprināja lietotās diastereomēru analīzes metodes pareizību.

Katalītisko sistēmu – Pd(OAc)₂ ar bipiridīnu aprakstītu publikācijā,⁷⁶ izmēģinājām savienojumu **70b,g** sintēzē. Vispirms reakciju ar **69b** veicām analogi ieteiktajai metodikai un pēc diennakts ilgas sildīšanas 40 °C novēru niecīgu pievienošanās produkta rašanos. Savukārt 70 °C tā notiek pilnībā jau pēc 16 stundu ilgas sildīšanas. Pretstatā ar iepriekšminēto katalītisko sistēmu **69b** gadījumā reakcijas maisījums tik tiešam praktiski nesaturēja Heka pievienošanās produktu **72b** un, pēc tā hromatogrāfiskas attīrīšanas, **70b** iznākums sastādīja 58%, savukārt diastereomērais sastāvs mainās tam pieaugot (*de* 36,8%). Substrāts **69g** gan prasīja 3 dienu ilgu reakciju 70 °C un saturēja jau ~10% **72g**. Šāds eliminētā produkta saturs ir visai likumsakarīgs, jo šī paša raksta autori norāda, ka paaugstināta temperatūra veicina β-hidrīda eliminēšanu. Attīrot tehnisko produktu **72g** neizdevās izolēt kā individuālu savienojumu, taču pilnā mērā to atdalījām no pievienošanās produkta **70g**, pēc kā bija iespējams noteikt tā iznākumu (61%) un izšķirt abus diastereomērus (*de* 86,6%).

2.2.4. Rodija(I) katalizēta fenilborskābes 1,4-pievienošana 2,5-dimetoksikanēļskābesatvasinājumiem

Arilborskābju 1,4-pievienošanai kanēļskābju atvasinājumiem izmanto ne vien palādija katalizētās reakcijas, bet arī rodija(I) katalītiskās sistēmas. Literatūrā aprakstītajos piemēros, lietojot Rh(I) katalizatorus, šādi ar teicamiem iznākumiem (78–99%) iegūti 3,3-diarilpropānskābju esteri (2.35.att.).^{79–85}



Ar₁ = Ph, 3,4-Cl, 4-NO₂

Ar₂ = Ph, 4-Me, 3-OMe, 4-OMe

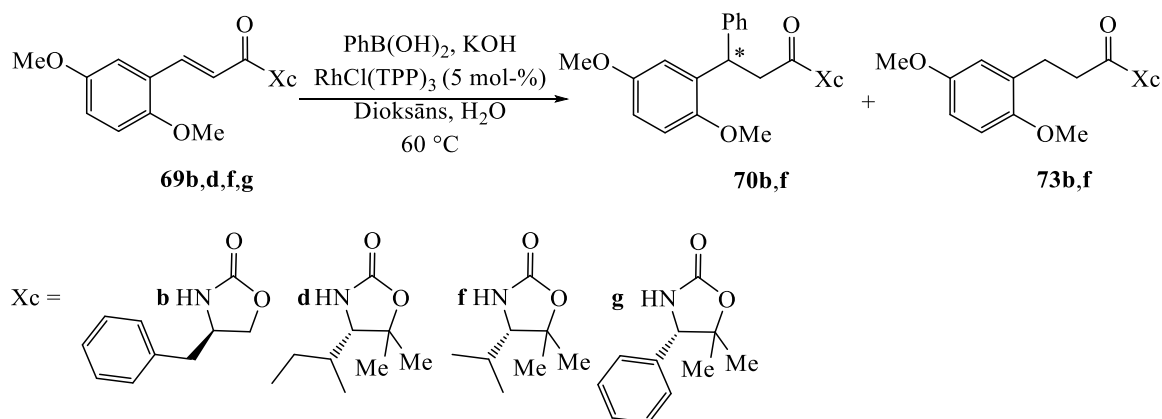
Alk = Me, Et, *treš*-Bu

2.35. att. Vispārīga rodija katalizēta kanēļskābju esteru arilēšanas shēma

Minētie piemēri pieļauj plašas variācijas aizvietotāju elektrondonoro–akceptoru īpašību ziņā gan kanēļskābes aromātiskajā daļā, gan arilborskābes struktūrā. Būtiskā atšķirība ir tā, ka minētajos piemēros reakcijas veiktas ar esteriem, bet mūsu pētījumos lietotie substrāti ir karbamāta atvasinājumi.

Šīs reakcijas tiek veiktas, spirtu (MeOH, EtOH) vai to ūdens maisījumu, etilēnglikola dimetilestera vai 1,4-dioksāna šķīdumos, bāzes (KOH vai TEA) klātbūtnē.

Eksperimentālai pārbaudei izvēlējamies substrātus **69b,d,f,g** un literatūrā⁷⁹ aprakstīto metodiku, kur veiksmīgai arilēšanai izmantots [Rh(nbd)₂]BF₄/(*S,S*)-Chiraphos katalizators. Sekmīgas arilēšanas gadījumā, tiktu iegūti jau zināmie 3,3-diarilsavienojumi **70** (2.36. att.).

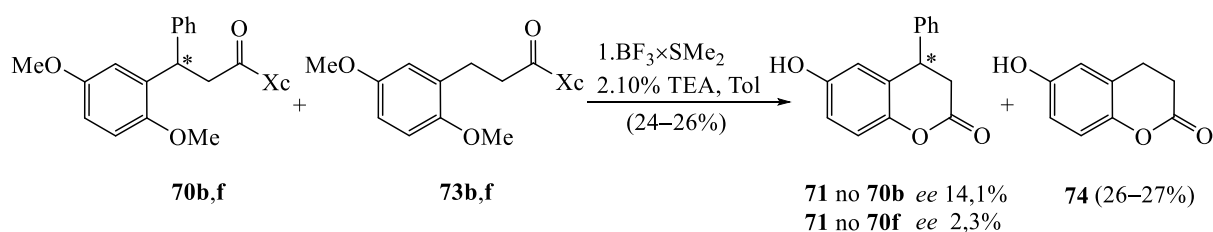


2.36. att. Rodija katalizētas kanēļskābju atvasinājumu **69** reakcijas ar fenilborskābi

Tā kā tieši šāds rodija katalizators nebija pieejams, tad lietojām Rh(I)Cl/ (PPh₃)₃ (5 mol-%).

Vispirms pārbaudījām kanēļskābi **69f**, reakcijas norisi kontrolējot ar ŠH/MS. Reakciju veicot 60 °C ar 10 ekv lielu PhB(OH)₂ pārākumu un 1 ekv KOH dioksānā–ūdens šķīdumā, pēc 2 h novēroja pievienošanās produkta rašanos nelielā daudzumā (~4 A-% attiecībā pret izejvielu). Vēl pēc 17 stundām tā daudzums sasniedza 14 A-%, taču līdzās nepieciešamajam produktam **70f** novēroja izejvielas reducētās formas – 3-(2,5-dimetoksifenil)propānskābes

atvasinājuma **73f** rašanos (21 A-%), kā arī fenilborskābes izžušanu. Pēc fenilborskābes (10 ekv) un rodija katalizatora (3,3 mol-%) papildus daudzumu pievienošanas, nākamo 2 h laikā būtiskas izmaiņas nenovēroja. Reakciju turpinot viršanas temperatūrā, jau pēc 1 stundas būtiski pieauga reducētās formas **73** īpatsvars (65 A-%), pārsniedzot gan izejvielas **69f** (14 A-%), gan pievienošanās produkta **70f** (21%) daudzumus. Vēl pēc 2 h vārīšanas izejviela **69f** praktiski izzuda, reducētās formas **73f** un produkta **70f** attiecībai saglabājoties 3:1 (to vērtējot pēc AEŠH smaiļu laukumiem). Līdzīgs rezultāts bija arī amīda **69b** gadījumā, kur reakcijas gaitā radās produktu **70b** un **73b** maisījums attiecībā 2:1. Būtiski citāda reakcijas norise bija vērojama, kanēļskābju atvasinājumu **69d,g** gadījumā. Tie atbilstošos pievienošanos produktus deva zīmju līmenī, reakcijas maisījumā saglabājot neizmainītas izejvielas pat pēc triju dienu vārīšanas un trīskāršas fenilborskābes un rodija katalizatora pievienošanas reizēm. Ja substrāta **69g** gadījumā kā 3-C-palādo-intermediāta veidošanos traucējošu faktoru varētu iedomāties oksazola fenilgrupas telpiskumu un fiksētu pozīciju pie C=C saites, tad kāpēc nereaģē izejviela **69d** skaidrojums nav rodams.



2.37. att. Reakcijas produktu **70** un **73** maisījuma demetilēšana un tālāka ciklizācija

Lai, hromatogrāfiski attīrot un sadalot, produktu maisījumu, nezaudētu kādu no 3,3-diarilpropānamīda **70** diastereomēriem, nesadalītu produktu **70** un **73** maisījumu demetilējām ar bora trifluorīdu dimetilsulfīda kompleksu, vārot 6 stundas DCM šķīdumā (2.37. att.). Atšķirībā no iepriekš iegūtiem analogiem **70a-c**, vienlaicīgi ar demetilēšanu notiekošā ciklizācija nenoritēja līdz galam un reakcijas maisījums bez kumarīniem **71** un **74** saturēja arī demetilētos valējas virknes savienojumus. Tāpēc reakcijas maisījumu papildus apstrādājām ar 10% TEA toluola šķīdumā, to vārot 18 stundas.

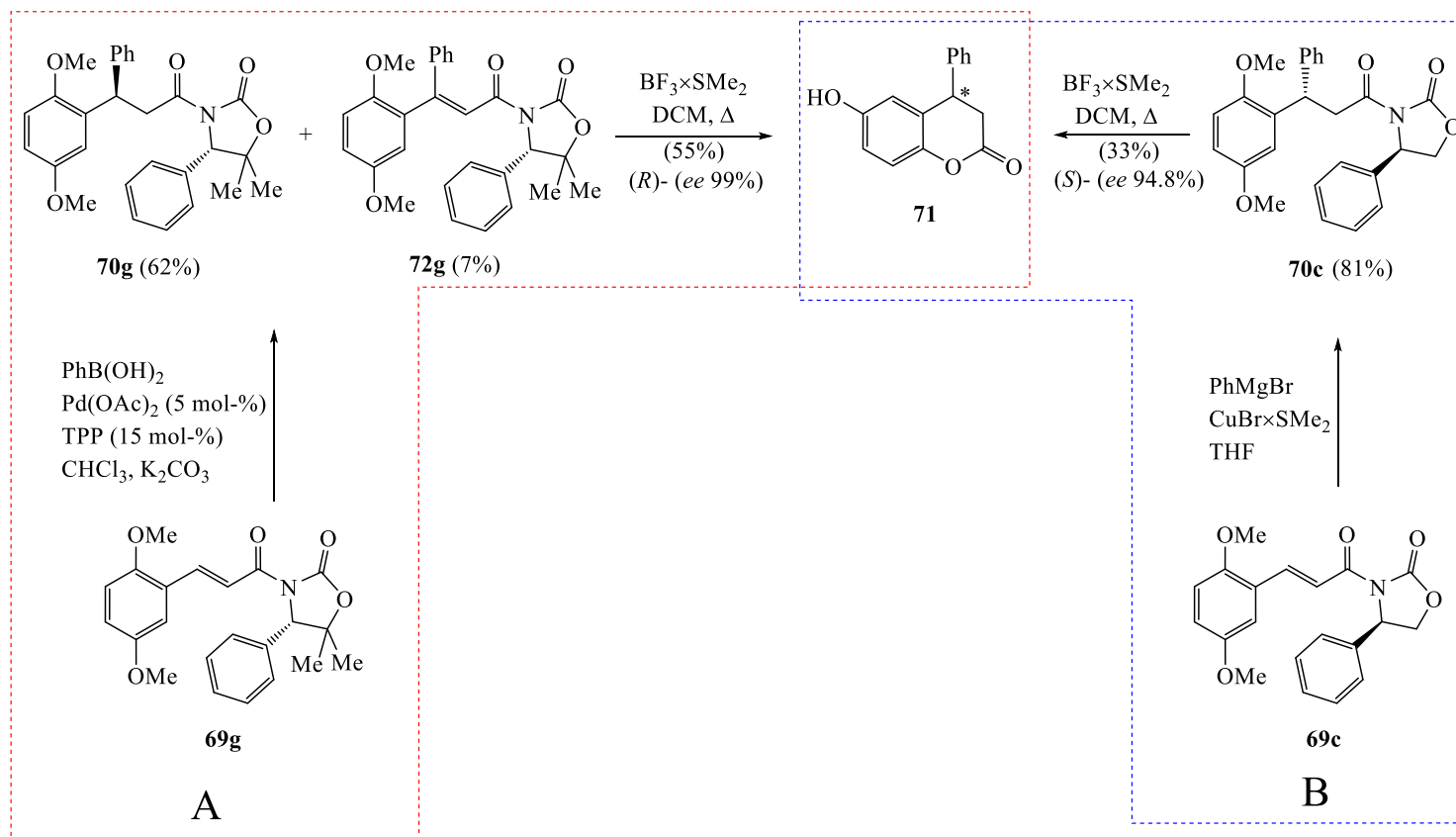
Pēc reakcijas maisījumu apstrādes un to hromatogrāfiskas sadalīšanas, kumarīni **71** un **74** tika izdalīti kā individuālas vielas.

Jāsecina, ka kumarīnu ķīmiskie iznākumi, rēķināti no **69b,f**, ir visai zemi; kumarīns **71** (24–26%) un kumarīns **74** (26–27%). Hirālo palīggrupu **41b** (ee 14,1%) un **41f** (ee 2,3%) asimetriskā indukcija izrādījās vāja.

2.2.5. Kopsavilkums kumarīna 71 sintēzē

Salīdzinot abas sintēzes metodes, t.i., 3-(2,5-dimetoksifenil)propēnskābes atvasinājumu **69a–d,f,g** reakcijas ar fenilborskābi vai fenilmagnija bromīdu, redzams, ka reakcijā **69g** ar fenilborskābi **70g** veidojas ar 62% iznākumu (*de* 99%), taču tā homologa **69c** reakcijā ar fenilmagniju **70c** iznākums sasniedz 81% (*de* 94) (2.38. att.).

Lietotie katalizatori – vara(I) sāļi vai to kompleksi variantā B ir viennozīmīgi lētāki nekā A gadījumā palādijs un Grinjāra reakcija neprasa lietot un piemeklēt ligandus un bāzes, toties reakcija veicama ideāli sausā vidē. Iznākumu ziņā labāk lietot fenilmagniju, jo šajā variantā nerodas citi blakusprodukti un ķīmiskais iznākums arī ir augstāks, lai arī fenilborskābe dod nedaudz augstāku enantiomēro tīrību.



2.38. att. Savstarpējs sintēžu ceļu salīdzinājums DHK **71** sintēzē

Jebkurā gadījumā citu struktūranalogu sintēzē ir vērts pārbaudīt abas metodes, jo piemaisījumu profils un iznākumi ir stipri individuāli atkarīgi no savienojuma, un var tikai aptuveni prognozēt rezultātus.

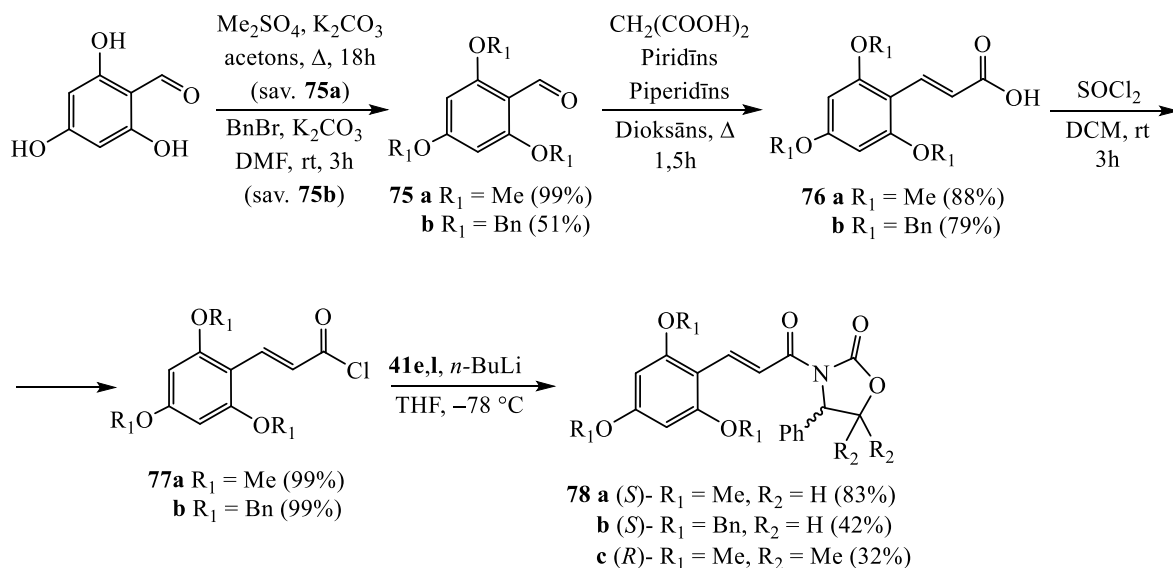
2.3. 5,7-Diacetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksikumarīna **37** sintēze

5,7-Diacetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksikumarīnu **37** tika plānots iegūt līdzīgi kā savienojumu **36**: vispirms, pievienojot fenilmagniju kanēļskābes atvasinājumam **78**, izveidot 3-fenil-3-(2,4,6-trialkiloksifenil)propānskābes derivātu, kuru tālāk iekšmolekulāras ciklizācijas reakcijā pārvērst dihidroksikumarīnā **37**.

Otra pieeja nepieciešamo 3-fenil-3-(2,4,6-trialkiloksifenil)propānamīdu **82** sintēzei varētu būt fenilgredzenā neaizvietotu kanēļskābju atvasinājumu **43** reakcija ar 2,4,6-trialkiloksifenilmagniju vai 2,4,6-trialkiloksifenilborskābi.

2.3.1. 3-(2,4,6-Trialkoksifenil)propānskābju atvasinājumu sintēze

Tribenziloksi- un trimetoksikanēļskābju amīdi **78a,b** tika sintezēti analogi savienojumiem **69** (2.28. att.), kā tas parādīts attēlā 2.39.



2.39. att. Kanēļskābju amīdu **78** sintēze

Tā kā iegūstot DHK **73** bija atrasts efektīvs paņēmieni aril- *O*-aizsarggrupu noņemšanai un kumarīna cikla saslēgšanai, tad vispirms sintezējām tribenziloksiatvasinājumu

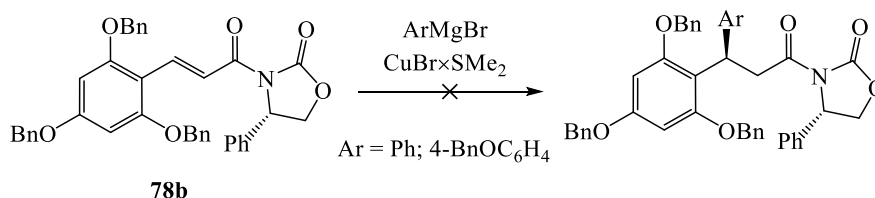
78b. Nepieciešamība iegūt trimetoksiatvasinājumu radās pēc tam, nespējot realizēt fenilmagnija pievienošanu *O*-benzilsavienojumam **78b**.

Vispirms 2,4,6-trihidroksibenzaldehīds tika alkilēts ar dimetilsulfātu (trimetoksiatvasinājumam **75a**) vai ar benzilbromīdu (tribenziloksihomologam **75b**). Tālāk Knēvenāgela kondensāciju veicām analogi kanēļskābei **67**, iegūstot trialkiloksi atvasinājumus **76**. Atbilstošie hlorīdi **77** tika pagatavoti tos, apstrādājot ar tionilhlorīdu līdzīgi kā kanēļskābes hlorīdu **42** iegūšanā. Hlorīda **77** reakciju ar oksazolidinonu **41e,l** anjonu, ģenerētu ar *n*-BuLi, veicām analogi savienojumiem **43**.

Hirālas palīggrupas izveidošanai tika izvēlēts 4-feniloksazolidoni **41e,l**, kuriem, vadoties pēc iepriekš iegūtajiem rezultātiem, vajadzētu nodrošināt visaugstāko stereoselektivitāti.

2.3.2. Vara(I) katalizēta arilmagnija bromīda 1,4-pievienošana 2,4,6-tribenziloksikanēļskābes atvasinājumiem

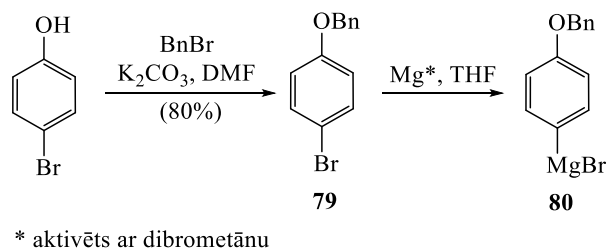
Vispirms fenilmagnija pievienošanas kanēļskābes amīdam **78b** mēģinājām veikt ņemot ekvimolāru fenilmagnija bromīda daudzumu, t.i., rīkojoties pēc savienojuma **70c** iegūšanai lietotās metodikas. Reakcija nenotika ne istabas, ne paaugstinātā temperatūrā; pat pēc 24h vārīšanas PSH uzrādīja tikai neizmainītas izejvielas un bifenila maisījumu (2.40. att.).



2.40. att. Tribenziloksikanēļskābes atvasinājuma **78b** reakcija ar arilmagnija savienojumiem

Tā kā viens no mērķsavienojumiem – 5-hidroksi-4-(4-hidroksifenil)-7-metoksi-3,4-dihidrokumarīns⁴⁰ (struktūra **B** 2.2. att.) varētu tikt iegūts tieši pēc šīs metodes, nolēmām pārbaudīt arī substrāta **78b** reakciju ar 4-benziloksifenilmagniju, jo *para*-stāvoklī esošā elektrondonorā benziloksigrupa padara Griņjāra reaģentu nukleofilāku, kam jāpaaugstina tā reakcijas spēja.

Lai to veiktu, vispirms no 4-bromfenola tika sintezēts 1-benziloksi-4-brombenzols **79**; tā iznākums 80% pēc destilācijas (2.41. att.).

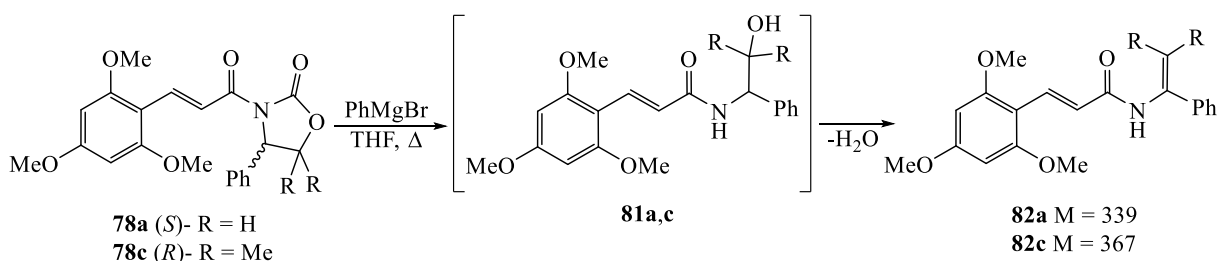


2.41. att. 4-Benziloksifenilmagnija bromīda (**80**) sintēze

No iegūtā arilbromīda **79** tika pagatavots Grinjāra reaģents **80**. Uzreiz pēc pagatavošanas, titrējot ar *sek*-butanolu tika noteikta arilmagnija koncentrācija, un pagatavotais Grinjāra reaģents nekavējoties izmantots reakcijā ar kanēļskābes atvasinājumu **78b**. Pēc 17 stundu ilgas reaģentu mijiedarbības istabas temperatūrā, no reakcijas maisījumu tika atgūti 96% neizmainītas izejvielas. Ne katalizatora maiņa ($[2\text{LiCl} \cdot \text{CuCN}]$), ne arī divkārtš arilmagnija bromīda pārākums rezultātu neizmainīja. Paaugstinātas temperatūras apstākļos reakcija netika veikta, jo, pat veiksmīgas 1,4-pievienšanās gadījumā, visticamāk π – π mijiedarbība starp oksazola fenilgredzenu un C=C saiti būtu izjaukta, un stereoselektivitāte būtu zema, kas mūsu gadījumā vairs nav pieņemami.

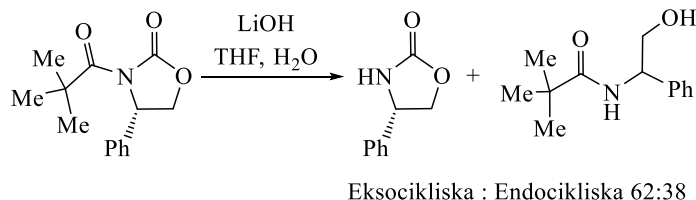
Domājams, ka, gan fenil-, gan 4-benziloksifenilmagnija bromīds ar 3-(2,4,6-tribenziloksifenil)propēnskābi **78b** nereaģē stērisku traucējumu dēļ. Atšķirībā no iepriekš lietotajiem savienojumiem **53**, kuru reakcijās ar fenilmagnija bromīdu iznākums sastādīja vien 29–51% (2.16. att.), šajā substrātā jau ir divi lieli *orto*- aizvietotāji. Tāpēc mēģinājām lietoto benziloksiaizsarggrupu aizstāt ar telpiski mazāko metoksigrupu.

Vispirms fenilmagnija bromīdu 1,4-pievienšanās reakciju pārbaudījām apstākļos, kurus lietojām savienojuma **70c** iegūšanai. Taču, kā rādīja PSH analīze, reakcija nebija notikusi pat pēc 40 stundu ilgas maisīšanas istabas temperatūrā. Savukārt reakcijas maisījuma vārīšana noveda pie pilnīgas izejvielas izzušanas, tikai diemžēl ne 1,4-pievienšanās rezultātā (2.42. att.).



2.42. att. Kanēļskābju atvasinājumu **78a,c** reakcijas fenilmagniju

Izdalīt un pilnībā pierādīt radušos produkta struktūru neizdevās, taču, spriežot pēc GH/MS analīzēm, fenilmagnijs uzslēdz oksazolidinona ciklu veidojot savienojumu **81**. Savukārt gāzu hromatogrāfā termiskās iedarbības rezultātā varētu notikt ūdens izšķelšana. Endocikliska oksazolidinona uzslēgšana, kurā veidojas *N*-(β-hidroksialkil)amīdi, literatūrā⁴⁴ ir zināma (2.43. att.).



2.43. att. Oksazolidinona cikla uzslēgšanas iespēja

Lai arī literatūras variantā kā nukleofīls darbojas hidroksīda anjons, tas tomēr zināmā mērā ilustrē šādu iespējamību pie citiem nukleofīliem.

Līdzīga situācija bija novērojama lietojot savienojumu **78c**, kurš saturēja (*R*)-4-fenil-5,5-dimetiloksazolidinona **41e** fragmentu (2.42. att.). Abas metil- grupas nepasargāja oksazolidinona ciklu, un tas tika uzslēgts līdz, domājams, savienojumam **81c**. Arī šajā gadījumā vienīgais struktūras apstiprinājums ir GH/MS.

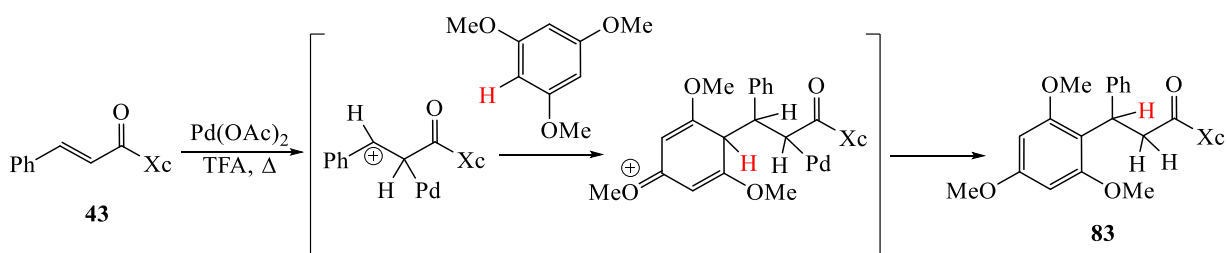
2.3.3. Palādija katalizēta kanēļskābju atvasinājumu **43d,e** hidroarilēšana ar 1,3,5-trimetoksibenzolu

Tā kā 2,4,6-trimetoksikanēļskābes atvasinājumu **78** arilēšana, izmantojot fenilmagniju (2.42. att.), nesekmējās, domājams, divu *orto*-metoksiaizvietotāju dēļ, un telpiski mazākas, pret metālorganiskajiem reaģentiem stabilas *O*-aizsarggrupas nav, tad nepieciešamos 3,3-diarilpropānskābes atvasinājumus **83** mēģinājām iegūt, arilējot kanēļamīdus **43d,e** ar trimetoksibenzolu palādija katalizatora klātbūtnē.

Šāda tipa hidroarilēšanas reakcijas ir zināmas, taču reti pielietotas α,β-nepiesātinātu karbonskābju atvasinājumiem.

Kanēļskābju esteru arilēšana ar alkoksigrupas saturošiem benzoliem (1,4-dimetoksi-, 1,3,5-trimetoksibenzols, 5-metilbenzo[*d*][1,3]dioksols) bijusi sekmīga (3,3-diarilpropānesteru iznākumi 65–83%) tikai klātesot izteikti donoram aizvietotājam (4-metoksi- grupa) kanēļskābesfenilgredzenā.⁸⁶ Līdzīgas arilēšanas reakcijas ar 4-metil- vai 4-nitrokanēļskābes esteriem nenotiek.

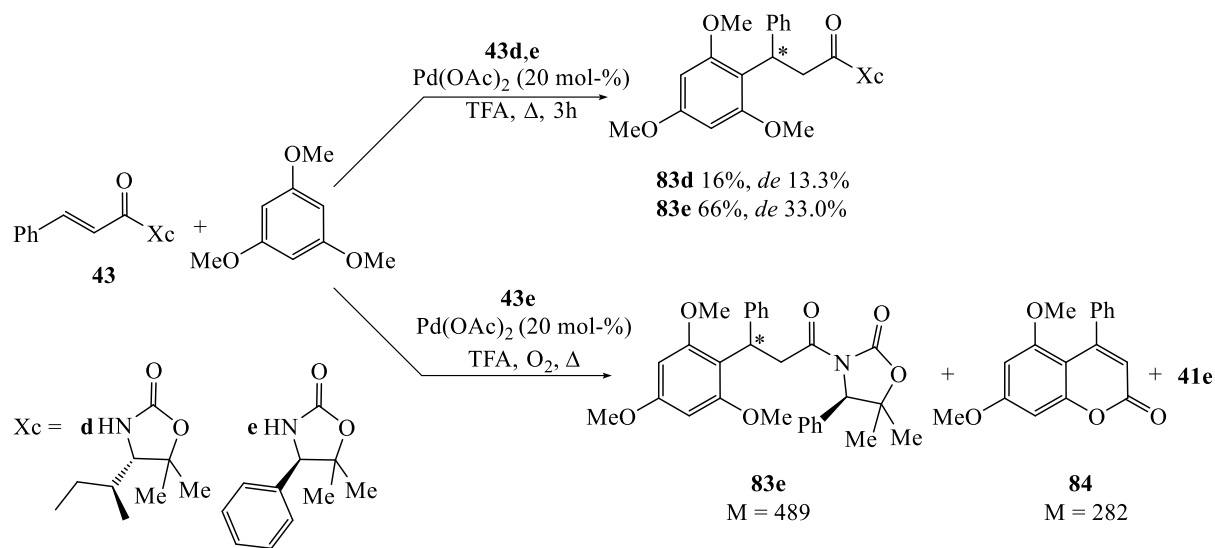
Minēto 4-metoksikanēliskābes estera arilēšanu veic TFA/DCM (1:3) šķīdumā istabas temperatūrā $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kā katalizatora (1 mol-%) klātbūtnē. Nozīmīga ir arī spēcīgu donoru klātbūtne arēnā: metoksigrupas nesaturošu benzolu, piemēram, pentametilbenzola gadījumā reakcija nenotiek. Summējot novērojumus par aizvietotāju ietekmi, autori situāciju skaidro ar starpprodukta–rezonanses stabilizēta karbkatjona veidošanos, maksimālo pozitīvā lādiņa kompensāciju sasniedzot *para*-metoksigrupu gadījumā. Skaidrojot reakcijas norisi, autori dod shēmu, kas ietver karbkatjona rašanos un hinoidstruktūras izveidošanos, trimetoksibenzolam pievienojoties karbēnija jonam (2.44.att.). Turpat norādīts, ka skābekļa vai cita oksidētāja klātbūtne reakcijā ir nepieļaujama, tādējādi rodas oksidatīvās arilēšanas produkti (2.46. att.).



