

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

ĶĪMIJAS FAKULTĀTE

***N*-ACILSULFONAMĪDI KĀ VIRZOŠĀS GRUPAS RUTĒNIJA
KATALIZĒTĀS ANELĒŠANAS REAKCIJĀS**

Autors: Elīna Petrova

st. apl. nr. ep10035

Darba vadītājs:

Dr. chem. Aigars Jirgensons

Rīga

2015

ANOTĀCIJA

***N*-Acilsulfonamīdi kā virzošās grupas rutēnija katalizētās anelēšanas reakcijās.** Petrova E., zinātniskais vadītājs Dr. ķīm. Jirgensons A. Maģistra darbs, 41 lappuse, 30 attēli, 4 tabulas, 33 literatūras avoti, 3 pielikumi. Latviešu valodā.

Maģistra darbā pētīti *N*-acilsulfonamīdi rutēnija katalizētās C-H saites aktivēšanas/anelēšanas reakcijās. Sintezēta virzošā grupa un substrāti. Piemēroti reakcijas apstākļi un veiktas *N*-acilsulfonamīdu anelēšanas reakcijas ar alkīniem. Iegūto vielu struktūras pierādītas ar ^1H un ^{13}C KMR spektriem.

BENZTHIAZOL-2-ILSULFONIL- GRUPA, *N*-ACILSULFONAMĪDI, ANELĒŠANA, C-H AKTIVĒŠANA, IEKŠĒJAIS OKSIDĒTĀJS, RUTĒNIJS

ABSTRACT

***N*-Acyl sulfonamides as directing groups in ruthenium catalyzed annulation reaction.** Petrova E., supervisor Dr. chem. Jirgensons A. Master thesis, 41 page, 30 figures, 4 tables, 33 literature references, 3 appendices. In Latvian.

In this master thesis *N*-acylsulfonamides in ruthenium catalyzed C-H activation/annulation reactions were studied. Directing group as well as the compounds for annulation reactions have been synthesized. After optimization of the reaction conditions, annulation reactions with different *N*-acylsulfonamides and alkynes have been performed. Compounds were characterized with ^1H and ^{13}C NMR.

BENZOTHIAZOL-2-YLSULFONYL- GROUP, *N*-ACYLSULFONAMIDES, ANNULATION, C-H ACTIVATION, INTERNAL OXIDANT, RUTHENIUM

SATURS

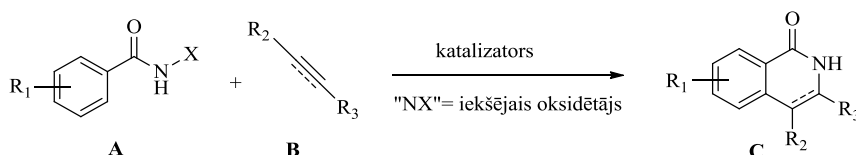
APZĪMĒJUMI	4
IEVADS	5
1. LITERATŪRAS APSKATS	6
1.1. Rodija katalizētas anelēšanas reakcijas	6
1.2. Rutēnija katalizētās anelēšanas reakcijas	15
2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS	18
2.1. Substrātu sintēze	18
2.2. C-H aktivēšanas/ anelēšanas reakcijas izpēte	18
3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	27
3.1. Vispārīgās metodes un aparatūra	27
3.2. Substrātu sintēze	27
3.3. Anelēšanas reakcijas	32
SECINĀJUMI	38
IZMANTOTĀ LITERATŪRA	39
PIELIKUMS	42
1. <i>pielikums</i> . Literatūrā publicētie reakcijas mehānisma DFT aprēķini	42
2. <i>pielikums</i> . Savienojumu ¹ H-KMR spektri	43
3. <i>pielikums</i> . Savienojumu ¹³ C-KMR spektri	67

APZĪMĒJUMI

Ac	acetil-
Ar	aril-
Bt	benziazols
Bts	(benziazol-2-il-sulfonil)-
DCE	1,2-dihloretāns
DCM	dihlormetāns
DMF	dimetilformamīds
DMSO	dimetilsulfoksīds
Et	etil-
EtOH	etanols
KMR	kodolu magnētiskā rezonanse
Me	metil-
Ms	mezil-, metilsulfonil-
<i>n</i>-Bu	<i>n</i> -butil-
<i>n</i>-Pr	<i>n</i> -propil-
Piv	pivaloil-
Ph	fenil-
PSH	plānslāņa hromatogrāfija
<i>t</i>-BuOH	<i>treš</i> -butilspirts, <i>terc</i> -butanols
<i>t</i>-AmOH	<i>terc</i> -amilspirts, 2-metil-2-butanols
TEA	trietilamīns
Ts	4-toluilsulfonil-, tozil-
UEŠH/ MS	ultraefektīvā šķidrums hromatogrāfija/masspektrometrija

IEVADS

Pārejas metālu katalizētas C-H saites funkcionalizēšanas reakcijas pēdējā desmitgadē ir perspektīvs pētījumu virziens ar mērķi iegūt kompleksus savienojumus salīdzinoši īsā sintēzes ceļā. Balstoties uz C-H saites aktivēšanu tiek piedāvātas arvien efektīvākas metodes dažādu savienojumu, tostarp heterociklisku savienojumu sintēzei. Viena no tām ir N-H un tai sekojoša C-H saites aktivēšana un anelēšana ar alkēniem vai alkīniem. Kā katalizatori šajās reakcijās bieži tiek izmantoti rodija vai palādija kompleksi, kuri ir salīdzinoši dārgāki kā retāk izmantotie rutēnija kompleksi. Liela daļa no zināmajām C-H aktivēšanas/ anelēšanas metodēm ietver ārējo oksidētāju katalizatora atgriešanai katalītiskajā ciklā, kas parasti ir kāda metāla sāļi katalītiskā vai ekvimolārā daudzumā. Turklāt nepieciešama arī papildus stadija virzošās grupas nošķelšanai. Tāpat svarīgu lomu ieņem substrāti, kuri satur virzošo grupu, kas var kalpot kā iekšējais oksidētājs un vienlaikus var tikt šķelta no reakcijas produkta.



Pašlaik zināmās virzošās grupas/ iekšējie oksidētāji satur N-O funkciju. Kā alternatīvas varētu būt N-N vai N-S saiti saturošas funkcijas, taču tās līdz šim ir maz pētītas. Ņemot vērā, ka sulfonil- grupas ir zināmas kā amīnu un amīdu aizsarggrupas, kuras iespējams nošķelt reducējošos apstākļos, tās varētu kalpot kā iekšējie oksidētāji *N*-acilsulfonamīdu anelēšanas reakcijās.

Darba mērķis: Izpētīt *N*-acilsulfonamīdus kā virzošās grupas un iekšējos oksidētājus rutēnija katalizētās C-H saites aktivēšanas/ anelēšanas reakcijās.

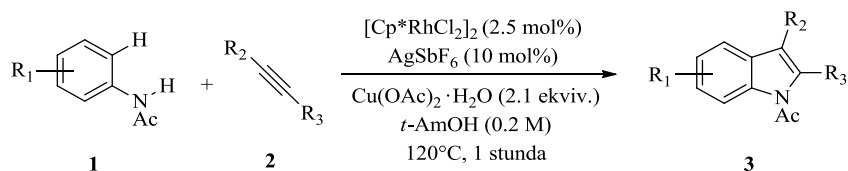
Darba uzdevumi:

1. sintezēt darbam nepieciešamos *N*-Ms- un *N*-Bts- benzamīdus;
2. atrast piemērotus apstākļus *N*-Ms- un *N*-Bts- aizvietotu substrātu *ortho* C-H saites aktivēšanai/ anelēšanai ar alkīniem;
3. izmantojot labāko virzošo grupu, veikt aril- un heteroarilamīdu C-H saites aktivēšanu/ anelēšanu ar dažādiem alkīniem.

1. LITERATŪRAS APSKATS

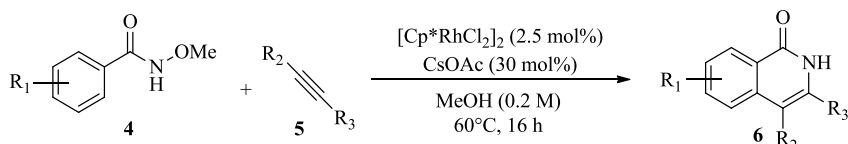
1.1. Rodija katalizētas anelēšanas reakcijas

Pirmais darbs, kas atspoguļoja amīda virzītu C-H saites aktivēšanu/ funkcionalizēšanu publicēts 2008. gadā [1], kad Kīts Fagnou (*Keith Fagnou*) ar savu zinātnisko grupu attīstīja metodi indolu **3** iegūšanai no dažādiem acetanilīdiem **1** un alkīniem **2** (1.1. att.), izmantojot Satoha (*Satoh*) un Mijuras (*Miura*) katalītisko sistēmu [2].



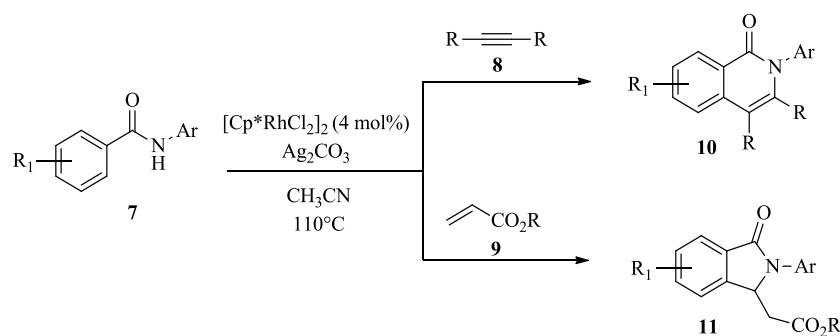
1.1. att. Rodija katalizēta oksidatīva indolu **3** sintēze [1]

Šī pati grupa 2010. gadā publicēja rakstu, kurā aprakstīja metodi izohinolīnonu **6** sintēzei *N*-metoksibenzamīdu **4** anelēšanas reakcijā ar alkīniem **5** (1.2. att.) [3]. Reakcijā N-O saite tiek izmantota kā iekšējais oksidētājs, līdzīgi kā Hartviga (*Hartwig's*) pētījumā [4] par Pd(II) katalizētu indolu sintēzi. Autori pierādīja, ka ārēja oksidētāja – $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ – klātbūtnē notiek daļēja N-O saites saglabāšanās, taču bez tā pievienošanas selektīvi iegūst reducēto produktu **6**.



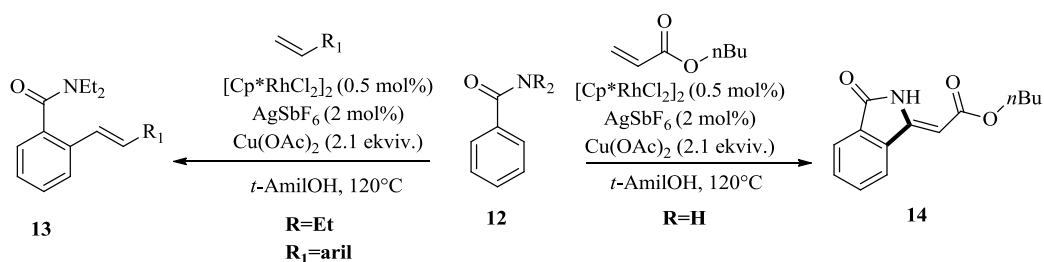
1.2. att. Izohinolīnonu sintēze no *N*-metoksibenzamīda **4** un alkīna **5**

Neilgi pēc tam Lī (*Li*) grupa publicēja izohinolīnonu **10** sintēzes metodi, kurā tos iegūst *N*-arilbenzamīdu **7** anelēšanas reakcijās ar alkīniem **8** [5]. Pētījumā tika noskaidrots, ka aromātiskā C-H aktivēšana notiek benzamīda benzola gredzenā, nevis *N*-aizvietotajā aril grupā. Šī paša autora zinātniskā grupa aptuveni mēnesi vēlāk demonstrēja *N*-aril aizvietotu benzamīdu **7** olefinēšanas reakciju ar elektronu atvelkošu grupu saturošiem alkīniem **9** un tai sekojošu Maikla (*Michael*) pievienošanu [6] (1.3. att.). Šīs reakcijas rezultātā veidojās tetrahidroindolīna atvasinājumi **11**.



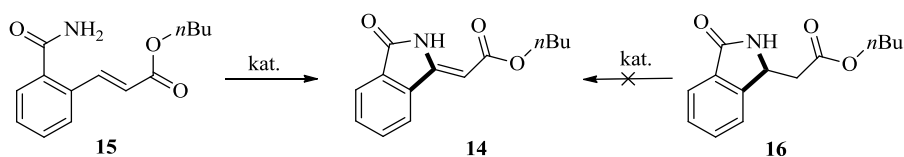
1.3. att. Aromātiskā C-H aktivēšana dažādos *N*-arilbenzamīdos

2011. gadā Franks Glorius (*Frank Glorius*) ar saviem līdzstrādniekiem publicēja dažādi aizvietotu benzamīdu *ortho* C-H aktivēšanu un funkcionalizēšanu ar alkēniem. Rezultāti apstiprināja, ka neatkarīgi no aizvietotājiem benzamīda benzola gredzenā (elektronu atvelkoši vai dodoši) reakcijas ar stirolu notiek vienlīdz labi, turklāt aizvietotāji pašā stirola benzola gredzenā arīdžan būtiski nemaina iznākumus. Turklāt, daudzas funkcionālās grupas paliek neskartas, tādējādi samazinot blakusreakcijas, kas varētu būt, piemēram, palādija katalizētās reakcijās. Aplūkojot *N,N*-dietilaizvietoto amīdu, autori secināja, ka šī ir daudz efektīvāka virzošā grupa, jo reakcijas iznākumi palielinājās, turklāt bija iespējams iegūt trīsaizvietotus alkēnus (1.4. att) [7].



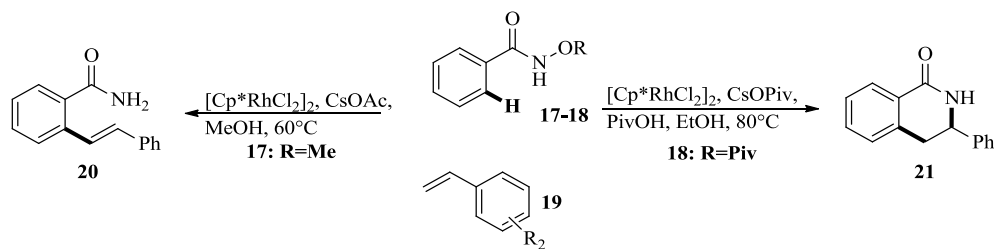
1.4. att. Benzamīda olefinēšana ar stiroliem vai ciklizācija ar *n*-butilakrilātu

Šajā pašā publikācijā autori pētīja benzamīda **12** reakciju ar *n*-butilakrilātu un atklāja, ka galvenais produkts, ir γ -butirolaktāms **14** ar *Z*-konfigurācijas eksociklisko dubutsaiti. Padziļināti pētot reakciju autori pakļāva reakcijas apstākļiem savienojumu **15** (1.5. att.) un tas veidoja iepriekš novēroto lactāmu **14**. No tā varēja secināt, ka **15** ir iespējama starpprodukta šajā pārvērtībā. Būtiski ka savienojums **16** tādos pašos apstākļos nereaģēja, norādot, ka reakcijā nenotiek hidroaminēšana, bet vistīcāmāk notiek iekšmolekulāra oksidējoša aminēšana [7].



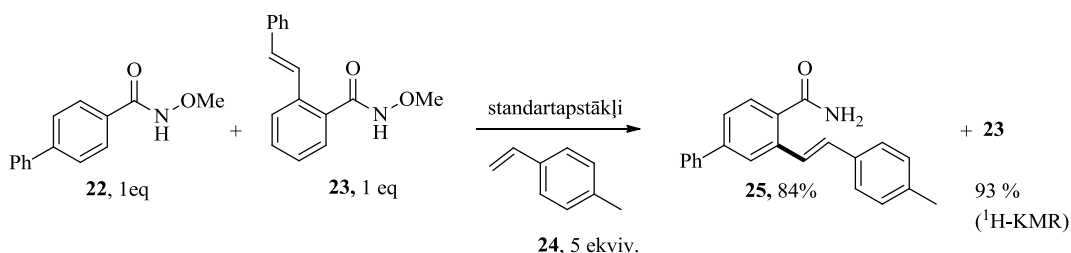
1.5. att. Iespējamo starpsavienojumu meklējumi benzamīda reakcijā ar *n*-butilakrilātu

Franka Gloriosa grupa mazliet vēlāk publicēja *ortho* C-H aktivēšanas-olefinēšanas reakcijas un tetrahydroizohinolīnonu **21** sintēzi (1.6. att.) ar jau iepriekš pieminētajiem *N*-metoksibenzamīdiem, papildus aplūkojot arī *N*-OPiv benzamīdus [8].



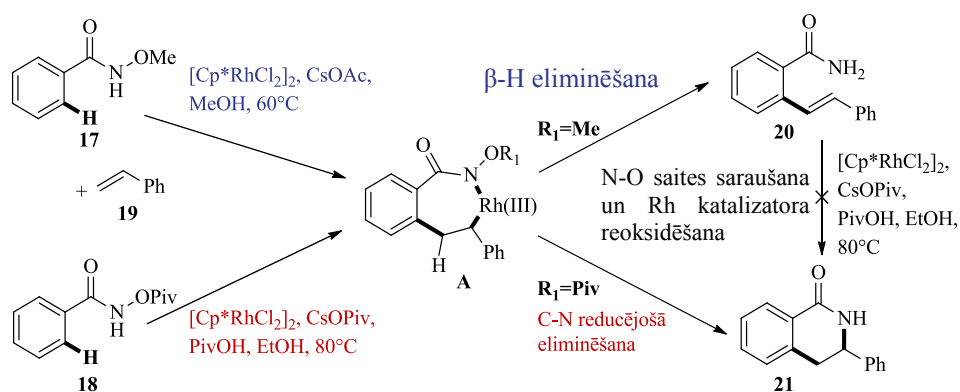
1.6. att. Dažādu produktu iegūšana atkarībā no virzošās grupas

Autori padziļinātāk pētīja arī reakcijas mehānismu. Sākotnēji viņi pierādīja, ka reakciju nekatalizē Rh(I), jo *N*-metoksibenzamīds **17** un stirols **19** tā kātbūtnē (standarta reakcijas apstākļos) nedeva C-H aktivēšanas produktu **20**, taču varēja novērot demetoksilēta benzamīda veidošanos. Nākamais eksperiments (1.7. att.) ļāva secināt, ka *N*-OR funkcija kalpo tikai kā iekšējais oksidētājs, jo savienojums **23** tika atgūts ar ļoti augstu iznākumu. Acīmredzot, tas reakcijā nepiedalās, bet aktīvo katalizatoru atjauno un katalītisko ciklu noslēdz tieši tas savienojums, kurā notikusi C-H aktivēšana [8].



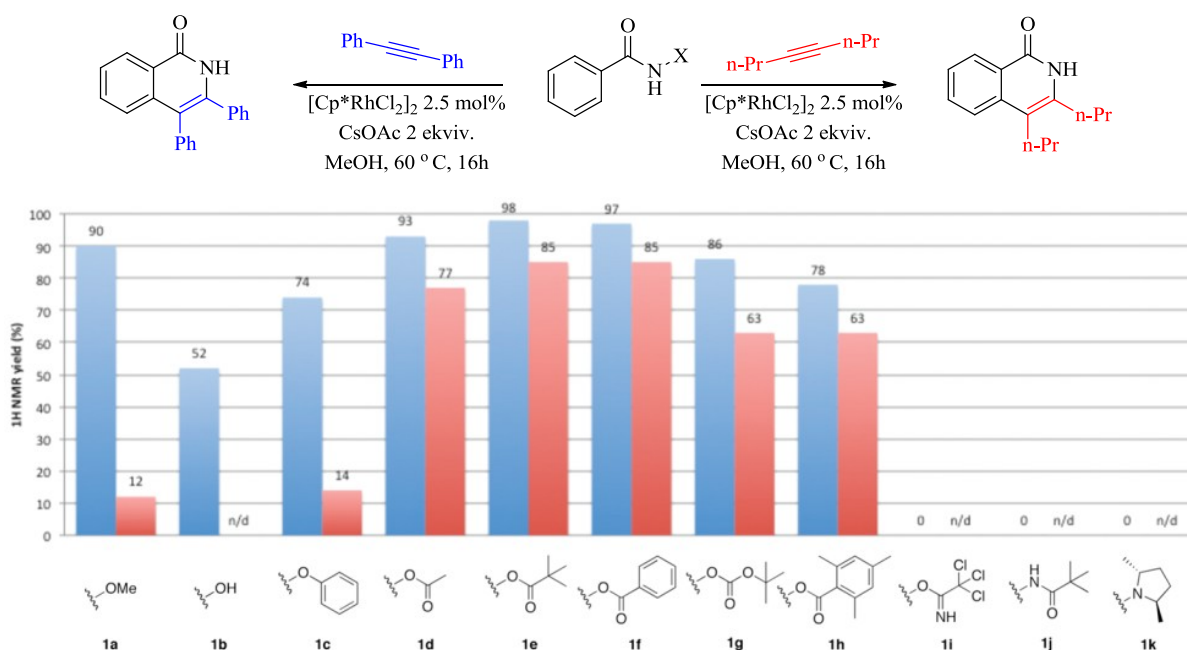
1.7. att. Iekšmolekulāra oksidētāja pārbaude [8]

Šo pētījumu rezultātā autori kā nozīmīgu starpsavienojumu piedāvā rodaciklu **A** (1.8. att.), kas ļauj izpētīt dažādus reakcijas ceļus. Galvenokārt, reducējošās eliminēšanas ceļā veidojas laktāms **21**. Koordinatīvi piesātinot metāla centru, var nomākt β -hidrīda eliminēšanu. *O*-pivaloil grupa atšķirībā no *OMe* var papildus helatēt Rh, un līdz ar to nav iespējama β -H eliminēšana. Substrāts **17** reakcijas apstākļos dod vienīgi olefinēšanas produktu **20**, kurš modificētajos reakcijas apstākļos nereaģēja, tādējādi izslēdzot iespēju, ka tas varētu būt starpstāvoklis ceļā uz laktāmu **21** [8].



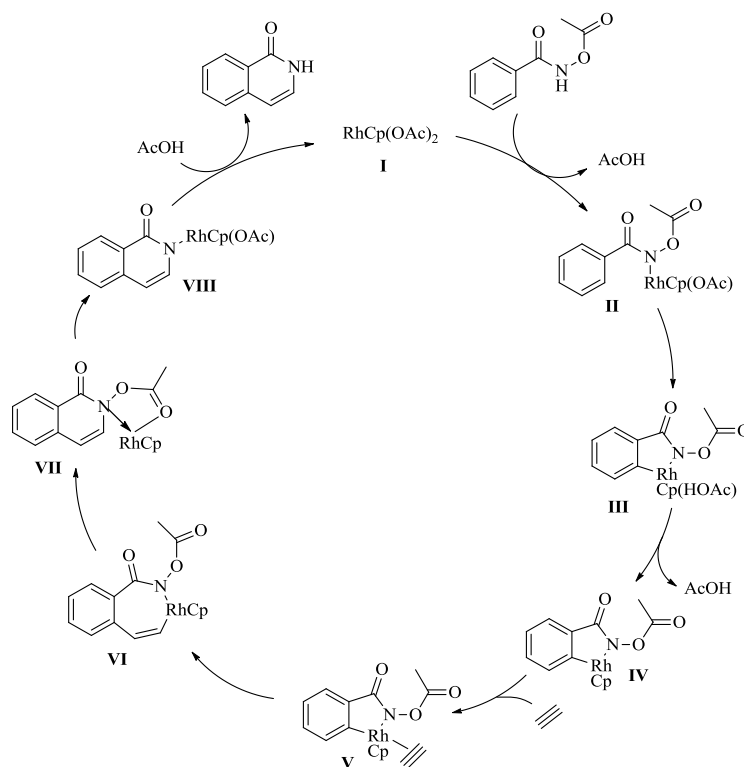
1.8. att. Iespējamie reakcijas ceļi, atkarībā no N-OR₁ grupas [8]

Arī Fagnou grupa turpināja savus iesāktos pētījumus par N-O saiti kā iekšējo oksidētāju, lai uzlabotu substrāta reaģētspēju un līdz ar to reakciju būtu iespējams veikt ar maksimāli mazu katalizatora daudzumu un istabas temperatūrā [9]. Pamatojoties uz savu pētījumu par N-OMe funkcijas veiksmīgo izmantošanu, viņi pārbaudīja N-OH un N-OPh funkcijas, taču reakcijas iznākumu tas neuzlaboja. Dažādi N-karboksil-tipa iekšējie oksidētāji deva līdzīgus iznākumus, izmantojot diaril- aizvietotus alkīnus, bet ar šiem substrātiem uzlabojās iznākumi anelēšanas reakcijās ar dialkil- aizvietotiem alkīniem. To skaidro ar labākām aizejošās grupas īpašībām, turklāt karbonilgrupas skābekļa elektronu pāris var koordinēties ar Rh. Trihloracetamidil-aizvietots substrāts tika pārbaudīts ar domu, ka slāpekļa atoms varētu būt vēl labāks iekšmolekulārais sigma donors, taču produkta veidošanās netika novērota. Produkta veidošanos nenovēroja arī dažādu N-N saites saturošus substrātu gadījumā (skat. 1.9. att.)



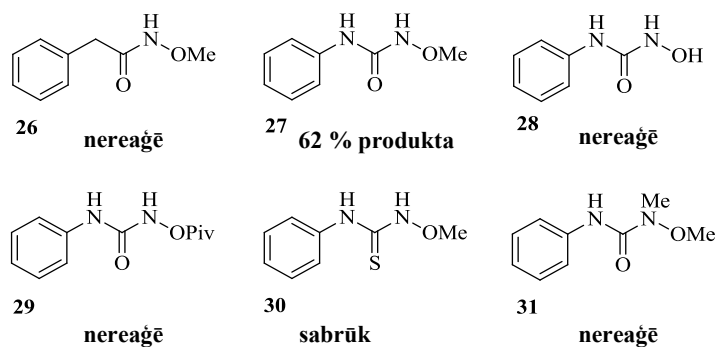
1.9. att. Virzošo grupu ietekme uz anelēšanas efektivitāti [9]

Padziļināti pētot cikla veidošanās mehānismu, Fagnou grupa pamatojās uz savu iepriekšējo pētījumu [3], kā arī uz deitērija kinētiskā izotopa efekta un reakcijas ātruma mērījumiem, nonākot pie secinājuma, ka tieši C-H saites šķelšana ir reakcijas ātruma limitējošais solis. Tas ir saskaņā ar to, ka vislabākos rezultātus iegūst ar pivaloil grupu, kas ir spēcīga virzošā grupa. Piedāvāto mehānismu viņi ieguva balstoties uz DFT aprēķiniem, salīdzinoši līdzīgi rezultāti tika iegūti Hu (*Xu*) aprēķinos (1. pielikums) [10]. Katalītiskais cikls (1.10. att.) sākas ar katalizatora anjonu apmaiņu, veidojot savienojumu **I**, kurš tālāk koordinējas ar izejvielu, zaudējot etiķskābi. Nākamais solis ir C-H saites saraušana caur saskaņotu metalēšanas-deprotonēšanas pārejas stāvokli (**TS2**, skat. pielikumā), lai iegūtu starpsavienojumu **III**. Disociējot etiķskābei, tiek iegūts starpsavienojums **IV**, kuram ir brīva koordinācijas vieta, līdz ar to alkīns var koordinēties (**V**). Pēc migrējošās iespiešanās (**VI**) notiek reducējošā eliminēšana (**VII**), kam tālāk no jauna seko oksidējošā pievienošanās N-O saitei un protonēšana ar etiķskābi. Šajā pēdējā solī **VIII** tiek iegūts vēlmais izohinolīns un atgriezts katalizators [9].



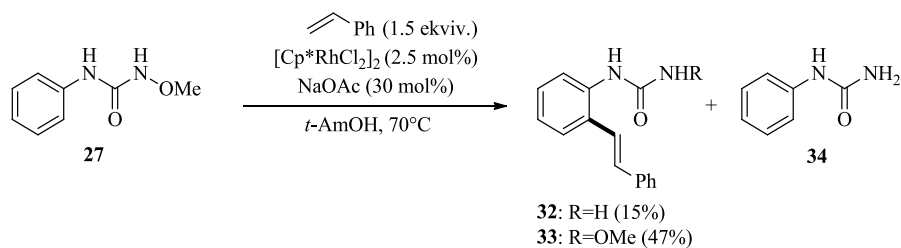
1.10. att. Rodija katalizēta anelēšanas reakcijas mehānisms

Turpinot meklēt N-O funkciju saturošus savienojumus, kas kalpotu kā virzošā grupa un iekšējais oksidētājs, F. Glorius un viņa kolēģi pētīja kā struktūras izmaiņas ietekmē reaģētspēju, tāpēc standartapstākļos reakcijā ar stirolu izmēģināja substrātus **26-31** (1.11. att.) [11].