2.44. att. Hidroarilēšanas reakcijas karbkatjonais mehānisms

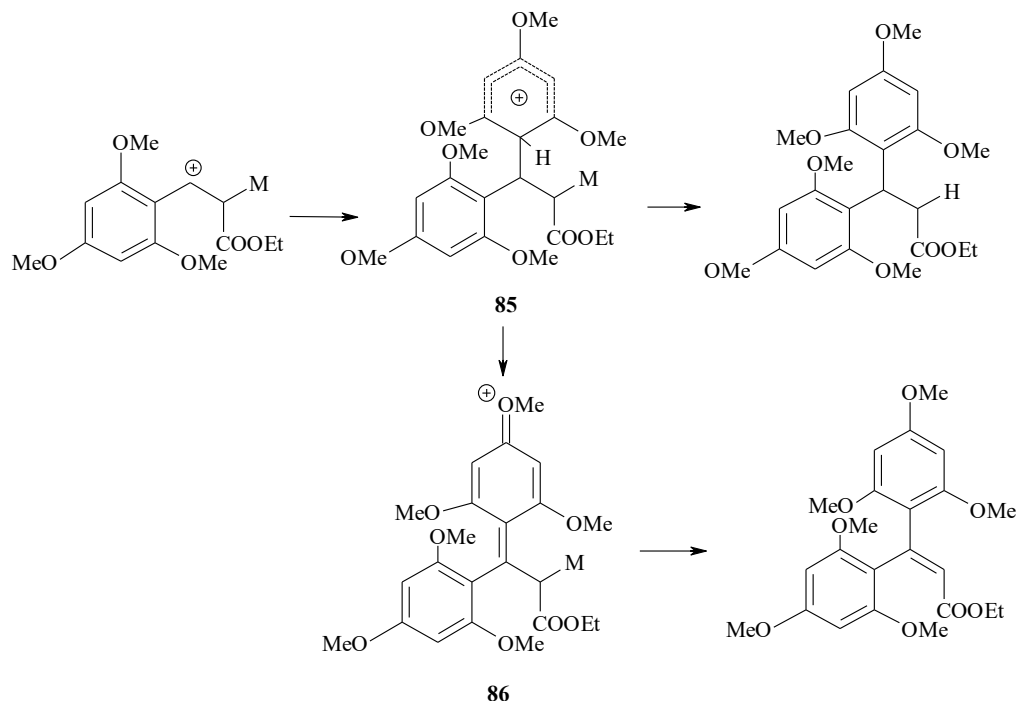
Oksazolidinilpalīggrupas saturošu kanēliskābes atvasinājumu arilēšanas iespējas ar trimetoksibenzolu pārbaudījām, izmantojot savienojumus **43d,e** (2.45. att.).

Mēģinot realizēt kanēlamīda **43e** arilēšanu TFA/DCM vidē $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ klātbūtnē, konstatējām, ka istabas temperatūrā reakcija nenotiek: pēc 24 stundu ilgas maisīšanas tika atgūtas sākotnējās izejvielas. Turpretī reakcijas maisījuma viršanas temperatūrā izmaiņas bija novērojamas īsā laikā; kontrolējot reakcijas gaitu ar GH/MS palīdzību, analīze jau pēc 40 minūtēm uzrādīja ne vien izejvielas, bet arī jauna savienojuma rašanos, kura molekulārais jons atbilda savienojumam **83e** ($M = 489$). Jaunajam savienojumam atbilstošās hromatogrāfiskās smailes laukums divkārtējās 3h laikā. Taču pēc izejvielas pilnīgas izzušanas reakcijas maisījumā konstatējām ne vien 3,3-diarilpropānamīdu **83**, bet arī hromenonu **84** un oksazolidinonu **41e**.



2.45. att. Kanēļskābju atvasinājumu **43** arilēšana

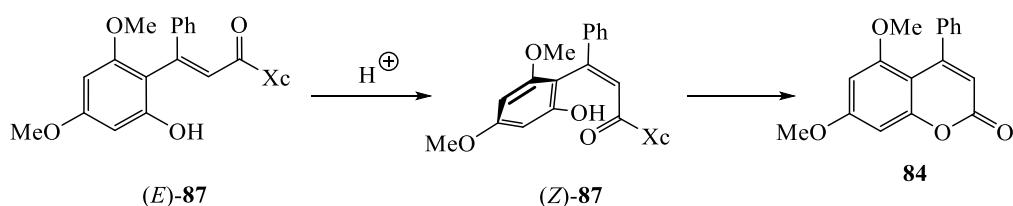
Analizējot autoru⁸⁶ doto arilēšanas karbkatjona shēmu, ticamāka šķiet hinoidālās struktūras **86** pārveidošanās par 3,3-diarilakrilskābes, nevis 3,3-diarilpropānskābes esteriem (2.46. att.). Diarilpropānskābes atvasinājuma prekursors varētu būt primārais, σ -kompleksa tipa pievienošanās produkts **85**, notiekot *ipso*-protona 1,3-migrācijai, kurai orbitālās simetrijas prasību dēļ jānotiek divās stadijās.



2.46. att. Metoksigrupu saturošu arēnu pievienošanās mehānisms metoksigrupu saturošiem kanēļskābju esteriem caur karbkatjonu veidošanos

Oksidatīvās arilēšanas cēlonis varētu būt eksperimenta gaitā nepietiekami nodrošināta inertā atmosfēra un skābekļa iekļūšana reakcijas vidē. Lai pārbaudītu šo hipotēzi, šī pati reakcija tika veikta gaisa klātbūtnē. Pēc 48 stundu ilgas vārīšanas reakcijas maisījumu veidoja hromenons **84**, oksazolidinons **41e**, kā arī pārākumā ņemtais 1,3,5-trimetoksibenzols; 3,3-diarilpropānamīda **83e** reakcijas maisījumā nebija.

Uzlabojot, eksperimenta izpildījumu un pilnībā, izslēdzot skābekļa piekļuvi (Šlenka tehnika), izdevās izvairīties no oksidatīvās arilēšanas produktu veidošanās un iegūt 3,3-diarilpropānamīdus **83**. Šo piesātinātās ķēdes produktu ciklizācija par dihidrokumarīniem **37** arilēšanas reakcijas apstākļos nenotiek.



2.47. att. Hromenona **84** veidošanās iespējas

Savukārt, lai realizētos iekšmolekulārā ciklizācija un veidotos hromēna **84** struktūra, nepieciešams, priekšnoteikums ir oksidatīvajā arilēšanā izveidotā propēnamīda **87** *Z*-konfigurācija (2.47. att.). Taču saskaņā ar zināmo oksidatīvās arilēšanas mehānismu,⁸⁶ reakcijā būtu jārodas *E*-konfigurācijas propēnamīdam **87**, kurš ciklizēties nevar.

Šī pretruna zūd, ja pieņem, ka reakcijas apstākļos trifluoretiķskābes ietekmē (apgriezeniska protona pievienošanās dubultsaietei) notiek C=C saites *E/Z* izomerizācija.

Varētu tomēr arī pieņemt, ka rotācija ap C–C saiti oksidatīvās arilēšanas cikla beigu stadijā dod iespēju veidoties abu konfigurāciju propēnamīdiem. Taču *ortho*-metoksiaizvietotāju dēļ termodinamiski vismaz nedaudz izdevīgāka būtu dubultsaites *E*-konfigurācija. Tas nozīmē, ka reakcijas maisījumam noteikti vajadzētu saturēt arī ciklizēties nespējīgo produktu (*E*)-**87**, ko eksperimentā nenovēro. Tas liecina par labu pieņēmumu par C=C saites izomerizāciju.

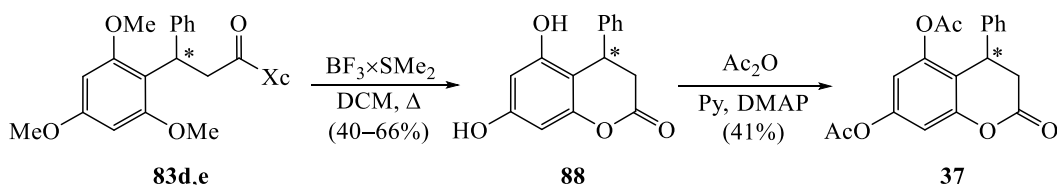
Nosakot iegūto produktu **83** diastereomēro sastāvu (**83e** gadījumā ar ¹H-KMR, bet **83d** ar AEŠH palīdzību) konstatējām, ka palīggrupu asimetriskā indukcija ir visai vāja (**83d** *de* 13%; **83e** *de* 33%). Ja vadoties pēc iepriekšējās pieredzes, 4-(*sek*-butil)oksazolidinilgrupas gadījumā (savienojums **43d**), tas bija sagaidāms, tad sasniegtā zemā *de* vērtība, indukcijai izmantojot 4-fenil-oksazolidinilgrupu (izejviela kanēļamīds **43e**), bija negaidīta.

Kā iepriekš, bija parādīts, augsto, 4-feniloksazolidinilgrupasradīto stereoselektivitāti nodrošina palīggrupas sastāvā esošais fenilaizvietotājs. Skaidrojums reakcijas **43e**→**83e** zemajai diastereoselektivitātei varētu būt šīs π - π saistības vājināšanās augstākas reakcijas temperatūras dēļ vai tās izzušana TFA ietekmē, protonējoties dubultsaitei.

2.3.4. 3-Fenil-3-(2,4,6-trimetoksifenil)propānskābju amīdu ciklizācija un 5,7-dihidroksikumarīna acilēšana

Iegūtie 3-fenil-3-(2,4,6-trimetoksifenil)propānskābju amīdi **83** tika pārvērsti 5,7-dihidroksi-4-fenildihidroksikumarīnā **88**, šim nolūkam amīdus **83** apstrādājot ar bora tribromīda dimetilsulfīda kompleksu DCM šķīdumā, viršanas temperatūrā. Šajos apstākļos notiek gan metoksigrupu demetilēšana, gan dihidroksikumarīna cikla saslēgšanās (2.48. att.).

Acilējot 5,7-dihidroksidihidroksikumarīnu **88** ar Ac_2O piridīna šķīdumā DMAP klātbūtnē, tika pagatavots tā 5,7-diacetoksiatvasinājums **37**.

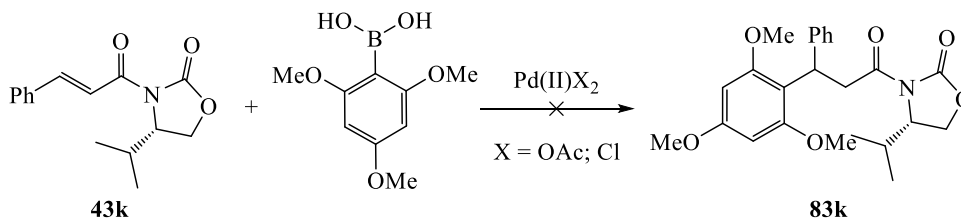


2.48. att. Diarilpropānamīdu demetilēšana/ciklizācija un tā tālāka acilēšana

Jāatzīmē, ka dihidroksikumarīns **88** izceļas ar izteiktu nestabilitāti gaisa skābekļa klātbūtnē un, gan reakcijas gaitā, gan arī produkta attīrīšanas procesā (kolonas hromatogrāfija), tas ātri paliek melns. Zemie iznākumi skaidrojami ne tikai ar minēto nestabilitāti, bet arī ar reakcijās liktajiem, zemajiem vielu daudzumiem.

2.3.5. Palādijs katalizētas 2,4,6-trimetoksifenilborskābes reakcijas ar kanēlskābes atvasinājumu **43k**

Vēl viens variants 3-fenil-3-(2,4,6-trimetoksifenil)propānskābes atvasinājumu **83** sintēzei varētu būt trimetosifenilborskābes pievienošanas kanēlskābes amīdiem, piemēram, kanēlskābes **43k**, palādijs(II) katalizētā reakcijā (2.49. att.).

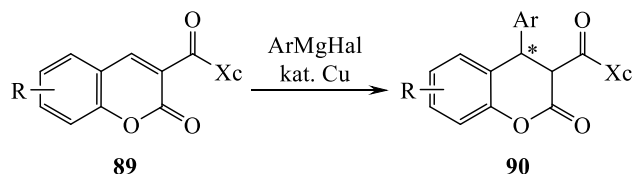


2.49. att. Kanēļskābju atvasinājumu arilēšanas mēģinājumi

Pārbaudot šo iespēju praksē, reakciju veicām tādos pašos apstākļos, kādi šai sintēzei tika lietoti līdzīgas struktūras savienojuma **70g** iegūšanai (2.31. att.). Reakciju veicām toluolā, kā katalizatoru izmantojot Pd(OAc)_2 un $\text{PdCl}_2 \cdot 2\text{MeCN}$, un reakcijas gaitu kontroli nodrošinājām ar PSH palīdzību. Pat pēc 20 stundu ilgas sildīšanas $80\text{ }^\circ\text{C}$ temperatūrā, jaunu savienojumu rašanās netika konstatēta. Pēc reakcijas maisījuma apstrādes kvantitatīvi tika atgūta izejviela **43k**. Visticamāk, reakcija nenotiek stērisku traucējumu dēļ. Šo secinājumu apstiprina no reakcijas maisījuma izdalītais 1,3,5-trimetoksibenzols, kura rašanās norāda uz sekmīgu arilborskābes palādēšanu reakcijas apstākļos.

2.4. 4-Aril-3,4-dihidrokumarīnu sintēzes iespējas no 2H-hromen-2-oniem

Pēc visai neveiksmīgajiem mēģinājumiem pievienot trimetoksifenilgrupu kanēļskābes derivātiem, tika meklētas alternatīvas 4-aryl-5,7-dihidroksi-DHK sintēzei izmantojamo starpproduktu iegūšanai. Viens no iespējamiem risinājumiem ir 4-aryl-DHK iegūšana no 4-neaizvietotiem 2-okso-2H-hromen-3-karbonskābju atvasinājumiem izmantojot Maikla 1,4-pievienošanās reakcijas (2.50. att.). Piemēram, hromēn-3-karbonskābju atvasinājumu **89** mijiedarbību ar arilmagnija vai arilvara reaģentiem.



2.50. att. 3-Aizvietotu hromēnu arilēšanas shēma

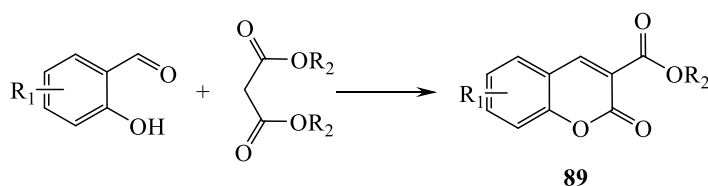
Pievienošanas reakcijas šādiem 3-aizvietotiem hromēniem literatūrā ir maz pētītas. Viens no pirmajiem zināmajiem literatūras avotiem³⁶ informē par iespēju lietot 6-brom- vai neaizvietotu *N*-fenil-2-okso-2H-hromēn-3-karbonskābīdu reakcijā ar fenil- un 4-metilfenilmagnija bromīdu tos vārot ētera šķīdumā. Diemžēl iznākumi nav doti. Otrā

variantā 4-aryl-3,4-dihidroksumarīns veidojas Luisa skābju katalizētās hidroarilēšanas reakcijās. Maisot 3-karbmekoksi-6-nitro-2-okso-2*H*-hromēnu ar 3,5-dimetoksifenolu 2 dienas istabas temperatūrā TiCl₄ (10mol-%) klātbūtnē atbilstošais pievienošanās produkts izdalīts ar 87% iznākumu.⁹ Kā katalizators sekmīgi tiek lietots arī skandija triflāts.⁸⁷ Tur sildot 24 stundas 3-karbmekoksi-2-okso-2*H*-hromēnu ar 3-mekoksi-*N,N*-dimetilaniilīnu 50 °C toluola šķīdumā pievienošanās produkts veidojas ar 77% iznākumu.

2.4.1. Hirālas palīggrupas saturošu 2-okso-2*H*-hromen-3-karbonskābju sintēze

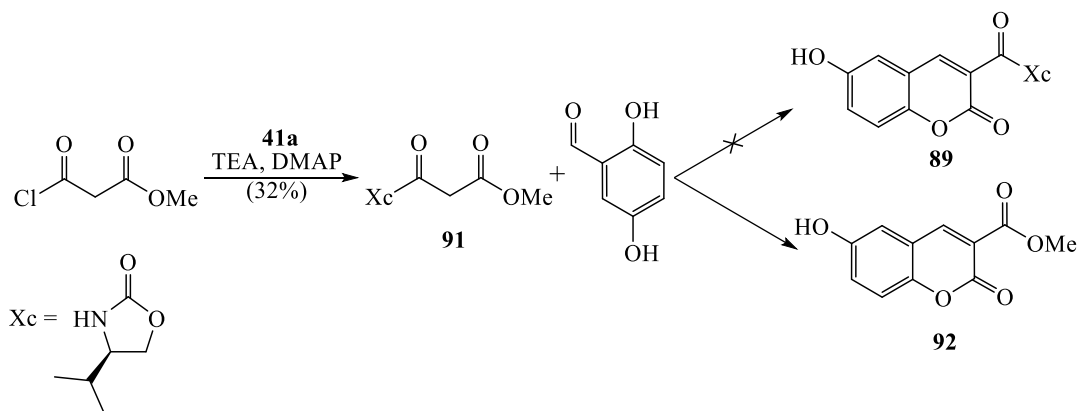
Lai pārbaudītu augšminēto hromenonu arilēšanas iespējas, vispirms bija jāizveido metode hirālas palīggrupas saturošu 2-okso-2*H*-hromen-3-karbonskābes atvasinājumu iegūšanai.

Apskatot literatūrā pieejamo informāciju par hromenonu **89** iegūšanas iespējām, redzams, ka tās balstās uz *orto*-hidroksiarilaldehīdu kondensāciju ar melndrumskābi^{88–90} vai malonskābju atvasinājumiem,^{91–93} kas noslēdzas ar iekšmolekulāru ciklizāciju (2.51. att.).



2.51. att. Vispārīga hromēnu sintēzes shēma

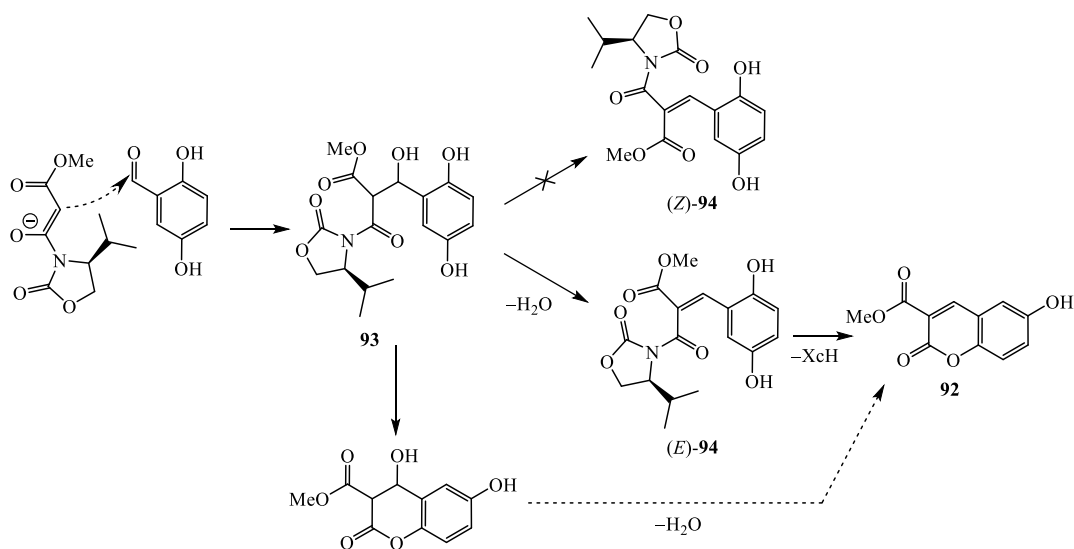
Oksazolidinona grupas saturoši 2-oksohromen-3-karbonskābes atvasinājumi nav zināmi. To sintēzei izvēlējamies divus variantus: nepieciešamo palīggrupu ievest hromenona izejvielas, t.i., malonskābes struktūrā (2.52. att.) vai modificēt jau gatava hromenona 3-karbonsilgrupu.



2.52. att. Hromēnu **89** sintēze

Pirmais variants tika sākts no komerciāli pieejamā malonskābes monometilestera hloranhidrīda un (*R*)-4-*izo*-propiloksazolidinona **41a**. Literatūrā⁹⁴ ir aprakstīta tieša metode savienojumu **91** iegūšanai malonskābes monohlorīda reakcijā ar oksazolidinoniem, reakciju veicot istabas temperatūrā DCM šķīdumā TEA un DMAP klātbūtnē. Lietojot neaizvietotu oksazolidinonu, atbilstošais karbamāts iegūts ar 90% iznākumu, bet 4-*izo*-propil-, 4-benzil- un 4-*terc*-butil- analogi ar 60–64% iznākumu. Atkārtot šo sintēzi neizdevās, jo dotajos apstākļos acilhlorīda reakcija ar (*R*)-4-izopropiloksazolidinonu **41a** nenotika, un no reakcijas maisījuma atguvām 82% izejvielas. Modificējot, reakcijas apstākļus un reakciju veicot augstākā temperatūrā un TEA lietojot kā šķīdinātāju, izdevās panākt, praktiski pilnīgu, izejvielas–oksazolidinona izzušanu. Pēc reakcijas gaitā radušos vairāku produktu maisījuma hromatogrāfiskas sadalīšanas izdevās iegūt malonātu **91** ar 32% iznākumu.

Kondensējot iegūto malonātu **91** ar 2,4-dihidroksibenzaldehīdu, no reakcijas maisījuma izdalījām hromēnu **92** ar 79% iznākumu, bet mums nepieciešamā, hirālās palīggrupas saturošā hromēna **89** rašanās, reakcijas gaitu kontrolējot ar GH/MS, netika konstatēta.



2.53. att. Hromēna iespējamais veidošanās mehānisms

Izvēloties šo sintēzes shēmu, tika pieņemts, ka malonāta anjonam pievienojoties benzaldehīdam, izveidosies krotonās kondensācijas produkts **94** (2.53. att.). Tāpat tika pieņemts, ka no diviem iespējamiem krotonās kondensācijas produktiem mazorais būs, 3-(oksazolidinil)-karbamoilhromenona iegūšanai nepieciešamais, *Z*-konfigurācijas 3-arilakrilskābes esteris (*Z*)-**94**. Pēdējā pieņēmuma pamatā ir malonskābes atvasinājuma aizvietotāju salīdzinājums: metoksikarbonilgrupa ir telpiski mazāka nekā

oksazolidinilkarbamoilgrupa, tāpēc esterfunkcijas un arilgrupas *cis*-novietojums ir termodinamiski izdevīgāks.

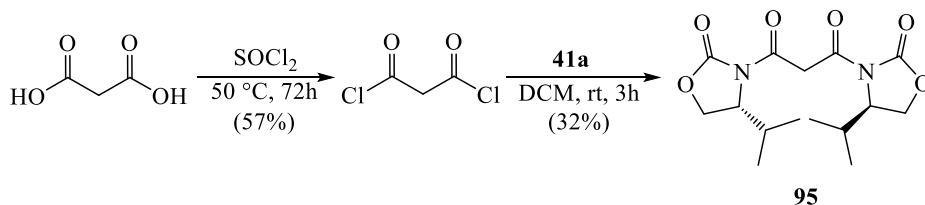
Eksperiments šos pieņēmumus neapstiprināja.

Situācijā, kur 3-karbamoilhromenona veidošanās vispār netiek konstatēta, ticamākais skaidrojums ir, ka hromenona cikla saslēgšanās notiek pirms krotonās kondensācijas produkta izveidošanās.

Aldolās kondensācijas produktā iespējama rotācija ap C–C saiti un ciklizācijas virzienu nosaka aizejošā grupa. Metoksi- un oksazolidinilgrupu salīdzinājums pēc to konjugēto skābju pK_a vērtībām rāda, ka efektīvāka aizejošā grupa ir oksazolidinilfragments: MeOH pK_a ūdenī 15,5, DMSO 27,9; oksazolidinons pK_a DMSO 20,8, 4-benziloksazolidinons pK_a ūdenī 12, DMSO 20,5.⁹⁵

Pēc šīs neveiksmes, pētījumiem svarīgo izejvielu **89** mēģinājumā iegūt no divas identiskas palīggrupas saturošā 1,3-bis((*R*)-4-izopropil-2-oksooksazolidin-3-il)propān-1,3-diona **95**.

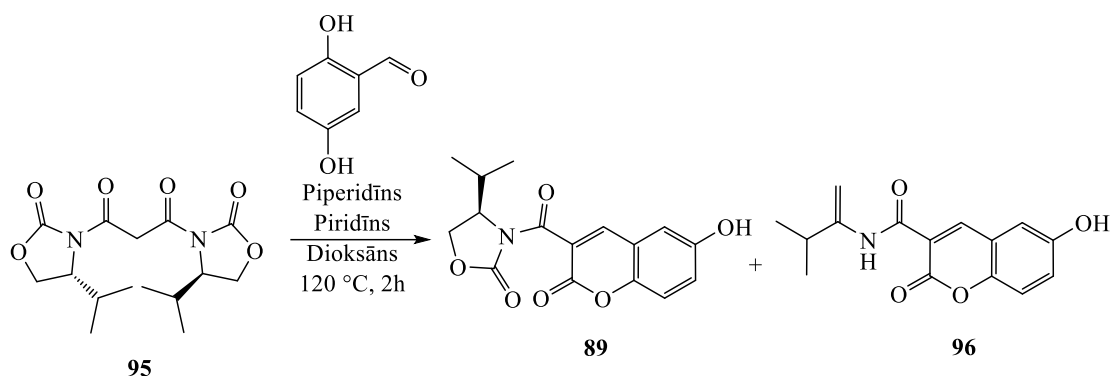
Šī pieeja gan ir neizdevīga no hirālās palīggrupas ekonomijas viedokļa, jo iegūstot, savienojumu **95**, oksazolidinons jālieto pārākumā, un iegūstot, hromenonu ciklizācijas reakcijā tiek zaudēta puse no palīggrupas daudzuma.



2.54. att. Propāndiona **95** sintēze

Vispirms no malonskābes un tionilhlorīda tika iegūts malonskābes dihlorīds (iznākums pēc destilācijas 57%), kuram reaģējot ar oksazolidinonu **41a** DCM šķīdumā istabas temperatūrā, veidojās savienojums **95**, kurš tika izdalīts ar 32% iznākumu pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas (2.54. att.).

1,3-bis-(Oksazolidinil)propān-1,3-diona **95** un 2,5-dihidroksibenzaldehīda kondensāciju veicām noslēgtā reaktorā 120 °C temperatūrā, dioksāna šķīdumā, bāzes – piperidīna un piridīna klātbūtnē (2.55. att.). Reakcijas gaitu kontrolē ar GH/MS palīdzību. Vispirms tika novērota kumarīna **89** rašanās, taču tālākajā reakcijas gaitā veidojās blakusprodukts, kura molekulārais jons atbilst savienojumam **96**.

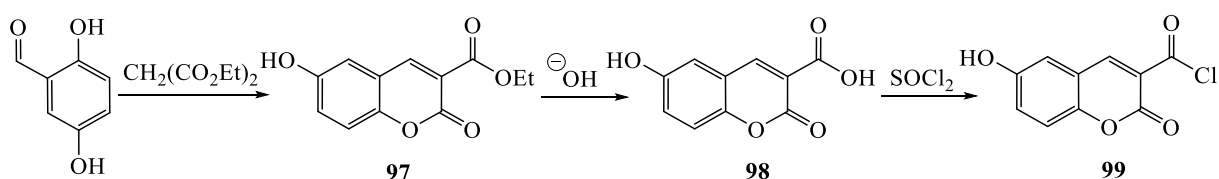


2.55. att. Propāndiona **95** kondensācija ar 2,5-dihidroksibenzaldehīdu

Pēc divarpus stundu ilgas vārīšanas dioksāna šķīdumā, reakcijas maisījumā bez abām izejvielām bija novērojams tikai kumarīns **89**. Vēl pēc tāda paša laika bija vērojama gan kumarīna **89**, gan blakusprodukta **96** klātbūtne, bet nākamās stundas laikā kumarīns **89** izzuda pilnībā, abām izejvielām vēl arvien saglabājoties reakcijas maisījumā. Atkārtojot reakciju pie 70 °C, tās norise bija identiska iepriekšējam variantam, savukārt istabas temperatūrā reakcija nenotiek vispār.

Savienojumu **96** no reakcijas maisījuma izdalīt neizdevās, un tā struktūra pilnībā pierādīta, netika. Taču no šiem mēģinājumiem kļuva skaidrs, ka kumarīna **89** sintēzei nepieciešams cits paņēmieni.

Literatūrā⁹⁶ ir aprakstīta 6-hidroksikumarīn-3-karbonskābes **98** iegūšana no atbilstošā etilestera **97**, kuru iespējams pārvērst acilhlorīdā **99**, neaizsargājot hromanona aromātiskajā ciklā esošo hidroksilgrupu (2.56. att.).⁹⁷

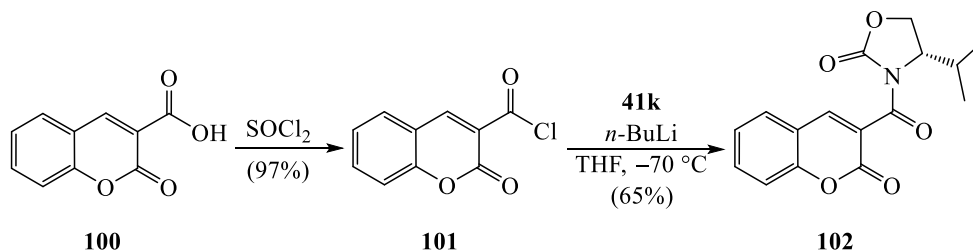


2.56. att. 6-hidroksikumarīn-3-karbonskābes hlorīda sintēze

Šādu 2-okso-2*H*-hromen-3-karbonilhlorīdu **99** izmantošana būtu arī izdevīgāka hirālo palīggrupu ekonomijas ziņā. Tomēr mūsu vajadzībām fenola tipa hidroksilgrupas būtu jāaizsargā. Tāpēc, pirms hidroksilfunkcijas saturošu hromenonu sintēzes, tika nolemts pārbaudīt Evansa palīggrupas saturošu 2-oksohromen-3-karbonskābes atvasinājumu piemērotību 4-aril-DHK iegūšanai, veicot modeļeksperimentus.

Izmantot komerciāli pieejamo un struktūras ziņā vienkāršāko hromēnkarbonskābi **100**, vispirms pagatavojām 2-oksohromen-3-karbonilhlorīdu **101**, no kura reakcijā ar

oksazolidinonu **41k** ieguvām savienojuma **89** analogu – 3-(2-oksohromen-3-karbonil)-4-izopropiloksazolidinonu **102** (2.57. att.).

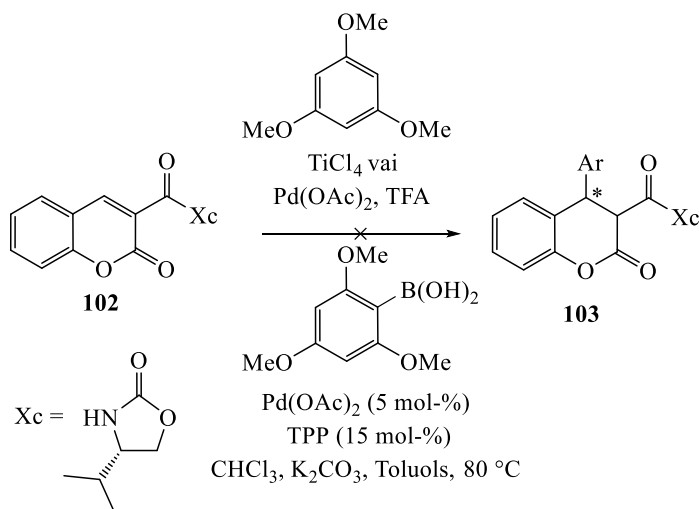


2.57. att. Hromēnkarbonskābes atvasinājuma **102** iegūšana

Skābes hlorīdu **101** pagatavojām pēc zināma apraksta⁹⁸ ar 97% iznākumu. Aclihlorīdam **101** reaģējot ar oksazolidinona **41k** anjonu (tā ģenerēšanai izmantojot *n*-BuLi), ieguvām hromenonu **102** ar 65% iznākumu pēc pārkristalizēšanas no EtOAc.

2.4.2. Hromēnkarbonskābes **102** arilēšana

Tā kā hromenonam **102** ir divi potenciāli, savstarpēji konkurējoši elektrofilie reakcijas centri (hromēna C=C un C=O), tad Grinjāra reaģentu izmantošana no praktiskā viedokļa ir nepieļaujama. Tāpēc vispirms mēģinājām veikt hromenona **102** hidroarilēšanu ar 1,3,5-trimetoksibenzolu gan kanēļskābes atvasinājumu **43d,e** arilēšanai lietotajos apstākļos, t.i., reakciju veicot Pd(OAc)₂ klātbūtnē TFA vidē (2.45.att.), gan līdzīgi literatūrā⁹ piedāvātajam variantam, izmantojot Luisa skābes, konkrēti TiCl₄ katalīzi (2.58. att.).



2.58. att. Hromēnkarbonskābes atvasinājuma **102** arilēšana

Hromenona **102** reakciju ar ekvimolāru trimetoksi benzolu daudzumu veicām DCM šķīdumā TiCl_4 (10mol-%) klātbūtnē. Reakcijas gaitu kontrolējot ar ŠH/MS, jauna produkta klātbūtne palika zīmju līmenī pat pēc 23 stundu maisīšanas istabas temperatūrā, abām izejvielām saglabājoties kā maisījuma pamat komponentēm. Identisks rezultāts tika iegūts viršanas temperatūrā. Jaunā produkta molekulārais jons atbilst vēlamajam pievienošanās produktam **103** ($M+H$; 470), bet panākt tā rašanos kaut cik ievērojamā daudzumā neizdevās.