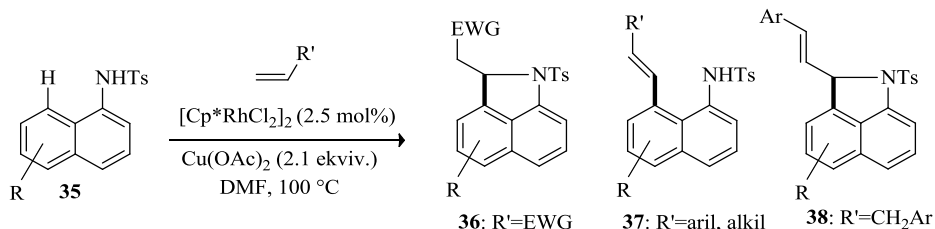
1.11. att. Dažādi N-O funkciju saturoši substrāti

Papildus CH₂ grupas ievietošana (**26**) nedeva vēlamo galaproduktu, ko skaidro ar brīvo C-C saites rotāciju, kas ļauj virzošajai grupai atrasties ārpus benzola gredzena plaknes. To aizvietojo ar NH (**27**), acīm redzami palielinājās produkta iznākums. Pārējie struktūras pētījumi ar stēriski vairāk vai mazāk traucētām N-O funkcijām nedeva nekādus rezultātus. Pētot *N*-metoksi *N'*-aril urīnvielas **27** reakciju izrādījās, ka reakcijā ar stirolu tā deva produktu maisījumu **32-34** (1.12. att.). Līdz ar to varēja secināt, ka atšķirībā no iepriekš aplūkotā *N*-metoksibenzamīda, kas ir tikai iekšējais oksidētājs, šī urīnviela ir gan iekšējais, gan ārējais oksidētājs [11].



1.12. att. Urīnvielas 27 reakcija ar stirolu

2011. gadā Lī (*Li*) ar līdzstrādniekiem prezentēja sulfonamīda kā virzošās grupas lietošanu C-H aktivēšanā, kas pirms tam bija maz pētīta un lietota. Viņi parādīja, ka, lietojot *N*-(1-naftil)-sulfonamīdus **35**, C-H aktivēšana un olefinēšana notiek *peri*-pozīcijā naftalīna gredzenā, turklāt atsevišķos gadījumos, piemēram, reakcijā ar alkēniem, kas satur elektronu atvelkošās grupas, notiek arī anelēšanas reakcija (1. 13.att.) [12].

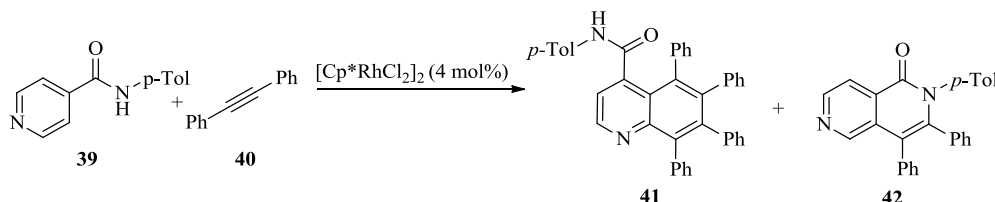


1.13. att. Dažādu *N*-(1-naftil)-sulfonamīdu anelēšanas reakcijas

Neilgi pēc tam, *Li* grupa publicēja rakstu, kurā viņi pētīja izonikotīnamīda **39** anelēšanas reakcijas ar difenilacetilēnu **40**. Piemeklējot oksidētājus, tika novērota reakcijas virziena atkarība no oksidētāja anjona (skat. 1.1. tabulu) [13].

1.1. tabula

Oksidētāju piemeklēšana^a

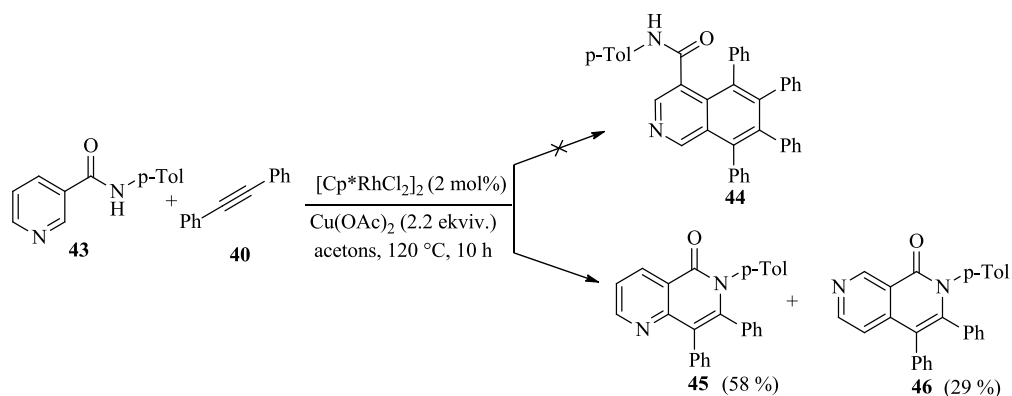


Nr.p.k	Oksidētājs	Šķīdinātājs	41 (%) ^b	42 (%) ^b
1	Ag ₂ CO ₃	CH ₃ CN		45
2	Ag ₂ CO ₃	acetons		41
3	Ag ₂ O	acetons		29
4	AgOAc	CH ₃ CN	71	
5	Cu(OAc) ₂	acetons	89	
6 ^c	Cu(OAc) ₂	acetons	87	
7	CuCO ₃ ·Cu(OH) ₂	acetons	42	14

^a **39** (0.5 mmol), **40** (1.1 mmol), oksidants (2.2 ekv. Cu(OAc)₂, AgOAc un CuCO₃·Cu(OH)₂ vai 1.1 ekv. Ag₂CO₃, Ag₂O), 4 mol% katalizatora, 5 mL šķīdinātāja, noslēgtā reaktorā N₂ atmosfērā, 120 °C, 6h.^bKMR iznākums, lietojot 1,3,5 –trimetoksibenzolu kā iekšējo standartu. ^c2 mol% katalizatora, izolētais iznākums.

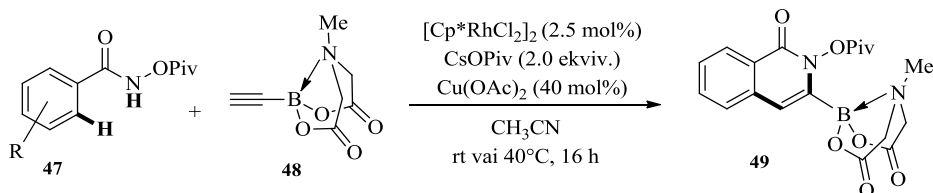
No tabulas datiem izriet, ka ar karbonātiem rodas viens produkts, bet ar acetātiem – cits. Turklāt katjonam nav īpaša nozīme, ko var secināt, salīdzinot 1.1. tabulas 1. un 4. rindu. Svarīgi, ka nekādi produkti netika novēroti, izmantojot tādus oksidētājus, kā CuCl₂, AgF un AgOTf, tādējādi var secināt, ka oksidētāja anjonam ir svarīga loma selektivitātes kontrolē.

Paplašinot izmantoto substrātu loku, autori pakļāva nikotīnamīdu **43** sametināšanas reakcijai ar difenilacetilēnu **40**, taču cerētā izohinolīna **44** vietā (jo lietoja Cu(OAc)₂ kā oksidētāju) ieguva divus naftiridinona izomērus **45** un **46** (1.14. att.). Tas liecina par to, ka C(2)-H ir reaģētspējīgāka funkcija par C(4)-H šādās sistēmās [13].



1.14. att. Nikotīnamīda anelēšanas reakcija

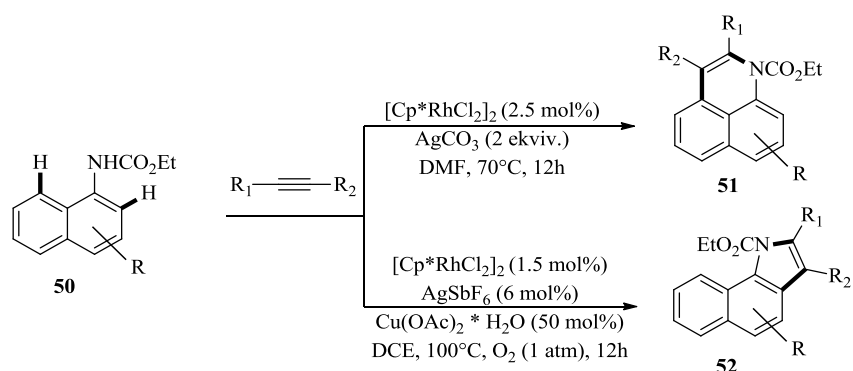
Līdz šim, ir bijis ļoti daudz sintēzes metodes, kas ietver C-H aktivēšanu un tai sekojošu anelēšanas reakciju, lai iegūtu heterociklus. Tomēr, ne vienmēr ir paredzama to tālāka izmantošana un funkcionalizēšana, jo jauniegūtie heterocikli reti satur kādu viegli pārveidojamu funkcionālo grupu. Tāpēc 2012. gadā *F. Glorius* ar līdzstrādniekiem publicēja pētījumu, kas piedāvā borilētu heterociklu iegūšanu, balsoties uz C-H aktivēšanu-anelēšanu [14]. Kā organisko bora reaģentu viņi izmantoja Burkes (*Burke's*) grupas ieviestos MIDA (*N-methyliminodiacetic acid*, N-metiliminodietikskābe) boronātus [15]. Optimizējot reakcijas apstākļus, šī reakcija deva labus iznākumus ļoti plašam substrātu klāstam, turklāt reģioselektivitāte anelēšanas reakcijā bija viennozīmīga (1.15. att.).



1.15. att. Bora saturošu izohinolīnonu sintēze

Šādā veidā bija iespējams ieviest bora funkciju ne tikai izohinolīnonos, bet arī izohinolīnos, pirolos un indolos un, veiksmīgi pēc tam tos izmantot Suzuki-Mijauras (*Suzuki-Miura*) reakcijā.

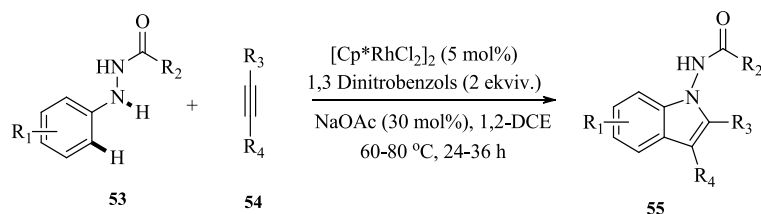
2014. gadā *Jins (Jin)* un viņa kolēģi veica pētījumu, izmantojot naftilkarbamātus **50**, kuros ir iespējama aktivēšana vai nu *peri*-pozīcijā **51**, vai *orto*-pozīcijā **52** attiecībā pret virzošo grupu (1.16. att.) [16].



1.16. att. Naftilkarbamātu **50** iespējamie galaprodukti, atkarībā no katalītiskās sistēmas

Optimizējot reakcijas apstākļus, autoru konstatēja, ka, izmantojot neitrālu rodija katalītisko sistēmu, kā galvenais un vienīgais produkts rodas benzohinolīns **51**. taču katjono rodija kompleksu klātbūtnē rodas tikai benzoindola **52** atvasinājumi. Līdz ar to, ar katalītiskās sistēmas izvēli, ir iespējams kontrolēt reakcijas gaitu un reģioselektivitāti.

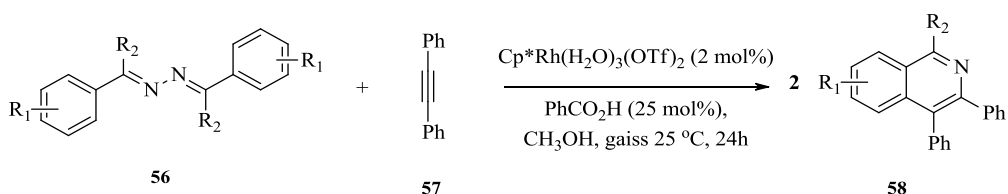
Turpinot uzlabot un attīstīt rodija katalizētās C-H aktivēšanas un tai sekojošas anelēšanas reakcijas, Lui (*Lui*) ar saviem līdzstrādniekiem meklēja alternatīvas jau zināmajiem oksidētājiem. Viņiem izdevās atrast rodija katalizētu oksidējošu anelēšanu hidrazīnu atvasinājumu **53** reakcijā ar alkīniem **54**, kurā kā oksidētāju izmanto 1,3-dinitrobenzolu, salīdzinoši maigos apstākļos (1.17. att.) [17].



1.17.att. Hidrazīnu atvainājumu anelēšanas reakcijas ar alkīniem

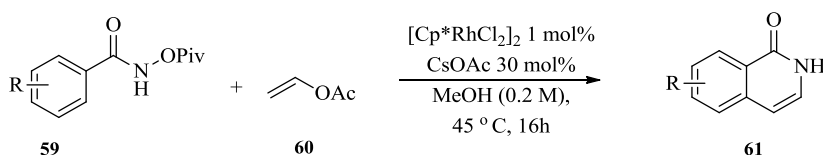
Kā izrādījās, 1,3-dinitrobenzols būtiski palielināja reakcijas iznākumu tur, kur citi oksidētāji – gan dažādi nitrobenzoli, gan jau zināmie oksidētāji – deva zemus iznākumus. Tāpat arī pārbaudot piedevas šai reakcijai, noskaidrojās, ka acetātjoni ir svarīga reakcija maisījuma sastāvdaļa, jo tiklīdz kā piedeva tika izmantots $AgSbF_6$, produkta veidošanos nenovēroja.

Hans (*Han*) ar līdzstrādniekiem izpētīja ketazīnu **56** C-H un N-N saišu aktivēšanu un tai sekojošu anelēšanu (1.18. att.), kurā N-N saite kalpo kā iekšējais oksidētājs. Taču, kā izrādījās, bez papildus ārējā oksidētāja (O_2 vai gaiss) reakcijas iznākums bija ļoti zems. Autori parādīja, ka HOAc, HOPiv un $PhCO_2H$ piedevas būtiski uzlabo iznākumu [18].



1.18.att. Ketazīnu atvainājumu anelēšanas reakcijas ar alkīniem

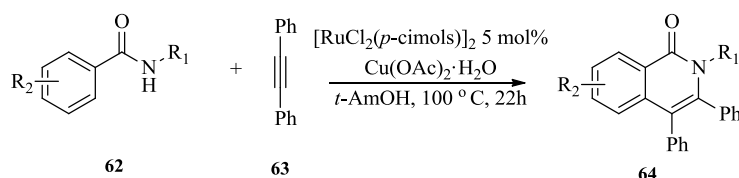
Vebs (*Webb et al.*) publicēja *N*-pivaloilbenzamīdu **59** reakcijas ar elektronbagātiem alkēniem **60**, enolēteriem un *O*-vinilkarbamātu kā acetilēna ekvivalentiem, kasmaigos reakcijas apstākļos ar vidējiem līdz vai labiem iznākumiem veidoja 3,4-neaizvietotus izohinolīnonus **61** (skat. 1.19. att.)[19]. *N*-Pivaloiloksi-grupa, kā arī samērā zema temperatūra izrādījās būtiski faktori veiksmīgai reakcijai, jo citos apstākļos Loseņa (*Lossen*) pārgrupēšanas ir konkurējošā reakcija.



1.19.att. Neaizvietotu 3,4-izohinolīnonu sintēze no *N*-pivaloilbenzamīdiem

1.2. Rutēnija katalizētās anelēšanas reakcijas

Rutēnija katalizētās anelēšanas reakcijas pirmo reizi 2011. gadā publicēja Lutca Akermana (*Lutz Ackermann*) grupa. Autori, izmantojot *N*-aizvietotus benzamīdus **62** un alkīnus **63**, kā arī vara (II) acetātu kā oksidētāju, ieguva *N*-aizvietotus izohinolīnonus **64** (1.20 att.) [20].



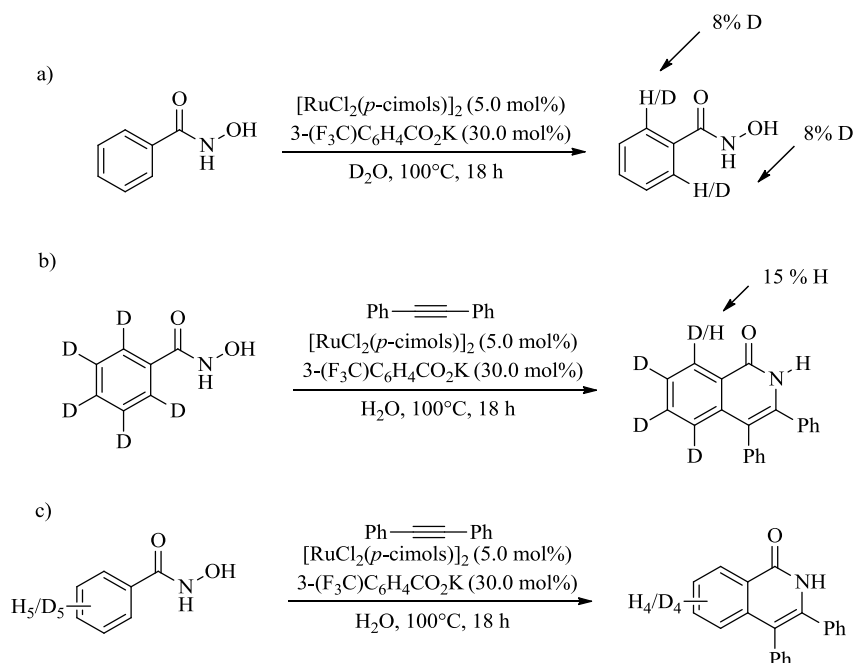
1.20.att. Pirmās rutēnija katalizētās anelēšanas reakcijas

Pēc pirmajiem atklājumiem par Ru katalizētām anelēšanas reakcijām, Lī (*Li*) un Vangs (*Wang*), balstoties uz zināmajām rodija katalizētajām reakcijām, izpētīja *N*-metoksibezilamīdus kā substrātus, kuriem nav nepieciešams papildus ārējais oksidētājs. Ar šiem substrātiem, arī rutēnija katalizētās reakcijās tika iegūti ļoti labianelēšanas rezultāti, turklāt reakcijas apstākļi bija salīdzinoši daudz maigāki kā līdz tam publicēts rutēnija katalizētajās reakcijās [21].

Akermans ar saviem kolēģiem pētīja karboksilātu īpašo lomu rutēnija katalizētās C-H funkcionalizācijas reakcijās [22-23], parādot, ka karboksilāti paātrina formālo oksidējošās pievienošanās stadiju. Pētījumos pierādījās, ka stēriski lielāki karboksilāti dod labākus

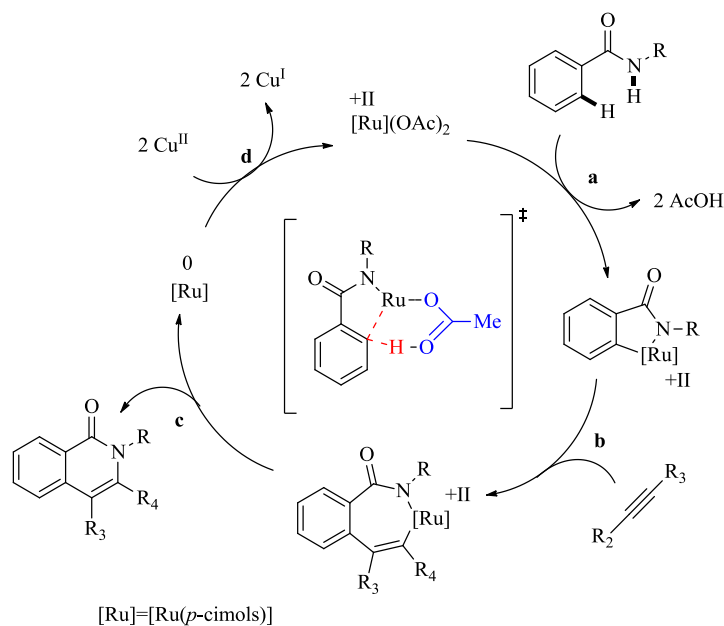
rezultātus, tā piemēram, hidroksāmskābes reakcijā ar alkīniem metodes uzlabošanas nolūkos L. Akermans ar savu grupu pārbaudīja plašu klāstu dažādu piedevu, sākot ar vienkāršiem acetātiem, līdz vienkāršiem un aizvietotiem benzoskābes sāļiem [24]. Kā izrādījās vislabākos rezultātus deva tieši benzoskābes sāļu izmantošana, precīzāk, elektroniem nabadzīgas aromātiskās karbonskābes – 3-trifluorometilbenzoskābes - sāls. Pārbaudot dažādus katjonus, bija redzams, ka tiem nav lielas nozīmes, taču kālija sāļi izrādījās nedaudz veiksmīgāki un ļāva iegūt labākus iznākumus.

Kontroleksperimentos noskaidrots ka: 1) ar D₂O piedevu bez alkīna klātbūtnes notiek neliela deitērija iesaistīšanās *ortho*-pozīcijā (1.21 att., a); 2) alkīna klātbūtnē notiek D/H apmaiņa (1.21 att., b); 3) kinētiskais izotopu efekts (KIE) $k_H/k_D \approx 2.6$ (1.21. att., c). Tas liecina, ka C-H rutenēšana ir ir reakcijas ātruma limitējošā stadija un, ka tas ir atgriezenisks process [24-26].



1.21.att. Kontroleksperimenti mehānisma izpētei [24]

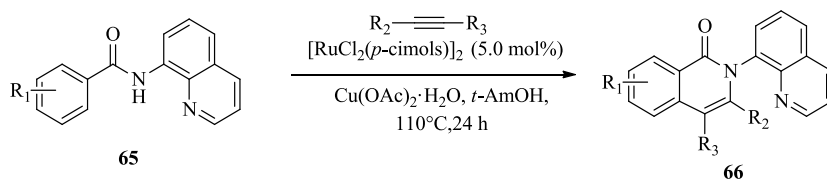
Reakcijas mehānisms ir salīdzināms ar rodija katalizētajām reakcijām: pirmajā solī notiek C-H rutenēšana (1.22. att., a) un veidojas rutēnija metalacikls, kurš pēc migrējošās iespiešanās (1.22. att., b) izveido septiņlocekļu ciklu. Tālāk seko reducējošā eliminēšana, tiek izšķelts vēlamais produkts (1.22. att., c) un reducēšana ar ārējo vai iekšējo oksidētāju (1.20. att. d), kā rezultātā tiek atgūts rutēnija dikarboksilāta komplekss jeb aktīvais katalizators.[21-22].



1.22.att. Rutēnija katalizēta un karboksilātu veicināta C-H aktivēšana [22]

Neilgi pēc tam arī L. Akermana grupa publicēja pētījumu par N-metoksibenzamīdu anelēšanas reakcijām, liekot uzsvāru uz maigāku reakcijas apstākļu pielāgošanu. Reakcijas tika veiktas ūdens vidē ar katalītisku kālija 2,4,6-trimetilbenzoāta piedevu. Autori pierādīja, ka elektroniem nabadzīgāki substrāti reaģē labāk, kā arī alkīni ar elektronatvelkošām grupām aril aizvietotajos ir reaģētspējīgāki anelēšanas reakcijās, kas saskanēja ar jau iepriekš iegūtajiem rezultātiem, turklāt tas ir pretēji, salīdzinot ar rodija katalizētajām reakcijām [27].

Dažādību amīda virzošo grupu rutēnija katalizētajās anelēšanas reakcijās ieviesa Svamī (*Swamy*) zinātniskā grupa, izpētot *N*-hinolīn-8-il aizvietotus benzamīdus **65** (1.23. att), kā bidentātus ligandus. Autori ieguva vidējus vai ļoti labus produkāta **66** iznākumus un sasniedza augstu reģioselektivitāti, izmantojot nesimetriskus alkīnus [28].

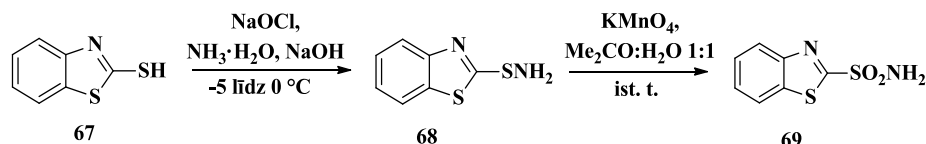


1.23.att. *N*-Hinolīn-8-il aizvietotu benzamīdu anelēšanas reakcija

2. REZULTĀTI UN TO IZVĒRTĒJUMS

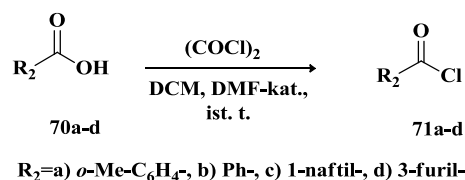
2.1. Substrātu sintēze

Pēc literatūrā aprakstītās metodes [29] no komerciāli pieejamā 2-merkaptobenzotiazola (**67**) tika iegūts sulfēnamīds **68** ar 68% iznākumu un no tā, savukārt, sulfonamīdu **69** ar 55% iznākumu (2.1. att.).



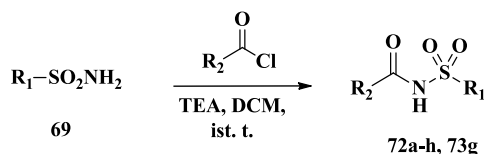
2.1. att. Sulfonamīda **69** iegūšanas shēma

Pēc literatūrā aprakstītās metodes [30] no komerciāli pieejamām skābēm **70a-d** ieguva attiecīgo karbonskābju hlorīdus (2.2. att.).



2.2 att. Karbonskābju hlorīdu **71a-d** iegūšana

N-Acilsulfonamīdi **72a-h**, **73g** tika iegūti sulfonamīdu **69** vai komerciāli pieejamo metilsulfonamīdu, acilējot ar karbonskābju hlorīdiem **71a-d** (skat. 2.3. att.). Metānsulfonamīda acilēšanas reakcijā, tika iegūts savienojums **73g** ar vidēju iznākumu – 43%, taču benzotiazolsulfonamīda gadījumā produkti **72a-h** tika iegūti ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem – 48-92%.



72a-h $\text{R}_1 = \text{Bt-}$

$\text{R}_2 = \text{a) } o\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{-, b) Ph-, c) 1-naftil-, d) 3-furil- e) } o\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-, f) } p\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-, g) } p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{-, h) } p\text{-CF}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-}$

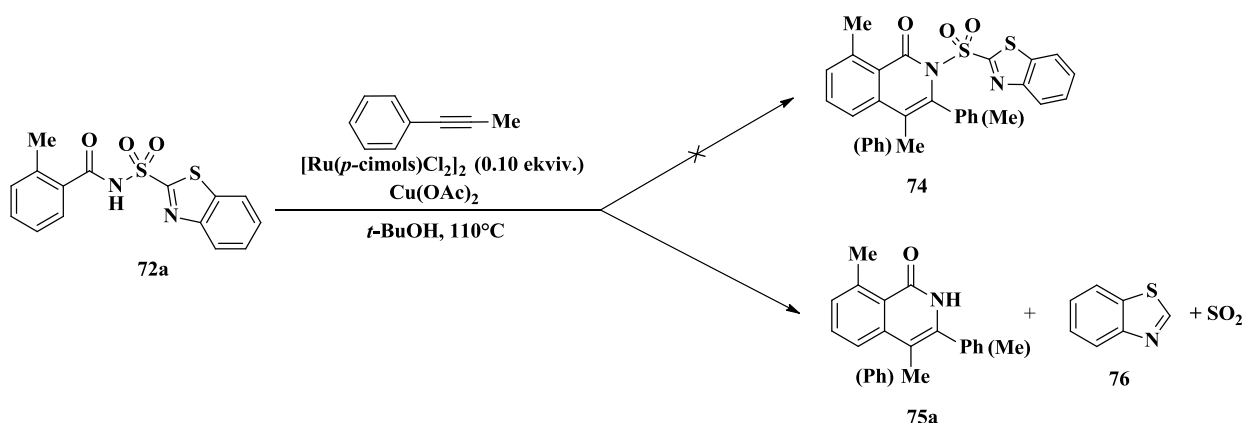
73g $\text{R}_1 = \text{Ms-; R}_2 = p\text{-Me-C}_6\text{H}_4\text{-}$

2.3. att. *N*-Acilsulfonamīdu **72a-h** un **73g** sintēze

2.2. C-H aktivēšanas/ anelēšanas reakcijas izpēte

Anelēšanas reakcijas apstākļi tika izvēlēti pēc līdzības ar literatūru [20], kas ietvēra katalītisku $[\text{Ru}(p\text{-cimols})\text{Cl}_2]_2$ daudzumu, *t*-AmOH, 2 ekvivalentus $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ un karsēšanu 100 °C. Jau pirmo mēģinājumu laikā tika novērots, ka sagaidāmā produkta – *N*-Bts aizvietota

izohinolīnona **74** vietā veidojās izohinolīnons **75** ar brīvu N-H (kā izomēru maisījums) un benzotiazols (**76**), kas liecināja par Bts- grupas nošķelšanos reakcijas gaitā (2.4. att.).