Otrā variantā dihidrokumarīna **103** iegūšanai hromenons **102**, līdzīgi kanēļskābes atvasinājumiem **43d,e**, maisījumā ar trimetoksibenzolu tika vārīts TFA šķīdumā $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (20mol-%) klātbūtnē. Tomēr reakcija nenotika; pat pēc 17 stundu ilgas vārīšanas no reakcijas maisījuma kvantitatīvi tika atgūts abu izejvielu maisījums.

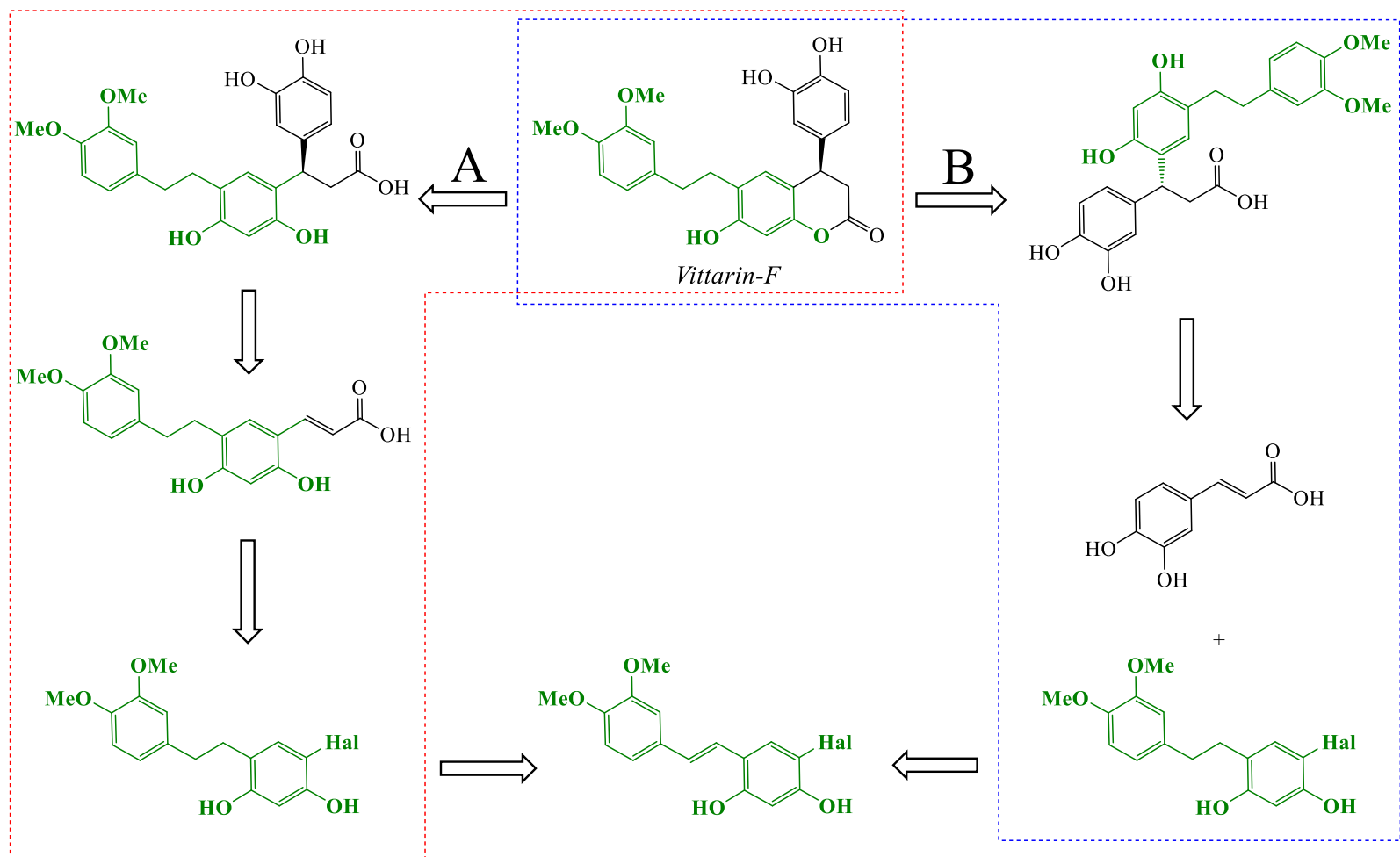
Trešajā variantā hromenona **102** arilēšanu mēģinājām izdarīt, lietojot arilborskābi. Reakciju, līdzīgi savienojuma **70** iegūšanai (2.31. att.), veicām hlороformā K_2CO_3 un katalizatora $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5mol-%), PPh_3 (15mol-%) klātbūtnē. Reakciju, veicot istabas temperatūrā, un norises gaitu kontrolējot ar ŠH/MS palīdzību, jaunu produktu rašanos nenovēroja pat pēc 21 stundu ilgas maisīšanas. Reakcijas maisījums sastāvēja tikai no izejvielas **102** un arilborskābes. Tieši tāda pat situācija bija 80 °C temperatūrā, reakciju maisot noslēgtā traukā.

2.5. *Vittarin-F* iegūšanas mēģinājumi

Vittarin-F – (*R*)-4-(3,4-dihidroksifenil)-6-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-7-hidroksi-hroman-2-ons ir no Taivānā augošā *Vittaria anguste-elongata* izolēts DHK, kurš līdz šim sintēzes ceļā nav iegūts.³⁹

Dihidrokumarīnu **2** (2.22. att.), **36** (2.38. att.) un **37** (2.45. att.) sintēzes gaitā sasniegtie rezultāti ļauj veidot vairākas šī DHK iegūšanas shēmas, kuras ietver arilmagnija, arilborskābes vai elektrondonora arēna pievienošanos kanēļskābes atvasinājumu dubultsaitei. Zemāk dotā retrosintēzes shēma (2.59. att.) rāda 3,4-dihidrokumarīna iegūšanai nepieciešamos starpproduktus un to veidošanas iespējas (ceļi A un B).

Abos izvēlētajos sintēzes ceļos radīsies identisks 3,3-diarilpropānskābes atvasinājums, kurš iekšmolekulārā ciklizācijā izveidos 3,4-dihidrohroman-2-ona struktūru.



2.59. att. *Vittarin-F* retrosintētiskā analīze

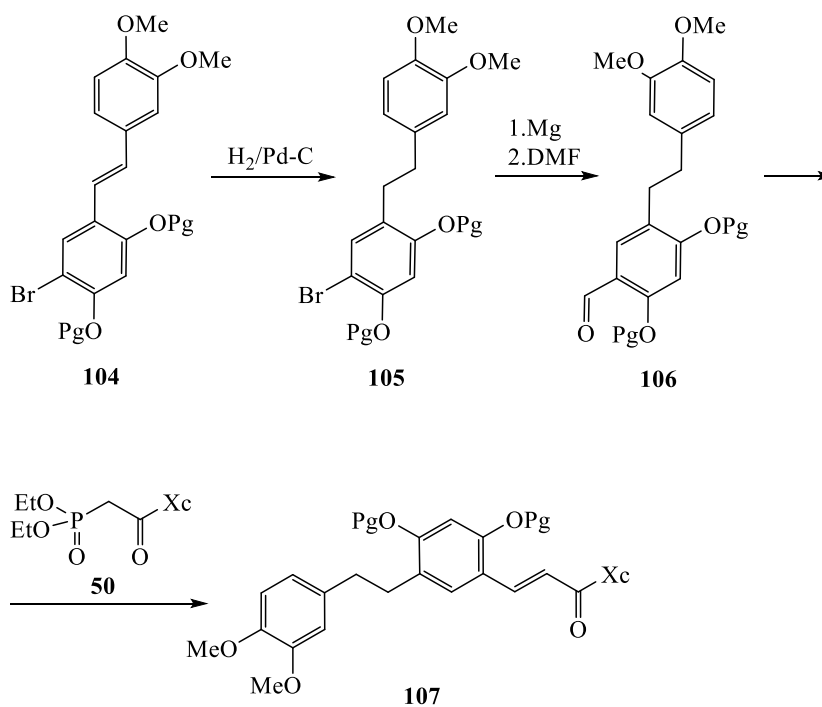
Variants A paredz kā pamatskeletu veidot 5-[2-(3,4-dimetoksifenil)etil]-2,4-dihidroksikanēļskābes atvasinājumu, kuram reaģējot ar *O*-aizsargātu 3,4-dihidroksifenilmagniju vai tā borskābes analogu veidotos nepieciešamā 3,3-diarilpropānskābe. Turpinājumā, realizējot selektīvu hidroksiarilfunkciju aizsarggrupu noņemšanu, šajā procesā neskarot (3,4-dimetoksifenil)etil-fragmentu, atbrīvotos *ortho*-hidroksilgrupu, kas ļautu saslēgt laktona ciklu.

Ceļš B balstās uz vienkāršāka kanēļskābes substrāta izvēli, t.i., paredz *O*- aizsargātu 3,4-dihidroksikanēļskābes atvasinājumu lietošanu. Situāciju atvieglo tas, ka šādi savienojumi ir komerciāli pieejami un ir lēti. Piemēram, 3,4-dihidroksibenzaldehīds un 3,4-dihidroksikanēļskābe. Taču šajā gadījumā ievērojami sarežģītāka ir nukleofilās daļiņas, t.i., dihidrostilbēna fragmenta izveide un sekojošā magnija vai bora organiskā atvasinājuma pagatavošana.

Veidojot sintēzes shēmu, izdevīgi ir tas, ka gan A ceļa (2.60. att.) kanēļskābe, gan B ceļa nuklofilā reaģenta prekursors – arilhalogenīds, iegūstami no stilbēna **104**.

Fenola daļā aizsargātais 4-brom-6-(3,4-dimetoksifenetil)-1,3-dihidroksibenzols (dihidrostilbēns) **105** vispirms būtu jāpārvērš arilmagnija atvasinājumā, kurš sintēzes B ceļā izmantojams nepastarpināti vai transformējot par atbilstošo arilborskābi.

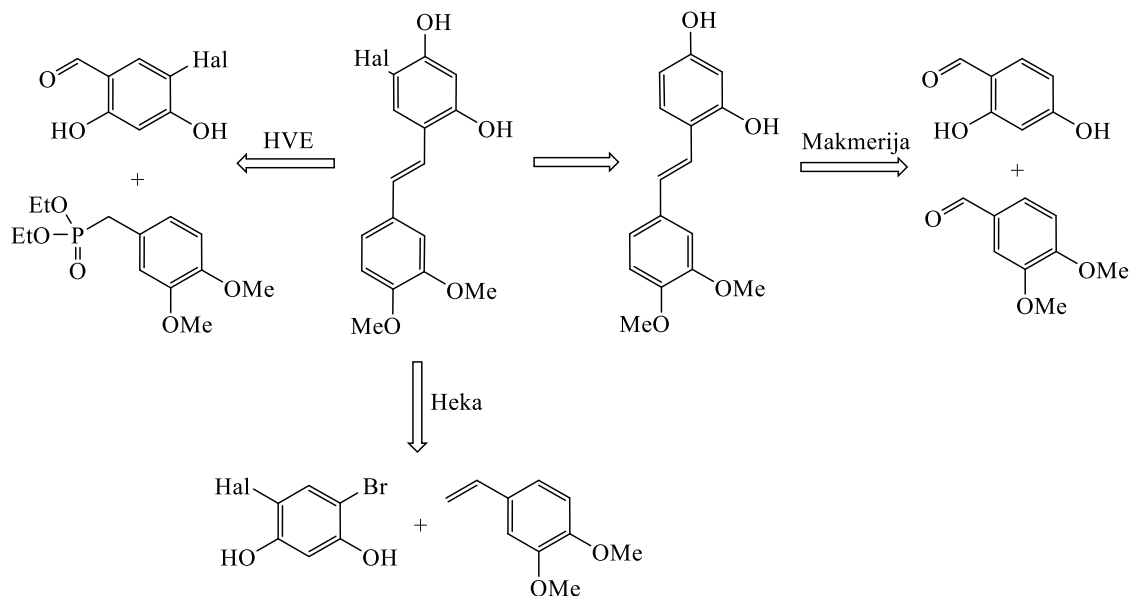
Savukārt sintēzes ceļa A vajadzībām arilmagnija atvasinājums jāizmanto aldehīda **106** iegūšanai, kurš kondensācijā ar fosfonātu **50** dotu kanēļskābes atvasinājumu **107**.



2.60. att. Plānotā kanēļskābes atvasinājuma **107** iegūšanas shēma (A ceļš)

Svarīgā starpprodukta – stilbēna **104** iegūšanu, kā tas parādīts nākamajā shēmā (2.61. att.), iespējams plānot trīs principiāli atšķirīgos ceļos, C=C saites veidošanu veicot:

- Makmerija reakcijā, mijiedarbojoties diviem arilaldehīdiem;
- Hornera-Vadsvorta-Emonsa reakcijā, kondensējot arilaldehīdu ar benzilfosforskābes esterī;
- Heka reakcijā, sametinot stirola atvasinājumu ar arilhalogenīdu.



2.61. att. Stilbēna **104** retrosintētiskā analīze

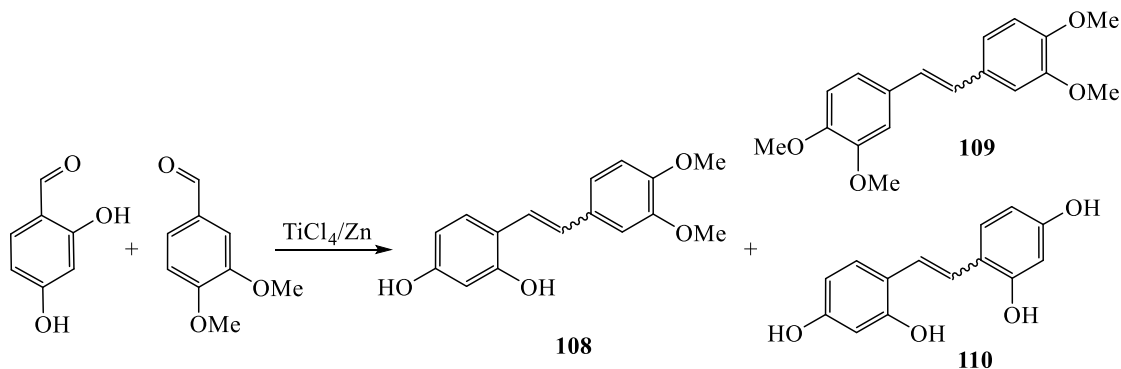
Katrā no iegūšanas reakcijām abas izejvielas var kombinēt divējādi, tāpēc apskatot jau esošo reagentu klāstu un komerciāli pieejamo, tika izvēlēti vienkāršākie un lētākie varianti. Tā kā abas aromātiskās daļas satur elektrondonorus aizvietotājus, tad elektroniskiem efektiem ‘apgrieztā variantā’ reakciju nevajadzētu būtiski neietekmēt. Ja reakcijas apskata no telpisko faktoru puses, tad *ortho*- aizvietotājs benzola ciklā abos variantos (gan mūsu piedāvātā, gan arī ‘apgrieztā variantā’) varētu darboties līdzvērtīgi.

2.5.1. 4-(3,4-Dimetoksistiril)benzol-1,3-diola **108** sintēze (Makmerija reakcija)

Vispirms stilbēnu **108** mēģinājam iegūt divu arilaldehīdu – 2,4-dihidrosibenzaldehīda un 3,4-dimetoksibenzaldehīda Makmerija sametināšanās reakcijā vadoties pēc literatūrā⁹⁹ aprakstītas metodes (2.62. att.). Aprakstītajā metodē, izmantojot arilaldehīdu sametināšanu zemas valences titāna savienojumu klātbūtnē, ar labiem iznākumiem (63–74%) iegūti 4-brom-2-[2-(3,4-dialkoksistiril)]-6-metoksifenoli. Parasti viens

no arilaldehīdiem ņemts 1,2 ekv pārākumā. Pētot dažādas TiCl_4 reducējošās sistēmas – LAH, Zn/CuCl vai metālisku Mn, Zn un Sm, labākie arilaldehīdu sametināšanas rezultāti sasniegti lietojot cinku (70%) vai mangānu (78%).

Vadoties pēc minētā raksta, izvēlējamies TiCl_4/Zn kombināciju, bet 2,4-dihidrosibenzaldehīdu un 3,4-dimetoksibenzaldehīdu lietojām ekvimolārās attiecībās, reakcijas gaitu kontrolējot ar gāzu hromatogrāfijas palīdzību. Reakciju veicām THF un pilnīgu abu izejvielu izzušanu konstatējām pēc 17 stundu ilgas vārīšanas. Bez vajadzīgā sametināšanas produkta **108** bija izveidojušies arī abi iespējamie pašsametināšanās stilbēni **109** un **110**, pie, tam 1,2-bis(3,4-dimetoksifenil)etēns (**109**) bija veidojies ievērojamā pārākumā.



2.62. att. 2,4-Dihidroksibenzaldehīda un 3,4-dimetoksibenzaldehīda sametināšanas reakcija

Pēc AEŠH datiem, vērtējot pēc UV absorbcijas, savienojums **109** sastādīja 78%, vajadzīgais sametināšanas produkts **108** 14%, bet otrs pašsametināšanās stilbēns – 1,2-bis(2,4-dihidroksifenil)etēns (**110**) – 3%. No reakcijas maisījuma ar preparatīvās hromatogrāfijas palīdzību izdevās izolēt tikai stilbēnu **109**; atdalīt abus hidroksilgrupas saturošos stilbēnus **108** un **110** neizdevās. Arī reakciju maisījuma kristalizācijas mēģinājumi nedeva nekādas izmaiņas stilbēna **108** izolēšanā; kristalizācijas mēģinājumos iegūtais produktu maisījuma sastāvs palika praktiski nemainīgs.

Veicot šo pašu reakciju, istabas temperatūrā LC/MS analīze uzrādīja nenozīmīgu vajadzīgā stilbēna **108** daudzuma pieaugumu (20%). Arī no šī maisījuma, pat ar vairākkārtīgām hromatogrāfijām, izdalīt tīru stilbēnu **108** neizdevās.

Zemais sametināšanas produkta iznākums un apgrūtinātā vajadzīgā produkta izolēšana padara šo metodi neizmantojamu tālākajā sintēzes plānā.

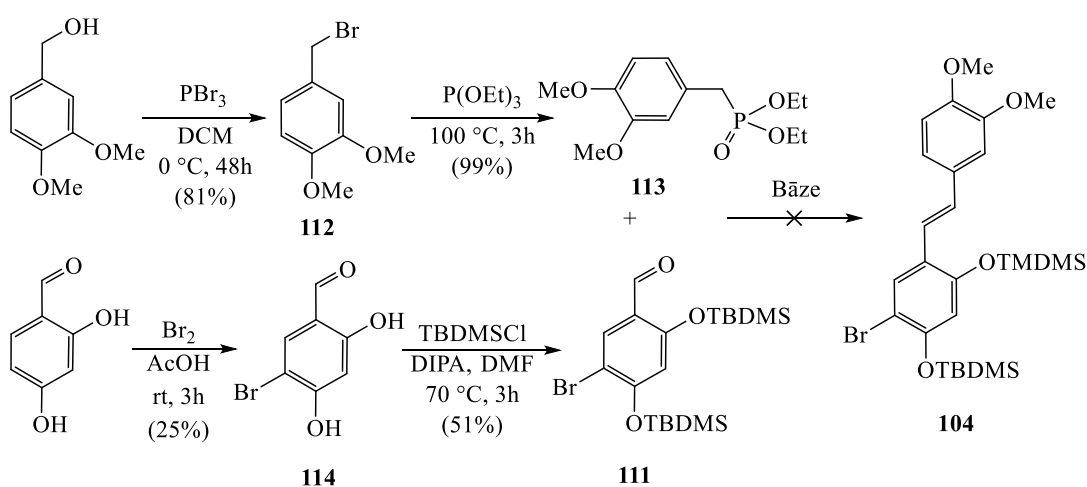
Izvērtējot šo negatīvo rezultātu, jānorāda, ka, lai gan reakcija ir plaši aprakstīta,^{100,101} literatūrā pieejamās ziņas tomēr nesniedz skaidru priekšstatu par sametināšanas selektivitāti.

Zināms vienīgi, ka sametināšanas selektivitāte pieaug, vienu no izejvielām – aldehīdu vai ketonu ar stēriski mazākiem aizvietotājiem lietojot lielā pārkumā.

Mūsu gadījumā abas reaģējošās komponentes ir telpiski ļoti līdzīgas, tāpēc telpisku faktoru radīta selektivitāte nevar tikt sasniegta.

2.5.2. Stilbēna **104** sintēze (Hornera-Vadsvorta-Emonsa reakcija)

Stilbēnu **104** plānojām iegūt *O*-aizsargāta 5-brom-2,4-hidroksibenzaldehīda (**111**) reakcijā ar (3,4-dimetoksibenzil)fosforskābes dietilesteri (**113**) (2.63. att.).



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

2.63. att. (*E*)-4-Brom-6-(3,4-dimetoksistiril)benzol-1,3-diola **104** sintēzes shēma

Nepieciešamo arilaldehīdu **111** ieguvām divās stadijās no 2,4-dihidroksibenzaldehīda, to vispirms bromējot, pēc tam ievēdot TBDMS aizsarggrupas. 2,4-Dihidroksibenzaldehīda bromēšanu veicām ar bromu etiķskābes šķīdumā istabas temperatūrā. Reakcijā bez 5-brom-2,4-dihidroksibenzaldehīda **114** rodas arī 3,5-dibrombenzaldehīds ~15 mol-% (pēc 1H -KMR datiem) apjomā. Attīrīt monobromaldehīdu no dibrompiemaisījuma, kristalizējot no MeCN – toluola maisījumu (1:1), kā tas aprakstīts patentā,¹⁰² neizdevās. Tālākai attīrīšanai pielietojām preparatīvo hromatogrāfiju; aldehīda **114** iznākums pēc kristalizācijas un hromatogrāfijas 25%.

Iegūto dihidroksibenzaldehīdu **114** sililējot ar TBDMSCl diizopropilamīna klātbūtnē ieguvām tā *terc*-butildimetilsilil atvasinājumu **111** (51% iznākums pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas).

Otru stilbēna **104** sintēzei nepieciešamo izejvielu—3,4-dimetoksibenzilfosforskābes dietilesteri **113** ieguvām divās stadijās no 3,4-dimetoksibenzilspirta.

Vispirms benzilspirta reakcijā ar PBr_3 ieguvām benzilbromīdu **112**, kuru izdalījām ar 81% iznākumu, reakciju veicot pēc literatūrā aprakstītas metodes.¹⁰³

Benzilbromīdu **112** karsējot 100 °C 3 stundas ar trietilfosfītu, ieguvām 3,4-dimetoksibenzilfosfonātu **113** ar kvantitatīvu iznākumu (>99%).

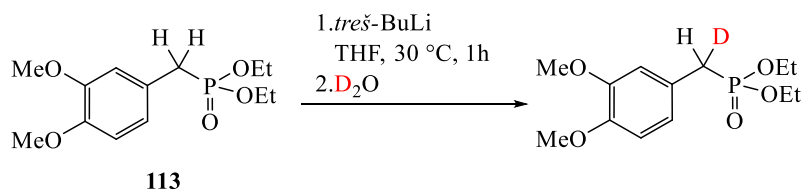
Arilaldehīda **111** un benzilfosforskābes estera **113** kondensāciju, vispirms mēģinājām veikt K_2CO_3 klātbūtnē, līdzīgi kā iepriekš veiktās šī tipa reakcijas (2.14. att.). Tomēr, pat pēc 15 stundu ilgas THF suspensijas vārīšanas, reakcija nebija notikusi, un atguvām izejvielu maisījumu kvantitatīvos daudzumos.

Tā kā fosfonāta **113** metilēngrupā esošais aizvietotājs ir elektroniem bagātā dimetoksifenil grupa, tad metilēngrupas CH skābums varētu būt stipri samazināts un tās deprotonēšanai varētu būt nepieciešama stiprāka bāze.

Nākamajā mēģinājumā K_2CO_3 vietā kā bāzi lietojām *tert*-BuOK, kuru sekmīgi līdzīgu fosfonātu deprotonēšanai lietojuši raksta¹⁰⁴ autori. Diemžēl arī šī bāze izrādījās nepietiekami stipra; pēc 15 stundu ilgas reaģentu DMF šķīduma sildīšanas 70 °C atguvām neizmainītas izejvielas.

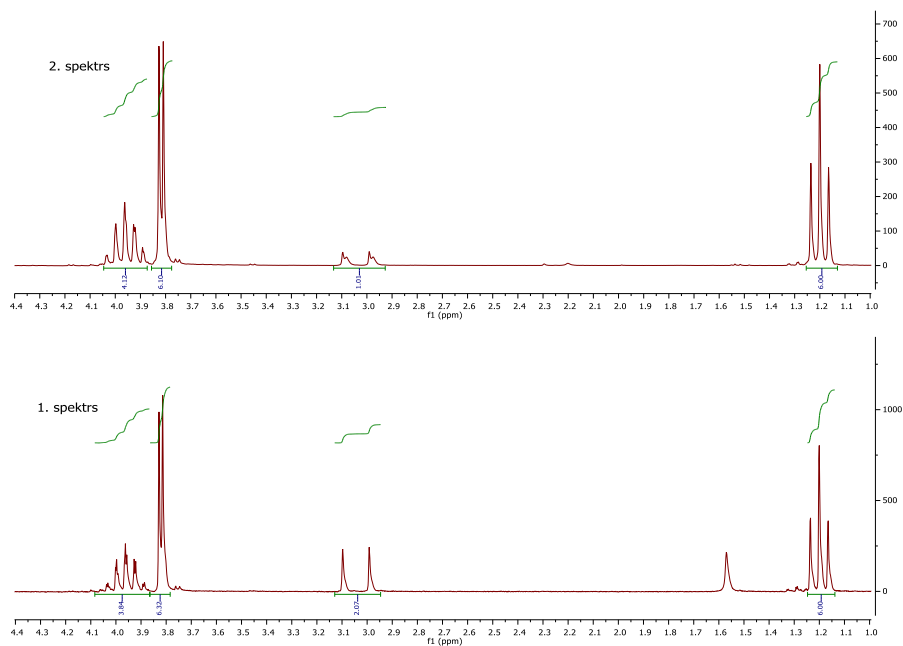
Rakstos^{104,105} fosfonātu deprotonēšanai izmantoti arī NaH un *n*-BuLi. Pārbaudot šīs bāzes, mūsu reakcijā, nekādas izmaiņas produktu sastāvā netika konstatētas, t.i., izejvielas palika neizmainītas. Reakcija nenotika arī LiHMDS klātbūtnē. Likās visai neticami, ka *n*-BuLi vai LiHMDS klātbūtnē nenotiek fosfonāta **113** deprotonēšana. Tādēļ, lai noskaidrotu, vai tiešām nenotiek fosfonāta metilēngrupas deprotonēšana vai arī karbanjons veidojas, bet nenotiek tā reakcija ar benzaldehīdu, veicām deiteroapmaiņas eksperimentu, procesam sekojot ar ^1H -KMR palīdzību.

Fosfonāta deprotonēšanai izvēlējāmies divas stipras bāzes – LiHMDS un *n*-BuLi, kuras ekvimolāros daudzumos pievienojām fosfonāta **113** šķīdumam THF šķīdumā un pēc 2 stundu mijiedarbības istabas temperatūrā apstrādājam reakcijas maisījumus ar D_2O .



2.64. att. Fosfonāta **113** deiteroapmaiņa

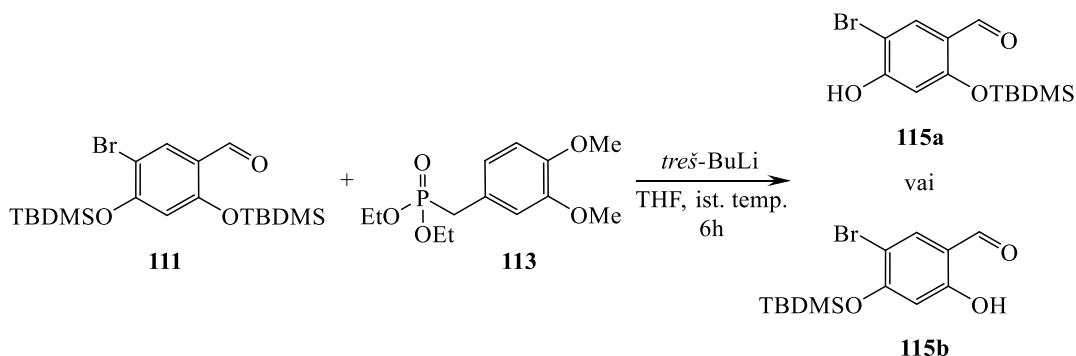
Pārsteidzoši, bet šādi apstrādātās vielas ^1H -KMR spektrs nebija mainījies. Tas nozīmē, ka LiHMDS un *n*-BuLi bazicitāte ir nepietiekama fosfonāta **113** deprotonēšanai. Dimetoksibenzilfosforskābes estera deprotonēšanu izdevās panākt, lietojot *tert*-BuLi. Tikai iedarbojoties uz substrātu **113** ar *tert*-BuLi (1,0 ekv) 1 stundu 30 °C THF šķīdumā, ^1H -KMR spektrā pēc apstrādes ar D_2O bija redzama daļēja metilēngrupas protonu signāla izzušana (2.64. att.).



2.65. att. Fosfonāta **113** ^1H -KMR spektra daļas pirms un pēc reakcijas ar *tert*-BuLi

Attēlā 2.65. ir parādītas divas ^1H -KMR spektru daļas, kurās 1. spektrs (apakšējais), pieder izejvielai **113** un 2. spektrs (augšējais) ir pēc reakcijas ar *tert*-BuLi un reakcijas maisījuma apstrādes ar D_2O . Augšējā spektra signāla (pie 3,05 m.d.), kas atbilst substrāta **113** metilēngrupai, integrālā vērtība ir samazinājusies apmēram par 100% un tas liecina par viena protona pilnīgu atraušanu.

Pielietojot ekvimolāru *tert*-BuLi daudzumu dimetoksibenzilfosforskābes estera **113** deprotonēšanai preparatīvā eksperimentā un iedarbojoties ar iegūto fosfonāta karbanjonu uz arilaldehīdu **111** (THF šķīdumā, istabas temperatūra), pilnīga aldehīda izzušana tika sasniegta 6 stundu laikā. Taču tehniskā produkta ^1H -KMR analīze parādīja, ka aldehīdgrupa reakcijā nav stājusies. Iegūto produktu maisījumu veidoja fosfonāts **113** un desililēts aldehīds **115a** vai **115b** (2.66. att.).



2.66. att. Arilaldehīda **111** reakcija ar arilfosfonātu **113**

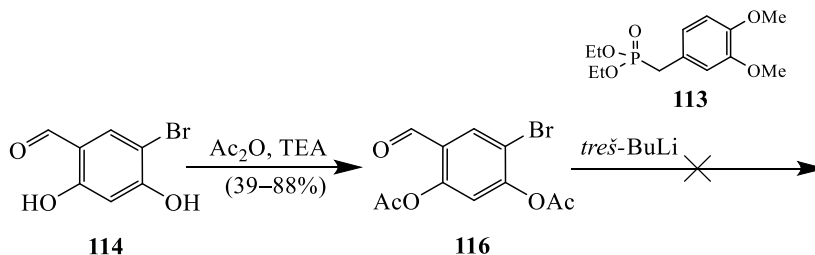
TBDMS-aizsarggrupa ir ļoti stabila pret bāzisku reaģentu, tai skaitā litijorganisko savienojumu un enolāta tipa karbanjonu, iedarbību.¹⁰⁶ Tāpēc sililgrupas atšķelšanās bija negaidīta.

Apskatot literatūru, var atrast, ka atsevišķos gadījumos ir novērota TBDMS sastāvā esošā Si-CH₃ fragmenta deprotonēšana *tert*-BuLi iedarbībā.¹⁰⁷ Iespējams, tieši ariloksisililmetanīda (karbanjons Si-CH₂⁻) veidošanās ir cēlonis aizsarggrupas nošķelšanai.

Tā kā turpmākajos pētījumos šāda aizsarggrupa, kura neiztur C-nukleofilus, mums neder, tad tā arī netika noskaidrots, kurš no arilaldehīdiem **115** reakcijā veidojās.

Lietotā arilaldehīda **111** reakcijas spēju noteikti samazina donoro siloksilgrupu klātbūtne molekulā. Aizstāt šīs grupas ar akceptoriem aizvietotājiem ir neiespējami, tāpēc mēģinājām mazināt to donoro dabu, OH aizsardzībai izvēloties acetilgrupu.

5-Brom-2,4-diacetoksibenzaldehīdu (**116**) ieguvām (iznākums 88%) acilējot 2,4-dihidroksibenzaldehīdu **114** ar Ac₂O bāzes (TEA) klātbūtnē pēc literatūrā¹⁰⁸ dotās metodes (2.67. att.).