2.4. att. N-Bts amīda anelēšanas reakcijas iespējamie produkti

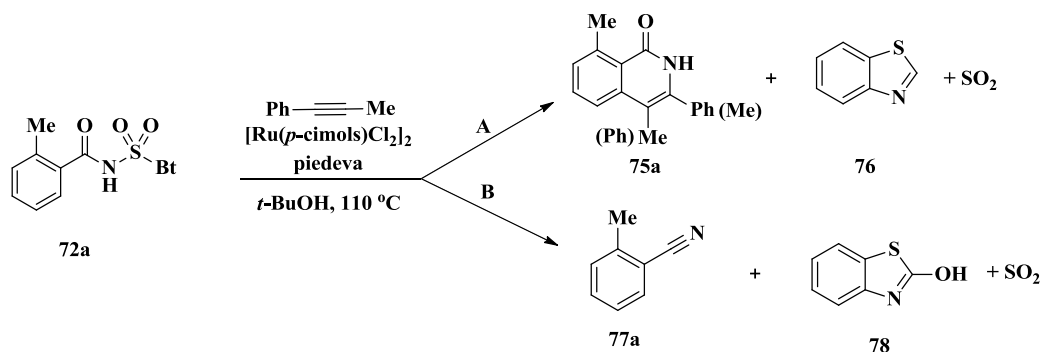
Pēc līdzības ar literatūru par N-O funkciju kā iekšējo oksidētāju, tika izvirzīta hipotēze, ka N-S saite substrātā **72a** varētu reducēties reakcijas apstākļos, pie kam literatūrā ir zināms viens precedents, kurā *N*-sulfonilketimīnos N-S funkcija ir iekšējais oksidētājs [31].

N-Acilsulfonamīda **72a** anelēšanas reakcijas norisei tika pārbaudīta virkne šķīdinātāju – *t*-AmOH, *t*-BuOH, toluols, DMF, H_2O (110°C) un EtOH, *i*-PrOH (90°C). Etanola un izopropanola gadījumā reakcija notika ar zemākiem produkta iznākumiem, kas skaidrojams ar zemāku temperatūru, bet ūdenī reakcija nenotika vispār. Līdz ar to sākotnējiem reakcijas apstākļiem tika izvēlēts *t*-BuOH, temperatūra 110°C un 10 mol% katalizatora iekrāvums.

Tālāk tika izpētīti *N*-acilsulfonamīda **72a** anelēšanas reakcijas (ceļš A, 2.1. tabulas shēmā) apstākļi atkarībā no piedevām.

2.1. tabula

N-Bts-2-metilbenzamīda (**72a**) anelēšanas reakcijas pētījumi^a

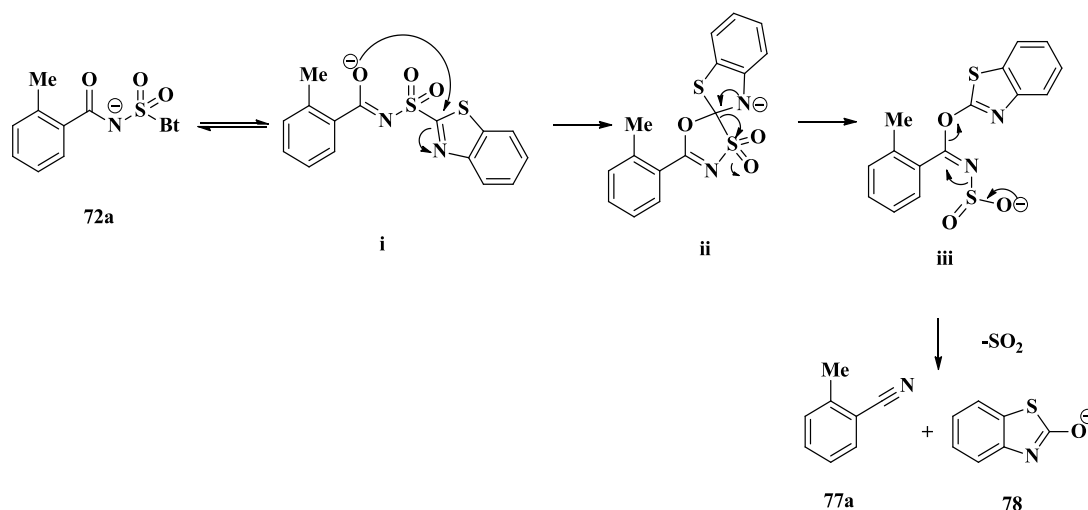


Nr. p. k.	piedevas	laiks, h	72a konversija ^b , %	aptuvenā 75a:77a attiecība ^b
1	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 2 ekviv.	24	85	75a >> 77a

2	Cu(OAc) ₂ , 0,2 ekviv.	4	98	75a>>77a
3	-	24	60	77a
4	KOAc	4	99	75a>>77a
5	ClF ₂ C-CO ₂ Na	10	100	75a>77a
6	3,5-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃ CO ₂ K	2	100	75a>>77a
7	3-(MeO)-C ₆ H ₄ CO ₂ K	4	99	75a>>77a
8 ^c	3,5-(NO ₂) ₂ -C ₆ H ₃ CO ₂ K	23	100	77a

^a substrāts **72a** (0,09 mmol), alkīns (0,18 mmol), 10 mol% [Ru(*p*-cimols)Cl₂]₂, 30 mol% piedeva, 4 mL šķīdinātāja, noslēgtā reaktorā, 110 °C, Ar atmosfērā. ^b noteikts ar UEŠH/MS. ^c bez katalizatora.

Ar 2 ekvivalentiem vara (II) acetāta 24 h reakcija norisinājās ar izejvielas nepilnīgu konversiju (2.1. tabula, nr.1). Tika pārbaudīts, vai reakcija notiek, ja Cu(OAc)₂ tiek ņemts katalītiskā daudzumā (2.1. tabula, nr. 2), vienlaikus nodrošinot Ar atmosfēru, lai izvairītos no gaisa O₂, kurš varētu oksidēt Cu^I par Cu^{II}. Apstiprinājās, ka arī šādos apstākļos izejvielas konversija pēc UEŠH/MS ir ļoti augsta un iegūst vēlamu produktu **75a**. Šie rezultāti bija saskaņā ar izvirzīto hipotēzi, ka N-S funkcija varētu kalpot par iekšējo oksidētāju un atgriezt rutēniju katalītiskajā ciklā nepieciešamajā oksidēšanas pakāpē. No tā izriet, ka ārēja oksidētāja pievienošana nebūtu nepieciešama, tāpēc tika veikts eksperiments bez Cu(OAc)₂ klātbūtnes, (2.1. tabula, nr. 3). Diemžēl šajā gadījumā varēja novērot tikai zīmes no vēlamā produkta **75a** un blakusproduktu veidošanos (ceļš **B**, 2.1. tabulas shēmā). Salīdzinot spektrus un UEŠH/MS rezultātus, tika noskaidrots, ka blakusprodukti ir nitrils **77a** un 2-hidroksibenzotiazols (**78**). Turklāt tika pierādīts, ka tas notiek bez katalizatora klātbūtnes (nr. 8, 2.1. tabula). Šo blakusproduktu veidošanās tiek skaidrota ar *Smiles* pārgrupēšanos [32] *N*-acilsulfonamīdā **72a**. Pārgrupēšanās reakcijā notiek sulfonamīda nukleofilā aizvietošana ar acilsulfonamīda imino tautomērās formas hidroksilgrupu (2.5. att.). Starpprodukts **iii** sadalās par nitrilu **77a** un hidroksibenzotiazolu (**78**).



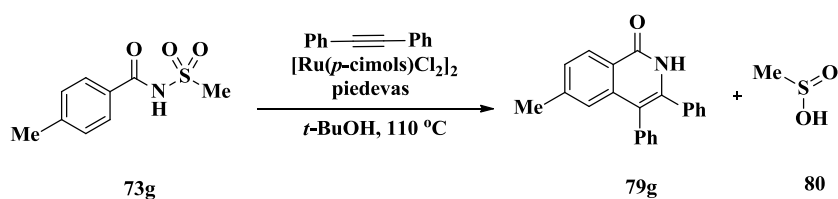
2.5. att. Blakusreakcijas mehānisms

Kā zināms no literatūras [22], karboksilāti būtiski palielina C-H aktivēšanas reakcijas iznākumus un ātrumu, tāpēc $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ vietā tika izmēģināts katalītisks daudzums KOAc (2.1. tabula, nr. 4). Šajos reakcijas apstākļos salīdzinoši īsā laikā tika novērota produkta **75a** veidošanās. Pārbaudot citus karbonskābju sāļus (2.1. tabula, nr. 5-7) katalītiskā daudzumā, vislabākos rezultātus deva 3,5-dinitrobenzoscābes kālija sāls, kas ir stēriski lielāks par acetātu vai 2,2-difluoro-2-hloroacetātu un elektroniem nabagāks par 3-metoksibenzoscābes kālija sāli.

Kā nākošais substrāts pētījumiem tika izvēlēts *N*-Ms-4-metilbenzamīds (**73g**) un difenilacetilēns. Anelēšanas produkta **79g** iznākums tika noteikts ar KMR, izmantojot 1,3,5-trimetoksibenzolu kā iekšējo standartu (skat. 2.2. tabulu).

2.2. tabula

N-Mezil-4-metilbenzamīda (**73g**) anelēšanas reakciju pētījumi ar KMR iekšējo standartu^a



Nr.	$[\text{Ru}(p\text{-cimols})\text{Cl}_2]_2$, mol%	piedevas	laiks, h	KMR iznākums 79g , %
1	10	3,5-(NO ₂) ₂ .C ₆ H ₃ CO ₂ K (0,3 ekviv.)	2	30
			4	30
			24	40

2	10	3,5-(NO ₂) ₂ C ₆ H ₃ CO ₂ K (1 ekviv.)	2	30
			4	30
			24	40
3	10	NaOPiv·H ₂ O (0,3 ekviv.)	2	30
			4	30
			24	40
4 ^b	10	AgSbF ₆ (0,3 ekviv.)	2	zīmes
			4	zīmes
5	10	AgOAc (0,3 ekviv.)	2	30
			4	30
			24	40
6	30	NaOPiv·H ₂ O (0,3 ekviv.)	2	90
7	10	Cu(OAc) ₂ (0,3 ekviv.)	3	50 ; 25 (ar Ms-)
			6	50 ; 25 (ar Ms-)
8	10	KOAc (0,3 ekviv.) Fe(acac) ₃ (1 ekviv.)	24	34 ^c
9	10	KOAc (0,3 ekviv.) NaSO ₂ Me (0,3 ekviv.)	2	~10

^asubstrāts 73g (0,234 mmol), alkīns (0,468 mmol), 5 mL *t*-BuOH, noslēgtā reaktorā, 110 °C, Ar atmosfērā. KMR iekšējais standarts – 1,3,5-trimetoksibenzols (0.0779 mmol). ^breakciju veic DCE, 95 °C. ^cizdalītais iznākums.

Pirmajā eksperimentā ar sub-stehiometrisku bāzes daudzumu tika iegūti 30-40% produkta, atkarībā no reakcijas laika (2.2. tabula, nr.1). Bāzes pievienošana stehiometriskā daudzumā reakcijas iznākumu nepalielināja (nr. 2). Arī citu karboksilātu izmantošana nerezultējās ar augstāku produkta 79g iznākumu (nr. 3, 5, 6). Luisa skābes klātbūtnē veidojās tikai zīmes no vēlamā produkta (nr. 4). Tika izvirzīta hipotēze, ka sulfīnāta anjons (sulfīnskābe (**80**)), kas ir iespējamais reakcijas blakusprodukts, koordinējas ar katalizatoru un tādējādi būtiski samazina reakcijas ātrumu. Palielinot katalizatora daudzumu 3 reizes, produkta iznākums arī palielinājās 3 reizes jau pēc pirmajām divām stundām. Tas apstiprina, ka reakcijas gaitā notiek katalizatora deaktivēšana. Papildus pierādījumi izvirzītajai hipotēzei tika iegūti, pievienojot reakcijas maisījumam metānsulfīnskābes nātrija sāli (nr. 9), lai pārliecinātos par tās ietekmi uz reakcijas gaitu. Iegūtie rezultāti lika domāt, ka hipotēze ir

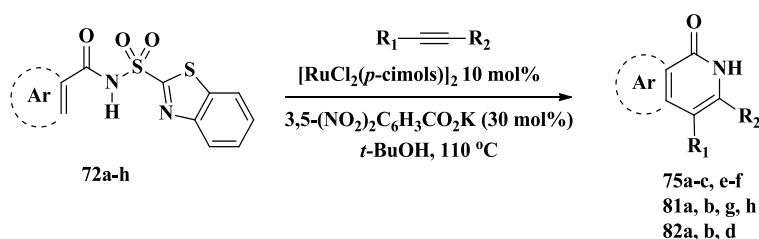
patiesa, jo produkta **79g** KMR iznākums pēc pirmajām divām stundām bija aptuveni 10% nevis 30%, kā tas bija bez šīs piedevas pievienošanas.

Lai panāktu **73g** anelēšanu katalītiskos apstākļos, tika nolemts pievienot piedevas, kas varētu samazināt sulfīnāta deaktivējošo ietekmi (nr. 7-8, 2.2. tabula). Tika pievienots Cu(OAc)₂ ar mērķi panākt sulfīnāta oksidēšanu par sulfonātu, tomēr bija redzams, ka tas kā ārējais oksidētājs papildus konkurē ar N-S saites reducēšanu un veidojas gan produkts ar nošķeltu, gan nenošķeltu virzošo grupu. Tika pievienots dzelzs (III) acetilacetonāts ar mērķi saistīt sulfīnātu. Tomēr šajā gadījumā iegūtais produkts tika izdalīts ar 34% iznākumu (nr. 8, 2.2. tabula), kas ir saskaņā ar iepriekš iegūtajiem KMR iznākumiem citos eksperimentos, tātad uzlabojumi šajā gadījumā netika novēroti.

No iegūtajiem rezultātiem tika secināts, ka *N*-Bts aizvietots substrāts **72a** daudz labāk stājas anelēšanas reakcijās, tāpēc tālākajā darbā substrātu klāsts tika pētīts ar šī tipa savienojumiem (skatīt 2.3. tabulu).

2.3. tabula

***N*-(Benzthiazol-2-il)- aizvietotu substrātu 72a-h anelēšanas reakcijas^a**



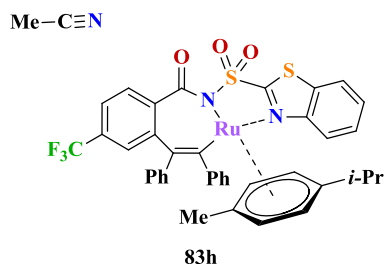
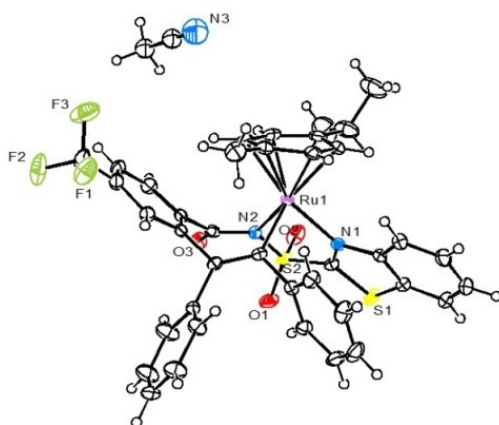
Nr.	Ar	R ₁	R ₂	Izdalītais iznākums, %
1 (75a)	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄ -	Me (Ph)	Ph (Me)	86 ^b
2 (75b)	C ₆ H ₅ -	Me (Ph)	Ph (Me)	83 ^b
3 (75g)	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -	Me (Ph)	Ph (Me)	30 ^b
4 (75c)	1-naftil	Me (Ph)	Ph (Me)	43 ^b
5 (75e)	<i>o</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Me (Ph)	Ph (Me)	0 ^b
6 (75f)	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₄ -	Me (Ph)	Ph (Me)	0 ^b
7 (81a)	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄ -	Ph	Ph	43 ^b
8 (81b)	C ₆ H ₅ -	Ph	Ph	20 ^{b,c}

9 (81g)	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₄ -	Ph	Ph	22 ^{b,c}
10 (81h)	<i>p</i> -CF ₃ -C ₆ H ₄ -	Ph	Ph	25 ^{b,c}
11 (82a)	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₄ -	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	65
12 (82b)	C ₆ H ₅ -	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	63
13 (82d)	3-furil	<i>n</i> -Pr	<i>n</i> -Pr	56

^asubstrāts **72a-h** (200 mg), alkīns (2 ekviv.), 15-20 mL *t*-BuOH, noslēgtā reaktorā, 110 °C, Ar atmosfērā. ^bvar novērot blakusreakciju ar nitrila veidošanos. ^cveidojas rutēnija un substrātu komplekss.

Kad substrāts saturēja *o*-Me grupu benzola gredzenā, kā arī neaizvietota benzola gredzena gadījumā anelēšanas reakcijā ar 1-fenil-1-propīnu tika iegūti produkti **75a** un **75b** ar labiem iznākumiem – 86 un 83%, attiecīgi (nr. 1-2, 2.3. tabula). Tiklīdz substrātā metil- grupa tika pārnesta uz *p*- pozīciju (nr. 3), produkta **75g** iznākums strauji samazinājās un varēja novērot pastiprinātu blakusprodukta **77g** veidošanos. 1-Naftil- aizvietotāja gadījumā (nr. 4) izdalītais iznākums nedaudz uzlabojās, tomēr joprojām bija vidējs. Elektronatvelkošu aizvietotāju – *p*-NO₂ un *o*-NO₂ ievadīšana substrātos **72e** un **72f** praktiski pilnībā inhibēja gaidīto produktu **75e** un **75f** veidošanos. Reakcijas maisījums galvenokārt saturēja izejvielu un nedaudz blakusproduktus. Visās reakcijās ar nesimetriski aizvietoto alkīnu – 1-fenil-1-propīnu ieguvām reģioizomēru maisījumu attiecībā 2:1, kurā dominējošais produkts saturēja fenil- grupu 3. pozīcijā, kas ir saskaņā arī ar literatūru [24].

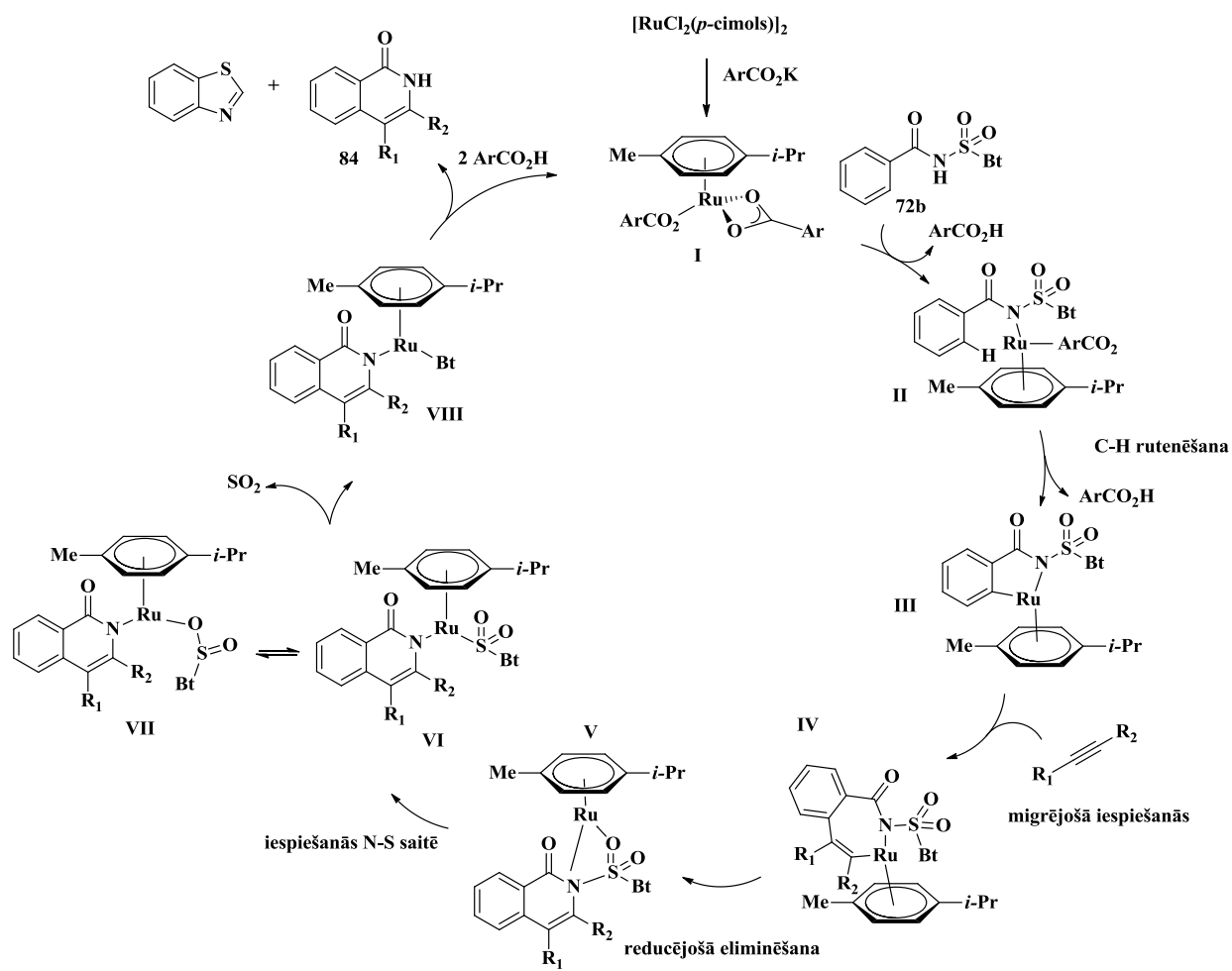
Nomainot reakcijas komponenti uz simetriski diaril-aizvietotu alkīnu (nr. 7-10), reakcijas maisījumā varēja novērot neizreaģējušu izejvielu un zināmos blakusproduktus, taču kā galvenais produkts bija rutenacikls (**83h** - komplekss ar daļēji anelētu substrātu **72h** 2.6. att.). Tā kā rutēnija katalizators ir ieslēgts kompleksā **83h**, var pieņemt, ka vēlamā anelēšanas reakcija nespēj notikt, taču var notikt blakusreakcija. Iespējams tāpēc substrāta **72h** gadījumā novēro augstu nitrila veidošanos, salīdzinājumā ar vēlamo produktu. Tā kā ar iepriekš izmantoto 1-fenil-1-propīnu šādi kompleksi netika novēroti, var uzskatīt, ka kompleksi ar difenil- aizvietotu acetilēnu ir ļoti stabili. Daļēji anelētais substrāts ir interesants C,N,N tridentāts ligands, kurā viens slāpekļa atoms (N2, 2.6. att.) ir netipisks X- tipa ligands. Papildus kompleksu stabilizē arī benziazola slāpekļa atoms, koordinējot rutēniju.



2.6. att. Rutenacikla 83h reģentstruktūra.

N-Acilsulfonamīdu reakcijās ar 4-oktīnu (nr. 11-13) netika novērota stabila rutenacikla kompleksa veidošanās un produkti **82a,b,d** tika izdalīti ar vidējiem iznākumiem. Nelielos daudzumos novēroja arī nitrila veidošanos.

Reakcijas mehānisms *N*-acilsulfonamīdu C-H aktivēšanai/ anelēšanai varētu būt līdzīgs literatūrā piedāvātajam mehānismam hidroksāmskābju C-H aktivēšanai/ anelēšanai [24]. Tas sākas ar hlorīdjonu apmaiņu pret karboksilātjoniem, lai veidotu aktīvo katalizatoru **I** (2.7. att.). Tālāk notiek substrāta N-H saites aktivēšana un ligandu apmaiņa (**II**). Pēc C-H saites aktivēšanas un rutenēšanas, veidojas rutenacikls **III**, kurš pēc alkīna koordinēšanās un migrējošās ievietošanās veido paplašinātu rutenaciklu **IV**. Nākamajā solī, pēc reducējošās eliminēšanas, rutēnijs ar oksidēšanas pakāpi 0 paliek koordinēts pie substrāta. Kompleksā **V** notiek Ru⁰ iespiešanās N-S saitē, kas nodrošina Ru oksidēšanas pakāpes palielināšanos (**VI-VII**) [31]. Pēc SO₂ izšķelšanas un benzotiazola protonēšanas (no **VIII** līdz **I**) iegūst produktu **84**, un aktīvais katalizators atgriežas katalītiskajā ciklā. Lai viennozīmīgi pierādītu šo mehānismu būtu jāveic papildus pētījumi.



2.7. att. Iespējamais C-H aktivēšanas/ anelēšanas un virzošās grupas nošķelšanas mehānisms

3. EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

3.1. Vispārīgās metodes un aparatūra

Vielu konversija noteikta ar UEŠH: *Waters Acquity*; kolonna: *Acquity UPLC BEH-C18*; izmērs: 2,1 x 50 mm; stacionārās fāzes biezums: 1,7 μm; kolonnas temperatūra: (30,0±5,0) °C, kustīgā fāze: gradienta apstākļi: 0,01% TFA ūdens šķīdums/CH₃CN: 90%/10% – 10%/90%; plūsmas ātrums: 0,500 mL/min; analīzes laiks: 8 minūtes; detektors: PDA (fotodiožu matricas), 220 – 320 nm, izšķiršana: 1,2 nm. Kodolu magnētiskās rezonanses spektri reģistrēti uz Varian Mercury (400 MHz) un Bruker Fourier (300 MHz) spektrometriem, ķīmisko nobīžu vērtības (δ) ir dotas miljonajās daļās, izmantojot šķīdinātāja signālu kā iekšējo standartu. Reakcijas gaitas kontrolēšanai izmantotas PSH plates Kieselgel 60 F₂₅₄ (*Merck*); detektēšanai izmantots UV lampa un/vai KMnO₄ šķīdums (1,5 g KMnO₄, 10 g K₂CO₃, 150 ml H₂O, 2,5 ml 5% NaOH). Kolonnu hromatogrāfijai izmantots Kieselgel silikagels (35 - 70 un 60 - 200 μm). Eluenti: heksāna : etilacetāta; petrolētera : etilacetāta, petrolētera : etilacetāta : dihlormetāna, petrolētera : acetona maisījumi. Šķīdinātāji tika attīrīti un žāvēti, izmantojot standartprocedūras. Reāģenti iegādāti no *AcrosOrganics*, *Sigma Aldrich* un *Alfa Aesar* izplatītājiem Latvijā.

3.2. Substrātu sintēze

2-Benziazolsulfēnamīds (68). Koncentrēta amonjaka ūdens šķīdumā (150 mL) pilina 2-merkaptobenziazola (**67**) (10,55 g, 59,8 mmol) šķīdumu ūdenī, kas satur 2,5 g NaOH, un NaOCl (13%, 24 mL) šķīdumu. Maisījumu dzesē ūdens-ledus maisījumā -5 – 0 °C. Maisīšanu turpina 2 h, izkritušās nogulsnes nofiltrē, skalo uz filtra ar ledus aukstu ūdeni, žāvē, attīra ar kolonnu hromatogrāfiju, eluents petrolēteris: etilacetāts 2:1. Iegūst 7,40 g (68%) baltas kristāliskas vielas. Kuš. temp. 126-129 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 46,13; H, 3,32; N, 15,37; S, 35,18; C₇H₆N₂S₂ Noteikts: C, 46,30; H, 3,34; N, 14,97; S, 34,28.

¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, DMSO-*d*₆): 4.95 (s, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 8.01 (m, 1H);

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, DMSO-*d*₆): 120.9, 121.6, 123.3, 126.0, 134.4, 154.8, 182.3.

2-Benziazolsulfonamīds (69). Sulfēnamīdu **68** (7,40 g, 40,6 mmol) suspendē 300 mL acetona-ūdens maisījumā (1:1). Suspensijai pilina klāt KMnO₄ šķīdumu ūdenī (9,62 g, 1,5 ekviv., 275 mL). Pēc pievienošanas, to maisa 1 h, tad pievieno 10 M NaOH (14,8 g, 37 mL) un maisa vēl 0,5 h. Šķīdumu filtrē caur cellītu, paskābina un ekstrahē ar etilacetātu

4x200 mL. Pārkristalizē no DCE. Iegūst 4,09 g (47%) gaiši brūnas, kristāliskas vielas. Kuš. temp. 172-173 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 39,24; H, 2,82; N, 13,07; S, 29,93 C₇H₆N₂O₂S₂noteikts: C, 39,02; H, 2,69; N, 12,44; S, 29,31.

¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, DMSO-*d*₆):7.65 (pd, 2H, *J* = 7.2, 1.5 Hz) 8.16 – 8.19 (m, 1H), 8.25 – 8.28 (m, 1H), 8.35 (s, 2H);

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, DMSO-*d*₆):123.2, 124.2, 127.5, 127.6, 135.7, 151.8, 169.4.

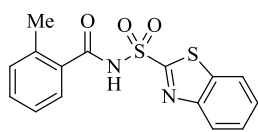
2-Metilbenzoilchlorīds (71a). 2-Metilbenzoscābi (**70a**) (5,00 g, 36,7 mmol) izšķīdina DCM argona atmosfērā, piepilina katalītisku daudzumu DMF. Šķīdumam pilina klāt oksalilhlorīdu (3,78 mL, 44,1 mmol) Ar atmosfērā. Pēc piepilināšanas ļauj tam maisīties vēl apm. 1 h, tad ietvaicē šķīdinātājus un atlikušo oksalilhlorīdu pazeminātā spiedienā. Iegūst 5,29 g (93%) gaiši dzeltena šķidrums.

¹H-KMR δ_H, m.d. (400 MHz, CDCl₃-*d*):2.58 (s, 3H), 7.29-7.31 (m, 1H), 7.34-7.38 (m, 1H) 7.51 (td, 1H, *J*=7.5, 1.4 Hz), 8.22 (dd, 1H, *J*=8.0, 1.3 Hz) sakrīt ar lit. [33].

Benzoilchlorīds (71b). Pagatavo pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **71a**. Benzoscābe (**70b**) 3,50 g (28,6 mmol), oksalilhlorīds 2,95 mL (34,3 mmol, 1,2 ekviv.). Pēc 6 h reakcija beigusies, iegūto savienojumu liek tālāk reakcijā bez attīrīšanas.

1-Naftoilchlorīds (71c). Pagatavo pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **71a**. 1-Naftalīnskābe (**70c**) 0,60 g (3,49 mmol), oksalilhlorīds 0,36 mL (4,18 mmol, 1,2 ekviv.). Pēc 4 h reakcija beigusies, iegūto savienojumu liek tālāk reakcijā bez attīrīšanas.

3-Furānoilchlorīds (71d). Pagatavo pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **71a**. 3-Furānkarbonskābe (**70d**) 0,60 g (5,35 mmol), oksalilhlorīds 0,55 mL (6,42 mmol, 1,2 ekviv.). Pēc 4 h reakcija beigusies, iegūto savienojumu liek tālāk reakcijā bez attīrīšanas.



N-(Benzotiazol-2-ilsulfonyl)-2-metilbenzamīds (72a). Sulfonamīdu **69** (1,38 g, 6,46 mmol) izšķīdina DCM, pievieno 2,70 mL TEA (3 ekviv.), atdzesē līdz 0 °C ledus vannītē un piepilina 2-metilbenzoilchlorīdu **71a** (0,844 mL, 6,46 mmol). Atsilda līdz istabas temperatūrai. Pēc tam ietvaicē DCM pazeminātā spiedienā, pielej 5% KHSO₄ šķīdumu, nedaudz MeCN un izgulsnē.

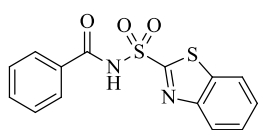
Pārkristalizē no etilacetāta un iegūst 1,92 g (92%) gaiši brūnas kristāliskas vielas. Kuš. temp. 141-143 °C.

Elementanalīze:

Aprēķināts: C, 54,20; H, 3,64; N, 8,43; S, 19,29 C₁₅H₁₂N₂O₃S₂ Noteikts: C, 52,17; H, 3,49; N, 8,07; S, 17,80.

¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.25 (s, 3H), 7.30 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.70 (m, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.33 (m, 1H).

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, DMSO-*d*₆): 19.5, 123.4, 124.6, 125.8, 127.8, 128.1, 128.3, 131.0, 131.5, 132.7, 136.3, 136.7, 151.4, 165.8, 168.4.



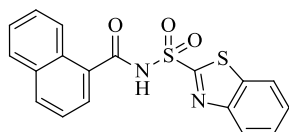
N-(Benzotiazol-2-ilsulfonil)benzamīds (72b). Pagatavo pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **72a**. Sulfonamīdu **69** (1,85 g, 8,65 mmol) izšķīdina DCM, pievieno 3,62 mL TEA (3 ekviv.) un pieliek benzoilhlorīdu **71b** (1,22 g, 8,65 mmol). Maisa 20 h istabas temperatūrā. Pārkristalizē no EtOAc un izolē 1,60 g (58%) gaiši brūnas kristāliskas vielas. Sadalās virs 247 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 52,80; H, 3,17; N, 8,80; S, 20,14 C₁₄H₁₀N₂O₃S₂ Noteikts: C, 49,47; H, 2,71; N, 8,10; S, 17,82.

¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7.35-7.45 (m, 3H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.91-7.94 (m, 2H), 8.03-8.06 (m, 1H), 8.14-8.17 (m, 1H).

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, DMSO-*d*₆): 122.6, 123.9, 126.5, 126.6, 127.8, 128.5, 130.9, 136.0, 137.2, 152.0, 170.4, 172.5.



N-(Benzotiazol-2-ilsulfonil)-1-naftilamīds (72c). Pagatavo pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **72a**. Sulfonamīdu **69** (0,75 g, 3,49 mmol) izšķīdina DCM, pievieno 1,61 mL TEA (3 ekviv.) un

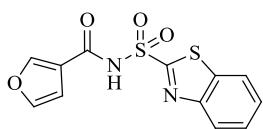
pieliek 1-naftoilhlorīdu (**71c**) (0,66 g, 3,49 mmol). Maisa 20 h istabas temperatūrā. Izolē 1,60 g (58%) gaiši brūnas kristāliskas vielas. Kuš. temp. 150-154 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 58,68; H, 3,28; N, 7,60; S, 17,41 C₁₈H₁₂N₂O₃S₂ Noteikts: C, 57,06; H, 3,29; N, 7,88; S, 17,28.

¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7.55-7.63 (m, 3H), 7.67-7.75 (m, 2H), 7.89 (dd, *J* = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 7.99-8.03 (m, 1H), 8.13 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 8.23-8.26 (m, 1H), 8.33-8.36 (m, 1H).

^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, DMSO- d_6): 123.4, 124.5, 124.7, 124.8, 126.6, 127.6, 127.7, 127.9, 128.1, 128.6, 129.5, 132.2, 133.1, 136.4, 151.5, 166.2, 168.4.



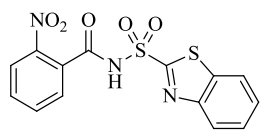
***N*-(Benzotiazol-2-ilsulfonil)-3-furānamīds (72d)**. Pagatavo pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **72a**. Sulfonamīdu **69** (1,15 g, 5,35 mmol) izšķīdina DCM, pievieno 2,24 mL TEA (3 ekviv.) un pieliek 3-furānoilhlorīdu (**71d**) (0,70 g, 5,35 mmol). Maisa 5 h istabas temperatūrā. Pārkristalizē no EtOH un izolē 0,80 g (48%) gaiši brūnas kristāliskas vielas. Kuš. temp. 178-180 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 46,74; H, 2,62; N, 9,09; S, 20,80 C₁₂H₈N₂O₄S₂ Noteikts: C, 46,37; H, 2,58; N, 8,97; S, 20,47.

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (300 MHz, DMSO- d_6): 6.85 (dd, $J = 1.9, 0.8$ Hz, 1H), 7.64-7.68 (m, 2H), 7.80 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.18-8.22 (m, 1H), 8.29-8.32 (m, 1H), 8.47 (dd, $J = 1.4, 0.8$ Hz, 1H).

^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, DMSO- d_6): 109.2, 120.2, 123.3, 124.7, 127.8, 128.1, 136.4, 145.0, 148.7, 151.4, 160.9, 165.7.



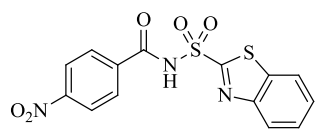
***N*-(Benzotiazol-2-ilsulfonil)-2-nitrobenzamīds (72e)**. Pagatavo pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **72a**. Sulfonamīdu **69** (0,92 g, 4,31 mmol) izšķīdina DCM, pievieno 1,80 mL TEA (3 ekviv.) un pieliek 2-nitrobenzoilhlorīdu (0,80 g, 4,31 mmol). Maisa 24 h istabas temperatūrā. Pārkristalizē no etilacetāta un izolē 1,05 g (67%) gaiši brūnas kristāliskas vielas. Kuš. temp. 164-167 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 46,28; H, 2,50; N, 11,56; S, 17,65 C₁₄H₉N₃O₅S₂ Noteikts: C, 42,99; H, 2,43; N, 10,41; S, 17,27.

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (400 MHz, DMSO- d_6): 7.57-7.67 (m, 3H), 7.70-7.74 (m, 1H), 7.77-1.80 (m, 1H), 7.86 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H).

^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, DMSO- d_6): 123.1, 123.9, 124.5, 127.4, 127.6, 129.5, 130.9, 131.6, 133.4, 146.8, 151.7, 166.4.



***N*-(Benzotiazol-2-sulfonil)-4-nitrobenzamīds (72f)**. Pagatavo pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **72a**. Sulfonamīdu **69** (0,29 g, 1,35 mmol) izšķīdina DCM, pievieno 0,56 mL TEA (3 ekviv.) un pievieno 4-nitrobenzoilhlorīdu (0,25 g, 1,35 mmol). Maisa 24 h istabas temperatūrā.

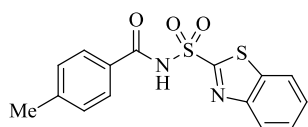
Pārkristalizē no etilacetāta un izolē 0,25 g (51%) gaiši brūnas kristāliskas vielas. Kuš. temp. 170-174 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 46,28; H, 2,50; N, 11,56; S, 17,65 C₁₄H₉N₃O₅S₂ Noteikts: C, 35,71; H, 1,88; N, 8,58; S, 18,69.

¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7.12 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 11.97 (s, 1H).

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, DMSO-*d*₆): 122.7, 123.2, 124.0, 126.6, 126.8, 129.8, 136.0, 142.8, 149.0, 152.0, 168.1, 171.7.



***N*-(Benzotiazol-2-ilsulfonil)-4-metilbenzamīds (72g).** Pagatavo

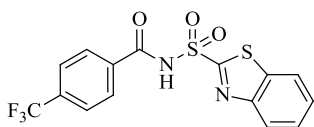
pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **72a**. Sulfonamīdu **69** (0,78 g, 3,66 mmol) izšķīdina DCM, pievieno 1,53 mL TEA (3 ekviv.), atdzesē līdz 0 °C ledus vannītē un pieliek 4-metilbenzoilhlorīdu (0,57 g, 3,66 mmol). Maisa 6 h istabas temperatūrā. Pēc tam ietvaicē DCM pazeminātā spiedienā, pielej 10 mL 5% KHSO₄ šķīduma un ekstrahē ar EtOAc (3x15) mL. Pārkristalizē no EtOH. Izolē 0,85 g (70%) baltas kristāliskas vielas. Kuš. temp. 166-168 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 54,20; H, 3,64; N, 8,43; S, 19,29 C₁₅H₁₂N₂O₃S₂ Noteikts: C, 54,00; H, 3,70; N, 8,17; S, 18,28.

¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.36 (s, 3H), 7.28 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.82 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.12-7.17 (m, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H).

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, DMSO-*d*₆): 21.2, 123.3, 124.6, 127.7, 127.9, 128.6, 128.8, 129.2, 136.3, 144.1, 151.5, 166.4.



***N*-(Benzotiazol-2-il)sulfonil-4-(trifluorometil)-benzamīds (72h).**

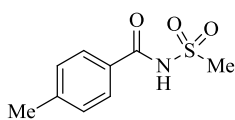
Pagatavo pēc tādas pašas metodes kā savienojumu **72a**. Sulfonamīdu **69** (0,20 g, 0,93 mmol) izšķīdina DCM, pievieno 0,39 mL TEA (3 ekviv.) un pieliek 4-(trifluorometil)-benzoilhlorīdu (0,14 mL, 0,93 mmol). Maisa 4 h istabas temperatūrā. Izolē 0,32 g (90%) gaiši brūnas kristāliskas vielas. Pārkristalizē no EtOH. Kuš. temp. 152-156 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 46,63; H, 2,35; N, 7,25; S, 16,60 C₁₅H₉F₃N₂O₃S₂ Noteikts: C, 44,64; H, 2,22; N, 6,87; S, 15,69.

¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, DMSO-*d*₆): 7.51-7.60 (m, 2H), 7.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 8.03-8.07 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.15-8.18 (m, 1H).

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, DMSO-*d*₆): 122.7, 124.0, 125.0 (q, *J*_{C-F}=3.9 Hz), 125.5 (t, *J*_{C-F}=272.5 Hz), 126.8 (d, *J*_{C-F}=10.1 Hz), 129.3, 131.1 (q, *J*_{C-F}=31.9 Hz), 136.1, 140.0, 151.9, 168.1, 171.1.



***N*-(Metilsulfonyl)-4-metilbenzamīds (73g).** Metānsulfonamīdu (0,57 g, 5,82 mmol) izšķīdina DCM, pievieno 2,43 mL TEA (3 ekviv.), atdzesē līdz 0 °C ledus vannītē un pieliek 4-metilbenzoilhlorīdu (0,90 g, 3,66 mmol). Maisa 6 h istabas temperatūrā. Pēc tam ietvaicē DCM pazeminātā spiedienā un attīra ar kolonnu hromatogrāfiju, eluents 5% MeOH/DCM. Izolē 0,53 g (43%) baltas kristāliskas vielas. Kuš. temp. 158-163 °C.

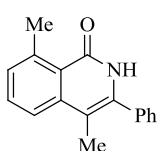
Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 50,69; H, 5,20; N, 6,57; S, 15,04 C₉H₁₁NO₃S Noteikts: C, 50,96; H, 5,23; N, 6,21; S, 14,60.

¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, DMSO-*d*₆): 2.38 (s, 3H), 3.36 (s, 3H), 7.33 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 12.02 (s, 1H).

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, DMSO-*d*₆): 21.1, 41.4, 128.5, 129.0, 129.1, 143.6, 166.3.

3.3. Anelēšanas reakcijas



4,8-Dimetil-3-fenilizohinolīn-1(2H)-ons (75a). Reakciju veic slēgtā ampulā un argona atmosfērā. Degazētā *t*-BuOH izšķīdina katalizatoru [RuCl₂(*p*-cimols)]₂ (36,9 mg, 0,060 mmol), 3,5-dinitrobenzoscābes kālija sāli (45,2 mg, 0,181 mmol) un *N*-(benziazol-2-ilsulfonyl)-2-metilbenzamīdu (**72a**) (200,0 mg, 0,602 mmol), pievieno 150,6 μL 1-fenil-1-propīna (1,203 mmol) un karsē 110 °C 18 h. Pēc reakcijas beigām maisījumu atdzesē, pievieno 25 mL pies. NH₄Cl un ekstrahē ar DCM (4x25 mL). Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 2:1:3 petrolēteris : etilacetāts: dihlormetāns. Iegūst 114 mg (76%) abu reģioizomēru maisījumu attiecībā 2:1.

Pārākumā esošais reģioizomērs 4,8-dimetil-3-fenilizohinolīn-1(2H)-ons:

Kuš. temp. 150-161 °C.

¹H-KMR δ_H, m.d. (400 MHz, DMSO-*d*₆): 2.07 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 7.26 - 7.28 (m, 1H), 7.42-7.52 (m, 5 H), 7.57-7.63 (m, 2H), 10.97 (s, 1H).

¹³C-KMR δ_H, m.d. (100 MHz, DMSO-*d*₆): 14.1, 23.7, 106.9, 121.8, 123.7, 128.2, 128.6, 129.1, 129.6, 131.7, 134.8, 137.9, 139.9, 140.7, 162.5.

Mazākumā esošais reģioizomērs 3,8-dimetil-4-fenilizohinolīn-1(2H)-ons:

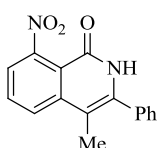
Kuš. temp.: sadalās virs 230 °C.

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (400 MHz, DMSO- d_6): 1.95 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 6.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.22-7.24 (m, 2 H), 7.34-7.38 (m, 1H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.48-7.51 (m, 2H), 11.16 (s, 1H).

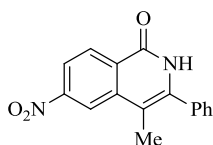
^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, DMSO- d_6): 17.1, 23.5, 114.7, 122.5, 122.6, 127.3, 128.2, 128.8, 131.0, 131.3, 135.5, 136.9, 140.1, 140.5, 162.9.

Elementanalīzes:

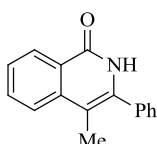
Aprēķināts: C, 81,90; H, 6,06; N, 5,62 $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{NO}$ Noteikts: C, 78,10; H, 6,00; N, 5,27.



4-Metil-8-nitro-3-fenilizohinolīn-1(2H)-ons (75e). Sintezē pēc tādas pašas metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (33,7 mg, 0,055 mmol), 3,5-dinitrobenzoscābes kālija sāls (41,4 mg, 0.165 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)-2-nitrobenzamīds (**72e**) (200,0 mg, 0,551 mmol), pievieno 137,4 μL 1-fenil-1-propīna (1,102 mmol) un karsē 110 °C 24 h. Produktu nenovēro.



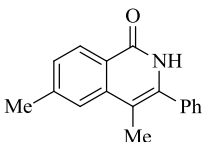
4-Metil-6-nitro-3-fenilizohinolīn-1(2H)-ons (75f). Sintezē pēc tādas pašas metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (3,4 mg, 0,055 mmol), 3,5-dinitrobenzoscābes kālija sāls (4,1 mg, 0.165 mmol) un *N*-(benztiazol-2-il)sulfonil-2-nitrobenzamīds (**72f**) (20,0 mg, 0,055 mmol), pievieno 13,8 μL 1-fenil-1-propīna (0,11 mmol) un karsē 110 °C 24 h. Produkta veidošanos nenovēro.



4-Metil-3-fenilizohinolīn-1(2H)-ons (75b). Sintezē pēc tādas pašas metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (38,5 mg, 0,063 mmol), 3,5-dinitrobenzoscābes kālija sāls (47,1 mg, 0.188 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)benzamīds (**72b**) (200,0 mg, 0,628 mmol), pievieno 157,2 μL 1-fenil-1-propīna (1,256 mmol) un karsē 110 °C 24 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 2:1:3 petrolēteris: etilacetāts: dihlormetāns. Iegūst 122 mg (83%) abu reģioizomēru maisījumu attiecībā 2:1.

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (300 MHz, CDCl_3 - d): 2.20 (s, 3H^{A}), 2.27 (s, 6H^{B}), 7.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H^{A}), 7.25-7.28 (m, 3H^{A} , pārklājas ar CDCl_3), 7.38-7.58 (m, $16\text{H}^{\text{A,B}}$), 7.76 (d, $J = 3.5$ Hz, 4H^{B}), 8.39 (dd, $J = 7.9, 1.1$ Hz, 1H^{A}), 8.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H^{B}), 9.07 (s, 2H^{B}), 10.73 (s, 1H^{A}).

Pārākumā esošā izomēra spektrs sakrīt ar literatūrā zināmo [27].

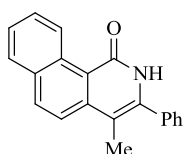


4,6-Dimetil-3-fenilizohinolīn-1(2H)-ons (75g). Sintezē pēc tādas pašas metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (5,5 mg, 0,009 mmol), 3,5-

dinitrobenzskābes kālija sāls (6,8 mg, 0.188 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)-4-metilbenzamīds (**72g**) (30,0 mg, 0,0902 mmol), pievieno 22,6 μL 1-fenil-1-propīna (0,181 mmol) un karsē 110 °C 24 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 2:1:3 petrolēteris: etilacetāts: dihlormetāns. Iegūst 7 mg (30%) abu reģioizomēru maisījumu. attiecībā 1,8:1.

¹H-KMR δ_H, m.d. (400 MHz, CDCl₃-*d*): ¹H-KMR δ_H, m.d. (300 MHz, CDCl₃-*d*): 2.17 (s, 3H^A), 2.25 (s, 5.4H^B), 2.33 (s, 3H^A), 2.54 (s, 5.4H^B), 6.88 (s, 1H^A), 7.22-7.26 (m, 3H^A, pārklājas ar CDCl₃), 7.35 (d, *J* = 8.2 Hz, 1.8H^B), 7.41-7.52 (m, 12H^{A,B}), 7.53 (br s, 1.8H^B), 8.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H^A), 8.36 (d, *J* = 8.1 Hz, 1.8H^B), 9.06 (s, 1.8H^B), 10.73 (s, 1H^A).

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, CDCl₃-*d*): 14.0, 18.2, 22.2, 22.4, 109.2, 116.9, 123.8, 124.7, 127.39, 127.41, 127.6, 127.9, 128.1, 128.85, 128.88, 129.2, 129.4, 131.2, 134.7, 135.6, 136.7, 136.8, 139.1, 143.2, 143.5, 162.63, 162.64.

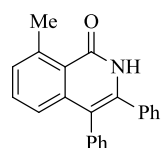


4-Metil-3-fenilbenzo[*h*]izohinolīn-1(2H)-ons (75c). Sintezē pēc tādas pašas

metodes kā **75a**. [RuCl₂(*p*-cimols)]₂ (33,2 mg, 0,054mmol), 3,5-dinitrobenzskābes kālija sāls (40,7 mg, 0.163 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)-1-naftilamīds (**72c**) (200,0 mg, 0,543 mmol), pievieno 135,9 μL 1-fenil-1-propīna (1,086 mmol) un karsē 110 °C 6 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 6:1 līdz 3:1 petrolēteris: acetons. Iegūst 80 mg (43%) abu reģioizomēru maisījumu attiecībā 2:1.

¹H-KMR δ_H, m.d. (400 MHz, CDCl₃-*d*): 2.38 (s, 6H^A), 2.42 (s, 3H^B), 7.21 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H^A), 7.31 (d, *J* = 7.0 Hz, 4H^A), 7.45-7.75 (m, 18H^{A,B}), 7.82-7.90 (m, 5H^{A,B}), 7.94 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H^B), 8.13 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H^B), 10.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H^A), 10.26 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H^B), 11.51 (br s, 1H^B), 12.27 (br s, 1H^A).

¹³C-KMR δ, m.d. (100 MHz, CDCl₃-*d*): 14.9, 18.1, 109.8, 117.5, 118.0, 121.9, 123.5, 126.2, 126.4, 127.5, 127.8, 128.16, 128.19, 128.3, 128.4, 128.8, 129.0, 129.1, 130.0, 131.4, 131.7, 132.0, 132.2, 132.3, 133.6, 134.1, 135.2, 137.1, 137.5, 139.6, 140.7, 140.7, 164.0, 164.7.

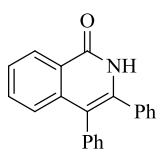


8-Metil-3,4-difenilizohinolīn-1(2H)-ons (81a). Sintezē pēc tādas pašas

metodes kā **75a**. [RuCl₂(*p*-cimols)]₂ (36,9 mg, 0,060 mmol), 3,5-dinitrobenzskābes kālija sāls (45,2 mg, 0.181 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)-2-metilbenzamīdu (**72a**) (200,0 mg, 0,602 mmol), pievieno 209,7 mg difenilacetilēna (1,203 mmol) un karsē 110 °C 24 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 6:1 līdz 3:1 petrolēteris: acetons. Iegūst 81,3 mg (43%). Kuš. temp.: sadalās virs 220 °C.

¹H-KMR δ_H, m.d. (400 MHz, CDCl₃-*d*): 2.91 (s, 3H), 7.15-7.18 (m, 3H), 7.21-7.25 (m, 6H), 7.27-7.33 (m, 3H), 7.37-7.40 (m, 1H), 9.89 (br s, 1H).

^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, DMSO- d_6): 24.0, 117.4, 124.1, 127.3, 128.3, 128.48, 128.54, 129.5, 129.7, 131.8, 132.1, 135.1, 136.7, 137.5, 140.7, 142.0, 164.2.

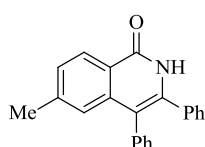


3,4-Difenilizohinolīn-1(2H)-ons (81b). Sintezē pēc tādas pašas metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (38,5 mg, 0,063 mmol), KOAc (18,5 mg, 0.188 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)benzamīdu (**72b**) (200,0 mg, 0,628 mmol), pievieno 223,9 mg difenilacetilēna (1,256 mmol) un karsē 110 °C 24 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 6:1 līdz 3:1 petrolēteris: acetons. Iegūst 37,3 mg (20%).

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (300 MHz, DMSO- d_6): 7.13-7.16 (m, 3H), 7.22 (br s, 5H), 7.25-7.32 (m, 3H), 7.51 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 11.54 (s, 1H)

^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, DMSO- d_6): 115.5, 124.9, 125.0, 126.3, 126.8, 127.0, 127.7, 128.18, 128.23, 129.8, 131.7, 132.5, 134.6, 135.8, 138.1, 138.6, 161.7

Iegūtie KMR dati sakrīt ar literatūru [21].

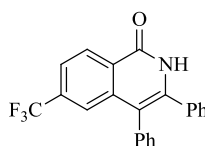


6-Metil-3,4-difenilizohinolīn-1(2H)-ons (81g). Sintezē pēc tādas pašas metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (36,9 mg, 0,060 mmol), KOAc (17,7 mg, 0.181 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)-4-metilbenzamīdu (**72g**) (200,0 mg, 0,602 mmol), pievieno 214,5 mg difenilacetilēna (1,203 mmol) un karsē 110 °C 24 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 6:1 līdz 3:1 petrolēteris: acetons. Iegūst 41 mg (22%).

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (400 MHz, DMSO- d_6): 2.30 (s, 3H), 6.93 (s, 1H), 7.13 (dd, $J = 7.8, 1.5$ Hz, 2H), 7.21-7.35 (m, 9H), 8.21 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 11.44 (s, 1H).

^{13}C -KMR δ , m.d. (400 MHz, DMSO- d_6): 21.6, 115.3, 122.9, 124.5, 126.9, 127.0, 127.6, 127.7, 128.1, 128.2, 129.8, 131.7, 134.6, 135.9, 138.2, 138.6, 142.4, 161.6.

Iegūtie dati sakrīt ar literatūru [21].

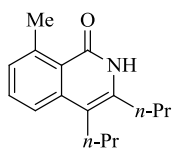


6-(Trifluorometil)-3,4-difenilizohinolīn-1(2H)-ons (81h). Sintezē pēc tādas pašas metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (31,7 mg, 0,052 mmol), KOAc (15,3 mg, 0,155 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)-4-(trifluorometil)-benzamīdu (**72h**) (200,0 mg, 0,518 mmol), pievieno 184,5 mg difenilacetilēna (1,203 mmol) un karsē 110 °C 24 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 6:1 līdz 3:1 petrolēteris: acetons. Iegūst 47 mg (25%).

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (400 MHz, DMSO- d_6): 7.18-7.36 (m, 10H), 7.39 (s, 1H), 7.81 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 11.89 (s, 1H).

^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, DMSO- d_6): 160.9, 140.5, 138.3, 134.9, 134.1, 132.3 (q, J_{C-F} =31.9 Hz), 131.6, 129.8, 128.7, 128.52, 128.49, 127.8, 127.5, 127.4, 123.5 (q, J_{C-F} =273.3 Hz), 122.0 (q, J_{C-F} =3.1 Hz), 121.6 (q, J_{C-F} =3.9 Hz), 115.1.

Iegūtie dati sakrīt ar literatūru [21].



8-Metil-3,4-di(*n*-propil)izohinolīn-1(2H)-ons (82a). Sintezē pēc tādas pašas

metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (36,9 mg, 0,060 mmol), 3,5-

dinitrobenzoscābes kālija sāls (45,2 mg, 0.181 mmol) un *N*-(benztiazol-2-

ilsulfonil)-2-metilbenzamīdu (**72a**) (200,0 mg, 0,602 mmol), pievieno

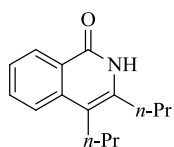
176,6 μL 4-oktāna (1,203 mmol) un karsē 110 °C 10 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 6:1 līdz 3:1 petrolēteris: acetons. Iegūst 95 mg (65%). Kuš. temp.: 150-154 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 78,97; H, 8,70; N, 5,76 $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}$ Noteikts: C, 78,01; H, 8,71; N, 5,62.