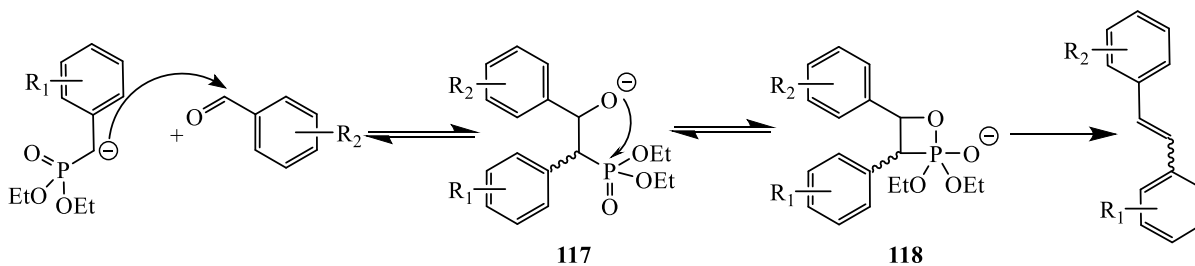


2.67. att. Arilaldehīda **116** sintēze un tā reakcija ar fosfonātu **113**

Fosfonāta **113** anjonu ģenerējām ar ekvimolāru *tert*-BuLi daudzumu un reakciju ar aldehīdu **116** veicām THF šķīdumā istabas temperatūrā (2.67. att.). Kontrolējot reakcijas gaitu

ar plānslāņa hromatogrāfiju, nekādas produktu sastāva izmaiņas netika konstatētas un pēc 18 stundu ilga reakcijas atgūvām abu izejvielu maisījumus.

Acetilgrupa gan nav droša izvēle, jo tā reaģē gan ar enolātiem, gan litija alkilatvasinājumiem. Izvēloties pārbaudīt šo iespēju, tika pieņemts, ka fosfonāta karbanjona reakcijas ātrums ar aldehīdgrupas būs ievērojami lielāks nekā reakcijas ātrums ar acetilgrupu.



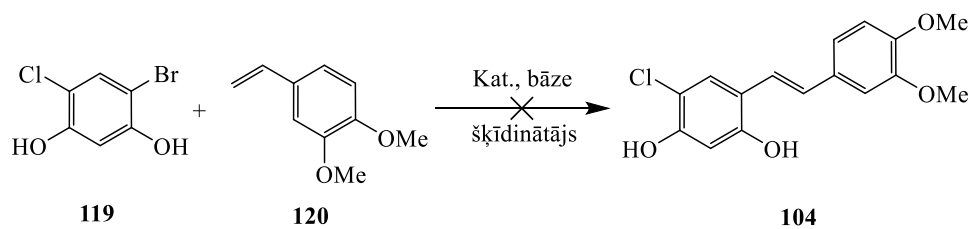
2.68. att. Stilbēnu reakcijas mehānisms

Alkēnu iegūšanai Hornera-Vadsvorta-Emonsa reakcijā izmantotajos fosfonātos, deprotonējamā metilēngrupa parasti ir saistīta ne tikai ar $\text{PO}(\text{OR})_2$, bet arī ar otru elektronakceptoru grupu (2.68. att.). Pie, tam tiek uzskatīts, ka šai, karbanjona **117** centram α -stāvoklī esošajai, akceptorajai grupai ir izšķiroša nozīme fosforskābes fragmenta eliminēšanā no 1,2-oksafosfetāna starpprodukta **118**.¹⁰⁹

Fosfonātā **113** deprotonējamā metilēngrupa ir saistīta nevis ar akceptoru aizvietotāju, bet ar donoro 3,4-dimetoksifenilfragmentu. Tāpēc bija liela varbūtība, ka šī fosfonāta reakcijā ar benzaldehīdu **111** stilbēns **104** uzreiz neizveidosies, bet pārvērtība apstāsies, rodoties α -hidroksifosfonātam. Ja α -hidroksifosfonāts būtu radies, to varētu pārvērst vajadzīgajā alkēnā **104**, izmantojot reakciju ar CDI.¹¹⁰ Taču veiktajos eksperimentos netika iegūts ne stilbēns **104**, ne arī tā starpprodukts – α -hidroksifosfonāts **117**, tāpēc pētījumi šajā virzienā tika pārtraukti.

2.5.3. Stilbēna **104** sintēze (Heka reakcija)

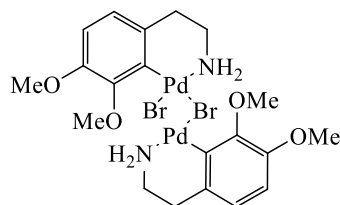
Pēdējais no mūsu izvirzītajiem variantiem stilbēna **104** sintēzei ir palādija katalizēta arilhalogenīda **119** un stirola **120** reakcija (2.69. att.). Tā kā literatūrā nav tiešas reakcijas un pat ne attālas analogijas, tad palādija katalītiskās sistēmas izvēlējamies sākot ar vienkāršākām un mums pieejamākām.



Kat. = Pd(OAc)₂, Pd(dba)₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, PdCl₂·2MeCN,
 {1,1'-bis[P(C₆H₅)₃]ferocēna}PdCl₂,

Bāze = KOAc, K₂CO₃, TEA, K₃PO₄

Šķīdinātājs = DMF, NMP, MeCN-H₂O



Ortopallādija kompleksa dimērs

2.69. att. Stilbēna **104** iegūšanas mēģinājumi

Vispirms sametināšanās reakcijai mēģinājām lietot Pd(OAc)₂ (0,5 mol-%) un K₃PO₄ kombināciju DMF šķīdumā. Reakcijas maisījumu sildot 90 °C un, tā norises gaitu kontrolējot, ar GH/MS palīdzību pat pēc 30 stundu ilgas sildīšanas jaunu produktu veidošanos nenovērojām. Praktiski nekādu progresu nepieciešamā stilbēna **104** iegūšanā neizdevās panākt palādija acetātu aizstājot ar Pd(dba)₂, Pd[P(C₆H₅)₃]₄, PdCl₂·2MeCN vai [1,1'-bis(difenilfosfīno)-ferocēna]dihlorpalādija kompleksiem; arī tur, reakciju sildot 90 °C, tā rašanās nenotiek. Izņēmums bija ferocēna komplekss, kur, spriežot pēc GH/MS spektra, nelielā daudzumā veidojas jauni savienojumi. Veicot šo reakciju MeCN – ūdens emulsijā varēja novērot jau citu divu savienojumu veidošanos, taču diemžēl, ne mums interesējošu. Šajā šķīdinātāju kombinācijā tika pārbaudīts iepriekš lietotais PdCl₂·2MeCN (0,5 ÷ 10 mol-%) kā arī dažas reakcijā lietoto bāzu (KOAc, K₂CO₃, TEA, K₃PO₄) variācijas un atsevišķos gadījumos pievienotais fāžu pārnese katalizators – Bu₄NBr. Arī šajos gadījumos vai nu reakcijas maisījums paliek melns un tā gaitā veidojas virkne ar sīkiem neidentificējamiem pīķiem (GH/MS) vai arī reakcija nenotiek vispār.

Vēl literatūrā¹¹¹ ir piedāvāts PdBr₂ un DMPEA ortopallādija komplekss – pallādocikls, kurš stirolu un dažādu EWG saturošu un neitrālu arilbromīdu reakcijās, K₂CO₃ un NMP suspensijā 130 °C, dod atbilstošos stilbēnus ar 75–96% augstiem iznākumiem. Minētais palādocikls tika sintezēts. Izmēģinot minēto katalītisko sistēmu mums nepieciešamā stilbēna **104** reakcijā, tā nenotradāja un no reakcijas maisījuma atguvām 93% sākotnējās izejvielas – arilbromīda **119**.

Tā kā nevienā no trim variantiem neradījām iespēju tikt pie stratēģiski svarīgā stilbēna **104**, no kura būtu pagatavojami A ceļā – aizvietotā kanēļskābe un B ceļā arilmagnija reaģents, tad diemžēl, visus pētījumus *Vittarin-F* virzienā bijām spiesti pārtraukt.

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

3.1. Lietotie ķīmiskie reaģenti un aprīkojums

Savienojumu ^1H -KMR un ^{13}C -KMR spektri tika reģistrēti ar MERKURY 200, 400, 600 MHz (VARIAN) un Brüker 300 MHz spektrometriem CDCl_3 un $\text{DMSO}-d_6$ šķīdumos, par iekšējo standartu lietojot atbilstošā šķīdinātājā signālu. Reakcijas norises un sintezēto savienojumu individualitātes kontrole tika veikta ar plānslāņa hromatogrāfijas palīdzību (PSH) uz “DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄” plāksnītēm (attīstot ar bāzisko KMnO_4 ūdens šķīdumu, 10% H_2SO_4 etanola šķīdums, I_2 tvaikos vai UV gaismā), ŠH/MS (Waters Acquity UPLC, PDA detektors, SQ-2 maselektīvais detektors, kol. Acquity UPLC BEH C-18; 1,7 μm ; 2,1×50 mm) un GH/MS (Gāzu hromatogrāfs Agilent Technologies 7890A, maselektīvais detektors Agilent Technologies 5975C) palīdzību. Kušanas temperatūras noteiktas uz OptiMelt MPA100 aparāta.

Produktu maisījumi sadalīti ar preparatīvās kolonnas hromatogrāfiju par stacionāro fāzi izmantots silikagels (silica gel 60 0,035–0,070 mm vai silasorb 600 0,030 mm), kā arī izmantots preparatīvais šķidrums hromatogrāfs ‘Armen Glider Flush Liquid Chromatograph’ aprīkots ar Biotage KP-SIL SNAP 100g, 50g un 10g preparatīvām kolonnām tiešajā fāzē un Biotage SNAP KP-C18-HS 120g kolonnas apgrieztajā fāzē. Savienojumu griešanas leņķi noteikti ar polarimetru ATAGO AP-100 (ķivetes garums 100 mm, vielas koncentrācija 1 mol/L).

Izomēru sastāvs savienojumiem **70** un **71** noteikts uz Chiralcel OD-H 0,46×250 mm kolonnas. **71** Heksāns–*izo*-propanols (70 : 30), 0,4 mL/min, 254 nm; **70b** heksāns–*izo*-propanols (70 : 30), 0,5 mL/min, 222 nm; **70d** heksāns–*izo*-propanols (80 : 20), 0,3 mL/min, 295 nm; **70f** heksāns–*izo*-propanols (80 : 20), 0,7 mL/min, 254 nm; **70g** heksāns–*izo*-propanols (80 : 20), 1,0 mL/min, 254 nm; **56a–c** un **83d,e** heksāns–*izo*-propanols (90 : 10), 0,5 mL/min, 254 nm; **54j** heksāns–*izo*-propanols (70 : 30); 0,5 mL/min; 210 nm; **2** heksāns–*izo*-propanols (90 : 10); 0,5 mL/min; 254 nm.

3.2. Savienojumu sintēžu apraksti

3.2.1. Kanēļskābju hlorīdu sintēze

(*E*)-3-(4-Metoksifenil)propēnoilhlorīds (42a).

(*E*)-4-Metoksikanēļskābes (10,0 g, 56,1mmol) suspensijai 50 mL bezūdens DCM pievieno tionilhlorīdu (80 mL, 20 ekv) un maisa istabas temperatūrā 3 stundas. Šķīdinātāju un neizreaģējušo tionilhlorīdu aizmucē pazeminātā spiedienā iegūstot 10,7 g skābes hlorīda. Gaiši dzeltena kristāliska viela, kuš. temp. 45–49 °C, iznākums 97%.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 6,51 (d *J* = 15,4 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 6,94 (d *J* = 8,8 Hz, 2H, 2,6-H), 7,53 (d *J* = 8,8 Hz, 2H, 3,5-H), 7,79 (d *J* = 15,4 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

(*E*)-3-(4-Fluorfenil)propēnoilhlorīds (42b) iegūts no (*E*)-4-fluorkanēļskābes analogi savienojumam 42a. Gaiši dzeltena kristāliska viela, kuš. temp. 40–44 °C, iznākums 87%.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 6,58 (d *J* = 15,5 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,14 (t *J* = 8,5 Hz, 2H, 3,5-H), 7,59 (dd *J* = 5,3; 8,8 Hz, 2H, 2,6-H), 7,80 (d *J* = 15,5 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

(*E*)-3-(4-Trifluormetilfenil)propēnoilhlorīds (42c) iegūts no (*E*)-4-trifluometilkanēļskābes analogi savienojumam 42a. Gaiši dzeltena kristāliska viela, kuš. temp. 60–62 °C, iznākums 96%.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 6,73 (d *J* = 15,6 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,70 (m, 4H, arom-H), 7,85 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

(*E*)-3-(2,5-Dimetoksifenil)propēnoilhlorīds (68) iegūts no (*E*)-2,5-dimetoksikanēļskābes 67 analogi savienojumam 42a. Tumši zaļa kristāliska viela, iznākums 99%.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,88 (s, 3H, CH₃), 6,74 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, ArCH=CH), 6,88 (dd, *J* = 2,9; 7,3 Hz, 1H, 4-H), 6,96–7,07 (m, 2H, 3,6-H), 8,11 (d, *J* = 15,3 Hz, 1H, ArCH=CH).

(*E*)-3-(2,4,6-Trimetoksifenil)propēnoilhlorīds (77a) iegūts no (*E*)-2,4,6-trimetoksikanēļskābes analogi savienojumam 42a. Zaļgana kristāliska viela, iznākums 99%.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 3,87 (s, 3H, CH₃), 3,89 (s, 6H, 2×CH₃), 6,10 (s, 2H, 3,5-H), 6,95 (d *J* = 15,6 Hz, 1H, CH=CHCOCl), 7,29–7,47 (m, 15H, arom-H), 8,27 (d *J* = 15,6 Hz, 1H, CH=CHCOCl).

(*E*)-3-(2,4,6-Tribenziloksifenil)propēnoilhlorīds (77b) iegūts no (*E*)-2,4,6-tribenziloksi-kanēļskābes **76b** analogi savienojumam **42a**. Zaļgana kristāliska viela, iznākums 99%.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 5,02 (s, 2H, CH₂), 5,14 (s, 4H, 2×CH₂), 6,25 (s, 2H, 3,5-H), 7,03 (d *J* = 15,3 Hz, 1H, CH=CHCOCl), 7,29–7,47 (m, 15H, arom-H), 8,41 (d *J* = 15,3 Hz, 1H, CH=CHCOCl).

3.2.2. Kanēļskābes esteru **61** sintēze

(*E*)-3-Fenilpropēnskābes (1*R*,2*S*,5*R*)-2-izo-propil-5-metilcikloheksilesteris (61a).

(*E*)-Kanēļskābes hlorīda (4,0 g, 0,024 mol) šķīdumam 15 mL žāvēta (Na stieple) benzola pievieno *L*(-)-mentola (3,7 g, 1,0 ekv) šķīdumu 10 mL benzola un maisa istabas temperatūrā 48 stundas. Pēc tam šķīdinātāju aiztvaicē pazeminātā spiedienā un atlikumu destilē vakuumā, savācot frakciju pie 215–218 °C (9 mbar). Iegūst 6,0 g mentilestera **61a**, bezkrāsaina eļļa, iznākums 87%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,79 (d *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 0,92 (d *J* = 7,0 Hz, 6H, 2×CH₃), 0,97–2,16 (m, 9H, H-mentola), 4,83 (dt *J* = 10,5 Hz, 1H, CO₂CH), 6,43 (d *J* = 15,8 Hz, 1H, CHCO), 7,31–7,47 (m, 3H, 3,4,5-H), 7,47–7,60 (m, 2H, 2,6-H), 7,68 (d *J* = 15,8 Hz, 1H, CHPh).

¹³C-KMR (75 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 16,6; 20,9; 22,2; 23,7; 26,5; 31,6; 34,5; 41,2; 47,4; 74,4; 118,9; 128,2; 129,0; 130,3; 134,7; 144,5; 166,7.

(*E*)-3-Fenilpropēnskābes [(1*S*)-endo]-(-)-bornilesteris (61b) iegūts no(*E*)-kanēļskābes hlorīda un [(1*S*)-endo]-(-)-borneola analogi esterim **61a**. Atlikumu pēc reakcijas destilē vakuumā, savācot frakciju pie 214–218 °C (13 mbar). Bezkrāsaina eļļa, iznākums 84%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,82–1,00 (m, 9H, 3×CH₃), 1,00–2,54 (m, 7H, H-borneola), 5,02 (ddd *J* = 2,0; 3,2; 9,9 Hz, 1H, CO₂CH), 6,47 (d *J* = 16,0 Hz, 1H, CHCO), 7,30–7,48 (m, 3H, 3,4,5-H), 7,48–7,61 (m, 2H, 2,6-H), 7,68 (d *J* = 16,0 Hz, 1H, CHPh).

¹³C-KMR (75 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 13,7; 19,0; 19,9; 27,4; 28,2; 37,0; 45,1; 48,0; 49,1; 80,1; 118,9; 128,2; 129,0; 130,3; 134,7; 144,3; 167,4.

3.2.3. *N*-Cinnamoiloksazolidinonu sintēze

(*R*)-4-Fenil-3-[(*E*)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (**43c**).

Atdzesētam ($-75\text{ }^{\circ}\text{C}$) (*R*)-4-feniloksazolidinona (**41c**) (0,25 g, 1,53 mmol) šķīdumam 5 mL žāvēta (svaigi destilēts no Na/benzofenona) THF argona atmosfērā pievieno *n*-BuLi šķīdumu heksānā (2,5 M, 0,61 mL, 1,0 ekv) ar tādu ātrumu, lai reakcijas maisījuma temperatūra būtu $-66 \div -75\text{ }^{\circ}\text{C}$ robežā. Pēc reaģenta pievienošanas reakcijas maisījumu maisa vēl 20 minūtes $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā. Iegūtajai suspensijai šajā pat temperatūrā pievieno (*E*)-kanēļskābes hlorīda (0,28 g, 1,1 ekv) šķīdumu 2 mL THF un izveidojušos šķīdumu maisa vēl vienu stundu $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un to apstrādā ar 10% NH_4Cl ūdens šķīdumu (20 mL). Organisko slāni atdala un ūdens daļu ekstrahē ar 20 mL EtOAc. Apvienoto organisko fāzi mazgā ar 20 mL piesātināta NaCl ūdens šķīduma un žāvē (Na_2SO_4). Aiztvaicējot šķīdinātāju pazeminātā spiedienā, iegūst 0,44 g tehniska produkta, kuru kristalizē no EtOAc un Et_2O maisījuma, iegūstot 0,28 g oksazolidinona **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. $169\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$, iznākums 62%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 4,32 (dd $J = 3,8; 8,8\text{ Hz}$, 1H, CH_2), 4,74 (t $J = 8,8\text{ Hz}$, 1H, PhCHN), 5,56 (dd $J = 3,8; 8,8\text{ Hz}$, 1H, CH_2), 7,28–7,48 (m, 8H, 3,4,5-H un 2,3,4,5,6-H), 7,52–7,66 (m, 2H, 2,6-H), 7,78 (d $J = 15,7\text{ Hz}$, 1H, Ph-CH=CH), 7,95 (d $J = 15,7\text{ Hz}$, 1H, Ph-CH=CH).

^{13}C -KMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 58,0; 70,1; 117,0; 126,1; 128,7; 128,8; 129,0; 129,3; 130,8; 134,6; 139,2; 146,8; 153,9; 164,9.

(*S*)-4-Fenil-3-[(*E*)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (**43l**) iegūts no (*S*)-4-feniloksazolidinona (**41l**) un (*E*)-kanēļskābes hlorīda analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. $169\text{--}170\text{ }^{\circ}\text{C}$, iznākums 69%. ^1H un ^{13}C -KMR spektri identiski savienojumam **43c**.

(*R*)-4-Izo-propil-3-[(*E*)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (**43a**) iegūts no (*R*)-4-izo-propiloksazolidinona (**41a**) un (*E*)-kanēļskābes hlorīda analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. $64\text{--}65\text{ }^{\circ}\text{C}$, iznākums 70%.

^1H -KMR (200 MHz, DMSO, δ , m.d.): 0,82 (d $J = 13,1\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 0,85 (d $J = 13,1\text{ Hz}$, 3H, CH_3), 2,25 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 4,29–4,39 (m, 2H, OCH_2), 4,39–4,53 (m, 1H, NCH), 7,38–7,49 (m, 3H, 3,4,5-H), 7,60–7,71 (m, 2H, 2,6-H), 7,72 (d $J = 16,1\text{ Hz}$, 1H, Ph-CH=CH), 7,84 (d $J = 16,1\text{ Hz}$, 1H, Ph-CH=CH).

^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 14,9; 18,2; 28,7; 58,8; 63,5; 117,2; 128,7; 129,0; 130,7; 134,7; 146,3; 154,3; 165,3.

(S)-4-Izo-propil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (43k) iegūts no (S)-4-izo-propiloksazolidinona (**41k**) un (E)-kanēļskābes hlorīda analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 64–65 °C, iznākums 74%. ^1H un ^{13}C -KMR spektri identiski savienojumam **43a**.

(R)-5,5-Dimetil-4-fenil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (43e) iegūts no (R)-5,5-dimetil-4-feniloksazolidinona (**41e**) un (E)-kanēļskābes hlorīda analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 153–155 °C (EtOAc – petrolētera maisījums), iznākums 66%.

^1H -KMR (200 MHz, DMSO, δ , m.d.): 0,89 (s, 3H, CH_3), 1,62 (s, 3H, CH_3), 5,29 (s, 1H, N-CH), 7,16–7,50 (m, 8H, arom-H), 7,56–7,72 (m, 3H, arom-H un Ph-CH=CH), 7,89 (d J = 16,1 Hz, 1H, Ph-CH=CH).

^{13}C -KMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 23,9; 29,1; 67,4; 82,6; 117,3; 126,5; 128,7; 128,8; 128,9; 129,0; 130,8; 134,7; 136,4; 146,7; 153,4; 165,2.

(S)-5,5-Dimetil-4-fenil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (43g) iegūts no (S)-5,5-dimetil-4-feniloksazolidinona (**41g**) un (E)-kanēļskābes hlorīda analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 154–155 °C (EtOAc – petrolētera maisījums), iznākums 75%. ^1H un ^{13}C -KMR spektri identiski savienojumam **43e**.

(S)-4-((R)-sek-Butil)-5,5-dimetil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (43d) iegūts no (S)-4-((R)-sek-butil)-5,5-dimetiloksazolidinona (**41d**) un (E)-kanēļskābes hlorīda analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 81–83 °C, iznākums 78%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,94 (t J = 7,3 Hz, 3H, CH_3CH_2), 1,07 (d J = 7,3 Hz, CH_3CH), 1,11–1,34 (m, 1H, CH_3CH_2), 1,43 (s, 3H, CH_3C), 1,45–1,67 (m, 1H, CH_3CH_2), 1,53 (s, 3H, CH_3C), 1,92 (m, 1H, CH_3CH), 4,29 (d J = 3,6 Hz, 1H, CHN), 7,33–7,44 (m, 3H, 3,4,5-H), 7,56–7,66 (m, 2H, 2,6-H), 7,83 (d J = 15,3 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 7,99 (d J = 15,3 Hz, 1H, Ph-CH=CH).

^{13}C -KMR (75 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 12,2; 17,2; 21,9; 24,5; 29,3; 36,7; 66,8; 82,9; 117,4; 128,7; 129,0; 130,7; 134,8; 146,3; 153,7; 165,9.

(S)-4-Izo-butyl-5,5-dimetil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (43i) iegūts no (S)-4-*izo*-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona (**41i**) un (E)-kanēļskābes hlorīda analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 109–110 °C (Et₂O), iznākums 72%. $[\alpha]^{29}_D$: +78° (c 1,0, CHCl₃).

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,00 (m, 6H, (CH₃)₂CH), 1,47 (s, 6H, 2×CH₃), 1,51–1,68 (m, 3H, CH₂CH), 4,30 (m, 1H, CH₂CHN), 7,34–7,44 (m, 3H, 3,4,5-H), 7,55–7,66 (m, 2H, 2,6-H), 7,84 (d *J* = 20,8 Hz, 1H, Ph-CH=CH), 7,92 (d *J* = 20,8 Hz, 1H, Ph-CH=CH).

¹³C-KMR (75 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 21,8; 22,5; 23,1; 25,4; 28,5; 39,4; 61,1; 82,4; 117,6; 128,7; 129,0; 130,7; 134,8; 146,1; 153,2; 165,8.

(R)-4-Izo-butyl-5,5-dimetil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (43h) iegūts no (R)-4-*izo*-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona (**41h**) un (E)-kanēļskābes hlorīda analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 109–110 °C (Et₂O), iznākums 60%. $[\alpha]^{29}_D$: –77° (c 1,0, CHCl₃). ¹H un ¹³C-KMR spektri identiski savienojumam **43i**.

(R)-4-Benzil-3-[(E)-3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (43b) iegūts no (R)-4-benziloksazolidīn-2-ona (**41b**) un (E)-kanēļskābes hlorīda analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 127–128 °C (EtOAc – petrolētera maisījums), iznākums 80%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,86 (dd *J* = 9,5; 13,4 Hz, 1H, NCHCH₂), 3,38 (dd *J* = 3,3; 13,4 Hz, 1H, NCHCH₂), 4,19–4,29 (m, 2H, PhCH₂), 4,81 (ddt *J* = 3,3; 7,6; 9,5 Hz, 1H, NCHCH₂), 7,22–7,38 (m, 5H, arom-H), 7,39–7,44 (m, 3H, arom-H); 7,61–7,68 (m, 2H, arom-H), 7,91 (d *J* = 15,7 Hz, 1H, CH=CH-CO), 7,95 (d *J* = 15,7 Hz, 1H, CH=CH-CO).

¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 38,1; 55,6; 66,3; 117,1; 127,5; 128,8; 129,0; 129,1; 129,6; 130,9; 134,7; 135,5; 146,6; 153,7; 165,3.

(S)-4-Izo-butyl-5,5-dimetil-3-[(E)-3-(4-metoksifenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (44a) iegūts no (S)-4-*izo*-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona (**41i**) un (E)-4-metoksikanēļskābes hlorīda **42a** analogi savienojumam **43c**. Dzeltēna eļļa, iznākums 75%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,00 (m, 6H, (CH₃)₂CH), 1,46 (s, 6H, 2×CH₃), 1,50–1,66 (m, 3H, CH₂CH), 3,83 (s, 3H, CH₃O), 4,30 (m, 1H, CH₂CHN), 6,90 (dd *J* = 2,7; 8,8 Hz, 2H, 3,5-H), 7,56 (dd *J* = 2,7; 8,8 Hz, 2H, 2,6-H), 7,76 (d *J* = 15,7 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,84 (d *J* = 15,7 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

(S)-4-Izo-butil-5,5-dimetil-3-[(E)-3-(4-fluorfenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (44b) iegūts no (S)-4-izo-butil-5,5-dimetiloksazolidinona (**41i**) un (E)-4-fluorkanēļskābes hlorīda **42b** analogi savienojumam **43c**. Gaiši dzeltena eļļa, iznākums 47%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,00 (m, 6H, (CH₃)₂CH), 1,47 (s, 6H, 2×CH₃), 1,50–1,64 (m, 3H, CH₂CH), 4,29 (m, 1H, CH₂CHN), 7,07 (t *J* = 8,7 Hz, 2H, 3,5-H), 7,59 (dd *J* = 5,4; 8,7 Hz, 2H, 2,6-H), 7,78 (d *J* = 17,8 Hz, 1H Ar-CH=CH), 7,86 (d *J* = 17,8 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

(S)-4-Izo-butil-5,5-dimetil-3-[(E)-3-(4-trifluormetilfenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ons (44c) iegūts no (S)-4-izo-butil-5,5-dimetiloksazolidinona (**41i**) un (E)-4-trifluormetilkanēļskābes hlorīda **42c** analogi savienojumam **43c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 115–116 °C (TBME – petrolētera maisījums, 1:3), iznākums 87%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,00 (m, 6H, (CH₃)₂CH), 1,48 (s, 6H, 2×CH₃), 1,51–1,64 (m, 3H, CH₂CH), 4,30 (m, 1H, CH₂CHN), 7,63 (d *J* = 8,6 Hz, 2H, 3,5-H), 7,70 (d *J* = 8,6 Hz, 2H, 2,6-H), 7,82 (d *J* = 15,7 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,99 (d *J* = 15,7 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

(R)-3-[(E)-3-(2,5-Dimetoksifenil)akriloil]-4-izo-propiloksazolidīn-2-ons (69a) iegūts no (R)-(+)-4-Izo-propiloksazolidīn-2-ona (**41a**) un kanēļskābes hlorīda **68** analogi savienojumam **43c**. Gaiši dzeltena eļļa, iznākums 84%.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,93 (t *J* = 7,7 Hz, 6H, (CH₃)₂CH), 2,47 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 3,80 (s, 3H, CH₃O), 3,86 (s, 3H, CH₃O), 4,23–4,37 (m, 2H, CHCH₂O), 4,56 (m, 1H, NCHCH₂), 6,85 (d *J* = 8,8 Hz, 1H, 3-H), 6,93 (dd *J* = 2,9; 8,8 Hz, 1H, 4-H), 7,15 (d *J* = 2,9 Hz, 1H, 6-H), 7,97 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, ArCH=CH), 8,16 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, ArCH=CH).

(R)-4-Benzil-3-[(E)-3-(2,5-dimetoksifenil)akriloil]oksazolidīn-2-ons (69b) iegūts no skābes hlorīda **68** un (R)-(+)-4-benziloksazolidīn-2-ona (**41b**) analogi savienojumam **69a**. Dzeltena eļļa, iznākums 91%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,83 (dd *J* = 9,5; 13,1 Hz, 1H, PhCH₂), 3,39 (dd *J* = 2,9; 13,1 Hz, 1H, PhCH₂), 3,80 (s, 3H, CH₃), 3,87 (s, 3H, CH₃), 4,16–4,31 (m, 2H, CHCH₂O), 4,80 (m, 1H, CHCH₂O), 6,86 (d *J* = 8,8 Hz, 1H, 3-H), 6,95 (dd *J* = 2,9; 8,8 Hz,

1H, 4-H), 7,17 (d $J = 2,9$ Hz, 1H, 6-H), 7,20–7,41 (m, 5H, arom-H), 7,95 (d $J = 15,4$ Hz, 1H, ArCH=CH), 8,24 (d $J = 15,4$ Hz, 1H, ArCH=CH).

^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 38,1; 55,6; 55,9; 56,2; 66,2; 112,6; 113,6; 117,6; 118,0; 124,2; 127,4; 129,0; 129,6; 135,6; 141,6; 153,4; 153,6; 153,7; 165,6.

(R)-3-[(E)-3-(2,5-Dimetoksifenil)akriloil]-4-feniloksazolidīn-2-ons (69c) iegūts no skābes hlorīda **68** un (R)-4-feniloksazolidīn-2-ona (**41c**) analogi savienojumam **69a**. Balta kristāliska viela, kuš. temp. 160–161 °C (EtOAc – petrolēteris), iznākums 24%.

^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 3,77 (s, 3H, CH_3), 3,80 (s, 3H, CH_3), 4,29 (dd $J = 3,9$; 8,8 Hz, 1H, CHCH_2O), 4,71 (t $J = 8,8$ Hz, 1H, CHCH_2O), 5,54 (dd, $J = 3,9$; 8,8 Hz, 1H, CHCH_2O), 6,83 (d $J = 9,0$ Hz, 1H, 3-H), 6,92 (dd $J = 2,9$; 9,0 Hz, 1H, 4-H), 7,13 (d $J = 2,9$ Hz, 1H, 6-H), 7,29–7,42 (m, 5H, arom-H), 7,95 (d $J = 15,6$ Hz, 1H, ArCH=CH), 8,08 (d $J = 15,6$ Hz, 1H, ArCH=CH).

(S)-4-((S)-sek-Butil)-5,5-dimetil-3-[(E)-3-(2,5-dimetoksifenil)akriloil]oksazolidīn-2-ons (69d) iegūts no skābes hlorīda **68** un (S)-4-((S)-sek-butil)-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona (**41d**) analogi savienojumam **69a**. Dzeltena eļļa, iznākums 79%.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3CH_2), 1,05 (d, $J = 7,0$ Hz, 3H, CH_3CH), 1,14–1,28 (m, 1H), 1,41 (s, 3H, CH_3), 1,48–1,61 (m, 1H), 1,51 (s, 3H, CH_3), 1,92 (m, 1H), 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,28 (d $J = 3,5$ Hz, 1H, NCH), 6,83 (d $J = 9,0$ Hz, 1H, 3-H), 6,91 (dd $J = 3,1$; 9,0 Hz, 1H, 4-H), 7,14 (d $J = 3,1$ Hz, 1H, 6-H), 7,99 (d $J = 16,0$ Hz, 1H, ArCH=CH), 8,15 (d $J = 16,0$ Hz, 1H, ArCH=CH).

^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 12,2; 17,2; 21,9; 24,5; 29,4; 36,7; 56,0; 56,3; 66,8; 82,8; 112,6; 113,5; 117,8; 117,9; 124,4; 141,4; 153,3; 153,7; 153,8; 166,2.

(R)-3-[(E)-3-(2,5-Dimetoksifenil)akriloil]-5,5-dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ons (69e) iegūts no skābes hlorīda **68** un (R)-5,5-dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ona (**41e**) analogi savienojumam **69a**. Dzeltena kristāliska viela, kuš. temp. 51–55 °C, iznākums 67%.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 1,01 (s, 3H, CH_3), 1,62 (s, 3H, CH_3), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 6,82 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, 3-H), 6,90 (dd, $J = 3,1$; 9,0 Hz, 1H, 4-H), 7,13 (d, $J = 3,1$ Hz, 1H, 6-H), 7,16–7,20 (m, 2H, 2,6-H), 7,28–7,38 (m, 3H, 3,4,5-H), 8,02 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, ArCH=CH), 8,08 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H, ArCH=CH).