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (400 MHz, DMSO- d_6): 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.97 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.47 (dq, $J = 15.0, 7.4$ Hz, 2H), 1.58 (dq, $J = 14.8, 7.4$ Hz, 2H), 2.48-2.52 (m, 2H, pārklājas ar DMSO), 2.62-2.54 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 7.13-7.15 (m, 1H), 7.48-7.53 (m, 2H), 10.81 (s, 1H).

^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, DMSO- d_6): 13.7, 14.0, 22.4, 23.0, 23.7, 28.2, 31.6, 39.5, 110.6, 121.1, 123.4, 128.0, 131.3, 138.8, 139.4, 140.7, 162.8.



3,4-Di(*n*-propil)izohinolīn-1(2H)-ons (82b). Sintezē pēc tādas pašas metodes

kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (38,5 mg, 0,063 mmol), 3,5-dinitrobenzoscābes

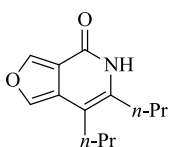
kālija sāls (47,1 mg, 0.188 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)benzamīdu

(**72b**) (200,0 mg, 0,628 mmol), pievieno 184,3 μL 4-oktāna (1,256 mmol) un karsē 110 °C 13 h. Produkts kristalizēts no MeCN. Iegūst 90 mg (63%).

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (300 MHz, DMSO- d_6): 0.93 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 0.98 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H), 1.50 (dq, $J = 14.9, 7.5$ Hz, 2H), 1.59 (dq, $J = 15.0, 7.5$ Hz, 2H), 2.51-2.55 (m, 2H, pārklājas ar DMSO), 2.61-2.65 (m, 2H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.68-7.70 (m, 2H), 8.18-8.20 (m, 2H), 11.05 (s, 1H).

^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, DMSO- d_6): 13.7, 14.0, 22.5, 23.3, 27.8, 31.7, 110.8, 123.0, 125.0, 125.1, 126.9, 132.2, 137.8, 138.8, 161.7.

Iegūtie dati sakrīt ar literatūrā zināmo [27].



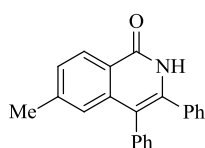
6,7-Di(*n*-propil)furo[3,4]piridīn-4(5*H*)-ons (82d). Sintezē pēc tādas pašas metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (39,7 mg, 0,065 mmol), 3,5-dinitrobenzoscābes kālija sāls (48,7 mg, 0,195 mmol) un *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)-3-furānamīdu (**72d**) (200,0 mg, 0,649 mmol), pievieno 190,4 μL 4-oktīna (1,297 mmol) un karsē 110 °C 10 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 6:1 līdz 3:1 petrolēteris: acetons. Iegūst 79 mg (56%) reģiozīmēru maisījumu attiecībā 10:1. Kuš. temp. pārākumā esošajam reģioizomēram: 154-157 °C.

Elementanalīzes:

Aprēķināts: C, 71,21; H, 7,81; N, 6,39 $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ Noteikts: C, 70,36; H, 7,81; N, 6,20

^1H -KMR δ_{H} , m.d. (400 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d$): 0.96 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.00 (t, $J = 6.4$ Hz, 3H), 1.61 (dq, $J = 14.8, 7.2$ Hz, 2H), 1.70 (dq, $J = 14.5, 7.2$ Hz, 2H), 2.59-2.67 (m, 4H), 6.94 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 11.75 (s, 1H).

^{13}C -KMR δ , m.d. (100 MHz, $\text{CDCl}_3\text{-}d$): 13.9, 14.1, 23.3, 23.5, 27.0, 31.2, 107.0, 107.5, 113.6, 141.8, 142.8, 161.2, 170.0.



6-Metil-3,4-difenilizohinolīn-1(2*H*)-ons (81g). Sintezē pēc tādas pašas metodes kā **75a**. $[\text{RuCl}_2(p\text{-cimols})]_2$ (57,4 mg, 0,094 mmol), KOAc (27,6 mg, 0,281 mmol) un *N*-(metilsulfonil)-4-metilbenzamīds (**73g**) (200,0 mg, 0,938 mmol), pievieno 337,7 mg difenilacetilēna (1,895 mmol) un karsē 110 °C 24 h. Attīra ar kolonnu hromatogrāfiju 3:1:3 petrolēteris: etilacetāts:dihlormetāns. Iegūst 92 mg (31%).

Spektrs sakrīt ar iepriekšējo, kad viela sintezēta no *N*-(benztiazol-2-ilsulfonil)-4-metilbenzamīda (**72g**).

SECINĀJUMI

1. *N*-(Benzotiazol-2-ilsulfonil)-benzamīdi ir piemēroti substrāti virzītai, rutēnija katalizētai *orto* C-H aktivēšanai/ anelēšanai ar alkīniem.

2. N-S funkcija *N*-acilsulfonamīdos kalpo par iekšējo oksidētāju un nav nepieciešams pievienot ārēju oksidētāju. Tas dod iespēju vienā stadijā no *N*-acilsulfonamīdiem iegūt *N*-neaizvietotus izohinolīnonus.

3. *N*-Mezil-benzamīda anelēšanas reakcijas veiksmīgai norisei nepieciešams 30 mol% rutēnija katalizatora. Tas iespējams saistīts ar katalizatora deaktivēšanu, ko izraisa kompleksēšanās ar reakcijas blakusproduktu – metilsulfīnātu.

4. *N*-(Benzotiazol-2-ilsulfonil)-benzamīdu gadījumā C-H aktivēšanas/ anelēšanas blakusprodukts – sulfīnāts reakcijas apstākļos sadalās par SO₂ un benzotiazolu. Tas ļauj izmantot samazinātu katalizatora daudzumu – 10 mol%.

6. Darbā piemeklēti līdz šim optimālākie apstākļi anelēšanas reakcijas veikšanai: *t*-butanols; 10 mol% [RuCl₂(*p*-cimols)]₂; 30 mol% 3,5-dinitrobenzoscābes kālija sāls; 110 °C.

7. Noteiktas struktūras izejvielām novērota relatīvi ātra blakusreakcija – *Smiles* pārgrupēšanās. Tā ierobežo substrātu klāstu un samazina anelēšanas reakciju iznākumus.

8. *N*-Acilsulfonamīdu C-H aktivēšanas/ anelēšanas reakcijas mehānisms visticamāk atbilst literatūrā piedāvātajam hidroksāmskābju C-H aktivēšanas/ anelēšanas mehānismam. Par to liecina iegūtais un pierādītais rutenacikls.

IZMANTOTĀ LITERATŪRA

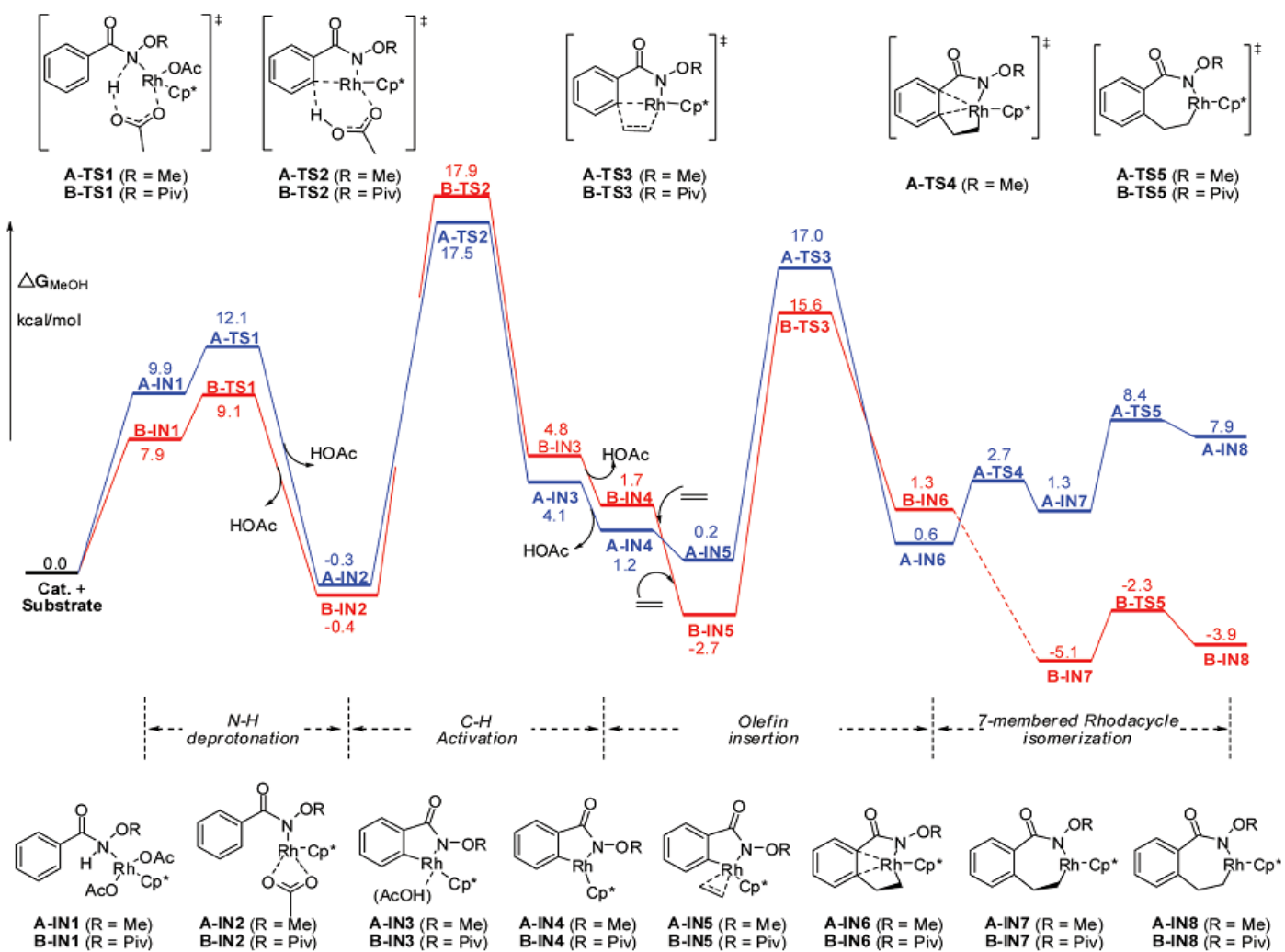
1. Stuart, D. R.; Bertrand-Laperle, M.; Burgess, K. M. N.; Fagnou, K. Indole Synthesis via Rhodium Catalyzed Oxidative Coupling of Acetanilides and Internal Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474–16475.
2. Ueura, K.; Satoh, T.; Miura, M. An Efficient Waste-Free Oxidative Coupling via Regioselective C–H Bond Cleavage: Rh/Cu-Catalyzed Reaction of Benzoic Acids with Alkynes and Acrylates under Air. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1407–1409.
3. Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. Rhodium(III)-Catalyzed Isoquinolone Synthesis: The N–O Bond as a Handle for C–N Bond Formation and Catalyst Turnover. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908–6909.
4. Tan, Y.; Hartwig, J. F. Palladium-Catalyzed Amination of Aromatic C–H Bonds with Oxime Esters. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3676–3677.
5. Song, G.; Chen, D.; Pan, C.-L.; Crabtree, R. H.; Li, X. Rh-Catalyzed Oxidative Coupling between Primary and Secondary Benzamides and Alkynes: Synthesis of Polycyclic Amides. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7487–7490.
6. Wang, F.; Song, G.; Li, X. Rh(III)-Catalyzed Tandem Oxidative Olefination-Michael Reactions between Aryl Carboxamides and Alkenes. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5430–5433.
7. Patureau, F. W.; Besset, T.; Glorius, F. Rhodium-Catalyzed Oxidative Olefination of C–H Bonds in Acetophenones and Benzamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1064–1067.
8. Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. Rh(III)-Catalyzed Directed C–H Olefination Using an Oxidizing Directing Group: Mild, Efficient, and Versatile. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350–2353.
9. Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. Rhodium(III)-Catalyzed Heterocycle Synthesis Using an Internal Oxidant: Improved Reactivity and Mechanistic Studies. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449–6457.
10. Xu, L.; Zhu, Q.; Huang, G.; Cheng, B.; Xia, Y. Computational Elucidation of the Internal Oxidant-Controlled Reaction Pathways in Rh(III)-Catalyzed Aromatic C–H Functionalization. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3017–3024.
11. Willwacher, J.; Rakshit, S.; Glorius, F. Investigating *N*-methoxy-*N*²-aryl ureas in oxidative C–H olefination reactions: an unexpected oxidation behaviour. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4736–4740.

12. Li, X.; Gong, X.; Zhao, M.; Song, G.; Deng, J.; Li, X. Rh(III)-Catalyzed Oxidative Olefination of *N*-(1-Naphthyl)sulfonamides Using Activated and Unactivated Alkenes. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5808–5811.
13. Song, G.; Gong, X.; Li, X. Synthesis of Quinolines via Rh(III)-Catalyzed Oxidative Annulation of Pyridines. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7583–7589.
14. Wang, H.; Grohmann, C.; Nimphius, C.; Glorius, F. Mild Rh(III)-Catalyzed C–H Activation and Annulation with Alkyne MIDA Boronates: Short, Efficient Synthesis of Heterocyclic Boronic Acid Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19592–19595.
15. Gillis, E. P.; Burke, M. D. A Simple and Modular Strategy for Small Molecule Synthesis: Iterative Suzuki–Miyaura Coupling of B-Protected Haloboronic Acid Building Blocks. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6716–6717.
16. Zhang, X.; Si, W.; Bao, M.; Asao, N.; Yamamoto, Y.; Jin, T. Rh(III)-Catalyzed Regioselective Functionalization of C–H Bonds of Naphthylcarbamates for Oxidative Annulation with Alkynes. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4830–4833.
17. Li, D. Y.; Chen, H. J.; Liu, P. N. Rhodium-Catalyzed Oxidative Annulation of Hydrazines with Alkynes Using a Nitrobenzene Oxidant. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6176–6179.
18. Han, W.; Zhang, G.; Li, G.; Huang, H. Rh-Catalyzed Sequential Oxidative C–H and N–N Bond Activation: Conversion of Azines into Isoquinolines with Air at Room Temperature. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3532–3535.
19. Webb, N. J.; Marsden, S. P.; Raw, S. A. Rhodium(III)-Catalyzed C–H Activation/Annulation with Vinyl Esters as an Acetylene Equivalent. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4718–4721.
20. Ackermann, L.; Lygin, A. V.; Hofmann, N. Ruthenium-Catalyzed Oxidative Annulation by Cleavage of C–H/N–H Bonds. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6379–6382.
21. Li, B.; Feng, H.; Xu, S.; Wang, B. Ruthenium-Catalyzed Isoquinolone Synthesis through C–H Activation Using an Oxidizing Directing Group. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17*, 12573–12577.
22. Ackermann, L. Carboxylate-Assisted Ruthenium-Catalyzed Alkyne Annulations by C–H/Het–H Bond Functionalizations. *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 281–295.
23. Ackermann, L. Carboxylate-Assisted Transition Metal Catalyzed C–H Bond Functionalizations: Mechanism and Scope. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1315–1345.
24. Yang, F.; Ackermann, L. Dehydrative C–H/N–OH Functionalizations in H₂O by Ruthenium(II) Catalysis: Subtle Effect of Carboxylate Ligands and Mechanistic Insight. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 12070–12082.

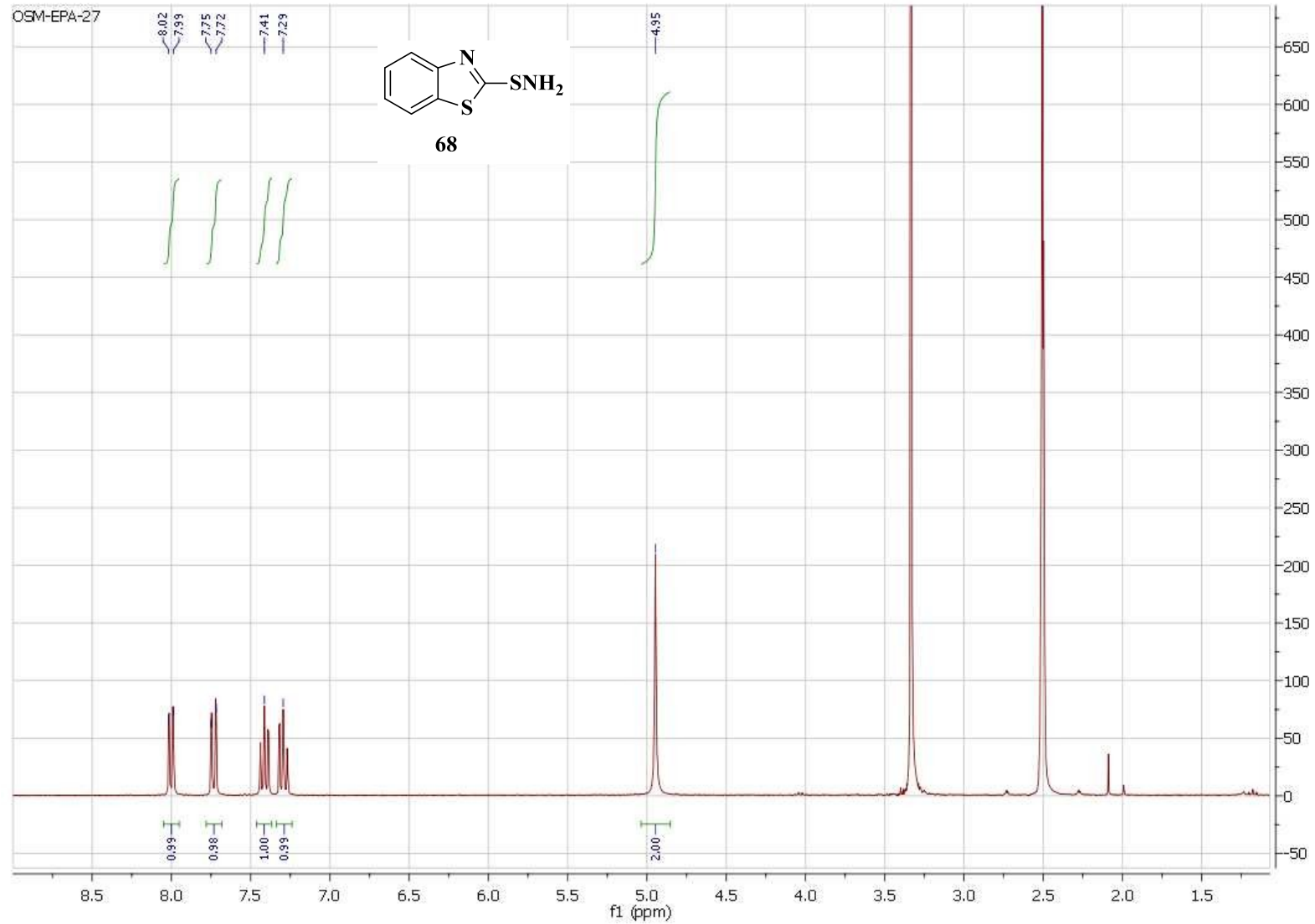
25. Ma, W.; Graczyk, K.; Ackermann, L. Ruthenium-Catalyzed Alkyne Annulations with Substituted 1*H*-Pyrazoles by C-H/N-H Bond Functionalizations *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6318–6321.
26. Kornhaaß, C.; Li, J.; Ackermann, L. Cationic Ruthenium Catalysts for Alkyne Annulations with Oximes by C-H/N-O Functionalizations. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9190–9198.
27. Ackermann, L.; Fenner, S. Ruthenium-Catalyzed CH/NO Bond Functionalization: Green Isoquinolone Syntheses in Water. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548–6551.
28. Allu, S.; Swamy, K. C. K. Ruthenium-Catalyzed Synthesis of Isoquinolones with 8-Aminoquinoline as a Bidentate Directing Group in C-H Functionalization. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 3963–3972.
29. Woltersdorf *et al.* Topically Active Carbonic Anhydrase Inhibitors. 1. O-Acyl Derivatives of 6-Hydroxybenzothiazole-2-sulfonamide. *J. Med. Chem.* **1989**, *23*, 2486–2492
30. Klein, L. L.; Tufano, M. D. Synthesis of Substituted Isatins. *Tetrahedron Letters*, **2013**, *54*, 1008-1011.
31. Zhang, Q.-R.; Huang, J.-R.; Zhang, W.; Dong, L. Highly Functionalized Pyridines Synthesis from *N*-Sulfonyl Ketimines and Alkynes Using the N-S Bond as an Internal Oxidant. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1684-1687.
32. Huber, V. J.; Bartsch, R. A. Preparation of Nitriles from Carboxylic Acids: A New, Synthetically Useful Example of the Smiles Rearrangement. *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 9281-9288.
33. Quesnel, J. S; Arndtsen, B. A. A Palladium-Catalyzed Carbonylation Approach to Acid Chloride Synthesis. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16841–16844.

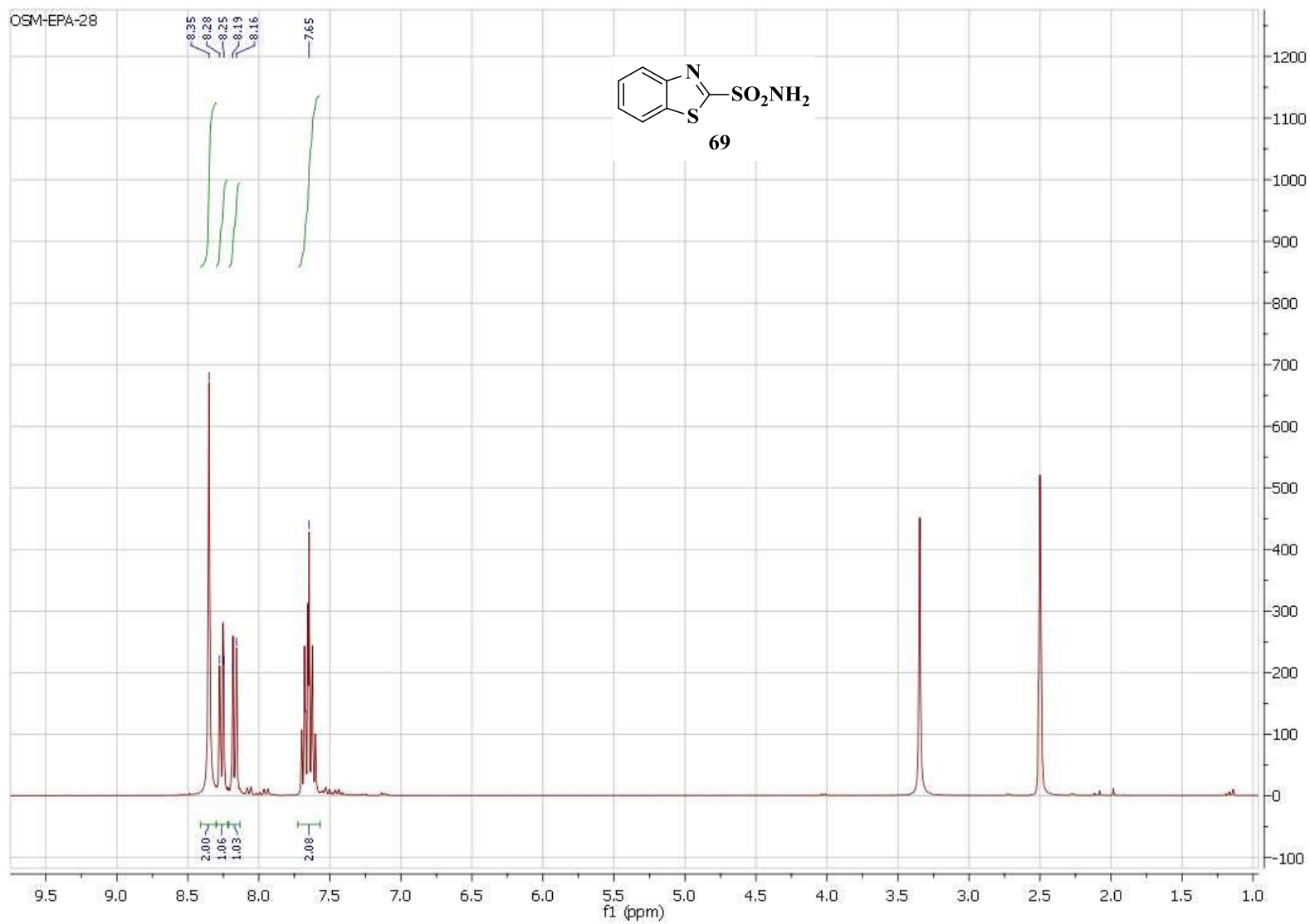
PIELIKUMS

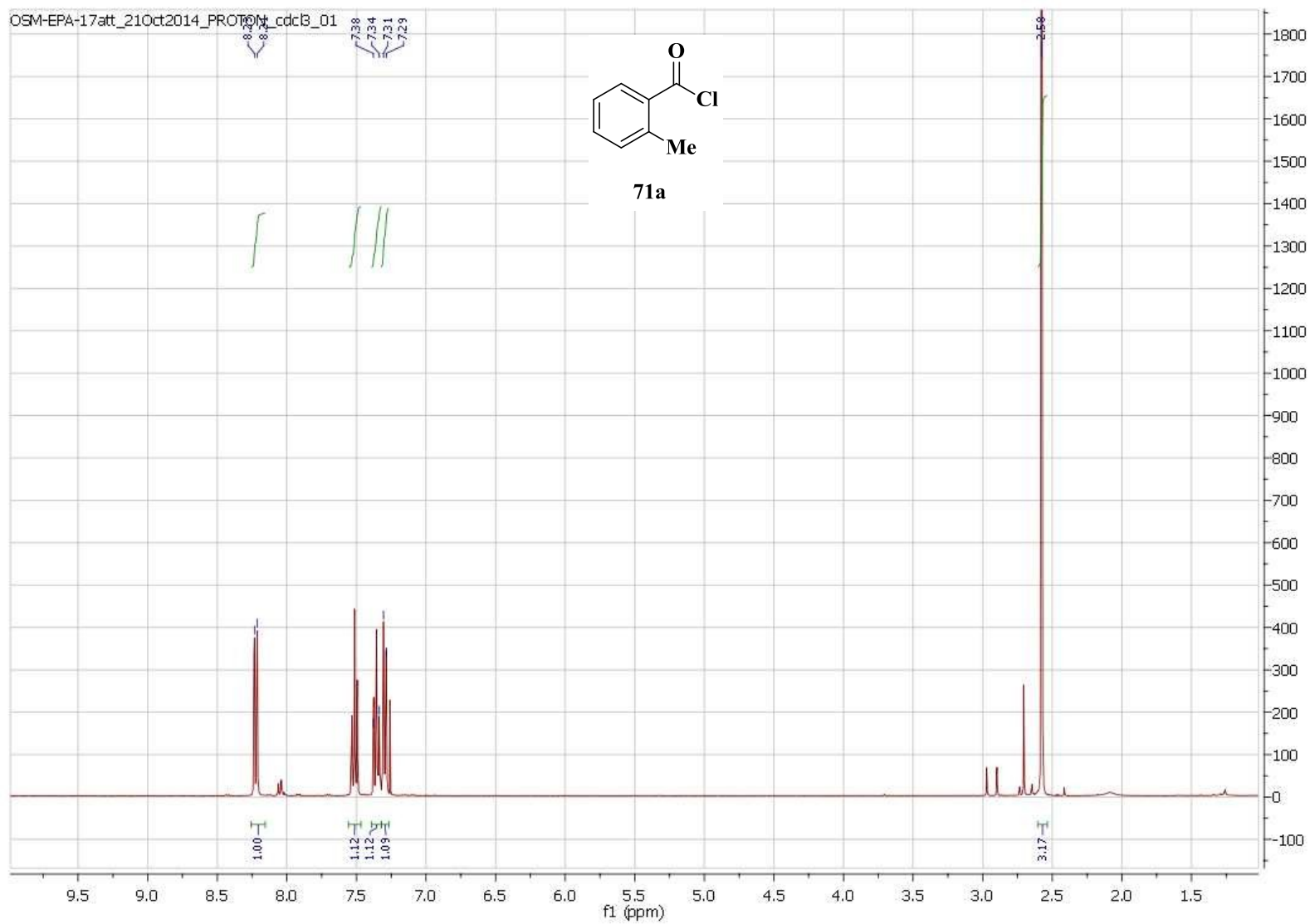
1. pielikums. Literatūrā publicētie reakcijas mehānisma DFT aprēķini

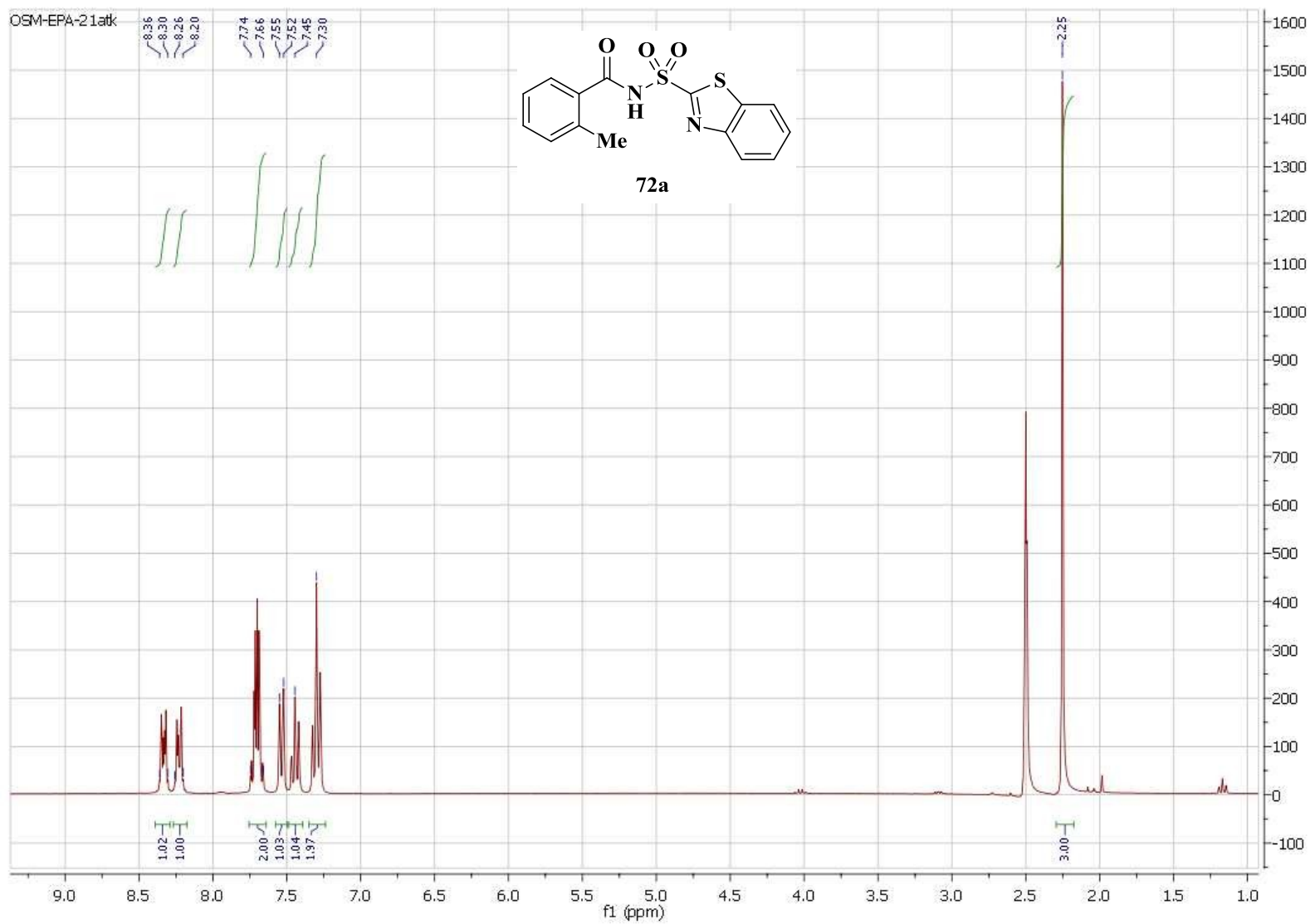


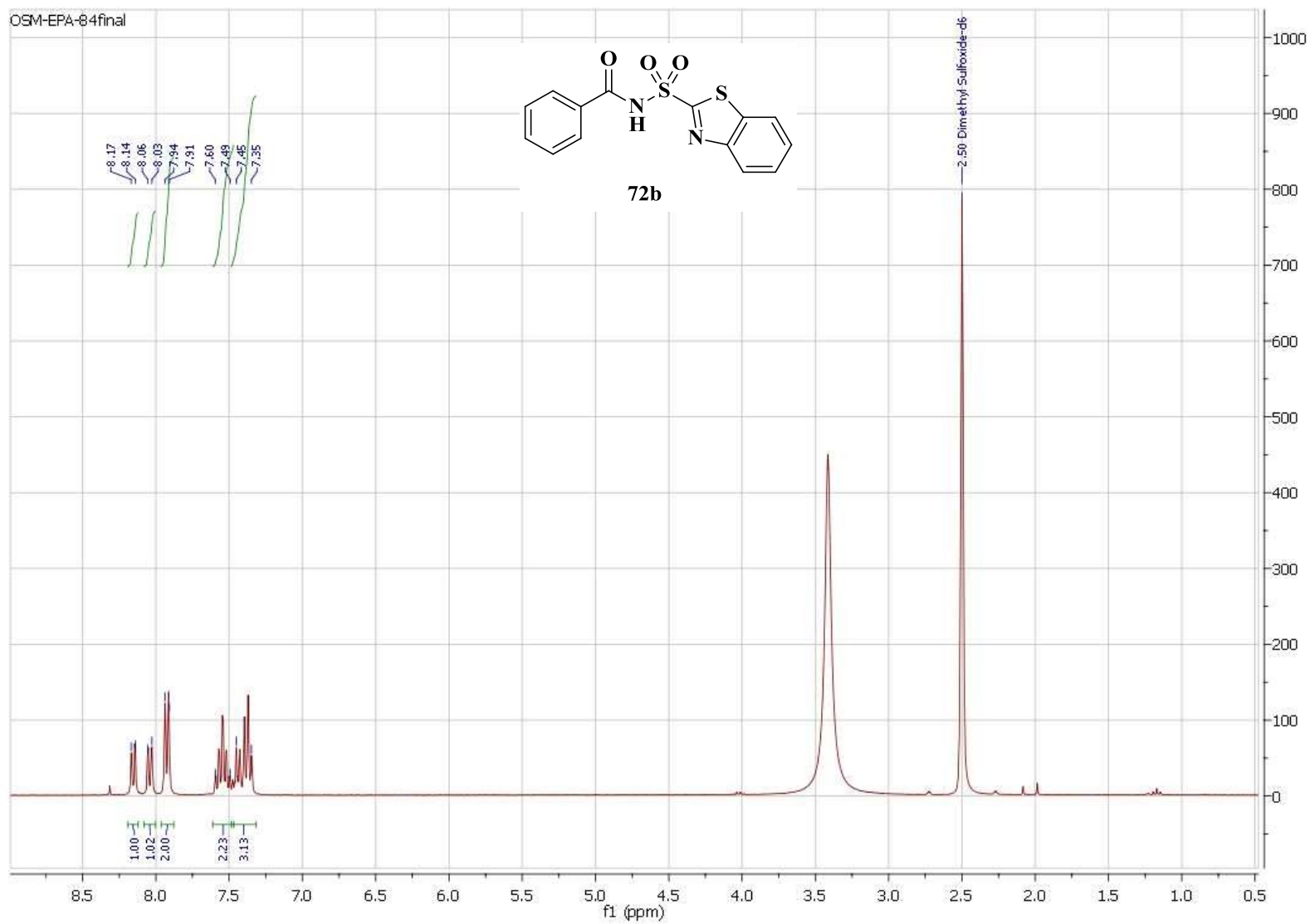
2. pielikums. Savienojumu ^1H -KMR spektri.