^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3): 23,9; 29,2; 56,0; 56,3; 67,5; 82,4; 112,6; 113,6; 117,8; 118,0; 124,3; 128,7; 128,8; 129,0; 136,6; 141,8; 153,4; 153,5; 153,6; 165,5.

(S)-3-[(E)-3-(2,5-Dimetoksifenil)akriloil]-5,5-dimetil-4-izo-propiloksazolidīn-2-ons (69f) iegūts no skābes hlorīda **68** un (S)-5,5-dimetil-4-izo-propiloksazolidīn-2-ona (**41f**) analogi savienojumam **69a**. Dzeltēna eļļa, iznākums 88%.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,98 (d J = 7,0 Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1,06 (d J = 7,0 Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1,40 (s, 3H, CH_3), 1,52 (s, 3H, CH_3), 2,18 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 4,28 (d J = 3,1 Hz, 1H, NCH), 6,83 (d J = 9,0 Hz, 1H, 3-H), 6,91 (dd J = 3,1; 9,0 Hz, 1H, 4-H), 7,15 (d J = 3,1 Hz, 1H, 6-H), 8,00 (d J = 16,0 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 8,15 (d J = 16,0 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3): 17,3; 21,6; 21,7; 29,0; 29,9; 56,0; 56,3; 66,6; 82,9; 112,6; 113,5; 117,8; 117,9; 124,4; 141,4; 153,3; 153,6; 153,8; 166,3.

(S)-3-[(E)-3-(2,4,6-Trimetoksifenil)akriloil]-4-feniloksazolidīn-2-ons (78a) iegūts no skābes hlorīda **77a** un (S)-5,5-dimetil-4-izo-propiloksazolidīn-2-ona (**41i**) analogi savienojumam **69a**. Balta kristāliska viela, kuš. temp. 184–186 °C (EtOAc), iznākums 83%.

^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 6H, $2 \times \text{OCH}_3$), 4,27 (dd J = 3,8; 8,7 Hz, 1H, CHCH_2OCO), 4,70 (t J = 8,7 Hz, CHCH_2OCO), 5,55 (dd J = 3,8; 8,7 Hz, CHCH_2OCO), 6,08 (s, 2H, 3,5-H), 7,27–7,39 (m, 5H, arom-H), 8,18 (d J = 15,9 Hz, 1H, ArCH=CH), 8,27 (d J = 15,9 Hz, 1H, ArCH=CH).

(S)-3-[(E)-3-(2,4,6-Tribenziloksifenil)akriloil]-4-feniloksazolidīn-2-ons (78b) iegūts no skābes hlorīda **77b** un (S)-5,5-dimetil-4-izo-propiloksazolidīn-2-ona (**41i**) analogi savienojumam **69a**. Balta amorfa viela, iznākums 57%.

^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 4,23 (dd J = 3,9; 8,7 Hz, 1H, CH_2OCO), 4,66 (t J = 8,7 Hz, 1H, CHCH_2OCO), 4,93 (s, 2H, CH_2Ph), 5,14 (s, 4H, $2 \times \text{CH}_2\text{Ph}$), 5,52 (dd J = 3,9; 8,7 Hz, 1H, CH_2OCO), 6,18 (s, 2H, arom-H), 7,28–7,46 (m, 20H, arom-H), 8,22 (d J = 15,9 Hz, 1H, ArCH=CH), 8,33 (d J = 15,9 Hz, 1H, ArCH=CH).

(R)-3-[(E)-3-(2,4,6-Trimetoksifenil)akriloil]-5,5-dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ons (78c) iegūts no skābes hlorīda **77a** un (S)-5,5-dimetil-4-izo-propiloksazolidīn-2-ona (**41e**) analogi savienojumam **69a**. Balta puscieta viela, iznākums 32%.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,01 (s, 3H, CH₃), 1,62 (s, 3H, CH₃), 3,84 (s, 3H, OCH₃), 3,87 (s, 3H, OCH₃), 5,20 (s, 1H, CH-oksazols), 6,09 (s, 2H, arom-H), 7,14–7,44 (m, 5H, arom-H), 8,22 (d *J* = 16,0 Hz, 1H, ArCH=CH), 8,31 (d *J* = 16,0 Hz, 1H, ArCH=CH).

(*S*)-*N*-(1-Feniletil)propēnskābes amīds (63).

(*E*)-Kanēļskābes hlorīda (4,0 g, 0,024 mol) šķīdumam 30 mL bezūdens ētera pievieno 5 mL piridīna, iegūtai suspensijai pielej (*S*)-1-feniletilanamīnu (6,3 mL, 2,0 ekv) un maisa istabas temperatūrā 15 stundas. Reakcijas maisījumu izlej 150 mL 1M HCl šķīdumā, organisko slāni atdala un ūdens fāzi ekstrahē ar ēteri (3×50 mL). Apvienotās organiskās daļas žāvē (Na₂SO₄). Pēc šķīdinātāja aiztvaicēšanas pazeminātā spiedienā iegūto cietvielu kristalizē no EtOH (25 mL), iegūstot 3,3 g vajadzīgā amīda. Balta kristāliska viela, kuš. temp. 146–147 °C, iznākums 54%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,55 (d *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₃), 5,27 (kv *J* = 7,3 Hz, 1H, CH₃CH), 6,05 (pl.s, 1H, NH), 6,41 (d *J* = 15,3 Hz, 1H, CHCO), 7,20–7,53 (m, 10H, arom-H), 7,64 (d *J* = 15,3 Hz, 1H, PhCH).

3.2.4. *N*-Cinnamoiloksazolidinonu reakcijas ar arilmagnija reaģentiem

(4*R*)-3-[(*R*)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-feniloksazolidīn-2-ons (54c).

Atdzesētam (–55 °C) CuBr·(CH₃)₂S (0,3 ekv, 52 mg) šķīdumam 3 mL dimetilsulfīda–THF (tilpumu attiecība 2:1, THF svaigi destilēts no Na/benzofenona) maisījumā pievieno 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīda šķīdumu THF (svaigi pagatavotu no 1-benziloksi-2-brom-4-metilbenzola (**48**) (0,35 g, 1,5 ekv) un, aktivēta ar dibrometāna, magnija (30 mg, 1,5 ekv) THF vārot 45 min) tā, lai temperatūra reakcijas maisījumā būtu –30 ÷ –35 °C robežās. Pēc tam šķīdumam ļauj sasilt līdz –20 °C un šajā temperatūrā pievieno (*R*)-4-fenil-3-[(*E*)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**43c**) (0,25 g, 0,85 mmol) šķīdumu THF (4 mL). Pēc pievienošanas maisa istabas temperatūrā 20 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumu izlej 50 mL 10% NH₄Cl ūdens šķīduma, organisko daļu atdala un ūdens fāzi ekstrahē ar EtOAc (3×40 mL). Apvienotās organiskās fāzes mazgā ar 12% NH₄OH (50 mL) un piesātināta NaCl ūdens (50 mL) šķīdumiem. Pēc ekstrakta žāvēšanas (Na₂SO₄), šķīdinātāju aiztvaicē pazeminātā spiedienā iegūst produktu maisījumu, kuru hromatogrāfiski sadala (kolonna Ø 1,0×40 cm, silikagels 0,035–0,070 mm, eluents EtOAc–petrolēteris, 1:1,2). Produktu **54c** izolē no otrās frakcijas kā bezkrāsainu eļļu, kuru sakristalizē apstrādājot ar ēteri, iegūstot

0,25 g pievienošanas produkta. Balta kristāliska viela, kuš. temp. 116–117 °C. Iznākums 61% (*de* 100%), $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$: -72° (*c* 1,0, CHCl₃).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,26 (s, 3H, CH₃), 3,62 (dd *J* = 6,5; 16,8 Hz, 1H, PhCHCH₂), 3,89 (dd *J* = 8,9; 16,8 Hz, 1H, PhCHCH₂), 4,16 (dd *J* = 3,5; 8,8 Hz, 1H, PhCHCH₂), 4,50 (t *J* = 8,7 Hz, 1H, PhCHN), 4,92 (s, 2H, PhCH₂), 5,02 (dd *J* = 6,5; 8,8 Hz, 1H, COOCH), 5,28 (dd *J* = 3,5; 8,6 Hz, 1H, COOCH), 6,71 (d *J* = 8,3 Hz, 1H, 3-H), 6,93 (dd *J* = 2,1; 8,3 Hz, 1H, 4-H), 7,06 (d *J* = 2,1 Hz, 1H, 6-H), 7,08–7,34 (m, 15H, arom-H).

¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 20,9; 40,0; 40,1; 57,7; 70,0; 70,2; 112,2; 125,7; 126,2; 127,4; 127,7; 127,9; 128,3; 128,4; 128,5; 128,6; 128,7; 129,2; 130,0; 132,0; 137,4; 139,1; 143,5; 153,9; 171,1.

Elementsastāvs: Atrasts. C, 77,50; H, 5,83; N, 2,79. C₃₂H₂₉NO₄. Aprēķināts. C, 78,19; H, 5,95; N 2,85%.

(4S)-3-[(S)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-feniloksazolidīn-2-ons (54l) iegūts no (S)-4-fenil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**43l**) analogi savienojumam **54c**. Balta kristāliska viela, kuš. temp. 116–117 °C. Iznākums 62% (*de* 100%) $[\alpha]^{22}_{\text{D}}$: $+75^{\circ}$ (*c* 1,0, CHCl₃). ¹H un ¹³C-KMR spektri identiski savienojumam **54c**.

(4S)-3-[(S)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-izo-butil-5,5-dimetil-oksazolidīn-2-ons (54i) iegūts no (S)-4-izo-butil-5,5-dimetil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]-oksazolidīn-2-ona (**43i**) analogi savienojumam **54c**. Bezkrāsaina eļļa, iznākums 84%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,86 (m, 6H, (CH₃)₂CH), 1,19 (s, 3H, CH₃C), 1,36 (s, 3H, CH₃C), 1,15–1,45 (m, 3H, (CH₃)₂CHCH₂), 2,25 (s, 3H, PhCH₃), 3,55 (dd *J* = 6,7; 16,4 Hz, 1H, PhCHCH₂), 3,92 (dd *J* = 9,1; 16,4 Hz, 1H, PhCHCH₂), 4,04 (t *J* = 6,7 Hz, 1H, CHN), 5,01 (s, 2H, PhCH₂O), 5,10 (dd *J* = 6,7; 9,1 Hz, 1H, PhCHCH₂), 6,74 (d *J* = 8,3 Hz, 1H, 3'-H), 6,93 (dd *J* = 1,5, 8,3 Hz, 1H, 4'-H), 7,05 (d *J* = 1,5 Hz, 1H, 6'-H), 7,09–7,42 (m, 10H, arom-H).

(4R)-3-[(R)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-izo-butil-5,5-dimetil-oksazolidīn-2-ons (54h) iegūts no (R)-4-izo-butil-5,5-dimetil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]-oksazolidīn-2-ona (**43h**) analogi savienojumam **54c**. Bezkrāsaina eļļa, iznākums 83%.

¹H-KMR spektrs identisks savienojumam **54i**.

(4R)-3-[(R)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-benziloksazolidīn-2-ons

(54b) iegūts no (R)-4-benzil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**43b**) analogi savienojumam **54c**. Bezkrāsaina eļļa, iznākums 27%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,29 (s, 3H, PhCH₃), 2,62 (dd *J* = 9,5; 13,1 Hz, 1H, PhCH₂CH), 3,09 (dd *J* = 2,9; 13,1 Hz, 1H, PhCH₂CH), 3,64 (dd *J* = 6,6; 16,8 Hz, 1H, CHCH₂CO), 3,88 (dd *J* = 8,8; 16,8 Hz, 1H, CHCH₂CO), 3,97–4,21 (m, 1H, PhCHCH₂ un 1H, CH₂OCO), 4,54 (m, 1H, CH₂OCO), 5,03 (s, 2H, PhCH₂O), 5,15 (m, 1H, NCH), 6,78 (d *J* = 8,0 Hz, 1H, 3'-H), 6,89–7,41 (m, 17H, arom-H).

(4R)-3-[(R)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-5,5-dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ons

(54e) iegūts no (R)-5,5-dimetil-4-fenil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**43e**) analogi savienojumam **54c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 140–142 °C (EtOAc – petrolēteris). Iznākums 17%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,86 (s, 3H, CCH₃), 1,35 (s, 3H, CCH₃), 2,20 (s, 3H, PhCH₃), 3,57 (dd *J* = 6,2; 16,8 Hz, 1H, CHCH₂), 3,91 (dd *J* = 9,0; 16,8 Hz, 1H, CHCH₂), 4,81–4,89 (m, 3H, PhCH₂O un PhCHN), 4,94 (dd *J* = 6,2; 9,0 Hz, CHCH₂), 6,64 (d *J* = 8,2 Hz, 1H, 3'-H), 6,85 (dd *J* = 1,5; 8,2 Hz, 1H, 4'-H), 6,89–6,95 (m, 2H, arom-H), 7,03 (d *J* = 1,5 Hz, 1H, 6'-H), 7,10–7,24 (m, 8H, arom-H).

¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃, m.d.): 21,0; 23,8; 28,3; 47,8; 67,3; 71,0; 71,9; 83,2; 113,0; 126,7; 127,4; 127,9; 128,3; 128,4; 128,6; 128,7; 128,8; 129,0; 129,3; 130,4; 130,5; 135,9; 137,3; 140,7; 152,9; 154,5; 174,0.

(4S)-3-[(S)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-5,5-dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ons

(54g) iegūts no (S)-4-fenil-5,5-dimetil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**43g**) analogi savienojumam **54c**. Iznākums 50%. ¹H un ¹³C-KMR spektri un kušanas temperatūra atbilst savienojumam **54e**.

(4R)-3-[(R)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-izo-propiloksazolidīn-2-ons

(54a) iegūts no (R)-4-izo-propil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**43a**) analogi savienojumam **54c**. Gaiši dzeltena eļļa, iznākums 23%.

¹H-KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆, δ, m.d.): 0,59 (d *J* = 6,9 Hz, 3H, (CH₃)₂CH) diast. A), 0,72 (d *J* = 7,0 Hz, 3H, (CH₃)₂CH) diast. A), 0,67 (d *J* = 6,9 Hz, 3H, (CH₃)₂CH) diast. B), 0,76 (d *J* = 7,0 Hz, 3H, (CH₃)₂CH) diast. B), 1,85–2,03 (m, 2H, (CH₃)₂CH), 2,20 (s, 3H,

CH₃Ph diast. A), 2,21 (s, 3H, CH₃Ph diast. B), 3,32 (dd $J = 7,4, 16,3$ Hz, 1H, ArCHCH₂ diast. A), 3,80 (dd $J = 8,1; 16,9$ Hz, 1H, ArCHCH₂ diast. A), 3,41 (dd $J = 7,6; 16,9$ Hz, 1H, ArCHCH₂ diast. B), 3,90 (dd $J = 8,5; 16,6$ Hz, 1H, ArCHCH₂ diast. B), 4,17–4,32 (m, 6H, ArCHCH₂ un 2H, NCHCH₂), 4,90–5,07 (m, 4H, PhCH₂O un 2H, NCH), 6,87 (d $J = 4,4$ Hz, 1H, 4-arom-H diast. A), 6,89 (d $J = 4,4$ Hz, 1H, 4-arom-H diast. B), 6,94 (d $J = 1,6$ Hz, 1H, 3-arom-H diast. A), 6,96 (d $J = 1,6$ Hz, 1H, 3-arom-H diast. B), 7,04 (d $J = 1,8$ Hz, 1H, arom-H diast. A), 7,06 (d $J = 1,8$ Hz, 1H, arom-H diast. B), 7,11–7,39 (m, 20H, arom-H).

¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆, δ, m.d.): 14,4; 14,5; 17,3; 20,4; 28,2 un 28,3 (diast.); 57,9; 63,4; 69,3 un 69,4 (diast.); 112,4; 127,2; 127,3; 126,0; 127,6; 127,8; 127,9; 128,1; 128,2; 128,3; 128,3; 129,1 un 129,2 (diast.); 131,7 un 131,8 (diast.); 137,3; 143,5 un 143,6 (diast.); 153,2 un 153,3 (diast.); 154,0 un 154,1 (diast.); 170,7 un 170,8 (diast.).

(4S)-3-[(S)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-izo-propiloksazolidīn-2-ons (54k) iegūts no (S)-4-izo-propil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**43k**) analogi savienojumam **54c**. Gaiši dzeltena eļļa, iznākums 14%. ¹H un ¹³C-KMR spektri atbilst savienojumam **54a**.

(4S)-3-[(S)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-sek-butil-5,5-dimetil-oksazolidīn-2-ons (54d) iegūts no (S)-4-sek-butil-5,5-dimetil-3-[(E)-(3-fenilpropēnoil)]-oksazolidīn-2-ona (**43d**) analogi savienojumam **54c**. Balta, kristāliska viela, kuš. temp. 112–114 °C. Iznākums 49%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,79–0,83 (m, 6H, CH₃CH₂ un CH₃CH), 0,90–1,02 (m, 1H, , CH₃CH₂), 1,14 (s, 3H, CH₃C), 1,34–1,46 (m, 1H, CH₃CH₂), 1,42 (s, 3H, CH₃C), 1,67–1,78 (m, 1H, CH₃CH), 2,23 (s, 3H, PhCH₃), 3,70 (dd $J = 7,4; 16,6$ Hz, 1H, PhCHCH₂), 3,80 (dd $J = 8,4; 16,6$ Hz, PhCHCH₂), 4,02 (d $J = 3,3$ Hz, 1H, NCH), 4,91 (d $J = 12,0$ Hz, 1H, PhCH₂O), 4,96 (d $J = 12,0$ Hz, 1H, PhCH₂O), 5,05 (m, 1H, PhCHCH₂), 6,68 (d $J = 8,2$ Hz, 1H, 3'-H), 6,86 (dd $J = 1,7; 8,2$ Hz, 1H, 4'-H), 7,02 (d $J = 1,7$ Hz, 1H, 6'-H), 7,04–7,28 (m, 10H, arom-H).

(4S)-3-[(S)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-(4-metoksifenil)propanoil]-4-izo-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ons (56a) iegūts no (S)-4-izo-butil-5,5-dimetil-3-[(E)-3-(4-metoksifenil)propēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**44a**) analogi savienojumam **54c**. Gaiši dzeltena eļļa, iznākums 82% (*de* 66%).

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,86 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 1,19 (s, 3H, CH_3C), 1,36 (s, 3H, CH_3C), 1,16–1,45 (m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 2,24 (s, 3H, PhCH_3), 3,50 (dd $J = 6,5$; 16,3 Hz, 1H, CH_2CHAr_2), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,91 (dd $J = 9,4$; 16,3 Hz, 1H, CH_2CHAr_2), 4,04 (m, 1H, CH_2CHAr_2), 5,01 (s, 2H, PhCH_2O), 5,06 (m, 1H, NCH), 6,74 (d $J = 8,2$ Hz, 1H, 3'arom-H), 6,76 (d $J = 8,7$ Hz, 2H, 3',5'arom-H), 6,92 (dd $J = 2,0$, 8,2 Hz, 1H, arom-H), 7,03 (d $J = 2,0$ Hz, 1H, arom-H), 7,18 (d $J = 8,7$ Hz, 2H, 2',6'arom-H), 7,28–7,38 (m, 5H, PhCH_2O).

(4S)-3-[(S)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-(4-fluorfenil)propanoil]-4-izo-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ons (56b) iegūts no (S)-4-izo-butil-5,5-dimetil-3-[(E)-3-(4-fluorfenil)propēnoil]oksazolidīn-2-ona (**44b**) analogi savienojumam **54c**. Gaiši dzeltena eļļa, iznākums 62% (*de* 60%).

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,86 (m, 6H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,20 (s, 3H, CH_3C), 1,37 (s, 3H, CH_3C), 1,14–1,46 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,26 (s, 3H, ArCH_3), 3,52 (dd $J = 6,6$; 16,4 Hz, 1H, Ar_2CHCH_2), 3,89 (dd $J = 9,2$, 16,4 Hz, 1H, Ar_2CHCH_2), 4,04 (t $J = 6,6$ Hz, 1H, Ar_2CHCH_2), 4,99 (s, 2H, PhCH_2O), 5,02–5,10 (m, 1H, NCH), 6,74 (d $J = 8,3$ Hz, 1H, arom-H), 6,83–6,98 (m, 3H, arom-H), 7,03 (d $J = 1,7$ Hz, 1H, 6'-H), 7,15–7,4 (m, 7H, arom-H).

(S)-3-[(S)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)-3-(4-trifluormetilfenil)propanoil]-4-izo-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ons (56c) iegūts no (S)-4-izo-butil-5,5-dimetil-3-[(E)-3-(4-trifluormetilfenil)propēnoil]oksazolidīn-2-ona (**44c**) analogi savienojumam **54c**, kuš. temp. 116–117 °C. Iznākums 40% (*de* 64%).

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,87 (m, 6H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 1,17 (s, 3H, CH_3C), 1,23–1,47 (m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 1,37 (s, 3H, CH_3C), 2,27 (s, 3H, PhCH_3), 3,54 (dd $J = 6,5$; 16,5 Hz, 1H, CH_2CHAr_2), 3,94 (dd $J = 9,3$; 16,5 Hz, 1H, CH_2CHAr_2), 4,04 (m, 1H, CH_2CHAr_2), 4,97 (s, 2H, PhCH_2O), 5,08 (dd $J = 6,6$; 9,4 Hz, 1H, N-CH), 6,75 (d $J = 8,1$ Hz, 1H, 3'-H), 6,96 (dd $J = 2,0$; 8,1 Hz, 1H, 4'-H), 7,06 (d $J = 2,0$ Hz, 1H, 6'-H), 7,17–7,39 (m, 7H, PhCH_2O un 2',6'-H), 7,40–7,49 (m, 2H, 3',5'-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 20,9; 21,7; 22,6; 22,9; 25,1; 27,9; 39,2; 39,3; 40,6; 60,8; 70,2; 82,3; 112,1; 124,3 ($J = 271,7$ Hz); 125,0 ($J = 3,9$ Hz); 127,5; 127,9; 128,3 ($J = 32,2$ Hz); 128,5; 128,8; 130,1; 131,0; 137,2; 147,7; 153,1; 153,9; 171,7.

(S)-4-Benzil-3-[(R)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-5,5-dimetil-oksazolidīn-2-ons (54j).

Atdzesētam līdz $-55\text{ }^{\circ}\text{C}$ $\text{CuBr}\cdot(\text{CH}_3)_2\text{S}$ (0,3 ekv, 16 mg) šķīdumam 1,5 mL dimetilsulfīda–THF (tilpumu attiecība 2:1) maisījumā pievieno fenilmagnija bromīda šķīdumu THF (1,1 ekv, 1,0 M, 0,29 mL) tā, lai temperatūra reakcijas maisījumā būtu $-50 \div -55\text{ }^{\circ}\text{C}$ robežās. Pēc tam šķīdumam ļauj sasilt līdz $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ un šajā temperatūrā pievieno (S,E)-4-benzil-3-[3-(2-benziloksi-5-metilfenil)propēnoil]-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona (**51j**) (0,11 g, 0,26 mmol) šķīdumu THF (2 mL). Pēc pievienošanas maisa istabas temperatūrā 24 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumu izlej 10 mL 10% NH_4Cl ūdens šķīduma, organisko daļu atdala un ūdens fāzi ekstrahē ar EtOAc ($3\times 20\text{ mL}$). Apvienotās organiskās fāzes mazgā ar 12% NH_4OH (20 mL) un piesātināta NaCl ūdens (20 mL) šķīdumiem. Šķīdinātāju aiztvaicējot, pazeminātā spiedienā iegūst produktu maisījumu, kuru hromatogrāfiski sadala (kolonna $\varnothing 0,7\times 20\text{ cm}$, silikagels 0,035–0,070 mm, eluents EtOAc – petrolēteris, 1:1,2). No otrās frakcijas izolē 40 mg produkta **54k** gaiši dzeltenu eļļu. Iznākums 29% (*de* 86 %).

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 1,27 (pl.s, 6H, $2\times\text{CH}_3\text{CO}$), 2,25 (s, 3H, CH_3Ph), 2,61 (dd $J = 9,9; 14,5\text{ Hz}$, 1H, CH_2CO), 2,93 (dd $J = 3,4; 14,5\text{ Hz}$, 1H, CH_2CO), 3,74 (d $J = 7,9\text{ Hz}$, 2H, PhCH_2CH), 4,39 (dd $J = 3,4; 9,9\text{ Hz}$, 1H, PhCHCH_2), 5,01 (s, 2H, PhCH_2O), 5,11 (t $J = 7,9\text{ Hz}$, 1H, CHN), 6,75 (d $J = 8,2\text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 6,93 (dd $J = 1,9; 8,2\text{ Hz}$, 1H, 4'-H), 7,07 (d $J = 1,9\text{ Hz}$, 1H, 6'-H), 7,10–7,42 (m, 15H, arom-H).

(R)-4-Benzil-3-[(S)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]oksazolidīn-2-ons (54b) iegūts no (R,E)-4-benzil-3-[3-(2-benziloksi-5-metilfenil)propēnoil]oksazolidīn-2-ona (**51b**) analogi savienojumam **54j**. Dzeltena eļļa. Iznākums 46%.

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 2,29 (s, 3H, PhCH_3), 2,62 (dd $J = 9,5; 13,1\text{ Hz}$, 1H, PhCH_2CH), 3,09 (dd $J = 2,9; 13,1\text{ Hz}$, 1H, PhCH_2CH), 3,64 (dd $J = 6,6; 16,8\text{ Hz}$, 1H, CHCH_2CO), 3,88 (dd $J = 8,8; 16,8\text{ Hz}$, 1H, CHCH_2CO), 3,97–4,21 (m, 1H, PhCHCH_2 un 1H, CH_2OCO), 4,54 (m, 1H, CH_2OCO), 5,03 (s, 2H, PhCH_2O), 5,15 (m, 1H, NCH), 6,78 (d $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H, 3'-H), 6,89–7,41 (m, 17H, arom-H).

(R)-3-[(S)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-izo-butil-5,5-dimetil-oksazolidīn-2-ons (54h) iegūts no (R,E)-3-[3-(2-benziloksi-5-metilfenil)propēnoil]-4-izo-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona (**51h**) analogi savienojumam **54j**. Gaiši dzeltēna eļļa. Iznākums 51%.

¹H-KMR spektrs identisks savienojumam –(4*S*)-3-[(*S*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-*izo*-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-onam (**54i**), kurš iegūts (*S*)-4-*izo*-butil-5,5-dimetil-3-[(*E*)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**43i**) reakcijā ar 2-benziloksi-5-metilfenilmagnija bromīdu (2.17. att.).

(*R*)-3-[(*S*)-3-(2,5-Dimetoksifenil)-3-fenilpropanoil]-4-feniloksazolidīn-2-ons (70c).

Atdzesētai (–75 °C) vara bromīda dimetilsulfīda kompleksa (165 mg, 0,3 ekv) suspensijai 30 mL žāvēta (svaigi destilēts no Na/benzofenona) THF pievieno fenilmagnija bromīdu (3,5 mL, 0,8M, 1,05 ekv) tā, lai temperatūra reakcijas maisījumā būtu –70 ÷ –65 °C robežās un šajā temperatūrā turpina maisīt 30 minūtes. Tālāk, ievērojot iepriekšminētās temperatūras robežas, pievieno kanēļskābes atvasinājuma **69c** (0,95 g, 2,68 mmol) šķīdumu 30 mL THF, maisa 1,5 stundu un šajā temperatūrā reakcijas maisījumu apstrādā ar 20 mL 10% NH₄Cl ūdens šķīdumu. Organisko fāzi atdala un ūdeni ekstrahē ar EtOAc (3×30 mL). Pēc apvienoto organisko daļu žāvēšanas (Na₂SO₄) un šķīdinātāju aiztvaicēšanas pazeminātā spiedienā, iegūto produktu maisījumu hromatogrāfiski sadala uz silikagela. Nepieciešamo 1,4-pievienotās produktu **70** izolē no otrās frakcijas, iegūstot 0,94 g gaiši dzeltenas eļļas. Iznākums 82%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 3,69 (s, 3H, OCH₃), 3,70 (s, 3H, OCH₃), 3,77 (d *J* = 7,8 Hz, 1H, ArCHCH₂), 3,81 (d *J* = 6,6 Hz, 1H, ArCHCH₂), 4,15 (dd *J* = 3,9; 8,8 Hz, 1H, CHCH₂O), 4,58 (t *J* = 8,8 Hz, 1H, CHCH₂O), 4,97 (t *J* = 7,8 Hz, 1H, ArCHCH₂), 5,32 (dd *J* = 3,9; 8,8 Hz, 1H, CHCH₂O), 6,66 (dd *J* = 2,9; 8,8 Hz, 1H, 4-H), 6,73 (d *J* = 8,8 Hz, 1H, 3-H), 6,78 (d *J* = 2,9 Hz, 1H, 6-H), 6,99 (m, 2H, arom-H), 7,09–7,25 (m, 8H, arom-H).

¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 39,7; 39,9; 55,6; 56,1; 57,5; 69,8; 111,2; 111,8; 114,7; 125,5; 126,2; 128,0; 128,2; 128,3; 129,0; 133,0; 138,6; 142,8; 151,2; 153,5; 153,7; 171,0.

(*R*)-4-Benzil-3-[(*S*)-3-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilpropanoil]-oksazolidīn-2-ons (70b)

iegūts no kanēļskābes atvasinājuma **69b** un fenilmagnija bromīda analogi savienojumam **70c**. Gaiši dzeltena kristāliska viela (kuš. temp. 52–55 °C), iznākums 81%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,63 (ddd *J* = 9,7; 13,7; 23,0 Hz, 1H, PhCH₂), 3,10 (ddd *J* = 3,1; 13,3; 16,4 Hz, 1H, PhCH₂), 3,57–3,89 (m, 2H, Ar₂CHCH₂), 3,73 (d *J* = 1,1 Hz, 3H, OCH₃), 3,77 (d *J* = 1,1 Hz, 3H, OCH₃), 4,07–4,17 (m, 2H, OCH₂), 4,51–4,63 (m, 1H, NCH), 5,06–5,13 (m, 1H, Ar₂CHCH₂), 6,69 (dt *J* = 3,0; 3,0; 8,8 Hz, 1H, arom-H), 6,78

(dd $J = 1,1$; 9,0 Hz, 1H, arom-H), 6,82 (dd $J = 3,0$; 9,5 Hz, 1H, arom-H), 7,05–7,09 (m, 1H, arom-H), 7,10–7,14 (m, 1H, arom-H), 7,14–7,20 (m, 1H, arom-H), 7,22–7,37 (m, 7H, arom-H).

^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3): 37,7; 39,9; 40,0; 55,2; 55,8; 56,3; 66,2; 111,3; 112,0; 115,0; 126,5; 127,4; 128,2; 128,47; 129,0; 129,6; 133,4; 135,3; 134,2; 151,4; 153,6; 153,7; 171,7.

(*R*)-3-[(*S*)-3-(2,5-Dimetoksifenil)-3-fenilpropanoil]-4-*izo*-propiloksazolidīn-2-ons (70a)

iegūts no kanēļskābes atvasinājuma **69a** un fenilmagnija bromīda analogi savienojumam **70c**. Gaiši dzeltena eļļa, iznākums 87%.

^1H -KMR (300 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,72 (dd $J = 6,9$; 32,6 Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 0,94 (dd $J = 7,0$; 13,3 Hz, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 2,10–2,26 (m, 1H, $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$), 3,55 (dd $J = 7,5$; 17,0 Hz, 0,5H, Ar_2CHCH_2), 3,70–3,75 (m, 1H, Ar_2CHCH_2), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (dd $J = 8,2$, 17,0 Hz, 0,5H, Ar_2CHCH_2), 4,10–4,23 (m, 2H, CHCH_2O), 4,27–4,38 (m, 2H, CHCH_2O), 5,04 (kv $J = 8,0$; 8,4 Hz, 1H, Ar_2CHCH_2), 6,68 (ddd $J = 1,2$; 3,0; 8,8 Hz, 1H, 3-H), 6,76 (dd $J = 1,8$; 8,8 Hz, 1H, 4-H), 6,81 (dd $J = 3,0$; 17,2 Hz, 1H, 6-H), 7,12–7,18 (m, 1H, arom-H), 7,22–7,28 (m, 2H, arom-H), 7,29–7,33 (m, 2H, arom-H).

(*S*)-4-*sek*-Butil-5,5-dimetil-3-[(*R*)-3-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilpropanoil]oksazolidīn-2-ons (70d)

iegūts no kanēļskābes atvasinājuma **69d** un fenilmagnija bromīda analogi savienojumam **70c**. Bezkrāsaina eļļa, iznākums 32% (*de* 25%).

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,74–0,92 (m, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHCH}_3$), 0,94–1,04 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 1,19 (s, 3H, CH_3), 1,34–1,43 (m, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 1,44 (s, 3H, CH_3), 1,75 (dtkv $J = 3,4$; 7,0; 10,4 Hz, 1H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}$), 3,69 (dd $J = 7,4$; 16,5 Hz, 1H, Ar_2CHCH_2), 3,72 (s, 3H, OCH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,80 (dd $J = 8,6$; 16,5 Hz, 1H, Ar_2CHCH_2), 4,03 (d $J = 3,4$ Hz, 1H, NCH), 5,06 (dd $J = 7,4$; 8,6 Hz, 1H, Ar_2CHCH_2), 6,67 (dd $J = 3,0$; 8,8 Hz, 1H, 4-H), 6,75 (d $J = 8,8$ Hz, 1H, 3-H), 6,84 (d $J = 3,0$ Hz, 1H, 6-H), 7,11–7,16 (m, 1H, arom-H), 7,21–7,26 (m, 2H, arom-H), 7,28–7,32 (m, 2H, arom-H).

^{13}C -KMR (100 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 12,1; 17,0; 21,8; 24,2; 28,9; 36,5; 39,4; 40,4; 55,8; 56,3; 66,6; 82,8; 111,5; 112,0; 114,9; 126,4; 128,2; 128,5; 133,3; 143,2; 151,4; 153,7; 153,8; 172,1.

3.2.5. Fenilgredzenā aizvietotu 4-fenil-3,4-dihidroksazolidīna sintēze

(*R*)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (2).

Atdzesētam līdz $-75\text{ }^{\circ}\text{C}$ (*R*)-3-[(*R*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-*izo*-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona ((*R*)-**54h**) (0,45 g, 0,9 mmol) šķīdumam 5 mL bezūdens DCM pievieno BBr_3 (90 μL , 1,0 ekv) ar tādu ātrumu, lai temperatūra šķīdumā būtu $-70 \div -75\text{ }^{\circ}\text{C}$ robežās, tad tam ļauj sasilt līdz $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ un turpina maisīt šajā temperatūrā 24 stundas. Tālāk reakcijas maisījumu apstrādā ar 0,1M NaOH līdz šķīduma pH $\sim 8-9$ un to ekstrahē ar DCM ($3 \times 15\text{ mL}$). Pēc apvienoto ekstraktu žāvēšanas un šķīdinātāja aiztvaicēšanas iegūto starpproduktu vāra 1,5 stundu 10 mL 10% TEA/toluola šķīdumā. Pēc vārīšanas reakcijas maisījumu ietvaicē un atlikušo produktu maisījumu sadala hromatogrāfējot (kolonna $\varnothing\ 1,0 \times 30\text{ cm}$, silikagels 0,035–0,070 mm, eluents EtOAc–petrolētera maisījums, 3:7). Ciklizēto produktu **2** izolē no pirmās frakcijas iegūstot 0,2 g baltas kristāliskas vielas, kuš. temp. $79-81\text{ }^{\circ}\text{C}$. Iznākums 93% (*ee* 65%).

^1H -KMR (400 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 2,27 (s, 3H, CH_3), 3,03 (m, 2H, CHCH_2), 4,30 (t $J = 6,6\text{ Hz}$, 1H, CHCH_2), 6,79 (d $J = 1,4\text{ Hz}$, 1H, 5'-H), 7,03 (d $J = 8,0\text{ Hz}$, 1H, 8'-H), 7,11 (m, 2H, arom-H), 7,16 (dd $J = 1,4; 8,0\text{ Hz}$, 1H, 7'-H), 7,23–7,43 (m, 3H, arom-H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 20,9; 37,3; 40,9; 117,0; 125,5; 127,6; 127,7; 128,8; 129,2; 129,4; 134,4; 140,6; 149,8; 168,0.

Elementsastāvs: Atrasts. C, 80,54; H, 5,90. $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{O}_2$. Aprēķināts. C, 80,65; H, 5,92.

(*R*)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns iegūts no (*4R*)-3-[(*R*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-feniloksazolidīn-2-ona (**54c**). Iznākums 90% (*ee* 99%).

(*S*)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (**2**) iegūts no (*4S*)-3-[(*S*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-*izo*-butil-5,5-dimetioksazolidīn-2-ona (**54i**). Iznākums 90% (*ee* 72%).

(*S*)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (**2**) iegūts no (*4S*)-3-[(*S*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-feniloksazolidīn-2-ona (**54l**). Iznākums 92% (*ee* 99%).

(S)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (2) iegūts pēc 2.16. attēlā dotās shēmas no (4*R*)-3-[(*S*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-*izo*-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona ((*S*)-**54h**). Iznākums 91% (*ee* 49%).

(R)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (2) iegūts no (4*R*)-3-[(*R*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-fenil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona (**54e**). Iznākums 99% (*ee* 99%).

(S)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (2) iegūts no (4*S*)-3-[(*S*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-*sek*-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona (**54d**). Iznākums 85% (*ee* 76%).

(S)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (2) iegūts pēc 2.16. attēlā dotās shēmas no (4*R*)-3-[(*S*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-benziloksazolidīn-2-ona ((*S*)-**54b**). Iznākums 73% (*ee* 60%).

(S)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (2) iegūts pēc 2.16. attēlā dotās shēmas no (4*S*)-3-[(*R*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-benziloksazolidīn-2-ona ((*R*)-**54j**). Iznākums 85% (*ee* 86%).

(S)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (2) iegūts no (4*S*)-3-[(*S*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-*izo*-propiloksazolidīn-2-ona (**54k**). Iznākums 94% (*ee* 15%).

(S)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (2) iegūts no (4*S*)-3-[(*S*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-fenil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ona (**54g**). Iznākums 95% (*ee* 99%).

(R)-4-Fenil-6-metil-3,4-dihidroksazolidīns (2) iegūts no (4*R*)-3-[(*R*)-3-(2-benziloksi-5-metilfenil)-3-fenilpropanoil]-4-*izo*-propiloksazolidīn-2-ona (**54a**). Iznākums 93% (*ee* 16%).

(S)-4-Fenil-6-hidroksi-3,4-dihidroksazolidīns (71).

Atdzesētam (0 °C) (*R*)-4-benzil-3-[(*S*)-3-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilpropanoil]-oksazolidīn-2-ona (**70b**) (1,80 g, 4,0 mmol) šķīdumam 50 mL žāvēta (destilēts no CaH₂)

DCM pievieno bora trifluorīda dimetilsulfīda kompleksu (21,2 mL, 50 ekv) un stundu silda 30 °C. Tālāk šķīdumu atdzesē ledus vannā un to apstrādā ar 100 mL 2N HCl ūdens šķīdumu, organisko daļu nodala un ūdens fāzi ekstrahē vispirms ar DCM (4×50 mL), tad ar EtOAc (3×50 mL). Apvieno visus organiskos ekstraktus un žāvē (Na₂SO₄). Pēc šķīdinātāja aiztvaicēšanas pazeminātā spiedienā, tehnisko produktu hromatogrāfiski attīra uz silikagela, iegūstot 0,52 g dihidrokumarīna. Balta kristāliska viela, kuš. temp. 131–132 °C. Iznākums 54% (*ee* 3,7%).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,94–3,06 (m, 2H, CH₂), 4,25 (m, 1H, CH), 5,30 (pl.s, 1H, OH), 6,41 (d *J* = 2,8 Hz, 1H, 5-H), 6,75 (dd, *J* = 2,8; 8,7 Hz, 1H, 7-H), 6,98 (d *J* = 8,7 Hz, 1H, 8-H), 7,07–7,22 (m, 2H, arom-H), 7,22–7,44 (m, 2H, arom-H).

(S)-4-Fenil-6-hidroksi-3,4-dihidroksazaridīns (71) iegūts no (R)-3-[(S)-3-(2,5-dimetoksi-fenil)-3-fenilpropanoil]-4-*izo*-propiloksazaridīn-2-ona (**70a**) analogi savienojumam **70b**. Iznākums 51% (*ee* 1,7%).

(S)-4-Fenil-6-hidroksi-3,4-dihidroksazaridīns (71) iegūts no (R)-3-[(S)-3-(2,5-dimetoksi-fenil)-3-fenilpropanoil]-4-feniloksazaridīn-2-ona (**70c**) analogi savienojumam **70b**. Iznākums 33% (*ee* 94,8%).

(S)-6-Acetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksazaridīns (36).

(S)-4-Fenil-6-hidroksi-3,4-dihidroksazaridīna (**71**) (0,20 g, 0,83 mmol) suspensijai 0,5 mL piridīna pievieno Ac₂O (0,1 mL, 1,1 ekv), DMAP (5 mg, 5 mol-%) un maisa istabas temperatūrā 20 h. Tālāk reakcijas maisījumu apstrādā ar 10 mL ledus ūdens un ekstrahē ar EtOAc (3×30 mL). Pēc tam iegūto ekstraktu secīgi mazgā ar 0,5N HCl un pies. NaHCO₃ ūdens šķīdumiem. Pēc žāvēšanas (Na₂SO₄) un ietvaicēšanas tehnisko produktu kristalizē no 40 mL EtOAc – petrolētera maisījuma (tilpumu attiecība, 1:7), dzesējot pa nakti –16 °C. Iegūst 148 mg acilētā produkta **36**. Balta kristāliska viela, kuš. temp. 90,5 °C. Iznākums 63%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,23 (s, 3H, CH₃), 3,00 (dd *J* = 8,6; 16,0 Hz, 1H, CHCH₂), 3,08 (dd *J* = 5,8; 16,0 Hz, 1H, CHCH₂), 4,33 (dd *J* = 5,8; 8,6 Hz, 1H, CHCH₂), 6,69 (d *J* = 2,7 Hz, 1H, 5-H), 7,02 (dd *J* = 2,7; 9,0 Hz, 1H, 7-H), 7,14 (d *J* = 9,0 Hz, 1H, 8-H), 7,15–7,19 (m, 2H, arom-H), 7,28–7,39 (m, 3H, arom-H).

¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 20,9; 36,6; 40,7; 117,9; 121,3; 122,0; 127,0; 127,6; 127,8; 129,2; 139,6; 146,9; 149,2; 167,1; 169,3.

Elementsastāvs: Atrasts. C 72,11 H 4,83. C₁₇H₁₄O₄. Aprēķināts: C 72,33 H 5,00.

(S)-5,7-Dihidroksi-4-fenil-3,4-dihidroksukumarīns (88).

(S)-4-((S)-*sek*-Butil)-5,5-dimetil-3-[(R)-3-fenil-3-(2,4,6-trimetoksifenil)propanoil]-oksazoli-dīn-2-ona (**83d**) (0,22 g, 0,468 mmol) šķīdumam 20 mL sausā DCM pievieno bora trifluorīda dimetilsulfīda kompleksu (1,0 mL, 20 ekv) un vāra 48h. Tālāk apstrādā ar 20 mL 2N HCl, organisko slāni nodala un ūdens fāzi ekstrahē ar EtOAc (4×20 mL). Pēc apvienoto organisko daļu žāvēšanas un šķīdinātāju aiztvaicēšanas, atlikumu hromatogrāfiski (kolonna Ø 0,5×10 cm, silikagels 0,035–0,070 mm, eluents CHCl₃ – EtOAc, 3:1) attīra, nepieciešamo kumarīnu izolējot no otrās frakcijas (49 mg, iznākums 40%).

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,84 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, CHCH₂), 3,21 (dd *J* = 7,3; 16,1 Hz, 1H, CHCH₂), 4,43 (d *J* = 7,3 Hz, 1H, CHCH₂), 6,02 (d *J* = 2,1 Hz, 1H, 6-H), 6,17 (d *J* = 2,1 Hz, 1H, 8-H), 7,03–7,11 (m, 2H, arom-H), 7,18–7,38 (m, 3H, arom-H), 7,62 (pl.s, 1H, OH), 9,78 (pl.s, 1H, OH).

(S)-5,7-Diacetoksi-4-fenil-3,4-dihidroksukumarīns (37).

Hidroksikumarīna **88** (40 mg, 0,156 mmol) šķīdumam 0,2 mL piridīna pievieno Ac₂O (30 µL, 2,2 ekv), DMAP (0,95 mg, 5 mol-%) un maisa istabas temperatūrā 2h. Tālāk reakcijas maisījumu apstrādā ar 10 mL ūdens, ekstrahē ar EtOAc (4×10 mL) un ekstraktu mazgā ar 20 mL pies. NaHCO₃. Pēc šķīdinātāja aiztvaicēšanas tehnisko produktu hromatogrāfiski (kolonna Ø 0,5×10 cm, silikagels 0,035–0,070 mm, eluents petrolēteris – EtOAc, 2:1) attīra, iegūstot 22 mg nepieciešamā diacil-produktu **37**. Gaiši pelēka kristāliska viela, kuš. temp. 145–146 °C. Iznākums 41%.

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,12 (s, 3H, CH₃), 2,31 (s, 3H, CH₃), 3,05 (m, 2H, CHCH₂), 4,40 (m, 1H, CHCH₂), 6,81 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, 6-H), 6,88 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H, 6-H), 7,02–7,11 (m, 2H, arom-H), 7,18–7,30 (m, 3H, arom-H).

3.2.6. 2-Benziloksi-5-metilbenzaldehyda (45) sintēze no *para*-krezola

2-Brom-4-metilfenols (47).

para-Krezola (4,0 g, 0,037 mol) šķīdumam 150 mL MeCN pievieno NBS (6,5 g, 1,0 ekv) un maisa vienu stundu istabas temperatūrā. Pēc tam reakcijas maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un eļļaino atlikumu izšķīdina 100 mL ētera. Šķīdumu mazgā ar ūdeni

(3×100 mL) un žāvē (Na_2SO_4). Tālāk ekstraktu ietvaicē pazeminātā spiedienā un iegūto produktu maisījumu sadala hromatogrāfiski (kolonna \varnothing 1,8×60 cm, silikagels 0,035–0,070 mm, eluents hlōroforms – petrolēteris, 3:1). Produktu **47** izolē no otrās frakcijas, iegūstot 4,4 g bezkrāsainas eļļas, iznākums 63%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 2,27 (s, 3H, CH_3), 5,35 (s, 1H, OH), 6,91 (d J = 8,2 Hz, 1H, 6-H), 7,02 (dd J = 1,7; 8,2 Hz, 1H, 5-H), 7,27 (d J = 1,7 Hz, 1H, 3-H).

1-Benziloksi-2-brom-4-metilbenzols (48).

2-Brom-4-metilfenola (**47**) (4,3 g, 0,023 mol), benzilhlorīda (4,0 mL, 1,5 ekv) un K_2CO_3 (3,5 g, 1,1 ekv) suspensiju DMF (25 mL) vāra 1,5 stundas. Tad reakcijas maisījumu izlej ūdenī (75 mL) un ūdens šķīdumu ekstrahē ar EtOAc (3×100 mL). Pēc ekstrakta žāvēšanas (Na_2SO_4) un šķīdinātāja aiztvaicēšanas pazeminātā spiedienā, iegūst eļļu, kuru destilē vakuumā, nepieciešamā produkta frakciju savācot pie 192–197 °C (13 mbar). Iegūst 5,2 g bezkrāsainas eļļas, iznākums 81%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 2,28 (s, 3H, CH_3), 5,14 (s, 2H, CH_2), 6,84 (d J = 8,2 Hz, 1H, 6-H), 7,03 (ddk J = 0,6; 2,1; 8,2 Hz, 1H, 5-H), 7,28–7,56 (m, 6H, 3-H, arom-H).

2-Benziloksi-5-metilbenzaldehyds (45).

Ar dibrometānu (0,1 mL) aktivētām magnija skaidiņām (3,0 g, 1,5 ekv) argona atmosfērā pievieno 1-benziloksi-2-brom-5-metilbenzola (**48**) (22,8 g, 82,4 mmol) šķīdumu 160 mL žāvētā (svaigi destilēts no Na/benzofenona) THF tā, lai pievienotais reakcijas maisījums vienmērīgi vārītos. Pēc visa arilhalogenīda pievienošanas maisījumu vāra vēl 2,5 stundas. Iegūto Griņjāra reaģenta šķīdumu, maisot pievieno atdzesētam (–5 °C) DMF (51 mL, 8 ekv) šķīdumam 100 mL THF ar tādu ātrumu, lai reakcijas maisījuma temperatūra būtu 0 ÷ –5 °C robežās. Pēc tam turpina maisīt istabas temperatūrā 48 stundas. Radušos suspensiju izlej 400 mL 10% NH_4Cl ūdens šķīdumā, organisko daļu atdala un ūdens fāzi ekstrahē ar EtOAc (2×200 mL). Pēc apvienoto organisko fāžu žāvēšanas (Na_2SO_4), šķīdinātāju aiztvaicējot pazeminātā spiedienā, iegūst eļļu, kuru destilē vakuumā, savācot frakciju pie 208–211 °C (24 mbar). Iegūst 7,3 g benzaldehyda **45** (bezkrāsaina eļļa, kura stāvot, istabas temperatūrā sakristalizējas, kuš. temp. 30–35 °C), iznākums 39%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 2,31 (s, 3H, CH_3), 5,17 (s, 2H, CH_2), 6,95 (d J = 8,5 Hz, 1H, 3-H), 7,28–7,49 (m, 6H, arom-H), 7,66 (d J = 2,2 Hz, 1H, 6-H), 10,54 (s, 1H, CHO).

3.2.7. Oksazolidīn-2-onu 41d–j sintēze no α -aminoskābēm

***L*-Fenilalanīna metilestera hidrogēnhlorīds (38j).**

Līdz $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ atdzesētai fenilalanīna (10,0 g, 60,5 mmol) suspensijai absolūtā MeOH (50 mL) lēni pievieno tionilhlorīdu (5,2 mL, 1,2 ekv) tā, lai reakcijas maisījuma temperatūra būtu $0 \div -5\text{ }^{\circ}\text{C}$ robežās. Pēc tionilhlorīda pievienošanas šķīdumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un vāra 2 stundas. Šķīdumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un atlikumu kristalizē no 90 mL MeOH – Et₂O maisījuma (tilpumu attiecība 1,25:1). Iegūst 12,4 g hidrogēnhlorīda **38j** (balta kristāliska viela), iznākums 90%.

¹H-KMR (CDCl₃, δ , m.d.): 2,96–3,18 (m, 2H, CH₂), 3,66 (s, 3H, CH₃), 4,28 (m, 1H, CHCH₂), 7,16–7,39 (m, 5H, arom-H), 8,50 (pl.s, 3H, ⁺NH₃).

***L*-Leicīna metilestera hidrogēnhlorīds (38i)** iegūts no *L*-leicīna analogi savienojumam **38j**. Iznākums 84%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ , m.d.): 0,95 (d $J = 5,1\text{ Hz}$, 6H, (CH₃)₂CH), 1,89 (m, 3H, (CH₃)₂CHCH₂), 3,78 (s, 3H, OCH₃), 4,10 (m, 1H, N-CH), 8,65 (pl.s, 3H, ⁺NH₃).

***D*-Leicīna metilestera hidrogēnhlorīds (38h)** iegūts no *D*-leicīna analogi savienojumam **38j**. Iznākums 78%. ¹H-KMR spektrs identisks savienojumam **38i**.

***L*-Izoleicīna metilestera hidrogēnhlorīds (38d)** iegūts no *L*-izoleicīna analogi savienojumam **38j**. Iznākums 88%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ , m.d.): 0,95 (t $J = 7,4\text{ Hz}$, 3H, CH₃CH₂), 1,08 (d $J = 6,8\text{ Hz}$, 3H, CH₃CH), 1,49 (m, 2H, CH₂), 2,19 (m, 1H, CH₃CH), 3,80 (s, 3H, OCH₃), 4,05 (m, 1H, NCH), 8,74 (pl.s, 3H, ⁺NH₃).

***L*-Valīna metilestera hidrogēnhlorīds (38f)** iegūts no *L*-valīna analogi savienojumam **38j**. Iznākums 88%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ , m.d.): 0,92 (d $J = 9,2\text{ Hz}$, 3H, (CH₃)₂CH), 0,95 (d $J = 9,2\text{ Hz}$, 3H, (CH₃)₂CH), 2,17 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 3,73 (s, 3H, OCH₃), 3,82 (d $J = 4,7\text{ Hz}$, 1H, N-CH), 8,63 (pl.s, 3H, ⁺NH₃).

(S)-3-Amino-2-metil-4-fenilbutān-2-ols (39j).

Atdzesētam (−10 °C) metilmagnija bromīda šķīdumam THF (100 mL, 1,4 M, 6,0 ekv) argona atmosfērā pakāpeniski pievieno fenilalanīna estera hidrogēnhlorīdu **38j** (4,5 g, 0,021 mol) tā, lai temperatūra šķīdumā būtu −5 ÷ −10 °C robežās. Pēc tam reakcijas maisījumam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un tālāk silda 1 stundu 90 °C temperatūrā. Šķīdumu ļoti lēni izlej 150 mL 10% NH₄Cl un 100 g sasmalcināta ledus maisījumā, duļķaino suspensiju filtrē caur celīta 545 slāni (2 cm), filtrāta organisko daļu atdala, ūdens fāzi ekstrahē ar EtOAc (2×50 mL) un apvienotos organiskos ekstraktus žāvē (Na₂SO₄). Pēc ekstrakta ietvaicēšanas iegūto eļļu izšķīdina 20 mL Et₂O un šķīdumu mazgā ar 12% NH₄OH (20 mL), žāvē (Na₂SO₄). Pēc ētera aiztvaicēšanas iegūst 3,2 g dzeltenas eļļas, kuras destilē vakuumā, iegūstot 1,5 g bezkrāsainas eļļas. Aminospirta **39j** iznākums 40%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,21 (s, 3H, CH₃), 1,30 (s, 3H, CH₃), 2,27 (dd *J* = 11,1; 13,4 Hz, 1H, CH₂Ph), 2,36 (pl.s, 2H, NH₂), 2,81 (dd *J* = 2,7; 11,1 Hz, 1H, CH₂Ph), 3,03 (dd *J* = 2,5; 13,4 Hz, 1H, CHNH₂), 7,15–7,41 (m, 5H, arom-H).

(R)-3-Amino-2,5-dimetilheksān-2-ols (39h) iegūts no *D*-leicīna metilestera HCl sāls **38h** analogi savienojumam **39j**. Iznākums pēc destilācijas 44%. Viršanas temp. 85–87 °C (9mbar).

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,88 (d *J* = 13,0 Hz, 3H, CHCH₃), 0,91 (d *J* = 13,0 Hz, 3H, CHCH₃), 1,02 (s, 3H, CCH₃), 1,05–1,31 (m, 2H, CH₂), 1,15 (s, 3H, CCH₃), 1,68 (m, 1H, CHCH₃), 2,52 (dd *J* = 2,5; 10,5 Hz, CHNH₂).

(S)-3-Amino-2,5-dimetilheksān-2-ols (39i) iegūts no *L*-leicīna metilestera HCl sāls **38i** analogi savienojumam **39j**. Iznākums pēc destilācijas 40%. Viršanas temp. 80–85 °C (8mbar).

¹H-KMR spektrs identisks savienojumam **39h**.

(S)-3-Amino-2,4-dimetilheksān-2-ols (39d) iegūts no *L*-izoleicīna metilestera HCl sāls **38d** analogi savienojumam **39j**. Iznākums pēc destilācijas 31%. Viršanas temp. 89–92 °C (8mbar).

(S)-3-Amino-2,4-dimetilpetān-2-ols (39f) iegūts no *L*-valīna metilestera HCl sāls **38f** analogi savienojumam **39j**. Iznākums pēc destilācijas 27%. Viršanas temp. 60–62 °C (9mbar).

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,88 (d *J* = 6,6 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 0,96 (d *J* = 6,6 Hz, 3H, (CH₃)₂CH), 1,12 (s, 3H, CCH₃), 1,20 (s, 3H, CCH₃), 2,08 (pl.s, 3H, NH₂ un OH), 2,41 (d *J* = 2,9 Hz, 1H, CHN).

(R)-1-Amino-1-fenil-2-metilpropān-2-ols (39e) iegūts no *D*-fenilglicīna metilestera HCl sāls analogi savienojumam **39j**. Iznākums pēc destilācijas 44%. Viršanas temp. 85–87 °C (9mbar).

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,04 (s, 3H, CH₃), 1,21 (s, 3H, CH₃), 2,08 (pl.s, 3H, NH₂ un OH), 3,80 (s, 1H, CH), 7,12–7,51 (m, 5H, arom-H).

(S)-1-Amino-1-fenil-2-metilpropān-2-ols (39g) iegūts no *L*-fenilglicīna metilestera HCl sāls analogi savienojumam **39j**. Iznākums pēc destilācijas 35%. Viršanas temp. 93–94 °C (14mbar). ¹H-KMR spektrs identisks savienojumam **39e**.

(S)-2,2,2-Trihlor-*N*-(1-fenil-3-hidroksi-3-metilbutān-2-il)acetamīds (40j).

Atdzesētam līdz 0 °C aminospirta **39j** (3,7 g, 21,0 mmol) šķīdumam 70 mL bezūdens piridīna pievieno trihloracetilhlorīdu (2,8 mL, 1,2 ekv) tā, lai temperatūra šķīdumā nepārsniegtu 5 °C. Pēc acetilhlorīda pievienošanas turpina maisīt istabas temperatūrā 24 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumu izlej 150 mL piesātināta NaCl ūdens šķīduma, piridīnu atdala, ūdeni slāni ekstrahē ar DCM (3×100 mL) un apvienotās organiskās fāzes mazgā ar 1M HCl šķīdumu (7×150 mL). Pēc ekstrakta žāvēšanas (Na₂SO₄) un ietvaicēšanas produktu maisījumu hromatogrāfiski sadala (kolonna Ø 2,0×30 cm, silasorbs 0,030 mm, eluents EtOAc – petrolēteris, 3:7). Vajadzīgo produktu **39j** izolē no pirmās frakcijas. Pēc šķīdinātāja aiztvaicēšanas tumši brūno eļļu sakristalizē ar heksānu iegūstot 2,9 g smilškrāsas cietvielas (kuš. temp. 90–93 °C), iznākums 43%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,68 (s, 3H, CH₃), 1,79 (s, 3H, CH₃), 2,72 (dd *J* = 11,1; 14,2 Hz, 1H, CH₂Ph), 3,30 (dd *J* = 4,0; 14,2 Hz, 1H, CH₂Ph), 4,35 (ddd *J* = 4,0; 10,0; 14,2 Hz, 1H, CHCH₂), 7,01 (pl.d *J* = 10,0 Hz, 1H, NH), 7,14–7,37 (m, 5H, arom-H).

2,2,2-Trihlor-*N*-[(S)-1-(1-hidroksietil)-3-metilbutil]acetamīds (40i) iegūts no aminospirta **39i** analogi savienojumam **40j**. Iznākums 43%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,93 (d *J* = 6,4 Hz, 6H, 2×CHCH₃), 1,26 (s, 3H, CCH₃), 1,27 (s, 3H, CCH₃), 1,39–1,69 (m, 3H, CH₂CH(CH₃)₂), 1,75 (pl.s, 1H, OH), 3,85 (m, 1H, CHNH), 6,71 (m, 1H, NH).

2,2,2-Trihlor-*N*-[(R)-1-(1-hidroksietil)-3-metilbutil]acetamīds (40h) iegūts no aminospirta **39h** analogi savienojumam **40j** (eļļaina cietviela). Iznākums 60%. ¹H-KMR identisks, savienojumam **40i**.

2,2,2-Trihlor-*N*-[(*R*)-1-fenil-2-hidroksi-2-metilpropil]acetamīds (40e) iegūts no aminospirta **39e** analogi savienojumam **40j** (kuš. temp. 95–97 °C). Iznākums 54%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,07 (s, 3H, CH₃), 1,40 (s, 3H, CH₃), 1,66 (s, 3H, OH), 4,71 (d *J* = 8,8 Hz, 1H, CH), 7,23–7,44 (m, 5H, arom-H), 7,75 (m, 1H, NH).

2,2,2-Trihlor-*N*-[(*S*)-1-fenil-2-hidroksi-2-metilpropil]acetamīds (40g) iegūts no aminospirta **39g** analogi savienojumam **40j**. Iznākums 41%. Kušanas temp. un ¹H-KMR spektrs identisks savienojumam **40e**.

2,2,2-Trihlor-*N*-[(*S*)-2-hidroksi-2-metil-1-*izo*-propilpropil]acetamīds (40f) iegūts no aminospirta **39f** analogi savienojumam **40j**. Iznākums 56%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,97 (d *J* = 6,7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0,98 (d *J* = 6,7 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 1,25 (s, 3H, CCH₃), 1,36 (s, 3H, CCH₃), 2,23 (dkv *J* = 2,6; 6,7 Hz, 1H, CH(CH₃)₂), 3,71 (dd *J* = 2,6; 9,9 Hz, 1H, N-CH), 7,11 (m, 1H, NH).

2,2,2-Trihlor-*N*-[(*S*)-1-(1-hidroksi-1-metiletil)-2-metilbutil]acetamīds (40d) iegūts no aminospirta **39d** analogi savienojumam **40j** (eļļaina cietviela). Iznākums 60%.

(*S*)-4-Benzil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ons (41j).

(*S*)-2,2,2-Trihlor-*N*-(3-hidroksi-3-metil-1-fenilbutān-2-il)acetamīda (**40j**) (2,4 g, 7,4 mmol) un K₂CO₃ (2,1 g, 2,0 ekv) suspensiju EtOH (60 mL) vāra 1,5 stundu. Pēc vārīšanas spirtu aiztvaicē pazeminātā spiedienā un sauso atlikumu izšķīdina 50 mL piesātinātā NaCl ūdens šķīdumā, kuru tālāk ekstrahē ar DCM (3×50 mL) un ekstraktu žāvē (Na₂SO₄). Pēc šķīdinātāja aiztvaicēšanas atlikumu kristalizē no 30 mL Et₂O – heksāna maisījuma (tilpumu attiecība, 1:3)–18 °C pa nakti. Iegūst 1,06 g ciklizēta produkta **41j**, balta kristāliska viela, kuš. temp. 58–60 °C, iznākums 71%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,45 (s, 3H, CH₃), 1,47 (s, 3H, CH₃), 2,67 (dd *J* = 10,5; 13,3 Hz, 1H, CH₂), 2,84 (dd *J* = 4,0; 13,3 Hz, 1H, CH₂), 3,69 (dd *J* = 4,0; 10,5 Hz, 1H, CHCH₂), 4,98 (pl.s, 1H, NH), 7,12–7,43 (m, 5H, arom-H).

(*S*)-4-*sek*-Butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ons (**41d**) iegūts no acetamīda **40d** analogi savienojumam **41j**, balta kristāliska viela, kuš. temp. 118–119 °C. Iznākums 58%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,82–0,95 (m, 6H, CH_3CH_2 un CH_3CH), 1,15 (m, 1H, CH_3CH), 1,35 (s, 3H, CCH_3), 1,47 (s, 3H, CCH_3), 1,57 (m, 2H CH_3CH_2), 3,25 (d $J = 8,8$ Hz, 1H, NCH), 6,88 (pl.s, 1H, NH).

(R)-5,5-Dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ons (41e) iegūts no acetamīda **40e** analogi savienojumam **41j**, balta kristāliska viela, kuš. temp. 160–161 °C. Iznākums 51%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,94 (s, 3H, CH_3), 1,61 (s, 3H, CH_3), 4,66 (s, 1H, CH), 5,69 (pl.s, 1H, NH), 7,23–7,46 (m, 5H, arom-H).

(S)-5,5-Dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ons (41g) iegūts no acetamīda **40g** analogi savienojumam **41j**. Iznākums 88%. ^1H -KMR un kušanas temperatūra atbilst savienojumam **41e**.

(S)-5,5-Dimetil-4-izo-propil-oksazolidīn-2-ons (41f) iegūts no acetamīda **40f** analogi savienojumam **41j**, balta kristāliska viela, kuš. temp. 87–89 °C. Iznākums 52%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,91 (d $J = 6,6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,99 (d $J = 6,6$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,37 (s, 3H, CCH_3), 1,47 (s, 3H, CCH_3), 1,79 (m, 1H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,18 (d $J = 8,8$ Hz, 1H, CHN), 6,70 (pl.s, 1H, NH).

(S)-5,5-Dimetil-4-izo-butil-oksazolidīn-2-ons (41i) iegūts no acetamīda **40i** analogi savienojumam **41j**, balta kristāliska viela, kuš. temp. 90–92 °C (heksāns). Iznākums 86%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,91 (d $J = 10,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 0,94 (d $J = 10,0$ Hz, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,06–1,73 (m, 3H, $\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1,29 (s, 3H, CCH_3), 1,43 (s, 3H, CCH_3), 3,55 (dd $J = 3,5; 10,5$ Hz, 1H, NCH), 6,25 (pl.s, 1H, NH).

(R)-5,5-Dimetil-4-izo-butil-oksazolidīn-2-ons (41h) iegūts no acetamīda **40h** analogi savienojumam **41j**. ^1H -KMR spektrs un kušanas temperatūra identisks savienojumam **41i**. Iznākums 73%.

3.2.8. Kanēļskābju atvasinājumu 51 sintēze no oksazolidinoniem 41 (2.14. att.)

(S)-4-Benzil-5,5-dimetil-3-(2-hloracetil)oksazolidīn-2-ons (49j).