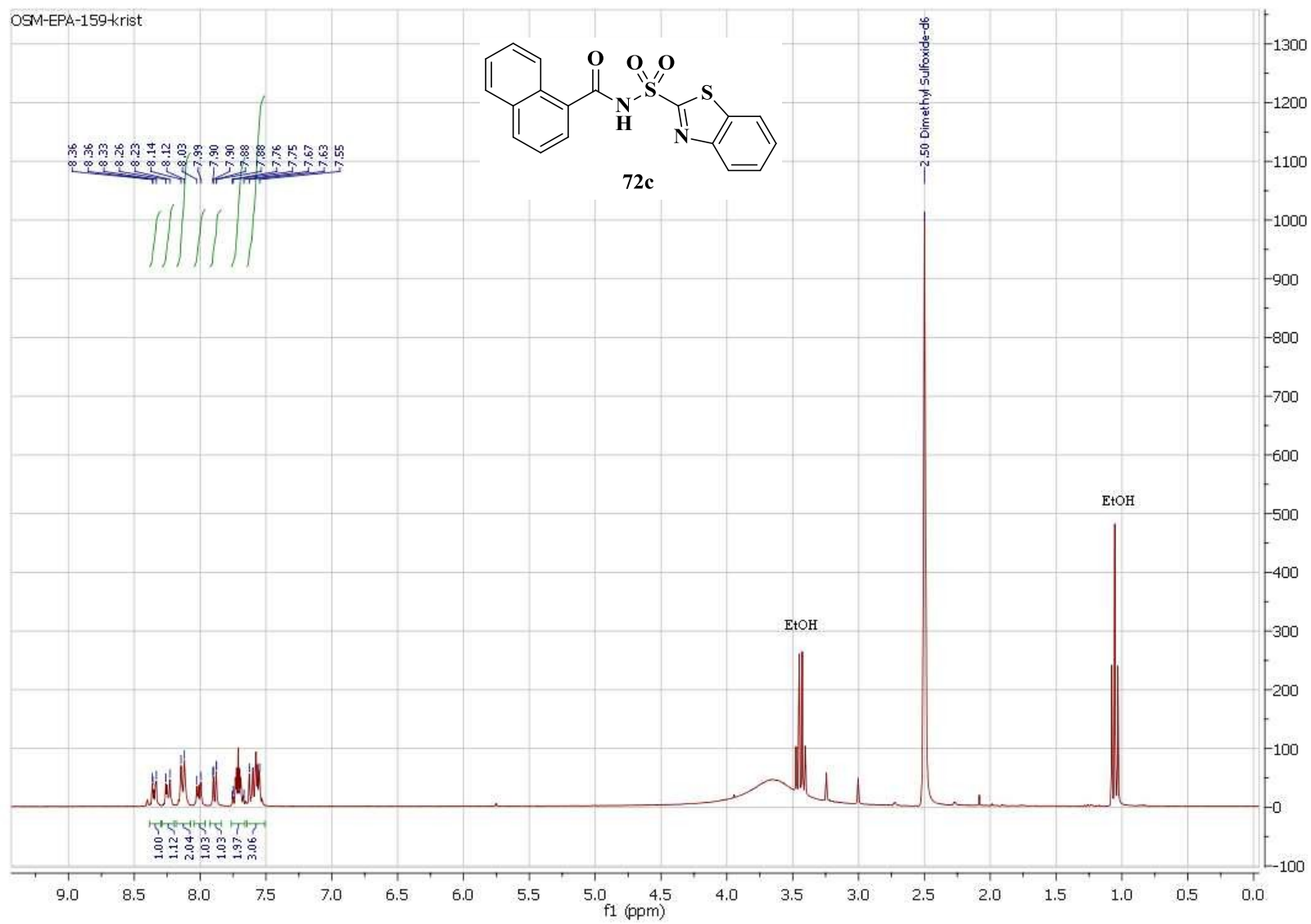


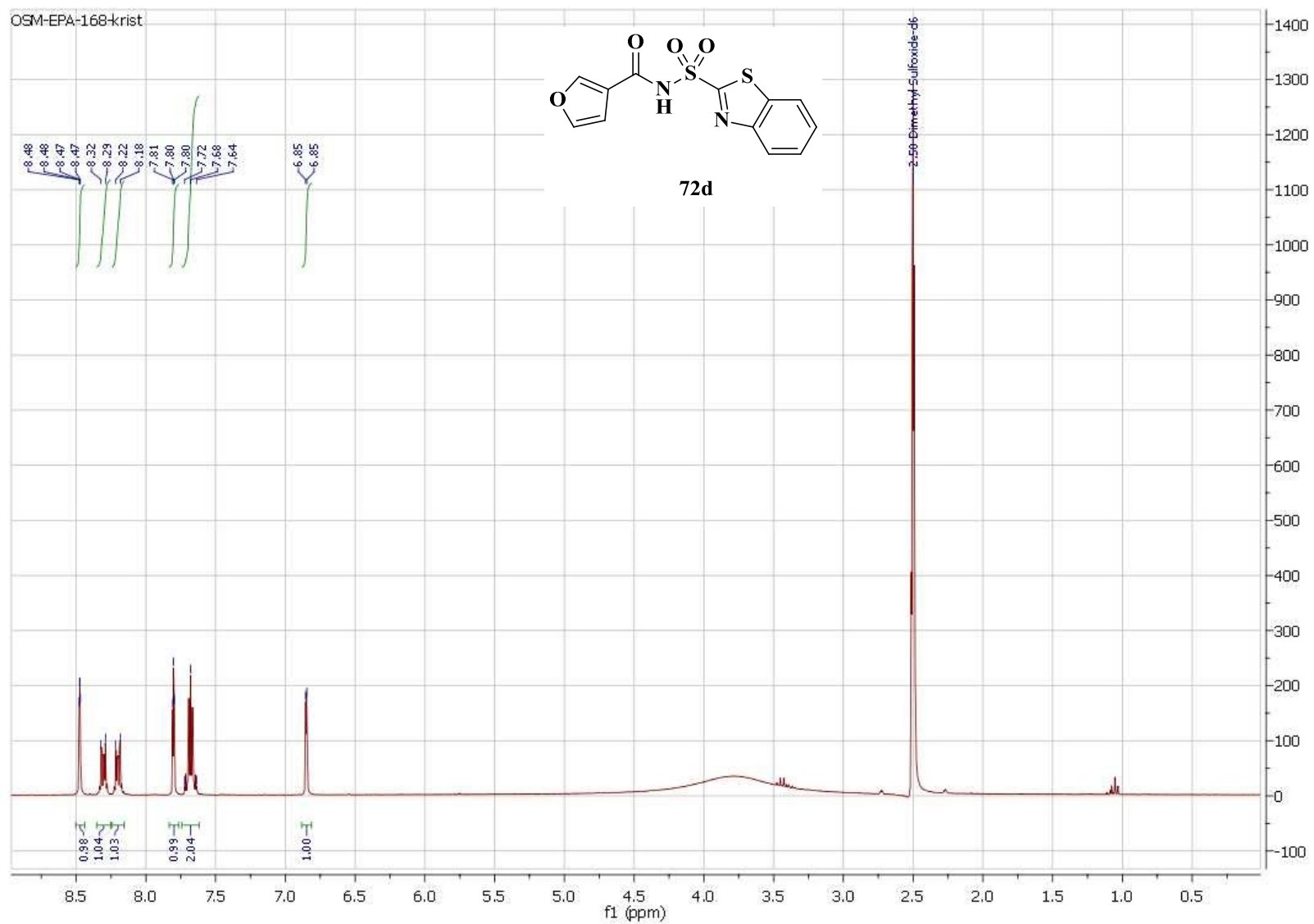


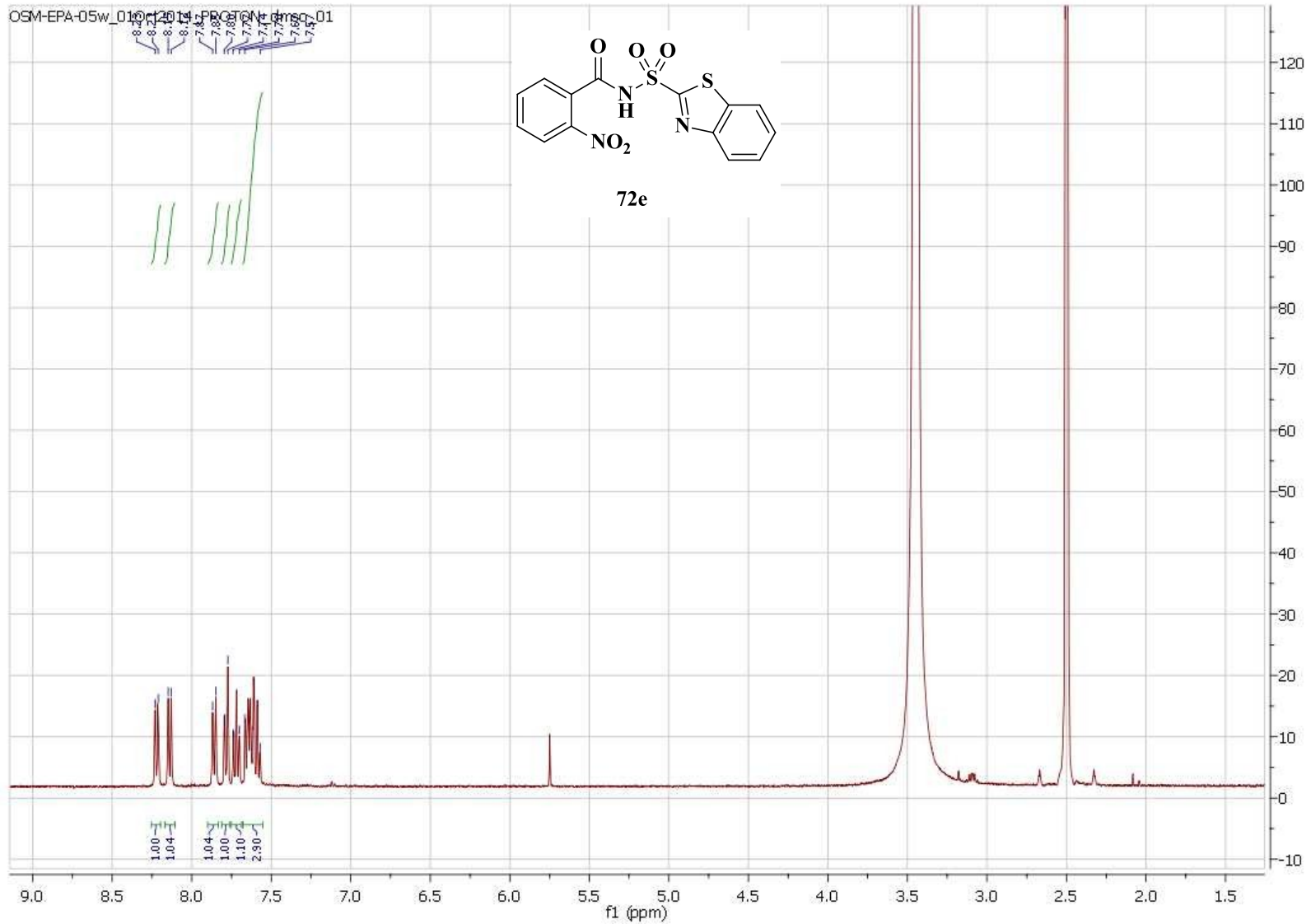


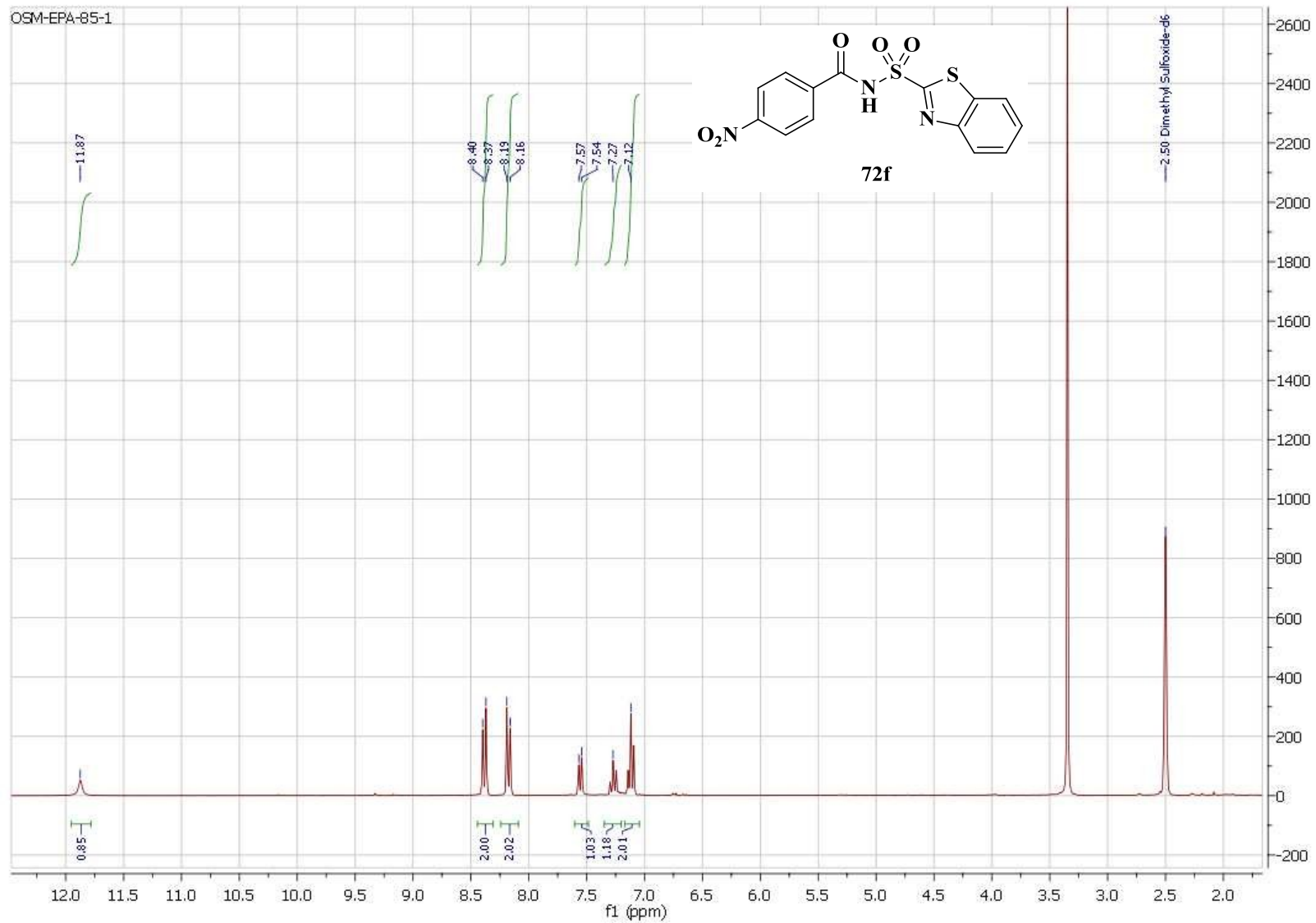


OSM-EPA-159-krist

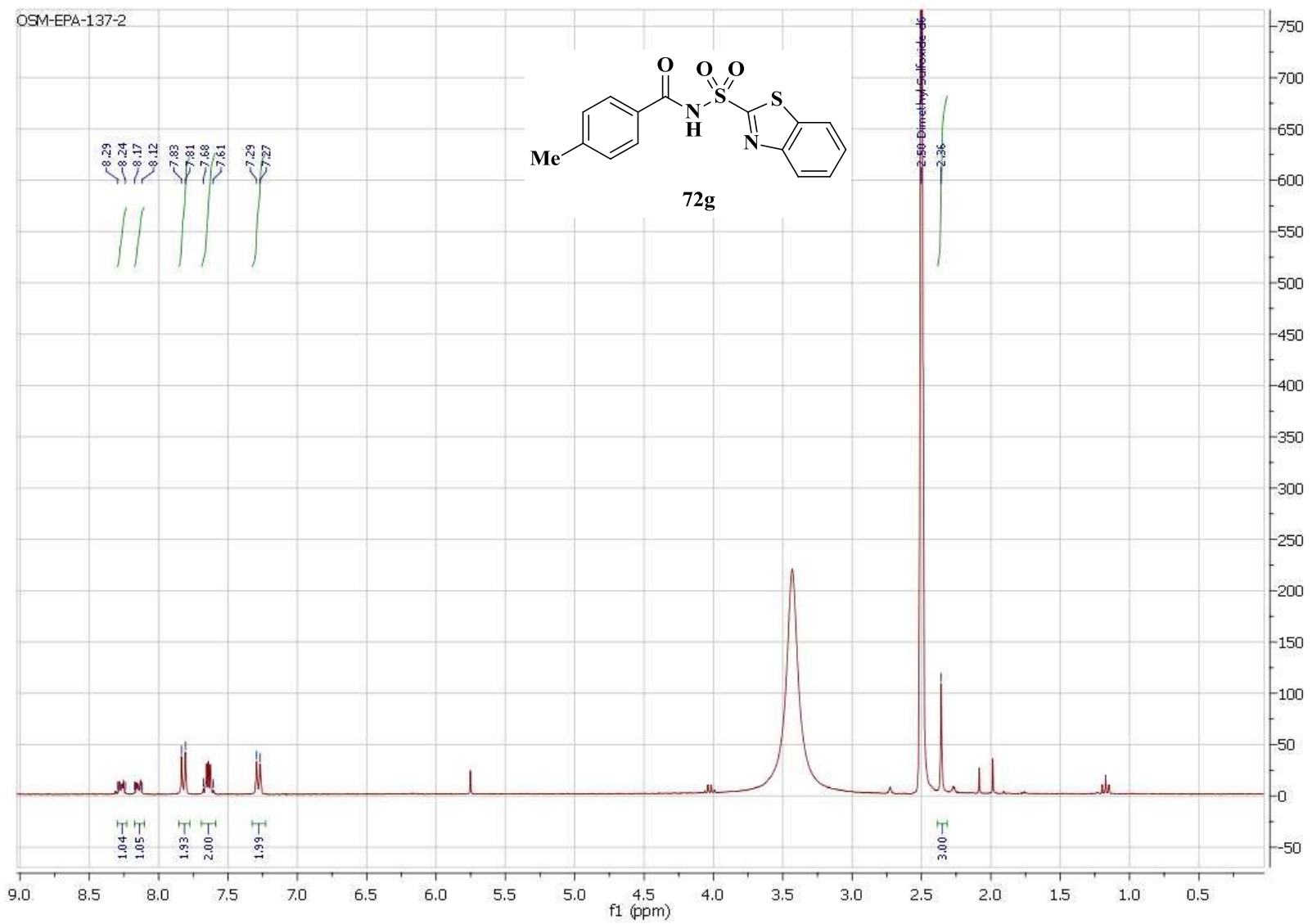


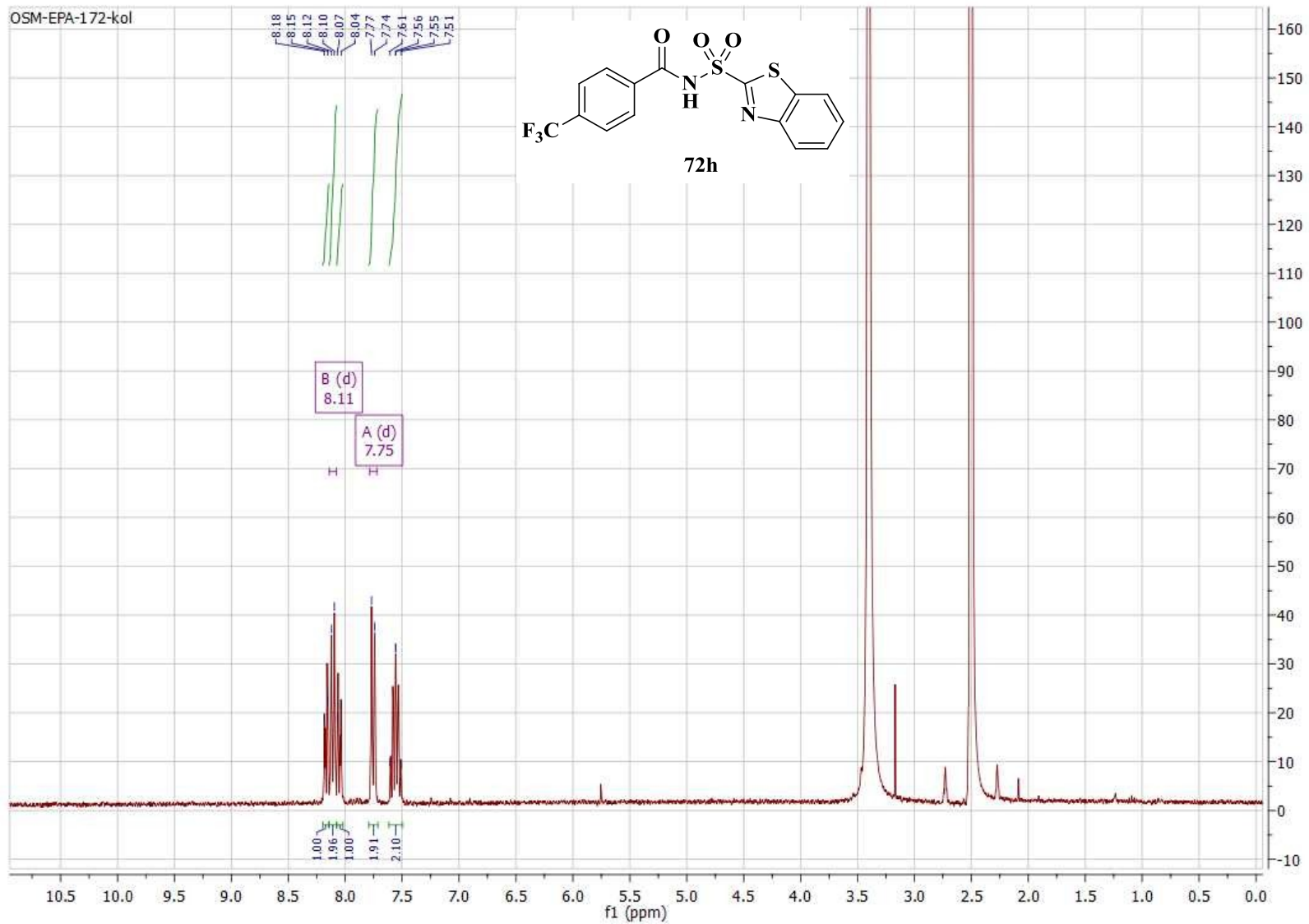


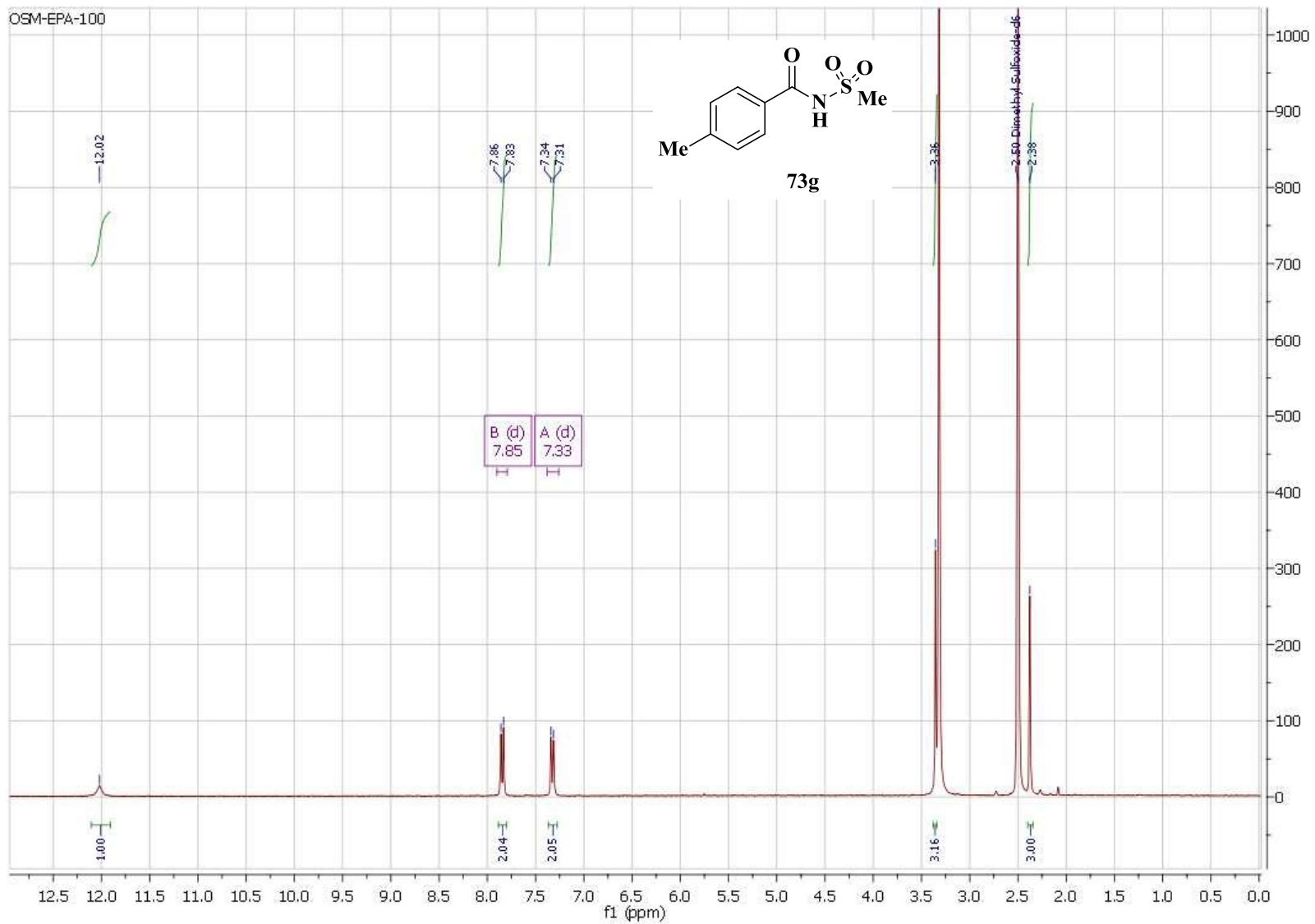




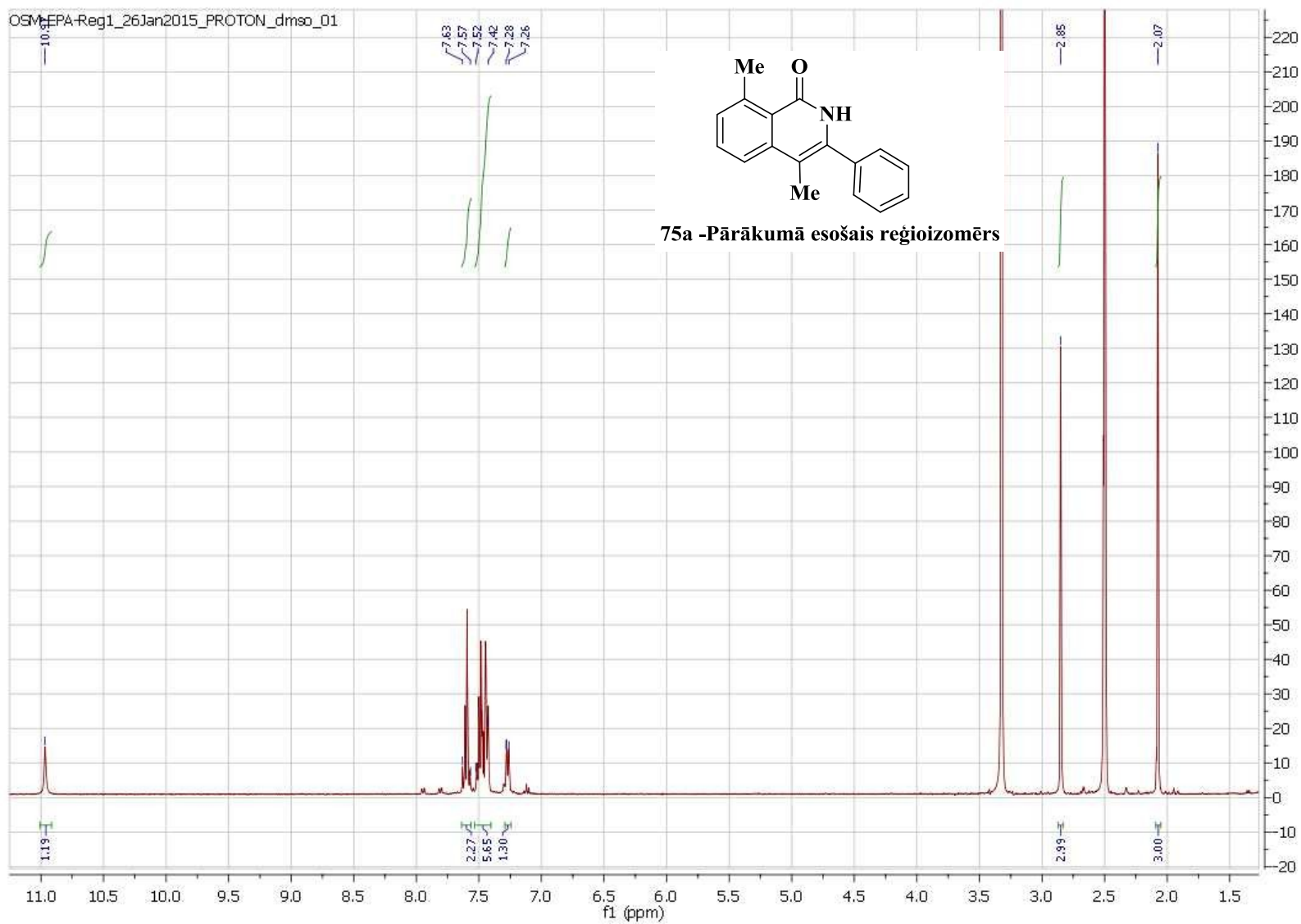
OSM-EPA-137-2

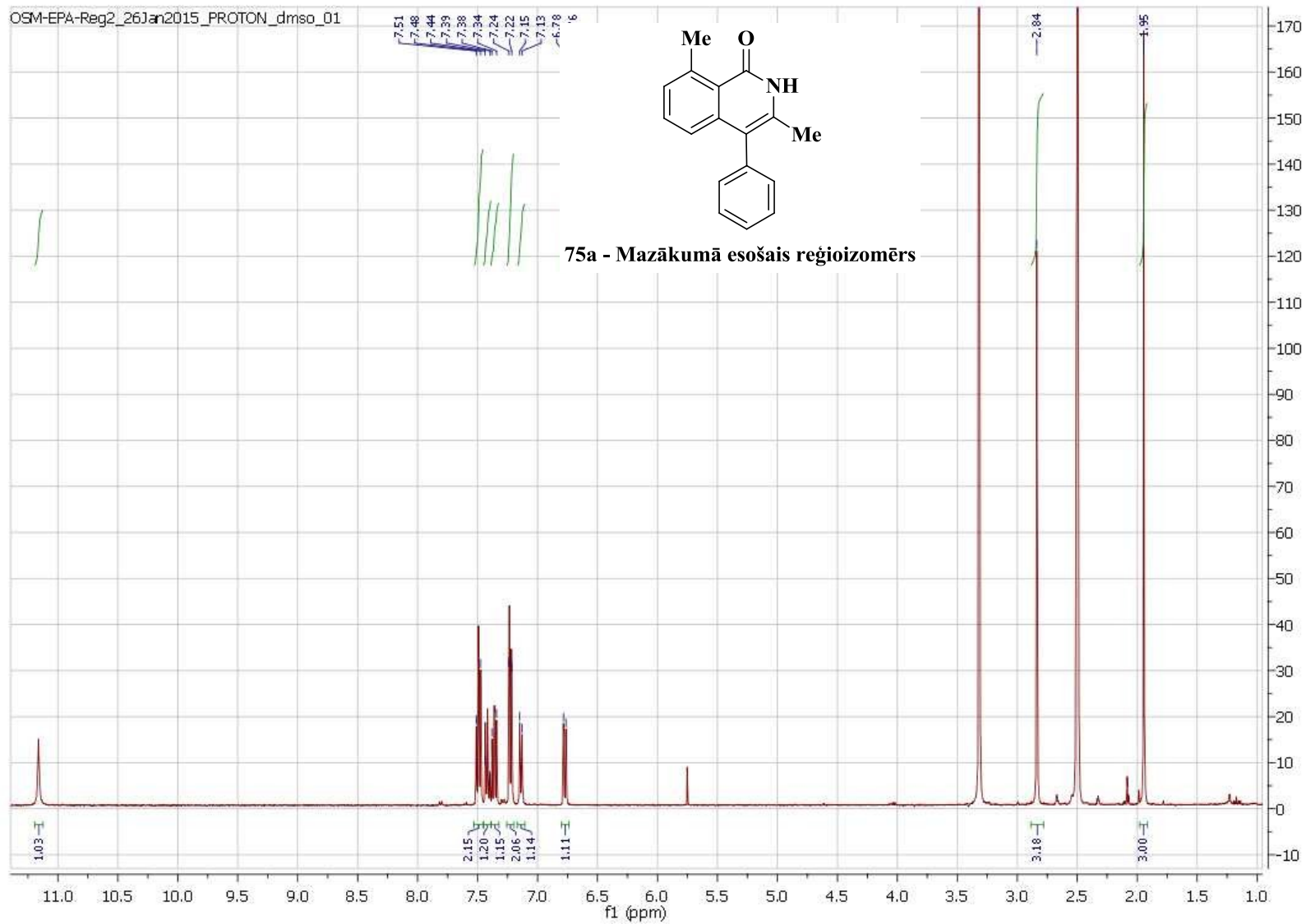


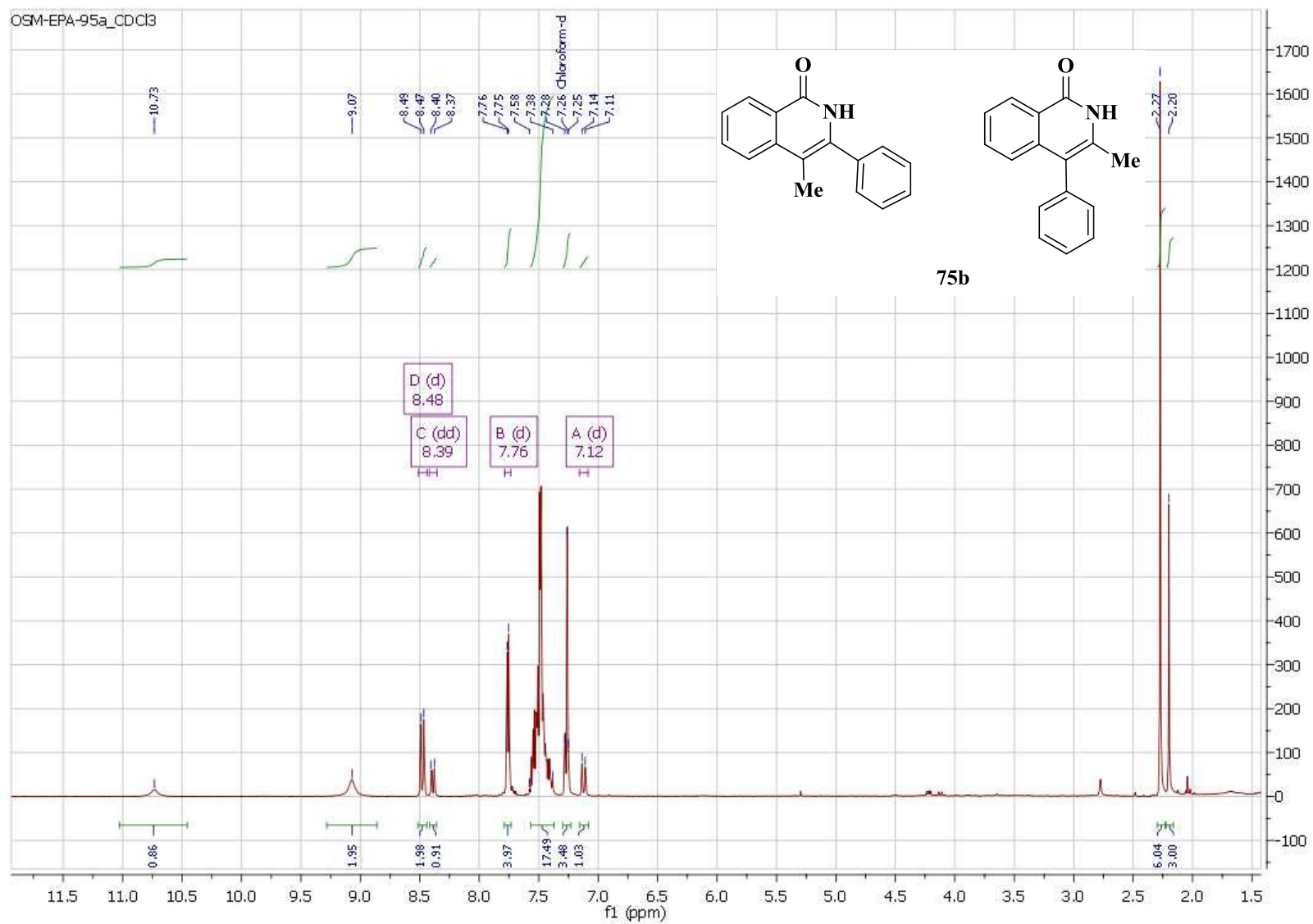




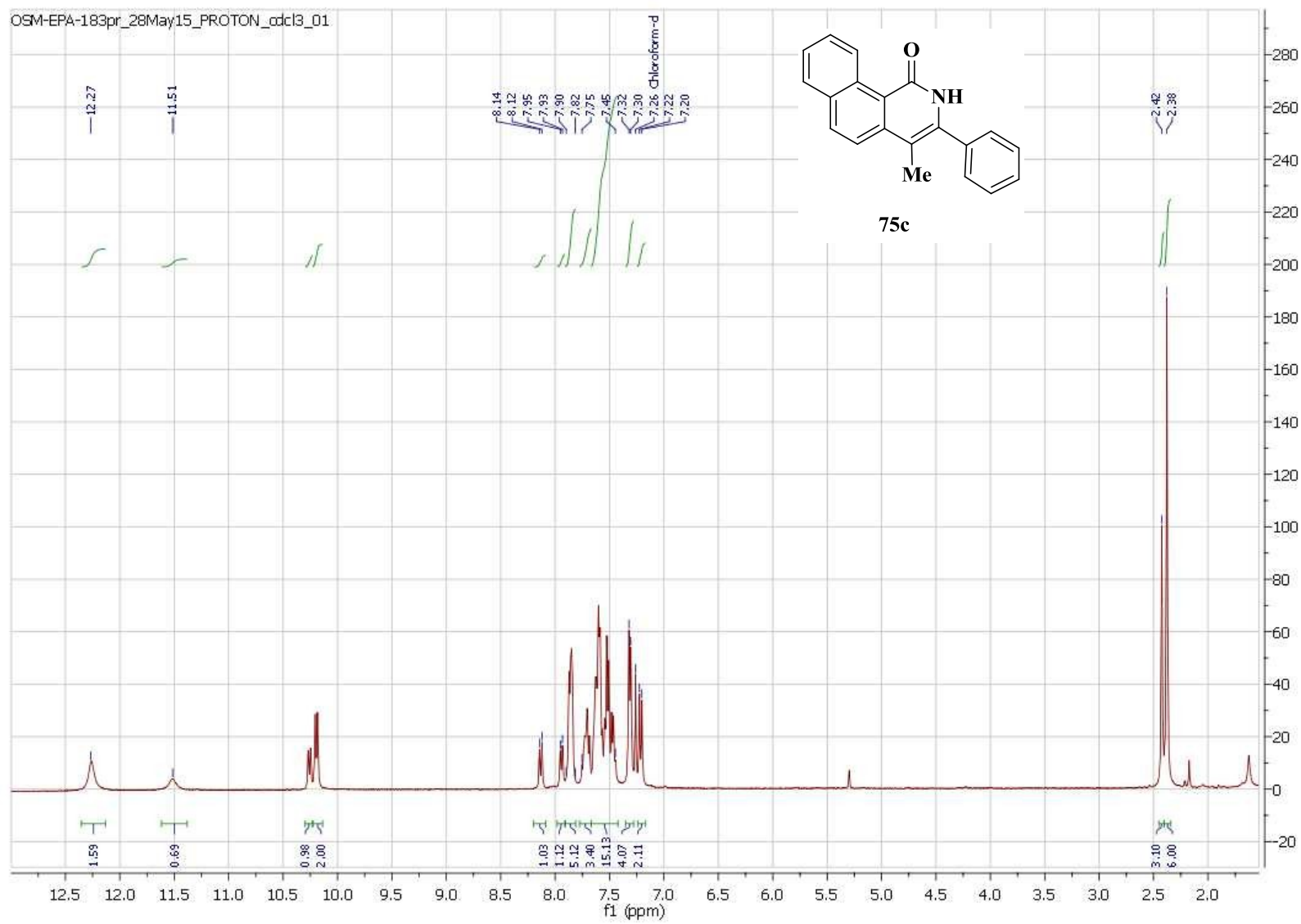
OSM-EPA-Reg1_26Jan2015_PROTON_dmsa_01



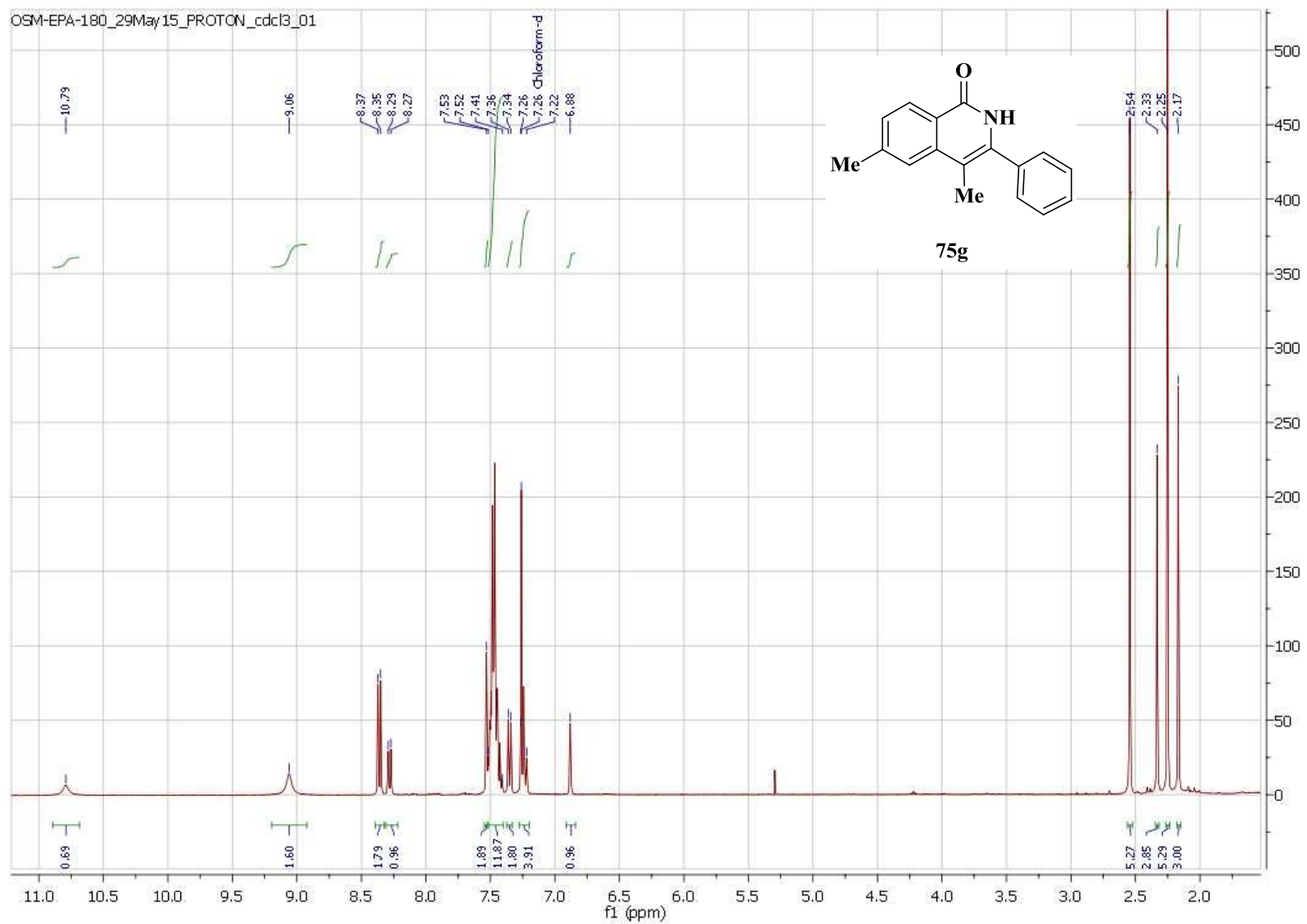