Atdzesētam ($-78\text{ }^{\circ}\text{C}$) oksazolidinona **41j** (0,39 g, 1,9 mmol) šķīdumam 15 mL žāvēta (svaigi destilēts no Na/benzofenona) THF pievieno *n*-BuLi (0,83 mL, 1,1 ekv) ar tādu ātrumu, lai temperatūra šķīdumā būtu $-70 \div -78\text{ }^{\circ}\text{C}$ robežās. Pēc tam šķīdumam ļauj sasilt līdz $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ un maisa šajā temperatūrā 1 stundu. Tālāk atdzesē līdz $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ un pievieno hloracetilhlorīdu (0,23 mL, 1,5 ekv). Pēc hloracetilhlorīda pievienošanas reakcijas maisījumu maisa istabas temperatūrā 24 stundas, tad izlej 50 mL 10% NH_4Cl ūdens šķīduma. Furāna slāni atdala un ūdens daļu ekstrahē ar EtOAc ($3 \times 30\text{ mL}$). Pēc apvienoto organisko daļu žāvēšanas (Na_2SO_4) un šķīdinātāju aiztvaicēšanas pazeminātā spiedienā, iegūst eļļu, kuru kristalizē ($-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) no 5,3 mL EtOAc – heksāna maisījuma (tilpumu attiecība, 1:16). Iegūst 0,3 g acilēta produkta **49j**, gaiši brūna, kristāliska viela, kuš. temp. $68\text{--}69\text{ }^{\circ}\text{C}$, iznākums 56%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 1,38 (s, 3H, CH_3), 1,40 (s, 3H, CH_3), 2,90 (dd $J = 9,7; 14,3\text{ Hz}$, 1H, PhCH_2), 3,22 (dd $J = 3,7; 14,3\text{ Hz}$, 1H, PhCH_2), 4,51 (dd $J = 3,7; 9,7\text{ Hz}$, 1H, CHCH_2), 4,72 (dd $J = 15,8; 26,7\text{ Hz}$, 2H, ClCH_2), 7,28 (m, 5H, arom-H).

(S)-3-(2-Bromacetil)-5,5-dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ons (**49g**) iegūts no oksazolidinona **41g** un bromacetilhlorīda analogi savienojumam **49j**, gaiši brūna, kristāliska viela, kuš. temp. $96\text{--}100\text{ }^{\circ}\text{C}$. Iznākums 47%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 1,02 (s, 3H, CH_3), 1,64 (s, 3H, CH_3), 4,54 (s, 2H, CH_2), 5,07 (s, 1H, CH), 7,11–7,45 (m, 5H, arom-H).

(R)-4-Fenil-3-(2-hloracetil)oksazolidīn-2-ons (**49c**) iegūts no oksazolidinona **41c** hloracetilhlorīda analogi savienojumam **49j**, bieza, bezkrāsaina eļļa. Iznākums 50%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 4,38 (dd $J = 3,7; 8,9\text{ Hz}$, 1H, COOCH), 4,60–4,84 (m, 3H, PhCH un ClCH_2), 5,44 (dd $J = 3,7; 8,7\text{ Hz}$, 1H, , COOCH), 7,28–7,47 (m, 5H, arom-H).

(R)-4-Benzil-3-(2-hloracetil)oksazolidīn-2-ons (**49b**) iegūts no oksazolidinona **41b** un hloracetilhlorīda analogi savienojumam **49j**, balta, kristāliska viela, kuš. temp. $74\text{--}75\text{ }^{\circ}\text{C}$ (Et_2O). Iznākums 67%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 2,81 (dd $J = 9,5; 13,1$ Hz, 1H, PhCH_2), 3,34 (dd $J = 3,6; 13,1$ Hz, 1H, PhCH_2), 4,28 (m, 2H, OCH_2), 4,70 (m, 1H, NCH), 4,75 (s, 2H, ClCH_2), 7,15–7,41 (m, 5H, arom-H).

(R)-3-(2-Bromacetil)-4-*izo*-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ons (49h) iegūts no oksazolidinona **41h** un bromacetilhlorīda analogi savienojumam **49j**, gaiši dzeltena eļļa. Iznākums 36%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,97 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}$), 1,47 (s, 6H, $2 \times \text{CH}_3$), 1,48–1,64 (m, 3H, $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$), 4,09–4,26 (m, 1H, NCH), 4,44 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, BrCH_2), 4,57 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, BrCH_2).

(S)-Dietil 2-(4-benzil-5,5-dimetil-2-oksooksazolidīn-3-il)-2-oksoetilfosfonāts (50j).

Hloracetiloksazolidinona **49j** (0,3 g, 1,1 mmol) šķīdumu trietilfosfītā (0,73 mL, 4,0 ekv) noslēgtā reaktorā argona atmosfērā silda 100 °C temperatūrā 12 stundas. Tālāk reakcijas maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un, lai atbrīvotos no atlikušā fosfīta, papildus atkārti ietvaicēšanu, atlikumam pievienojot toluolu 4×5 mL). Iegūst 0,39 g fosfonāta **50j** (dzeltena eļļa). Iznākums 99%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 1,34 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,35 (s, 3H, CCH_3), 1,39 (s, 3H, CCH_3), 2,87 (dd $J = 9,8; 14,4$ Hz, 1H, PhCH_2), 3,19 (dd $J = 3,6; 14,4$ Hz, 1H, PhCH_2), 3,54 (dd $J = 14,0; 22,4$ Hz, 1H, POCH_2), 3,92–4,27 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ un 1H, POCH_2), 4,52 (dd $J = 3,6; 9,8$ Hz, 1H, CH_2CH), 7,28 (m, 5H, arom-H).

(R)-Dietil 2-(4-benzil-2-oksooksazolidīn-3-il)-2-oksoetilfosfonāts (50b) iegūts no (R)-4-benzil-3-(2-hloracetil)oksazolidīn-2-ona (**49b**) analogi savienojumam **50j**, bezkrāsaina eļļa. Iznākums 95%.

(S)-Dietil 2-(5,5-dimetil-4-fenil-2-oksooksazolidīn-3-il)-2-oksoetilfosfonāts (50g) iegūts no (S)-3-(2-bromacetil)-5,5-dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ona (**49g**) analogi savienojumam **50j** (bezkrāsaina eļļa). Iznākums 99%.

^1H -KMR (200 MHz, CDCl_3 , δ , m.d.): 0,99 (s, 3H, CCH_3), 1,29 (m, 6H, $2 \times \text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 1,62 (s, 3H, CCH_3), 3,66 (dd $J = 13,1; 22,7$ Hz, 1H, POCH_2), 3,88–4,25 (m, 4H, $2\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$ un 1H, POCH_2), 5,07 (s, 1H, CHN), 7,12–7,45 (m, 5H, arom-H).

(R)-Dietil 2-okso-2-(4-fenil-2-oksooksazolidīn-3-il)etilfosfonāts (50c) iegūts no **(R)-3-(2-hloracetil)-4-feniloksazolidīn-2-ona (49c)** analogi savienojumam **50j** (bezkrāsaina eļļa). Iznākums 99%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,25 (dt $J = 0,5; 7,1$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 1,28 (dt $J = 0,5; 7,1$ Hz, 3H, CH₃CH₂O), 3,72 (dd $J = 3,3; 17,3$ Hz, 1H, POCH₂), 3,83 (dd $J = 3,7; 17,6$ Hz, 1H, POCH₂), 4,08 (k $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₃CH₂O), 4,12 (k $J = 7,1$ Hz, 2H, CH₃CH₂O), 4,27 (dd $J = 3,9; 8,8$ Hz, 1H, CO₂CH₂), 4,69 (t $J = 8,8$ Hz, 1H, CH), 5,45 (dd $J = 3,8; 8,8$ Hz, 1H, CO₂CH₂), 7,35 (m, 5H, arom-H).

(R)-Dietil 2-(4-izo-butil-5,5-dimetil-2-oksooksazolidīn-3-il)-2-oksoetilfosfonāts (50h) iegūts no **(R)-4-izo-butil-5,5-dimetil-3-(2-bromacetil)oksazolidīn-2-ona (49h)** analogi savienojumam **50j** (bezkrāsaina eļļa). Iznākums 97%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,95 (d, $J = 5,8$ Hz, 6H, 2×CH₃CH), 1,32 (dt $J = 2,2; 7,3$ Hz, 6H, 2×CH₃CH₂O), 1,43 (s, 3H, CH₃), 1,46 (s, 3H, CH₃), 1,40–1,55 (m, 3H, (CH₃)₂CHCH₂), 3,50 (dd, $J = 13,9; 22,7$ Hz, 1H, POCH₂), 3,94–4,25 (m, 6H).

(R,E)-3-[3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)propēnoil]-4-feniloksazolidīn-2-ons (51c).

Fosfonāta **50c** (0,30 g, 0,87 mmol), benzaldehīda **45** (0,20 g, 1,0 ekv) un K₂CO₃ (0,60 g, 5,0 ekv) suspensiju bezūdens THF (5 mL) vāra 12 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumu izlej 50 mL ūdens un to ekstrahē ar EtOAc (3×30 mL). Pēc ekstrakta žāvēšanas (Na₂SO₄) un tā ietvaicēšanas, iegūto produktu maisījumu sadala hromatogrāfiski (kolonna Ø 1,0×50 cm, silikagels 0,035–0,070 mm, eluents DCM – petrolētera maisījums, 5:2). Kondensācijas produktu **51c** izolē no otrās frakcijas iegūstot 0,12 g **(R,E)-3-[3-(2-benziloksi-5-metilfenil)propēnoil]-4-feniloksazolidīn-2-ona** biezas, bezkrāsainas eļļas veidā. Iznākums 34%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,30 (s, 3H, CH₃), 4,28 (dd $J = 3,8; 8,8$ Hz, 1H, COOCH), 4,71 (t $J = 8,8$ Hz, 1H, PhCHN), 5,11 (s, 2H, PhCH₂), 5,54 (dd $J = 3,8; 8,7$ Hz, 1H, COOCH), 6,83 (d $J = 8,5$ Hz, 1H, 3'-H), 7,12 (dd $J = 2,1; 8,5$ Hz, 1H, 4'-H), 7,36 (m, 11H, arom-H), 7,96 (d $J = 15,8$ Hz, 1H, CH=CHCO), 8,25 (d $J = 15,8$ Hz, 1H, CH=CHCO).

(S,E)-4-Benzil-3-[3-(2-benziloksi-5-metilfenil)propēnoil]-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ons (51j) iegūts no **(S)-dietil 2-(4-benzil-5,5-dimetil-2-oksooksazolidīn-3-il)-2-oksoetilfosfonāta (50j)** analogi savienojumam **51c**. Puscietā eļļa. Iznākums 29%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,38 (s, 3H, CH₃), 1,39 (s, 3H, CH₃), 2,30 (s, 3H, Ar-CH₃), 2,91 (dd *J* = 9,8; 14,4 Hz, 1H, CHN), 3,31 (dd *J* = 3,3; 14,4 Hz, 1H, CH₂CHN), 4,62 (dd *J* = 3,3; 9,8 Hz, 1H, CH₂CHN), 5,15 (s, 2H, PhCH₂O), 6,84 (d *J* = 8,4 Hz, 1H, 3-H), 7,12 (dd *J* = 2,2; 8,4 Hz, 1H, 4-H), 7,17–7,53 (m, 11H, arom-H), 7,93 (d *J* = 15,8 Hz, 1H, CH=CHCO), 8,30 (d *J* = 15,8 Hz, 1H, CH=CHCO).

(*R,E*)-4-Benzil-3-[3-(2-benziloksi-5-metilfenil)propēnoil]oksazolidīn-2-ons (51b) iegūts no (*R*)-dietil 2-(4-benzil-2-oksooksazolidīn-3-il)-2-oksoetilfosfonāta (**50b**) analogi savienojumam **51c**. Balta kristāliska viela, kuš. temp. 125–130 °C. Iznākums 70%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,30 (s, 3H, CH₃), 2,84 (dd *J* = 9,5; 13,1 Hz, 1H, PhCH₂CH), 3,39 (dd *J* = 2,9; 13,1 Hz, 1H, PhCH₂CH), 4,14–4,30 (m, 2H, CH₂OCO), 4,79 (m, 1H, NCH), 5,16 (s, 2H, PhCH₂O), 6,85 (d *J* = 8,0 Hz, 1H, 3'-H), 7,13 (dd *J* = 1,4; 8,0 Hz, 1H, 4'-H), 7,19–7,53 (m, 11H, arom-H), 7,93 (d *J* = 15,3 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 8,36 (d *J* = 15,3 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

(*S,E*)-3-[3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)propēnoil]-5,5-dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ons (51g) iegūts no (*S*)-dietil 2-(5,5-dimetil-4-fenil-2-oksooksazolidīn-3-il)-2-oksoetilfosfonāta (**50g**) analogi savienojumam **51c**. Bezkrāsaina, cieta eļļa. Iznākums 27%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,02 (s, 3H, CCH₃), 1,64 (s, 3H, CCH₃), 2,30 (s, 3H, CH₃Ph), 5,10 (s, 2H, OCH₂), 5,19 (s, 1H, CHN), 6,82 (d *J* = 8,4 Hz, 1H, 3'-H), 7,11 (dd *J* = 2,0; 8,4 Hz, 1H, 4'-H), 7,16–7,44 (m, 10H, arom-H), 7,50 (d *J* = 2,0 Hz, 1H, 6'-H), 8,00 (d *J* = 15,9 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 8,23 (d *J* = 15,9 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

(*R,E*)-3-[3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)propēnoil]-4-*izo*-butil-5,5-dimetiloksazolidīn-2-ons (51h) iegūts no (*R*)-dietil 2-(4-*izo*-butil-5,5-dimetil-2-oksooksazolidīn-3-il)-2-oksoetilfosfonāta (**50h**) analogi savienojumam **51c**. Gaiši dzeltena, cieta eļļa. Iznākums 9%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,01 (t, *J* = 5,8 Hz, 6H, (CH₃)₂CHCH₂), 1,46 (s, 6H, 2×CH₃), 2,29 (s, 3H, CH₃), 4,30 (t, *J* = 5,8 Hz, 1H, NCH), 5,14 (s, 2H, PhCH₂), 6,82 (d *J* = 8,0 Hz, 1H, 3-H), 7,10 (dd, *J* = 1,4; 8,0 Hz, 1H, 4-H), 7,29–7,51 (m, 6H, arom-H), 7,91 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, ArCH=CH), 8,29 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, ArCH=CH).

3.2.9. Kanēļskābju sintēze no arilaldehīdiem (Knēvenāgela kondensācija)

2,5-Dimetoksibenzaldehīds (66).

2,5-Dihidroksibenzaldehīda (**65**) (5,76 g, 41 mmol), K₂CO₃ (46,1 g, 12 ekv) un metiljodīda (31,0 mL, 12 ekv) suspensiju 50 mL acetona istabas temperatūrā maisa 18h. Tālāk suspensiju filtrē, filtrātu ietvaicē un sauso atlikumu apstrādā ar 200 mL 0,5N HCl un to ekstrahē ar EtOAc (5×100 mL). Pēc šķīdinātāja žāvēšanas un aiztvaicēšanas pazeminātā spiedienā iegūst 6,39 g eļļas, kura stāvot, istabas temperatūrā sakristalizējas, kuš. temp. 50–52 °C. Iznākums 92%.

¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, m.d.): 3,72 (s, 3H, CH₃), 3,85 (s, 3H, CH₃), 7,09–7,32 (m, 3H, arom-H), 10,32 (s, 1H, CHO).

2,4,6-Trimetoksibenzaldehīds (75a).

2,4,6-Trihidroksibenzaldehīda (1,0 g, 6,16 mmol), dimetilsufāta (7,0 mL, 12 ekv) un K₂CO₃ (10,2 g, 12 ekv) suspensiju sausā acetonā (15 mL) vāra 18 h. Tālāk suspensiju filtrē, uz filtra mazgā ar acetonu un filtrātu ietvaicē pazeminātā spiedienā. Iegūst 1,19 g gaiši dzeltenas kristāliskas vielas, kuras tālāk lieto bez papildus attīrīšanas; kuš. temp. 78 °C (sadalās). Iznākums 99%.

¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, m.d.): 3,80 (s, 6H, 2×OCH₃), 3,85 (s, 3H, OCH₃), 6,23 (s, 2H, 3,5-H), 10,18 (s, 1H, CHO).

2,4,6-Tribeziloksibenzaldehīds (75b).

2,4,6-Trihidroksibenzaldehīda (5,0 g, 32,4 mmol), benzilbromīda (12,4 mL, 3,5 ekv) un K₂CO₃ (15,6 g, 3,5 ekv) suspensiju bezūdens DMF (50 mL) maisa istabas temp. 4 h. Tālāk to izlej 200 mL 2N HCl ūdens šķīdumā un ekstrahē ar EtOAc (3×100 mL). Pēc ekstrakta žāvēšanas un ietvaicēšanas, iegūto jēlproduktu kristalizē no 75 mL EtOAc – petrolētera (tilpumu attiecība, 1:2) maisījuma. Iegūst 6,78 g baltas kristāliskas vielas, kuš. temp. 130–131 °C. Iznākums 51%.

(*E*)-3-(2,5-Dimetoksifenil)propēnskābe (67).

2,5-Dimetoksibenzaldehīda (**66**) (1,60 g, 9,6 mmol) šķīdumam 25 mL žāvēta (Na stieple) dioksāna pievieno malonskābi (3,00 g, 3 ekv), piperidīnu (2,2 mL), piridīnu (2,2 mL) un vāra 1,5h. Tālāk karsto šķīdumu izlej 50 mL ledus ūdens, iegūto suspensiju atdzesē līdz 5 °C, skābina ar 2N HCl līdz pH ~2 un filtrē. Uz filtra nogulsnes mazgā ar ūdeni līdz filtrāts,

vairs nav skābs. Žāvē gaisā. Iegūst 1,76 g dzeltenas kristāliskas vielas, kuras tālāk lieto bez papildus attīrīšanas; kuš. temp. 148–150 °C. Iznākums 90%.

¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, m.d.): 3,73 (s, 3H, CH₃), 3,79 (s, 3H, CH₃), 6,54 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 6,98 (m, 2H, 3,4-H), 7,23 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H, 6-H) 7,79 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 12,32 (pl.s, 1H, COOH).

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 3,80 (s, 3H, CH₃) 3,86 (s, 3H, CH₃), 6,52 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 6,86 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H, 3-H), 6,95 (dd, *J* = 2,8; 8,9 Hz, 1H, 4-H), 7,07 (d, *J* = 2,8 Hz, 1H, 6-H), 8,08 (d, *J* = 16,1 Hz, 1H, Ar-CH=CH).

(*E*)-3-(2,4,6-Trimetoksifenil)propēnskābe (76a) iegūta no 2,4,6-trimetoksibenzaldehīda (**75a**) analogi skābei **67**. Bezkrāsaina cieta eļļa, iznākums 88%.

¹H-KMR (300 MHz, DMSO-*d*₆, δ, m.d.): 3,81 (s, 3H, OCH₃), 3,83 (s, 6H, 2×OCH₃), 6,26 (s, 2H, 3,5-H), 6,53 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, CH=CHCOOH), 7,85 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, CH=CHCOOH).

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 3,85 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 6H, 2×OCH₃), 6,12 (s, 2H, 3,5-H), 6,77 (d *J* = 16,0 Hz, 1H, CH=CHCOOH), 8,18 (d *J* = 16,0 Hz, 1H, CH=CHCOOH).

(*E*)-3-(2,4,6-Tribenziloksifenil)propēnskābe (76b) iegūta no 2,4,6-tribenziloksi-benzaldehīda (**75b**) analogi skābei **67**. Balta kristāliska viela, kuš. temp. 176–179 °C. Iznākums 79% (pēc kristalizācijas no EtOH (–3 °C)).

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 4,79 (s, 2H, CH₂), 5,13 (s, 4H, 2×CH₂), 6,22 (s, 2H, 3,5-H), 6,83 (d *J* = 16,2 Hz, 1H, CH=CHCOOH), 7,29–7,48 (m, 15H, arom-H), 8,31 (d *J* = 16,2 Hz, 1H, CH=CHCOOH).

3.2.10. Palādija katalizētas kanēļskābju atvasinājumu arilēšanas reakcijas

(*R*)-5,5-Dimetil-4-fenil-3-[(*R*)-3-fenil-3-(2,4,6-trimetoksifenil)propanoil]-oksazolidīn-2-ons (83e).

Suspensiju, kura sastāv no (*R*)-4-fenil-5,5-dimetil-3-[(*E*)-(3-fenilpropēnoil)]-oksazolidīn-2-ona (**43e**) (0,79 g, 2,45 mmol), trimetoksi benzola (0,82 g, 2,0 ekv) un Pd(OAc)₂ (0,11 g, 20 mol-%) 20 mL TFA, argona atmosfērā vāra 3h. Tālāk reakcijas maisījumu filtrē, filtrātu apstrādā ar 20 mL pies. NaCl ūdens šķīdumu un emulsiju neitralizē

ar

10%

Na₂CO₃

(50 mL). Šķīdumu ekstrahē ar DCM (3×50 mL), žāvē un pēc šķīdinātāja aiztvaicēšanas produktu maisījumu hromatogrāfiski sadala (kolonna Ø 2,5×45 cm, silikagels 0,035–0,070 mm, eluents petrolēteris – EtOAc, 1:1), vajadzīgos diarilproduktus izolējot no pirmās un otrās frakcijas gan kā individuālus diastereomērus, gan arī to maisījumu (apvienoto diastereomēru masa 0,803 g, iznākums 66%; *de* 33,0%).

1. diastereomērs:

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,94 (s, 3H, CH₃-ox), 1,52 (s, 3H, CH₃-ox), 3,64 (dd, *J* = 7,1; 16,4 Hz, 1H, CHCH₂), 3,73 (s, 6H, 2×CH₃O), 3,77 (s, 3H, CH₃O), 4,24 (dd, *J* = 8,4; 16,4 Hz, 1H, CHCH₂), 4,94 (s, 1H, CH-ox), 5,22 (m, 1H, CHCH₂), 6,07 (s, 2H, 3,5-H), 6,95–7,41 (m, 10H, arom-H).

2. diastereomērs:

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,93 (s, 3H, CH₃-ox), 1,50 (s, 3H, CH₃-ox), 3,75 (s, 6H, 2×CH₃O), 3,76 (s, 3H, CH₃O), 3,95 (dd, *J* = 4,7; 7,9 Hz, 2H, CHCH₂), 4,99 (s, 1H, CH-ox), 5,22 (t, *J* = 7,9 Hz, 1H, CHCH₂), 6,09 (s, 2H, 3,5-H), 6,95–7,41 (m, 10H, arom-H).

(*S*)-4-((*S*)-sek-Butil)-5,5-dimetil-3-[(*R*)-3-fenil-3-(2,4,6-trimetoksifenil)propanoil]-oksazolidīn-2-ons (83d) iegūts no (*S*)-4-((*S*)-sek-butyl)-5,5-dimetil-3-[(*E*)-(3-fenilpropēnoil)]oksazolidīn-2-ona (**43d**) un trimetoksi benzola analogi savienojumam (**83e**), iznākums 16% (*de* 13,3%).

(*R*)-4-Benzil-3-[(*S*)-3-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilpropanoil]-oksazolidīn-2-ons (70b).

Suspensiju, kura sastāv no (*R*)-4-benzil-3-[(*E*)-3-(2,5-dimetoksifenil)akriloil]-oksazolidīn-2-ona (**69b**) (85 mg, 0,23 mmol), fenilborskābes (225 mg, 8 ekv), TPP (13 mg, 15 mol-%), K₂CO₃ (31 mg, 1,0 ekv), degazēta CHCl₃ (72 μL) un Pd(OAc)₂ (5 mol-%) 3 mL degazēta bezūdens toluola, argona atmosfērā slēgtā reaktorā vāra 9 stundas. Reakcijas norises gaitu kontrolē ar PSH (reakciju pārtrauc, kad izejviela ir izreaģējusi). Tālāk reakcijas maisījumu filtrē, filtrātu mazgā ar ūdeni (2×5 mL), ietvaicē un produktu maisījumu hromatogrāfiski (kolonna Ø 1,0×30 cm, silikagels 0,035–0,070 mm, eluents: hloroforms–petrolēteris, 1:2) sadala, no otrās frakcijas iegūstot 68 mg diarilpropānskābes atvasinājuma **70b** diastereomēra maisījumu (iznākums 66%; *de* 9,0%). Savukārt trešā frakcija dod 10 mg (iznākums 9%) (*R*)-4-benzil-3-[(*E*)-3-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilakriloil]-oksazolidīn-2-onu (**72b**).

Pamatprodukta spektrs identisks savienojumam **70b**, kurš iegūts Griņjāra reakcijā no (*R*)-4-benzil-3-[(*E*)-3-(2,5-dimetoksifenil)akriloil]oksazolidīn-2-ona (**69b**) un fenilmagnija bromīda (2.29. att.).

(*R*)-4-Benzil-3-[(*E*)-3-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilakriloil]-oksazolidīn-2-ons (**72b**): ¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,73 (dd *J* = 9,9; 13,3 Hz, 1H, PhCH₂), 3,24 (dd *J* = 3,1; 13,3 Hz, 1H, PhCH₂), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,74 (s, 3H, OCH₃), 4,06–4,20 (m, 2H, NCHCH₂), 4,61–4,69 (m, 1H, NCHCH₂), 6,66 (d *J* = 2,7 Hz, 1H, 6-H), 6,90 (m, 1H, arom-H), 7,17 (m, 2H, arom-H), 7,20–7,34 (m, 7H, arom-H), 7,38–7,40 (m, 2H, arom-H), 7,62 (s, 1H, Ar₂C=CH).

(*S*)-3-[(*R*)-3-(2,5-Dimetoksifenil)-3-fenilpropanoil]-5,5-dimetil-4-*izo*-propiloksazolidīn-2-ons (**70f**) iegūts no (*S*)-3-[(*E*)-3-(2,5-dimetoksifenil)akriloil]-5,5-dimetil-4-*izo*-propiloksazolidīn-2-ona (**69f**) un fenilborskābes analogi savienojumam **70b**.

Individuālus savienojumus neizdala, ar ¹H-KMR palīdzību nosaka (*S*)-3-[(*E*)-3-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilakriloil]-5,5-dimetil-4-*izo*-propiloksazolidīn-2-ona (**72f**) un oksazolidinona **70f** molāro attiecību (1,3:1), savukārt diastereomēro sastāvu nosaka ar AEŠH palīdzību (*de* 1,2 %).

(*S*)-4-((*S*)-*sek*-Butil)-5,5-dimetil-3-[(*R*)-3-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilpropanoil]-oksazolidīn-2-ons (**70d**) iegūts no (*S*)-4-((*S*)-*sek*-butil)-5,5-dimetil-3-[(*E*)-3-(2,5-dimetoksifenil)akriloil]oksazolidīn-2-ona (**69d**) un fenilborskābes analogi savienojumam **70b**.

Individuālus savienojumus neizdala, ar ¹H-KMR palīdzību nosaka (*S*)-4-((*S*)-*sek*-butil)-5,5-dimetil-3-[(*E*)-3-(2,5-dimetoksifenil)-3-fenilakriloil]oksazolidīn-2-ona (**72d**) un oksazolidinona **70d** molāro attiecību (1,4:1), savukārt diastereomēro sastāvu nosaka ar AEŠH palīdzību (*de* 7,0 %).

(*S*)-3-[(*R*)-3-(2,5-Dimetoksifenil)-3-fenilpropanoil]-5,5-dimetil-4-feniloksazolidīn-2-ons (**70g**) iegūts no (*S*)-3-[(*E*)-3-(2,5-dimetoksifenil)akriloil]-5,5-dimetil-4-fenilpropiloksazolidīn-2-ona (**69g**) un fenilborskābes analogi savienojumam **70b**.

Individuālu pievienošanās produktu **70g** izdala nelielā daudzumā; ar ¹H-KMR palīdzību pierāda tā struktūru un nosaka pievienošanās produkta **70g** un tā nepiesātinātā

varianta **72g** molāro attiecību (10:1); savukārt diastereomēro sastāvu nosaka ar AEŠH palīdzību (*de* 99 %).

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,93 (s, 3H, CH₃), 1,45 (s, 3H, CH₃), 3,63 (dd *J* = 6,6; 16,8 Hz, 1H, CHCH₂), 3,66 (s, 3H, OCH₃), 3,72 (s, 3H, OCH₃), 3,93 (dd *J* = 9,0; 16,8 Hz, 1H, CHCH₂), 4,93 (s, 1H, CH-oksazols), 4,98 (dd *J* = 6,6; 9,0 Hz, 1H, CHCH₂), 6,67 (dd *J* = 2,7; 8,6 Hz, 1H, 4-H), 6,72 (d *J* = 8,6 Hz, 1H, 3-H), 6,81 (d *J* = 2,7 Hz, 1H, 6-H), 6,97–7,02 (m, 2H, arom-H), 7,12–7,18 (m, 1H, arom-H), 7,20–7,33 (m, 7H, arom-H).

¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 23,8; 28,8; 39,9; 40,3; 55,8; 56,2; 67,2; 82,5; 111,5; 112,1; 114,9; 126,4; 128,2; 128,5; 128,5; 128,9; 133,3; 136,3; 143,1; 151,3; 153,4; 153, 7; 171,6.

3.2.11. Citu starpproduktu sintēzes

(*E*)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)propēnskābe (**53a**).

1-Benziloksi-2-brom-5-metilbenzola (0,5 g, 1,8 mmol), akrilskābes (0,15 mL, 1,25 ekv), palādijs(II) acetāts (4 mg, 1mol-%) un TPP (18 mg, 4mol-%) suspensiju TEA (5 mL) silda (85 °C) 13 stundas. Pēc tam reakcijas maisījumu izlej 1M HCl ūdens šķīdumā (25 mL), emulsiju ekstrahē ar ēteri (2×25 mL) un ekstraktu žāvē (Na₂SO₄). Pēc šķīdinātāja aiztvaicēšanas iegūto produktu maisījumu sadala hromatogrāfējot (kolonna Ø 0,8×40 cm, silasorbs 0,030 mm, eluents EtOAc) un aizvietoto kanēļskābi **53a** izolē no otrās frakcijas iegūstot 10 mg baltas cietvielas. Iznākums 2%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,27 (s, 3H, CH₃), 5,11 (s, 2H, CH₂), 6,55 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, CH=CHCO), 6,81 (d *J* = 8,4 Hz, 1H, 3-H), 7,07 (dd *J* = 1,8; 8,4 Hz, 1H, 4'-H), 7,21–7,47 (m, 6H, arom-H), 7,71 (pl.s, 1H, CO₂H), 8,03 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, CH=CHCO).

(*E*)-3-(2-Benziloksi-5-metilfenil)propēnskābes metilesteris (**53b**) iegūts no metilakrilāta un 1-benziloksi-2-brom-5-metilbenzola analogi savienojumam **53a**. Gaiši dzeltena eļļa, iznākums 14%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 2,30 (s, 3H, CH₃), 3,79 (s, 3H, OCH₃), 5,14 (s, 2H, CH₂), 6,54 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, CH=CHCO), 6,85 (d *J* = 8,5 Hz, 1H, 3-H), 7,11 (dd *J* = 2,1; 8,5 Hz, 1H, 4-H), 7,35 (d *J* = 2,1 Hz, 1H, 6-H), 7,31–7,48 (m, 5H, arom-H), 8,07 (d *J* = 16,1 Hz, 1H, CH=CHCO).

5-Brom-2,4-dihidroksibenzaldehīds (114).

β -Rezorcilaldehīda (10,0 g, 72,4 mmol) suspensijai ledus etiķskābē (70 mL) istabas temperatūrā pievieno bromu (3,7 mL, 1,0 ekv) un turpina maisīt 3 stundas. Tālāk tumši sarkano šķīdumu izlej 100 mL ūdens, suspensiju filtrē un nogulsnes uz filtra mazgā ar papildus 100 mL ūdens. Pēc tehniskā produkta hromatogrāfiskas sadalīšanas (kolonna Ø 1,0×30 cm, silasorbs 0,030 mm, eluents petrolēteris – EtOAc, 1:1) no pirmās frakcijas izolē 4,0 g 5-brom-2,4-dihidroksibenzaldehīda **114**, kuš. temp. 171–173 °C. Iznākums 25%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 6,12 (s, 1H, 4-OH), 6,63 (s, 1H, 3-H), 7,65 (s, 1H, 6-H), 9,69 (s, 1H, 2-OH), 11,24 (s, 1H, CHO).

3,4-Dimetoksibenzilbromīds (112).

Atdzesētam līdz 0 °C 3,4-dimetoksibenzilspirta (5 mL, 35,0 mmol) šķīdumam DCM (60 mL) pievieno PBr₃ (6,6 mL, 2,0 ekv) tā, lai temperatūra nepārsniedz 10 °C un pēc pievienošanas atstāj 6 °C 48 stundas. Pēc šķīdinātāja aiztvaicēšanas atlikumu izšķīdina 50 mL DCM un to ļoti lēni sajauc ar atdzesētu (0 °C) NaHCO₃ ūdens pastu tā, lai temperatūra nepārsniedz 10 °C. Tālāk suspensiju filtrē caur MgSO₄ slāni (Ø 3,0×4,0 cm) un filtrātu ietvaicējot iegūst 6,6 g benzilbromīda – eļļa, kura stāvot istabas temperatūrā sakristalizējas (kuš. temp. 53–55 °C). Iznākums 81%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 3,88 (s, 3H, CH₃), 3,90 (s, 3H, CH₃), 4,51 (s, 2H, CH₂), 6,80 (d $J = 8,0$ Hz, 1H, 5-H), 6,89–7,00 (m, 2H, 2,6-H).

Dietil 3,4-dimetoksibenzilfosfonāts (113).

Benzilbromīda (0,25 g, 1,1 mmol) šķīdumu trietilfosfītā (0,7 mL, 4,0 ekv) silda 100 °C 3 stundas. Tālāk reakcijas maisījumu ietvaicē pazeminātā spiedienā un, lai atbrīvotos no atlikušā fosfīta papildus atkārti ietvaicēšanu atlikumam pievienojot toluolu 4×5 mL). Iegūst 0,32 g dzeltenas eļļas. Iznākums 99%.

¹H-KMR (200 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 1,25 (t $J = 7,3$ Hz, 6H, 2×CH₂CH₃), 3,10 (d $J_{\text{HP}} = 21,2$ Hz, 2H, CH₂P), 3,86 (s, 3H, OCH₃), 3,88 (s, 3H, OCH₃), 3,92–4,10 (m, 4H, CH₂CH₃), 6,78–6,89 (m, 3H, arom-H).

Hromen-2-on-3-karbonskābes hlorīds (**101**).

Hromenon-3-karbonskābes **100** (3,8 g, 0,02 mol) šķīdumu tionilhlorīdā (8 mL) vāra 2 stundas un, pēc šķīduma ietvaicēšanas, iegūst 4,06 g hlorīda **101** (baltas kristāliskas vielas, kuš temp. 140–142 °C) (iznākums 97%).

¹H-KMR (300 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 7,36–7,44 (m, 2H, arom-H), 7,69–7,79 (m, 2H, arom-H), 8,84 (s, 1H, 4-H).

(*S*)-4-*izo*-Propil-3-(2-okso-2*H*-hromen-3-karbonil)oksazolidīn-2-ons (**102**).

Atdzesētam līdz –73 °C (*S*)-4-*izo*-propiloksazolidīn-2-ona (**41k**) (0,64 g, 5,0 mmol) šķīdumam 20 mL sausa THF pievieno *n*-BuLi (2,3 mL, 5,0 mmol) temperatūru uzturot –73 ÷ –65 °C robežās. Tālāk šajā temperatūrā turpina maisīt 15 min un tad pievieno hromēn-2-on-3-karbonskābes hlorīda (**101**) (1,04 g, 5,0 mmol) šķīdumu 20 mL THF ievērojot iepriekš uzdotās temperatūras robežas. Pēc pievienošanas pārtrauc dzesēšanu un maisa istabas temperatūrā pa nakti. Šķīdumu apstrādā ar 30 mL 10% NH₄Cl ūdens šķīdumu. Pēc organiskās fāzes nodalīšanas un ūdens ekstrakcijas ar EtOAc (3×30 mL) tās apvieno un žāvē (Na₂SO₄). Aiztvaicējot šķīdinātāju tehnisko produktu kristalizē no 20 mL EtOAc, iegūstot 0,99 g oksazola (balta kristāliska viela, kuš temp. 202–203 °C), iznākums 65%.

¹H-KMR (400 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 0,93 (d *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 0,97 (d *J* = 7,0 Hz, 3H, CH₃), 2,48 (m, 1H, (CH₃)₂CH), 4,24 (dd *J* = 3,5; 9,0 Hz, 1H, CHCH₂O), 4,35 (t *J* = 9,0 Hz, CHCH₂O), 4,51 (dd *J* = 3,5; 8,6 Hz, CHCH₂O), 7,24 (dt *J* = 1,1; 7,4 Hz, 1H, 6-H), 7,30 (d *J* = 7,4 Hz, 1H, 5-H), 7,47 (dd *J* = 1,5; 7,4 Hz, 1H, 8-H), 7,53 (dd *J* = 1,5; 7,4 Hz, 1H, 7-H), 7,82 (s, 1H, 4-H).

¹³C-KMR (100 MHz, CDCl₃, δ, m.d.): 14,8; 17,9; 28,4; 58,8; 64,1; 117,0; 118,0; 124,7; 124,8; 128,8; 133,2; 142,6; 153,5; 154,3; 157,8; 164,1.

MS [M+H] 302

SECINĀJUMI

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

PUBLIKĀCIJAS

Zinātniskās publikācijas:

1. Leitis Z.; Lūsis V. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27 (17–18), 843–851.
2. Leitis Z. *Chem. Heterocycl. Compd.*, **2016**, 52 (8), 527–529.
3. Leitis Z. Materials Science and Applied Chemistry 2018 (MSAC-2018), In *Program and Abstracts*, 26 October, **2018**, Riga, Latvia.

Darba rezultāti prezentēti šādās konferencēs:

1. Leitis Z.; Lūsis V. In *Program and Abstracts*, International Conference on Organic Synthesis, Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2012), 1–4 July, **2012**: PO74. Tallinn, Estonia, 2012; 121.
2. Lūsis V.; Leitis Z. In *Program and Abstracts*, 17th International Conference of Organic Synthesis, June 22–27. PR-61, **2008**: Daejeon, Korea, 2008.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. S. Drewes, D. Malissar, G. Roos. Ephedrine-derived imidazolidin-2-ones. Broad utility chiral auxiliaries in asymmetric synthesis. *Pat.* WO9717330 (15.05.1997).
2. M. A. McGuire, S. C. Shilcrat, E. Sorenson. An efficient asymmetric catalytic hydrogenation of 4-aryl coumarins, preparation of a key intermediate in the synthesis of a class of endothelin receptor antagonists. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40 (17), 3293-3296.
3. F. Ulgheri, M. Marchetti, O. Piccolo. Enantioselective synthesis of (S)- and (R)-Tolterodine by asymmetric hydrogenation of a coumarin derivative obtained by a Heck reaction. *J. Org. Chem.*, **2007**, 72 (16), 6056-6059.
4. N. Schoo, H. Schafer. Enantioselective cathodic reduction of 4-substituted coumarins with alkaloids as catalysts. *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, 601-607.
5. J.-I. Kuroda, K. Inamoto, K. Hiroya, T. Doi. *N*-Heterocyclic Carbene Derived Nickel-Pincer Complexes: Efficient and Applicable Catalysts for Suzuki-Miyaura Coupling Reactions of Aryl/Alkenyl Tosylates and Mesylates. *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, 2009 (14), 2251-2261.
6. Z. K. Omer, A. A. Ali, S. Suleimana, T. P. Alexander, V. P. Langer. Regioselective Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions of the bis(triflate) of 4,7-dihydroxycoumarin. *Tetrahedron Lett.*, **2014**, 55 (32), 4421-4423.
7. D. A. Barancelli, A. G. Salles, J. G. Taylor, C. R. D. Correia. Coumarins from Free ortho-Hydroxy Cinnamates by Heck-Matsuda Arylations: A Scalable Total Synthesis of (R)-Tolterodine. *Org. Lett.*, **2012**, 14 (23), 6036-6039.
8. H. Wang. Magnesium bis(trifluoromethane)sulfonimide: an efficient catalyst for the synthesis of coumarins under solvent-free conditions. *Monatsh. Chem.*, **2013**, 144 (3), 411-414.
9. S. Duan, R. Jana, J. A. Tunge. Lewis Acid-Catalyzed Diastereoselective Hydroarylation of Benzylidene Malonic Esters. *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (12), 4612-4614.
10. J. A. Wilkinson, S. B. Rossington, J. Leonard, N. Hussain. Asymmetric alkylation of diarylmethane derivatives. Improved results using methoxyethoxy substituent. *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45 (28), 5481-5484.
11. J. A. Wilkinson, S. B. Rossington, S. Ducki, J. Leonard, N. Hussain. Asymmetric alkylation of diarylmethane derivatives. *Tetrahedron*, **2006**, 62 (8), 1833-1844.

12. G. Chen, N. Tokunaga, T. Hayashi. Rhodium-catalyzed asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to coumarins: asymmetric synthesis of (R)-Tolterodine. *Org. Lett.*, **2005**, 7 (11), 2285-2288.
13. P. Andersson. C. Hedberg. Process of preparing tolterodine and analogues thereof as well as intermediates prepared in the process. *Pat.* WO0149649 (12.07.2001).
14. C. Selenski, T. R. R. Pettus. Enantioselective [4+2] Cycloadditions of *o*-Quinone Methides: Total Synthesis of (+)-Mimosifoliol and Formal Synthesis of (+)-Tolterodine. *J. Org. Chem.*, **2004**, 69 (26), 9196-9203.
15. B. D. Gallagher, B. R. Taft, B. H. Lipshutz. Asymmetric Conjugate Reductions of Coumarins. A New Route to Tolterodine and Related Coumarin Derivatives. *Org. Lett.*, **2009**, 11 (23), 5374-5377.
16. I. Singh, A. K. Prasad, A. K. Sharma, R. K. Saxena, C. E. Olsen, A. L. Cholli, L. A. Samuelson, J. Kumar, A. C. Watterson, V. S. Parmar. Synthetic and novel biocatalytic resolution studies on (\pm)-5/6/7-acetoxy-4-aryl-3,4-dihydrocoumarins. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11 (4), 529-538.
17. T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya. Reactions of Carbonyl Compounds with Grignard Reagents in the Presence of Cerium Chloride. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111 (12), 4392-4398.
18. T. Imamoto, Y. Sugiura. Selective 1,2-addition of organocerium(III) reagents to α,β -unsaturated carbonyl compounds. *J. Organometallic Chem.*, **1985**, 285, C21-C23.
19. T. Ooi, Y. Kondo, T. Miura, K. Maruoka. Evaluation of Several Fluorinated ATPH Derivatives as Functionalized Lewis Acid Receptors for Conjugate Alkylation to α,β -Unsaturated Aldehydes with Alkylolithium Nucleophiles. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38 (22), 3951-3954.
20. M. Kuse, M. Isobe. Synthesis of ^{13}C -Dehydrocoelenterazine and NMR Studies on the Bioluminescence of a Symplectoteuthis Model. *Tetrahedron*, **2000**, 56 (17), 2629-2640.
21. H. Choi, S. Ho, H. Young, M. S. Jung, E. J. Kang. α,β -Unsaturated acyl cyanide synthesis via triethylamine catalyzed redox cyanation. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52 (18), 2312-2315.
22. X. Cao, F. Liu, W. Lu, G. Chen, G.-A. Yu; S.-H. Liu. Regio- and diastereoselective conjugate addition of Grignard reagents to aryl substituted α,β -unsaturated carbonyl compounds derived from Oppolzer's sultam. *Tetrahedron*, **2008**, 64 (24), 5629-5636.

23. E. P. Kohler, G. Heritage. The Reaction between Organic Magnesium Compounds and Unsaturated Compounds, II. *Am. Chem. J.*, **1905**, *33*, 21-35.
24. J. G. Cumming, S. J. Brown, A. E. Cooper, A. W. Faull, A. P. Flynn, K. Grime, J. Oldfield, J. S. Shaw, E. Shepherd, H. Tucker, D. Whittaker. Modulators of the human CCR5 receptor. Part 3: SAR of substituted 1-[3-(4-methanesulfonylphenyl)-3-phenylpropyl]piperidiny phenylacetamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16* (13), 3533-3536.
25. J. Yang, B. G. Dudley. Conjugate addition of organocopper reagents in dichloromethane to α,β -unsaturated esters. *Tetrahedron Lett.*, 2007, *48* (44), 7887-7889.
26. M. P. Sibi, M. D. Johnson. Punniyamurthy, T. Enantioselective synthesis of peperomins A, C, D, and analogs - Examination of diastereoselective cuprate conjugate additions to *N*-enoyl-4-diphenylmethyl-2-oxazolidinones. *Canadian J. Chem.*, **2001**, *79* (11), 1546-1555.
27. M. P. Cooke. Sterically Directed Conjugate Addition Reactions of Unsaturated Esters. *J. Org. Chem.*, **1986**, *51* (9), 1637-1638.
28. L. F. Frey, R. D. Tillyer, A.-S. Caille, D. M. Tschaen, U.-H. Dolling, E. J. J. Grabowski, P. J. Reider. Stereoselective Conjugate Addition Reactions of α,β -Unsaturated *tert*-Butyl Esters with Aryllithium Reagents. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63* (9) 3120-3124.
29. F. Frostick, E. Baumgarten, C. R. Hauser. Reactions of *t*-Butyl Cinnamate and *t*-Butyl Benzoate with Phenylmagnesium Bromide. *J. Am. Chem. Soc.*, **1944**, *66* (2), 305-305.
30. M. Kawana, S. Emoto. Asymmetric Synthesis with Sugar Derivatives. I. The Conjugate Additions of Grignard Reagents to α , β -Unsaturated Esters of Sugar Derivatives. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1966**, *39* (5), 910-916.
31. A. Alexakis, R. Sedrani, P. Mangeney, J. F. Normant. Diastereoselective conjugate addition with acetals, oxazolidines and imidazolidines as chiral auxiliaries. *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29* (35), 4411-4414.
32. M. Bergdahl, E.-L. Lindstedt, M. Nilsson, T. Olsson. Chloro- and iodotrimethylsilane-activated additions of organocopper compounds to enones and enoates. *Tetrahedron*, **1988**, *44* (7), 2055-2062.
33. P. G. Andersson, H. E. Schink, K. Österlund. Asymmetric Total Synthesis of (+)-Tolterodine, a New Muscarinic Receptor Antagonist, via Copper-Assisted Asymmetric Conjugate Addition of Aryl Grignard Reagents to 3-Phenyl-prop-2-enoyl-oxazolidinones. *J. Org. Chem.*, **1998**, *63* (22), 8067-8070.

34. M. P. Sibi, J. Ji, J. B. Sausker, C. P. Jasperse. Free Radical-Mediated Intermolecular Conjugate Additions. Effect of the Lewis Acid, Chiral Auxiliary, and Additives on Diastereoselectivity. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121 (33), 7517-7526.
35. Z. Leitis, V. Lūsis. Conjugate addition of aryl nucleophiles to α,β -unsaturated cinnamic acid derivatives containing Evans type chiral auxiliaries. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2016**, 27 (17-18), 843-851.
36. M. El-Kady, H. G. Sayed, A. Mansour, M. El-Sherif. Action of grignard reagents and ketones on 3-(n-phenylcarbamido)coumarins and their spectral data of the products. *Pol. J. Chem.*, **1982**, 56 (10-12), 1393-1398.
37. M. A. Hassan, S. A. Shiba, N. S. Harb, M. K. Abou-El-Regal, S. A. El-Metwally. Nucleophilic Addition Reactions on 3-Carbethoxy-5,7-Dimethoxycoumarin. *Synth. Commun.*, **2002**, 32 (5), 679-688.
38. A. I. Essawy, M. Elkady, A. Y. Mohamed. Some Reactions of 3-Cinnamoylcoumarins. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **1980**, 19 (7), 567-570.
39. P.-L. Wu, Y.-L. Hsu, C.-W. Zao, A. G. Damu, T.-S. Wu. Constituents of *Vittaria anguste-elongata* and Their Biological Activities. *J. Nat. Prod.*, **2005**, 68 (8), 1180-1184.
40. X Sun, A. T. Sneden. Neoflavonoids from *Polygonum perfoliatum*. *Planta Medica*, **1999**, 65 (7), 671-673.
41. A. Kumar, B. K. Singh, R. Tyagi, S. K. Jain, S. K. Sharma, A. K. Prasad, H. G. Raj, R. C. Rastogi, A. C. Watterson, V. S. Parmar. Mechanism of biochemical action of substituted 4-methylcoumarins. Part 11: Comparison of the specificities of acetoxy derivatives of 4-methylcoumarin and 4-phenylcoumarin to acetoxy coumarins: protein transacetylase. *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13 (13), 4300-4305.
42. V. Nair. The reaction of Meldrum's acid with aldehydes and phloroglucinol: A synthesis of dihydrocoumarins. *Synth. Commun.*, **1987**, 17 (6), 723-727.
43. I. Singh, A. K. Prasad, A. K. Sharma, R. K. Saxena, C. E. Olsen, A. L. Cholli, L. A. Samuelson, J. Kumar, A. C. Watterson, V. S. Parmar. Synthetic and novel biocatalytic resolution studies on (\pm)-5/6/7-acetoxy-4-aryl-3,4-dihydrocoumarins. *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11(4), 529-538.
44. S. G. Davies, H. J. Sanganee, P. Szolcsanyi. The 'SuperQuat' (R)-4-phenyl-5,5-dimethyl oxazolidin-2-one as an effective chiral auxiliary for conjugate additions: Asymmetric synthesis of (-)-Aplysillamide B. *Tetrahedron*, **1999**, 55 (11), 3337-3354.

45. S. D. Bull, S. G. Davies, S. Jones, M. E. C. Polywka, P. Shyam, R Sanganee, J. Hitesh. A Practical Procedure for the Multigram Synthesis of the SuperQuat Chiral Auxiliaries. *Synlett*, **1998**, (5), 519-521.
46. M. C. Carreno, L. J. R. Garcia, G. Sanz, M. A. Toledo, A. Urbano. N-Bromosuccinimide as a Regioselective Nuclear Monobrominating Reagent for Phenols and Naphthols. *Synlett*, **1997**, (11), 1241-1242.
47. T. Kametani, K. Ohkubo, S. Takano. Electrolytic Oxidation. I. Phenolic Oxidation of *p*-Cresol by Electrolysis Studies on the Syntheses of Heterocyclic Compounds. CCXXXVII. *Chem. Pharm. Bull.*, **1968**, 16 (6), 1095-1097.
48. L. Xiang, H. Wu, V. J. Hruby. Stereoselective synthesis of all individual isomers of β -methyl-2',6'-dimethylphenylalanine. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6 (1), 83-86.
49. S. Fukuzawa, H. Matsuzawa, S. Yoshimitsu. Asymmetric Samarium-Reformatsky reaction of chiral α -bromoscetyl-2-oxazolidinones with aldehydes. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65 (6), 1702-1706.
50. F. Yokokawa, T. Asano, O. Tatsufumi, W. Gerwick, T. Shioiri. An expeditious total synthesis of kalkitoxins: determination of the absolute stereostructure of natural kalkitoxin. *Tetrahedron*, **2004**, 60 (32), 6859-6880.
51. S. Cacchi, A. Arcadi. Palladium-catalyzed conjugate addition reaction of aryl iodides with α,β -unsaturated ketones. *J. Org. Chem.*, **1983**, 48 (23), 4236-4240.
52. P. G. More, B. J. Desai, S. Y. Mulla. Transition Metal Catalysed Coupling Reactions of Aryl Halides with Acrylic Acid. *J. Indian Chem. Soc.*, **1997**, 74 (7), 571-572.
53. C. B. Ziegler, R. F. Heck. Palladium-catalyzed vinylic substitution with highly activated aryl halides. *J. Org. Chem.*, **1978**, 43 (15), 2941-2946.
54. D. Villemin, B. Nechab. Use of a new hydrophilic phosphine: DPPPA. Rapid and convenient Heck reaction in aqueous medium under microwave irradiation. *J. Chem. Res.*, **2000**, 9 (1), 429
55. S. B. Park, H. Alper. Highly Efficient, Recyclable Pd(II) Catalysts with Bisimidazole Ligands for the Heck Reaction in Ionic Liquids. *Org. Lett.*, **2003**, 5 (18), 3209-3212.
56. D. H. Dethe, R. D. Erande, A. Ranjan. Biomimetic Total Syntheses of Flinderoles B and C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, 133 (9), 2864-2867.
57. D. H. Dethe, R. D. Erande, A. Ranjan. Flinderole analogues and process for synthesis thereof. *Pat. WO2012107934* (16.08.2012).

58. R. C. Fuson, H. L. Jackson. Conjugate Addition of Mesitylmagnesium Bromide to Ethyl 2,4,6-Trimethylcinnamate and to Mesitalacetomesitylene. *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72 (4), 1637-1638.
59. H. O. House, C.-Y. Chu, J. M. Wilkins, M. J. Umen. Chemistry of carbanions. XXVII. Convenient precursor for the generation of lithium organocuprates. *J. Org. Chem.*, **1975**, 40 (10), 1460-1469.
60. C.-S. Yao, M. Lin, L. Wang. Isolation and Biomimetic Synthesis of Anti-inflammatory Stilbenolignans from *Gnetum cleistostachyum*. *Chem. Pharm. Bull.*, **2006**, 54 (7), 1053-1057.
61. A. Kumar, B. K. Singh, N. K. Sharma, K. Gyanda, S. K. Jain, Y. K. Tyagi, A. S. Baghel, M. Pandey, S. K. Sharma, A. K. Prasad, S. C. Jain, R. C. Rastogi, H. G. Raj, A. C. Watterson, E. Van der Eycken, V. S. Parmar. Specificities of acetoxy derivatives of coumarins, biscoumarins, chromones, flavones, isoflavones and xanthenes for acetoxy drug: Protein transacetylase. *Eur. J. Med. Chem.*, **2007**, 42 (4), 447-455.
62. B. Das, B. Venkataiah, N. Ravindranath. Condensation of phenols with alkylcinnamates in the presence of FeCl₃. *J. Chem. Res.*, **2000**, (12), 556-557.
63. M. M. V. Ramana, N. A. Kudav. α , β -Unsaturated N-Acylureas as Useful Intermediates for the Synthesis of Indanones, Chromanones and Coumarins. *Indian J. Chem., Sect. B: Org. Chem. Incl. Med. Chem.*, **1988**, 27 (1-12), 339-341.
64. Y. Moritaa, T. Tasakaa, R. Yamaguchia, H. Okamotoa, S. Takenakaa. Physico-Chemical Properties of New Liquid Crystals Incorporating a Lactone Ring. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, **2005**, 439 (1), 209-220.
65. S. Y. Kim, S. E. Shin, D. M. Shin. Photo-Sensitive Polyimide Containing Methoxy Cinnamate Derivatives on Photo-Alignment of Liquid Crystal. *Molecular Crystals and Liquid Crystals*, **2010**, 520 (1), 116-121.
66. N. Miyaura, Y. Yamamoto, T. Nishikata, T. Itoh. Method for producing-diaryl electron-withdrawing group substituted compound. *Pat.* EP2042478 (01.04.2009).
67. T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaura. Palladium(II)-Catalyzed 1,4-Addition of Arylboronic Acids to β -Arylenones for Enantioselective Synthesis of 4-Aryl-4*H*-chromenes. *Advanced Synthesis and Catalysis*, **2007**, 349 (10), 1759-1764.
68. W.-T. Wei, J.-Y. Yeh, T.-S. Kuo, H.-L. Wu. Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition Reactions of Arylboronic Acids to Acyclic α,β -Unsaturated

- Compounds: The Formal Synthesis of (-)-Indatraline. *Chemistry-A European J.*, **2011**, *17* (41), 11405-11409.
69. P. He, Y. Lu, C.-G. Dong, Q.-S. Hu. Anionic Four-Electron Donor-Based Palladacycles as Catalysts for Addition Reactions of Arylboronic Acids with α,β -Unsaturated Ketones, Aldehydes, and α -Ketoesters. *Org. Lett.*, **2007**, *9* (2), 343-346.
 70. P. He, Y. Lu, Q.-S. Hu. Phosphinite-and phosphite-based type I palladacycles as highly active catalysts for addition reactions of arylboronic acids with aldehydes, α,β -unsaturated ketones, α -ketoesters, and aldimines. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48* (30), 5283-5288.
 71. Y.-X. Liao, C.-H. Xing, P. He, Q.-S. Hu. Orthoplatinated Triarylphosphite as a Highly Efficient Catalyst for Addition Reactions of Arylboronic Acids with Aldehydes: Low Catalyst Loading Catalysis and a New Tandem Reaction Sequence. *Org. Lett.*, **2008**, *10* (12), 2509-2512.
 72. Y.-Q. Tang, H. Lv, X.-N. He, J.-M. Lu, L.-X. Shao. N-Heterocyclic Carbene–Rhodium(I) Complexes Derived from Proline for the 1,4-Conjugate Addition of Arylboronic Acidsto Enones in Neat Water. *Catalysis Letters*, **2011**, *141* (5), 705-708.
 73. T. Yamamoto, M. Iizuka, H. Takenaka, T. Ohta, Y. Ito. Addition reaction of arylboronic acids to aldehydes and α,β -unsaturated carbonyl compounds catalyzed by conventional palladium complexes in the presence of chloroform. *J. Organometall. Chem.*, **2009**, *694* (9-10), 1325-1332.
 74. T. Yamamoto, M. Iizuka, T Ohta, Y. Ito. Palladium Catalyzed Conjugate 1,4-Addition of Organoboronic Acids to α,β -Unsaturated Ketones. *Chem. Lett.*, **2006**, *35* (2), 198-199.
 75. T. Nishikata, Y. Yamamoto, N. Miyaara. Conjugate Addition of Aryl Boronic Acids to Enones Catalyzed by Cationic Palladium(II)–Phosphane Complexes. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42* (24), 2768-2770.
 76. X. Lu, S. Lin. Pd(II)-Bipyridine Catalyzed ConjugateAddition of Arylboronic Acid to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70* (23), 9651-9653.
 77. L. Ackermann. Modern Arylation Methods; WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, 2009, 537 lpp.
 78. M. P. Susanne, I. Yasumasa, C.-S. Amanda, S. S. Matthew. Asymmetric palladium-catalyzed hydroarylation of styrenes and dienes. *Tetrahedron*, **2011**, *67* (24), 4435-4441.
 79. N. Miyaara, Y. Yamamoto, T. Nishikata, T. Itoh. Method for producing-diaryl electron-withdrawing group substituted compound. *Pat.* EP2042478 (01.04.2009)

80. R. Brönnimann, S. Chun, R. Marti, S. Abele. C_1 -Symmetric Bicyclo[2.2.2]octa-2,5-diene (bod*) Ligands in Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids to Enones and 1,2-Addition to *N*-[(4-Nitrophenyl)sulfonyl]imines. *Helv. Chim. Acta*, **2012**, 95 (10), 1809-1817.
81. W.-T. Wei, J.-Y. Yeh, T.-S. Kuo, H.-L. Wu. Highly Enantioselective Rhodium-Catalyzed Asymmetric 1,4-Addition Reactions of Arylboronic Acids to Acyclic α,β -Unsaturated Compounds: The Formal Synthesis of (–)-Indatraline. *Chem. – A Eur. J.*, **2011**, 17 (41), 11405-11409.
82. S. Sakuma, M. Sakai, R. Itooka, N. Miyaura. Asymmetric Conjugate 1,4-Addition of Arylboronic Acids to α,β -Unsaturated Esters Catalyzed by Rhodium(I)/(S)-binap. *J. Org. Chem.*, **2000**, 65 (19), 5951-5955.
83. R. Itooka, Y. Iguchi, N. Miyaura. Rhodium-Catalyzed 1,4-Addition of Arylboronic Acids to α,β -Unsaturated Carbonyl Compounds: Large Accelerating Effects of Bases and Ligands. *J. Org. Chem.*, **2003**, 68 (15), 6000-6004.
84. T. Nishimura, M. Nagaosa, T. Hayashi. Chiral Tetrafluorobenzobarrelenes as Highly Efficient Ligands for the Rhodium-catalyzed Asymmetric 1,4-Addition of Arylboronic Acids. *Chem. Lett.*, **2008**, 37 (8), 860-861.
85. H. Kim, M. C. Pirrung. Arrayed Primer Extension Computing with Variant mRNA Splice Forms. Multiple Isoforms of CD44 in a Human Breast Tumor. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (18), 5052-5058.
86. C. Jia, W. Lu, J. Oyamada, T. Kitamura, K. Matsuda, M. Irie, Y. Fujiwara. Novel Pd(II)- and Pt(II)-Catalyzed Regio- and Stereoselective *trans*-Hydroarylation of Alkynes by Simple Arenes. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122 (30), 7252-7263.
87. J. J. Jennings, C. P. Bhatt, A. K. Franz. Lanthanum(III)-Catalyzed Three-Component Reaction of Coumarin-3-carboxylates for the Synthesis of Indolylmalonamides and Analysis of Their Photophysical Properties. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81 (15), 6211-6222.
88. C. Garino, T. Tomita, N. Pietrancosta, Y. Laras, R. Rosas, G. Herbette, B. Maigret, G. Quelever, T. Iwatsubo, J.-L. Kraus. Naphthyl and Coumarinyl Biaryl piperazine Derivatives as Highly Potent Human β -Secretase Inhibitors. Design, Synthesis, and Enzymatic BACE-1 and Cell Assays. *J. Med. Chem.*, **2006**, 49 (14), 4275-4285.
89. J. M. Khurana, K. Vij. Nickel nanoparticles catalyzed chemoselective Knoevenagel condensation of Meldrum's acid and tandem enol lactonizations via cascade cyclization sequence. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52 (28), 3666-3669.

90. G. R. Bardajee, F. Jafarpour, H. S. Afsari. $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$: An efficient catalyst for rapid one-pot synthesis of 3-carboxycoumarins under ultrasound irradiation in water. *Central Eur. J. Chem.*, **2010**, 8 (2), 370-374.
91. D. Lanari, R. Ballini, A. Palmieri, F. Pizzo, L. Vaccaro. Diastereoselective Three-Step Route to o-(6-Nitrocyclohex-3-en-1-yl)phenol and Tetrahydro-6H-benzo[c]chromen-6-ol Derivatives from Salicylaldehydes. *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, (15), 2874-2884.
92. L. V. Frolova, I. Malik, P. Y. Uginskii, S. Rogelj, A. Kornienko, I. V. Magedov. Multicomponent synthesis of 2,3-dihydrochromeno[4,3-d]pyrazolo[3,4-b]pyridine-1,6-diones: a novel heterocyclic scaffold with antibacterial activity. *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52 (49), 6643-6645.
93. H. Valizadeh, M. Mamaghani, A. Badrian. Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry. *Synth. Commun.*, **2005**, 35 (6), 785-790.
94. L. F. Tietze, C. Schunke. Intramolekulare Allylsilan-Addition an chirale Alkyliden-1,3-dicarbonylverbindungen zur Synthese enantiomerenreiner trans-1,2-disubstituierter Cyclopentane und Cyclohexane. *Angew. Chem.*, **1995**, 107 (16), 1901-1903.
95. Harvard University. http://evans.rc.fas.harvard.edu/pdf/evans_pKa_table.pdf (lapa skatita 16.03.2018).
96. D. Secci, S. Carradori, A. Bolasco, P. Chimenti, M. Yanez, F. Ortuso, S. Alcaro. Synthesis and selective human monoamine oxidase inhibition of 3-carbonyl, 3-acyl, and 3-carboxyhydrazido coumarin derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **2011**, 46 (10), 4846-4852.
97. F. Chimenti, B. Bizzarri, A. Bolasco, D. Secci, P. Chimenti, A. Granese, S. Carradori, D. Rivanera, A. Zicari, M. M. Scaltrito, F. Sisto. Synthesis, selective anti-*Helicobacter pylori* activity, and cytotoxicity of novel N-substituted-2-oxo-2H-1-benzopyran-3-carboxamides. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20 (16) 4922-4926.
98. F. Chimenti, D. Secci, A. Bolasco, P. Chimenti, A. Granese, O. Befani, P. Turini, S. Alcaro, P. Ortuso. Inhibition of monoamine oxidases by coumarin-3-acyl derivatives: biological activity and computational study. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2004**, (14), 3697-3703.
99. X.-F. Duan, G. Shen, Z.-B. Zhang. Total Synthesis of Ailanthoidol, Egonol, and Related Analogues. *Synthesis*, **2010**, (7), 1181-1187.
100. J. E. McMurry. Carbonyl-coupling reactions using low-valent titanium. *Chem. Rev.*, **1989**, 89 (7), 1513-1524.

101. A. Frustner, B. Bogdanovic. New Developments in the Chemistry of Low-Valent Titanium. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1996**, 35 (21), 2442-2469.
102. G. A. Alles, R. N. Icke. 3,4-Dihydroxyphenylisopropyl alkylamines. *Pat.* US2378889 (29.06.1943)
103. J. L. Charlton, M. M. Alauddin. Asymmetric lignan synthesis. Isolariciresinol dimethyl ether. *J. Org. Chem.*, **1986**, 51 (18), 3490-3493.
104. B. M. Heron. Heterocycles from Intramolecular Wittig, Horner and Wadsworth-Emmons Reactions. *Heterocycles*, **1995**, 41 (10), 2357-2386.
105. B. Iorga, F. Eymery, V. Mouries, P. Savignac. Phosphorylated aldehydes: Preparations and synthetic uses. *Tetrahedron*, **1998**, 54 (49), 14637-14677.
106. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 4th Ed.; John Wiley & Sons: New York, 2007, 1006.
107. R. W. Friesen, L. A. Trimble. Site Selectivity in the α -Silyl Lithiation of 3,4,6-Tris-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-*D*-glucal and 3,4-Bis-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-6-deoxy-*D*-glucal with *tert*-Butyllithium. *J. Org. Chem.*, **1996**, 61 (3), 1165-1168.
108. Y. J. Cho, S. H. Lee, J. W. Bae, S. H. Kim, S. R. Keum, C. M. Yoon. Synthesis of 7-Hydroxyspiropyran. *Synth. Commun.*, **2000**, 30 (12), 2205-2211.
109. E. J. Corey, G. T. Kwiatkowski. The Synthesis of Olefins from O,O'-Dialkyl β -Lithioalkylphosphonothioate Esters. *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88 (23), 5654-5656.
110. J. F. Reichwein, B. L. Pagenkopf. A New Horner–Wadsworth–Emmons Type Coupling Reaction between Nonstabilized β -Hydroxy Phosphonates and Aldehydes or Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (7), 1821-1824.
111. A. R. Hajipour, K. Karami, A. Pirisedigh, A. E. Ruoho. Application of dimeric orthopalladate complex of homoveratrylamine as an efficient catalyst in the Heck cross-coupling reaction. *J. Organometal. Chem.*, **2009**, 694 (16), 2548-2554.