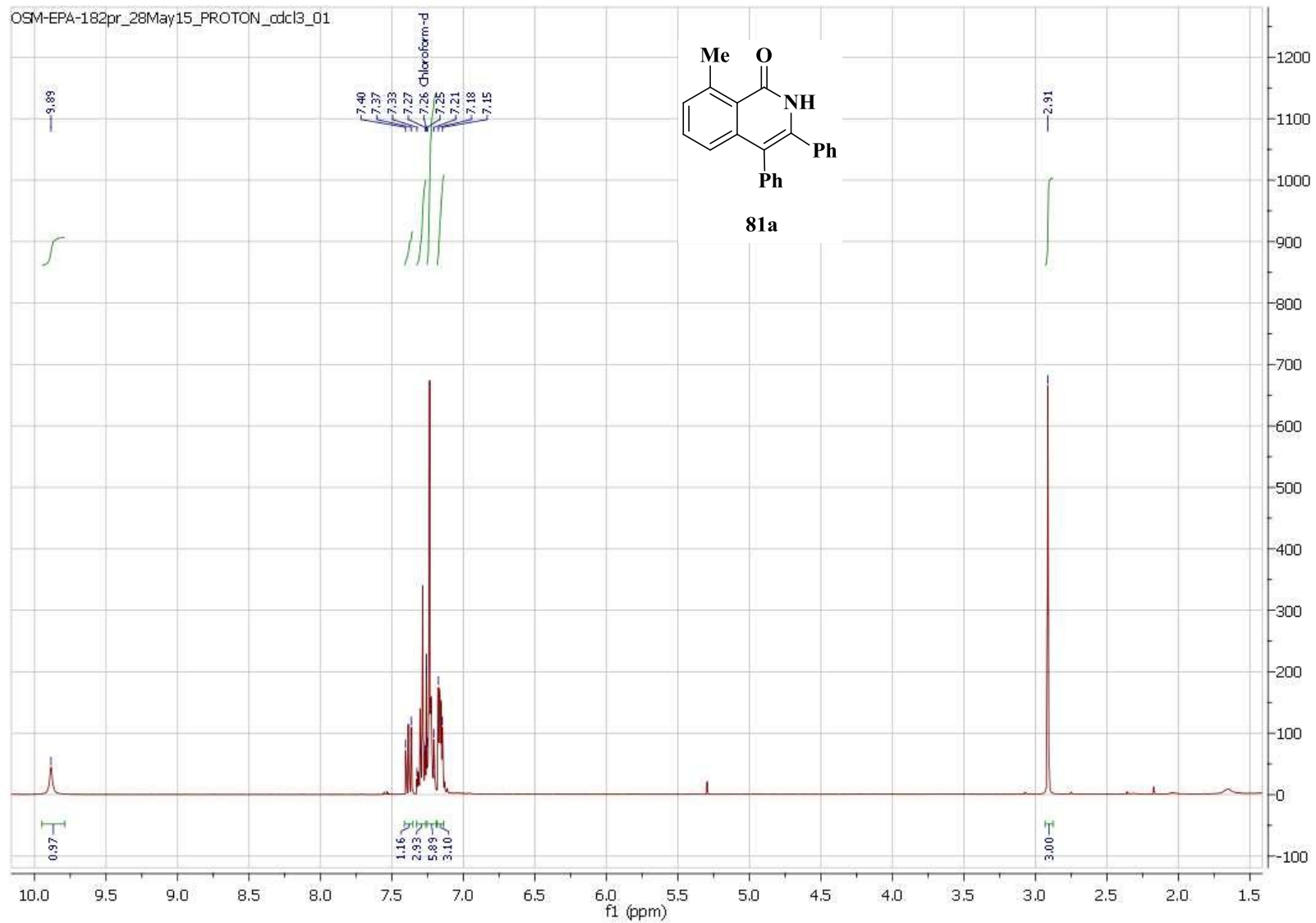


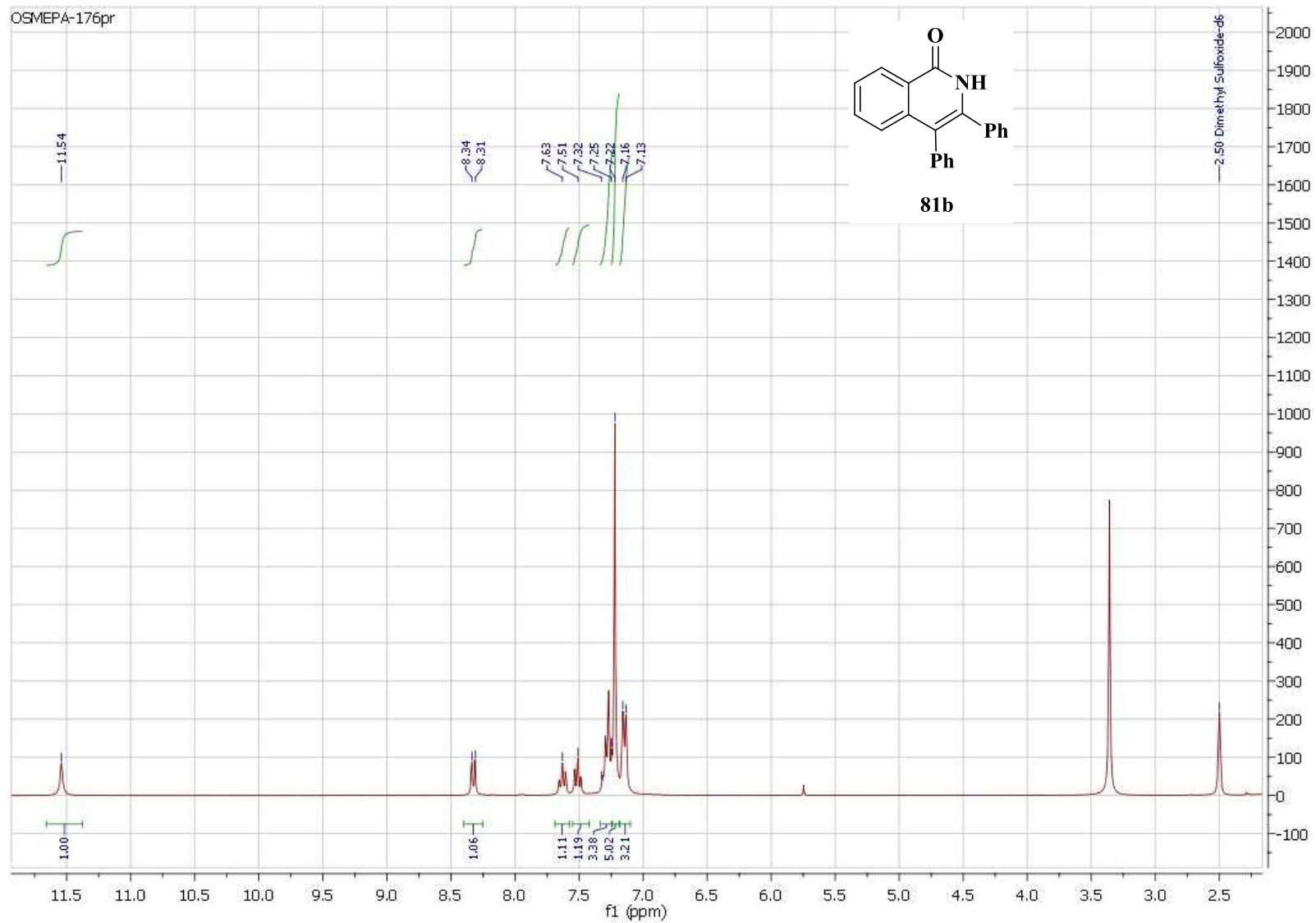
OSM-EPA-183pr_28May15_PROTON_adc13_01



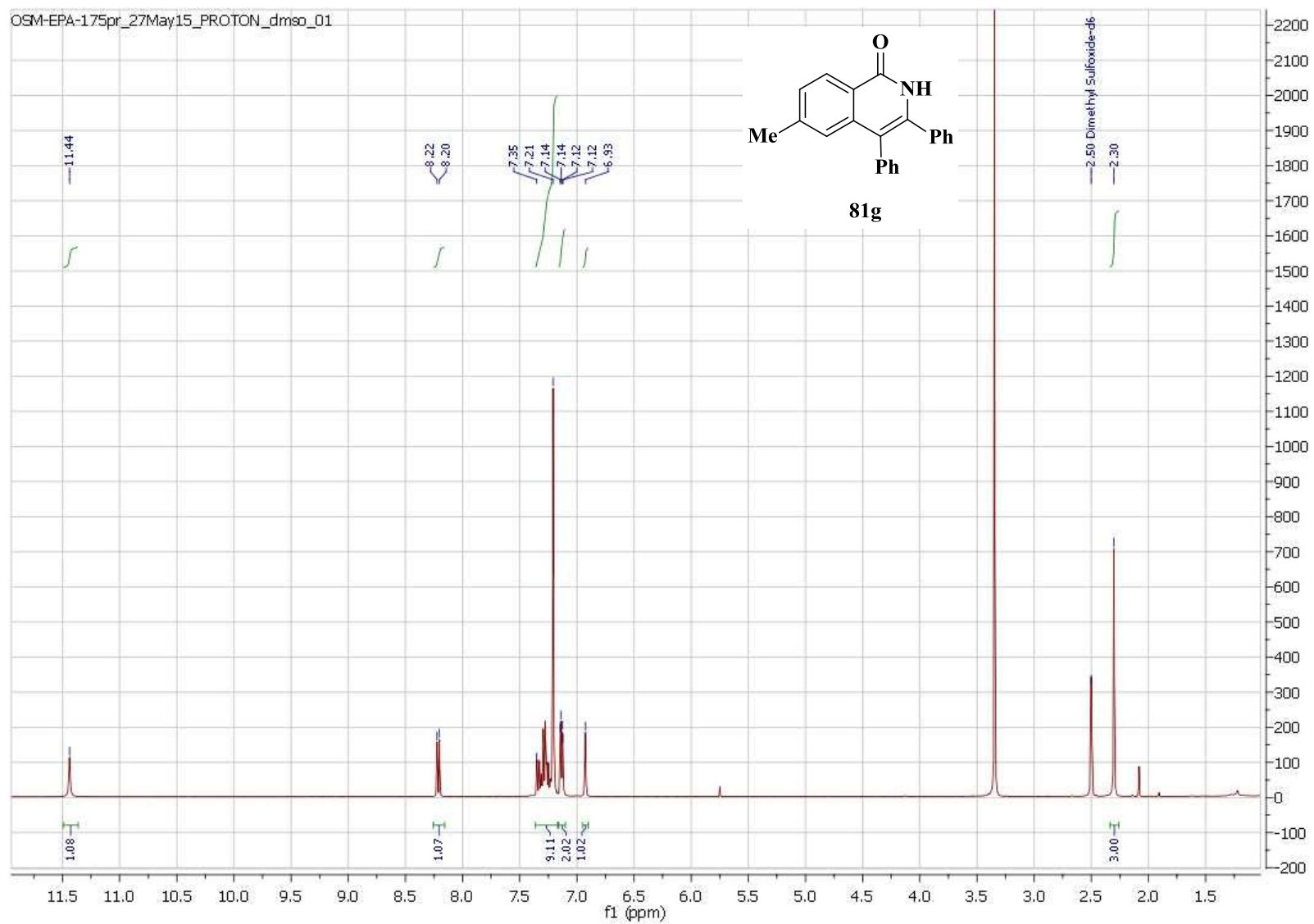
OSM-EPA-180_29May15_PROTON_cdcl3_01

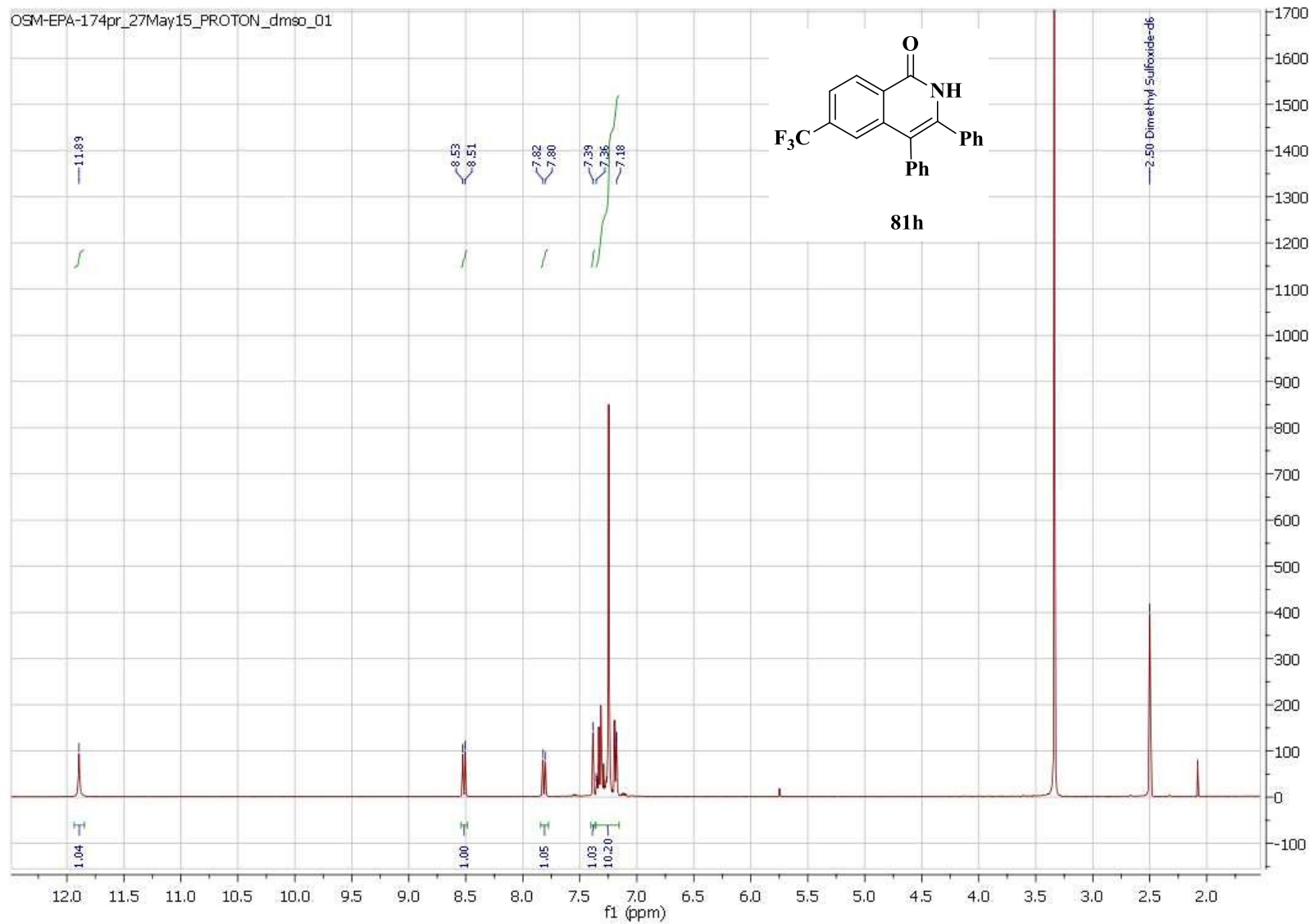




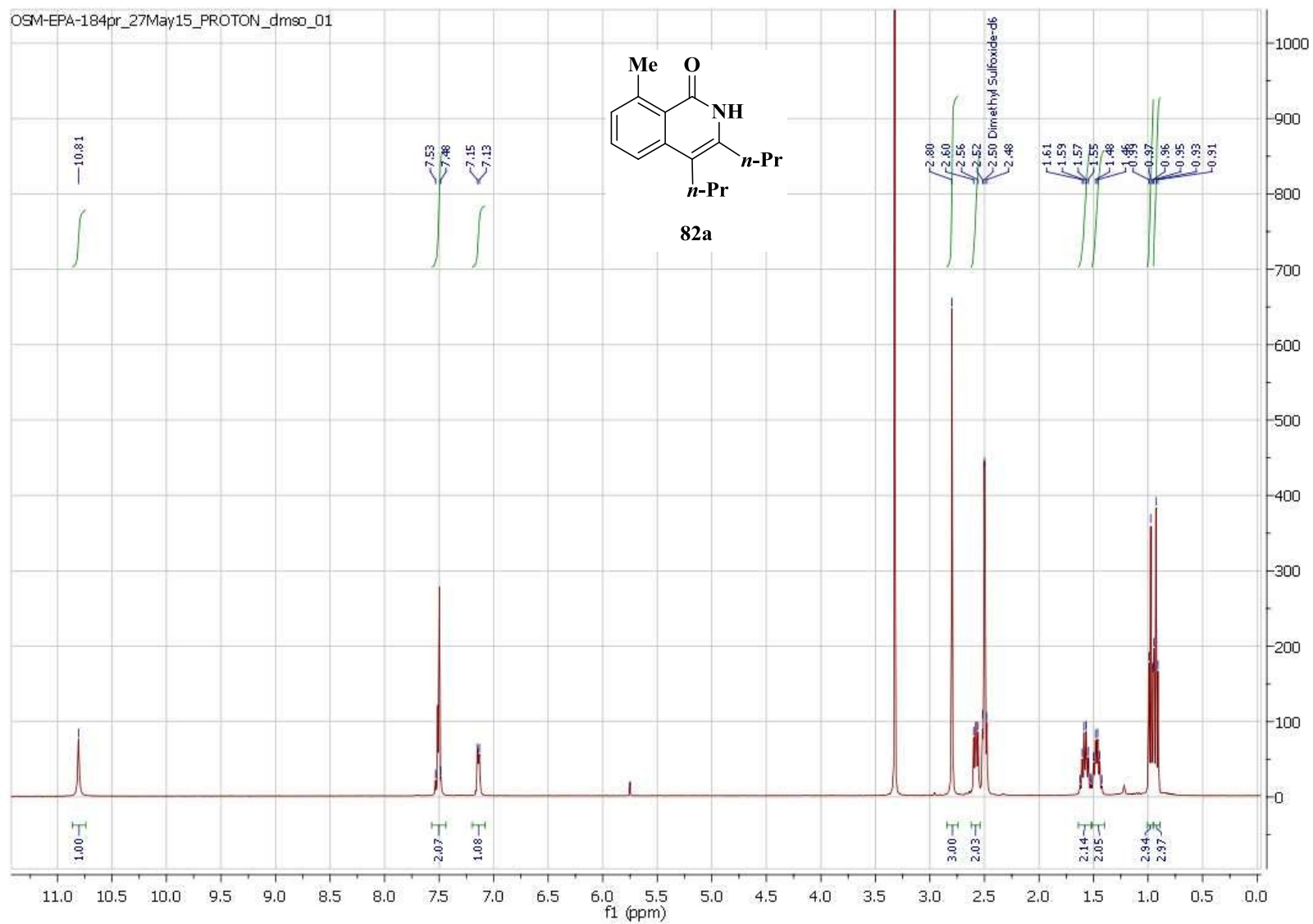


OSM-EPA-175pr_27May15_PROTON_dmsd_01

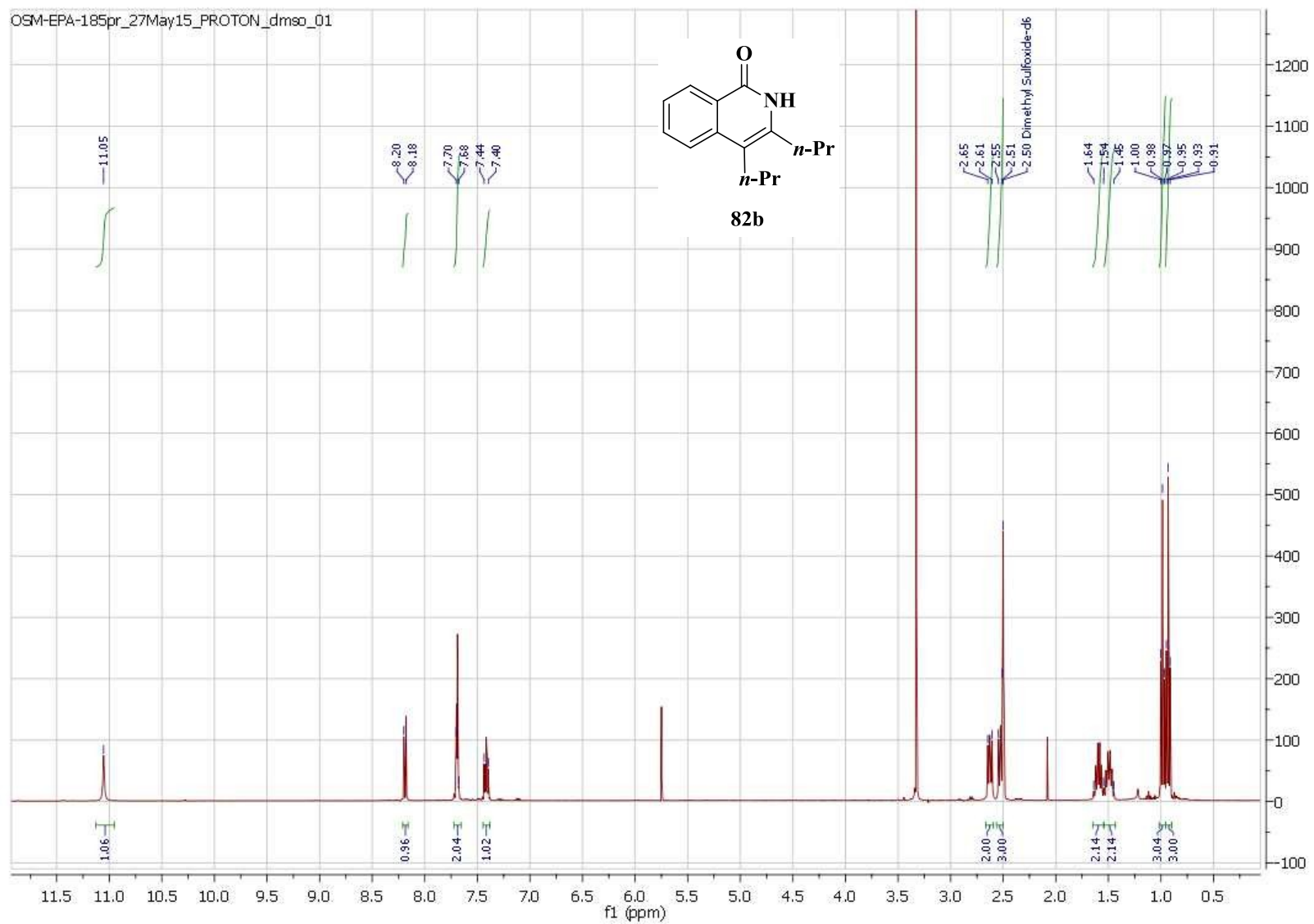


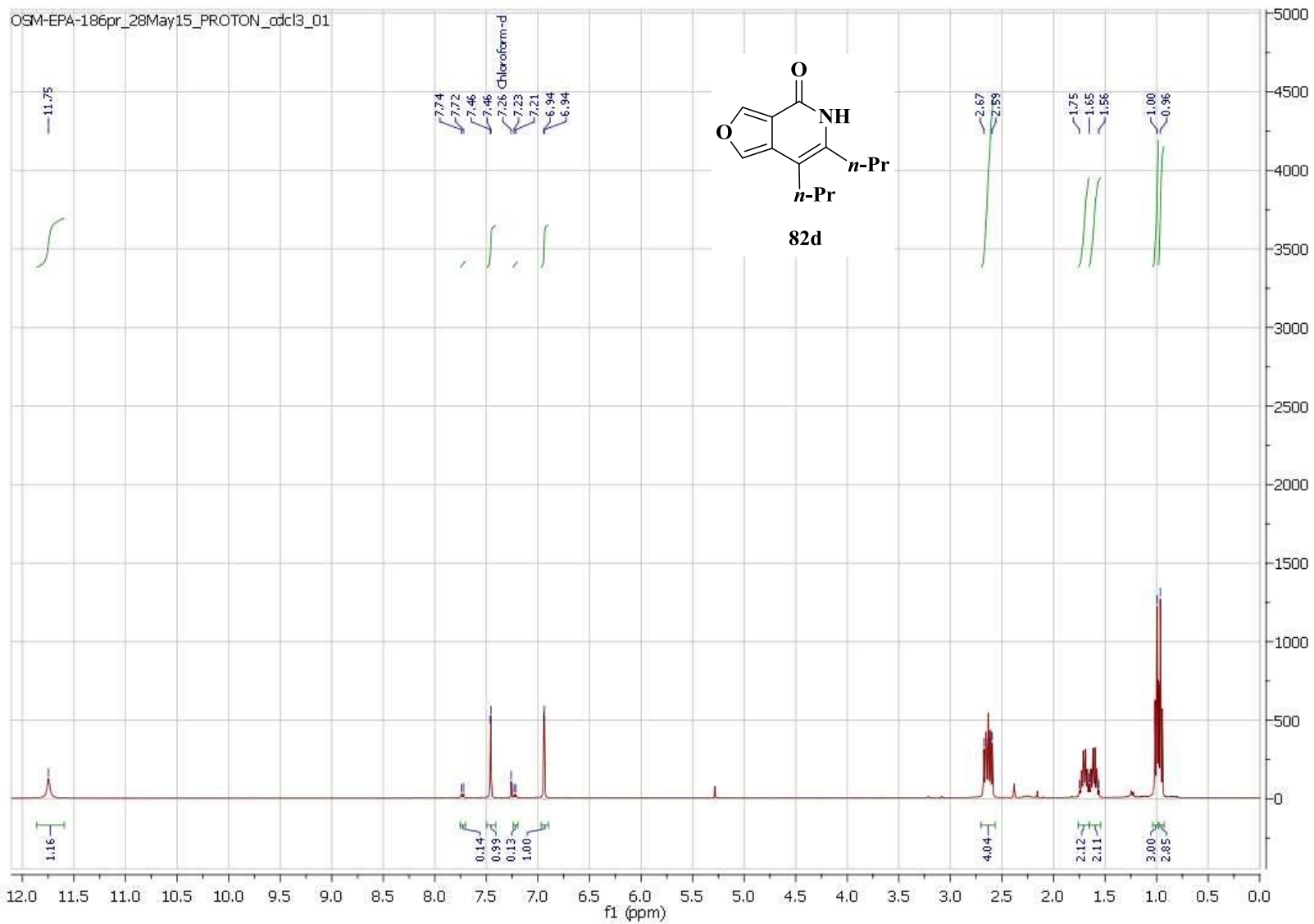


OSM-EPA-184pr_27May15_PROTON_dmso_01

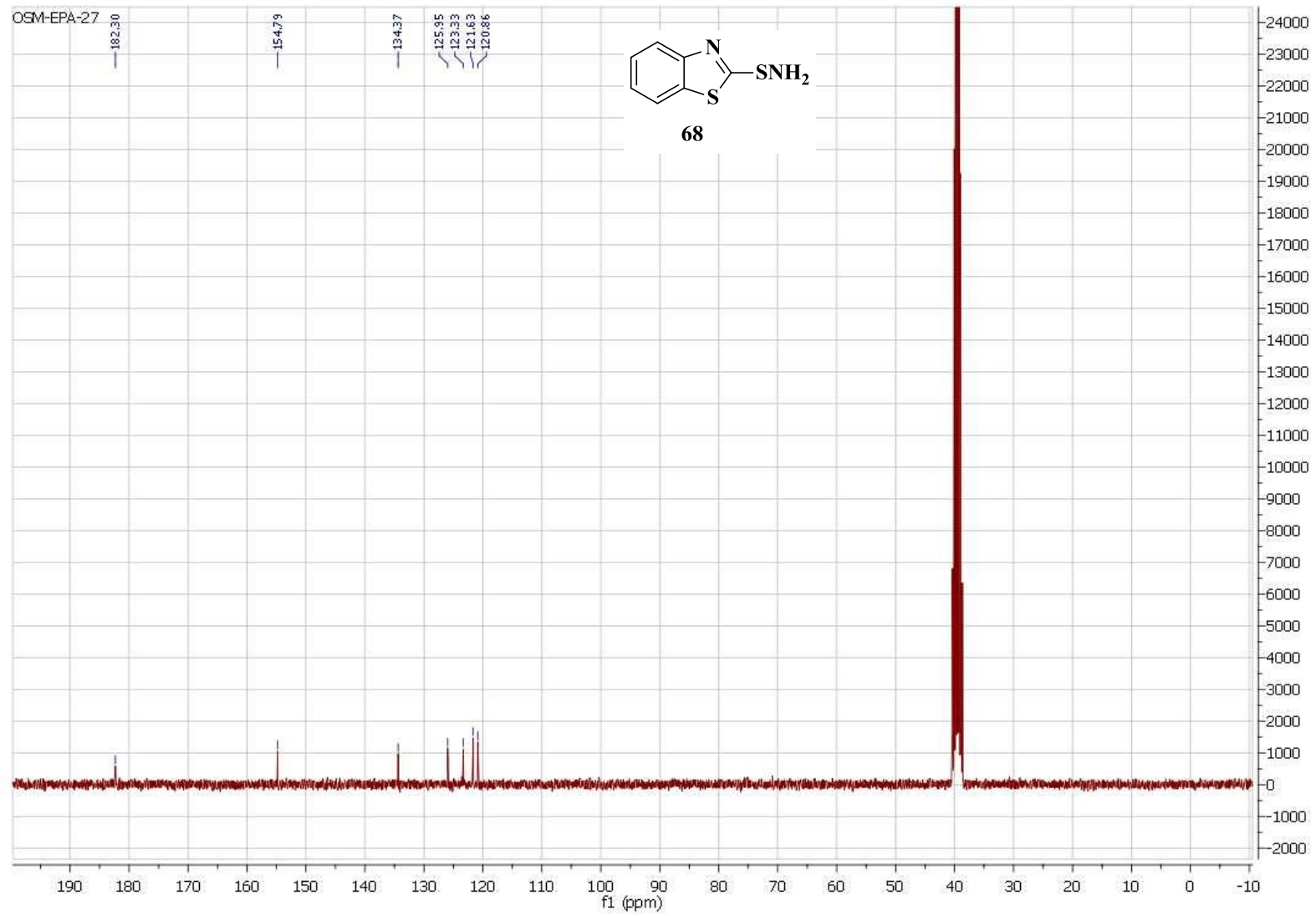


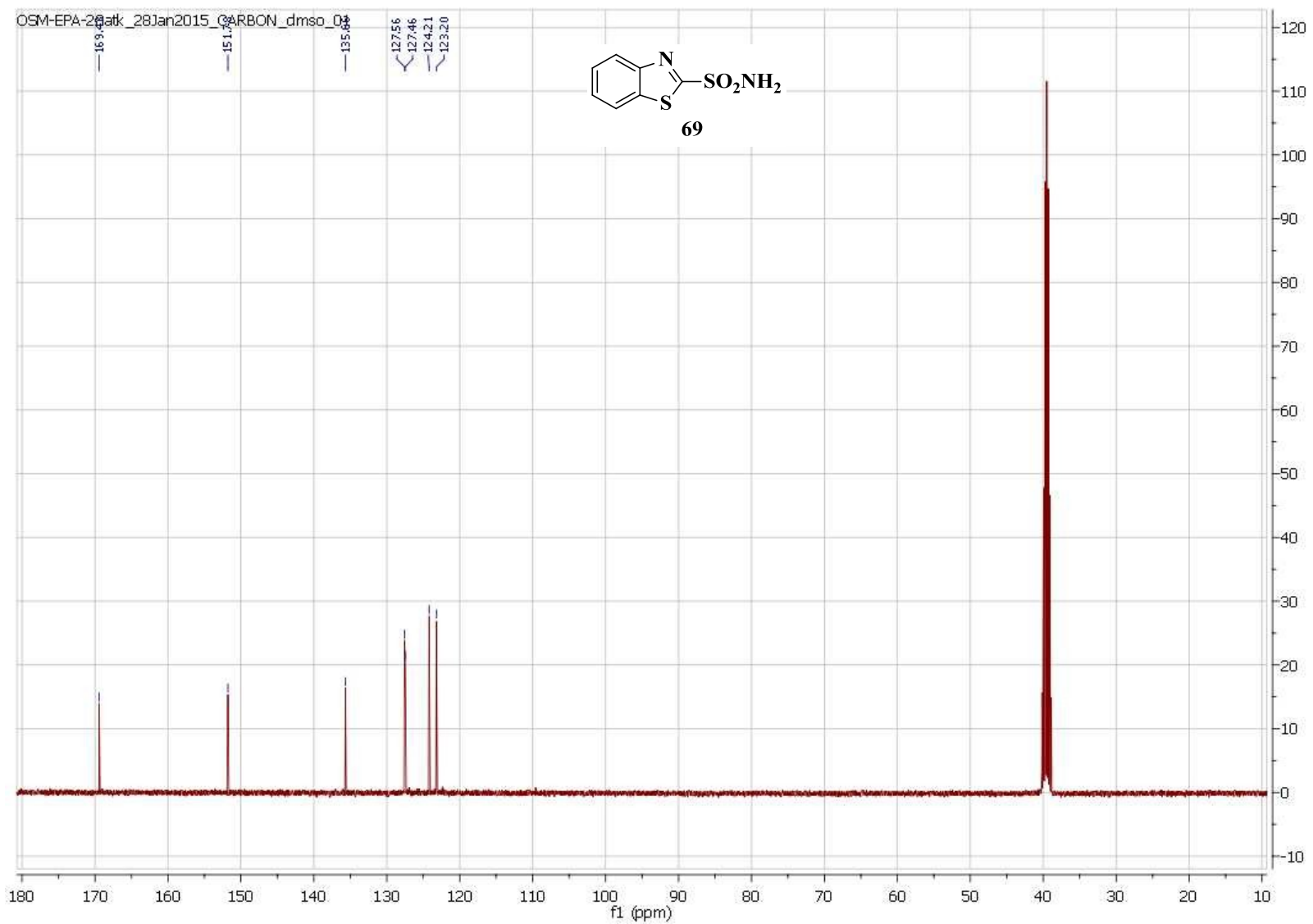
OSM-EPA-185pr_27May15_PROTON_dmso_01

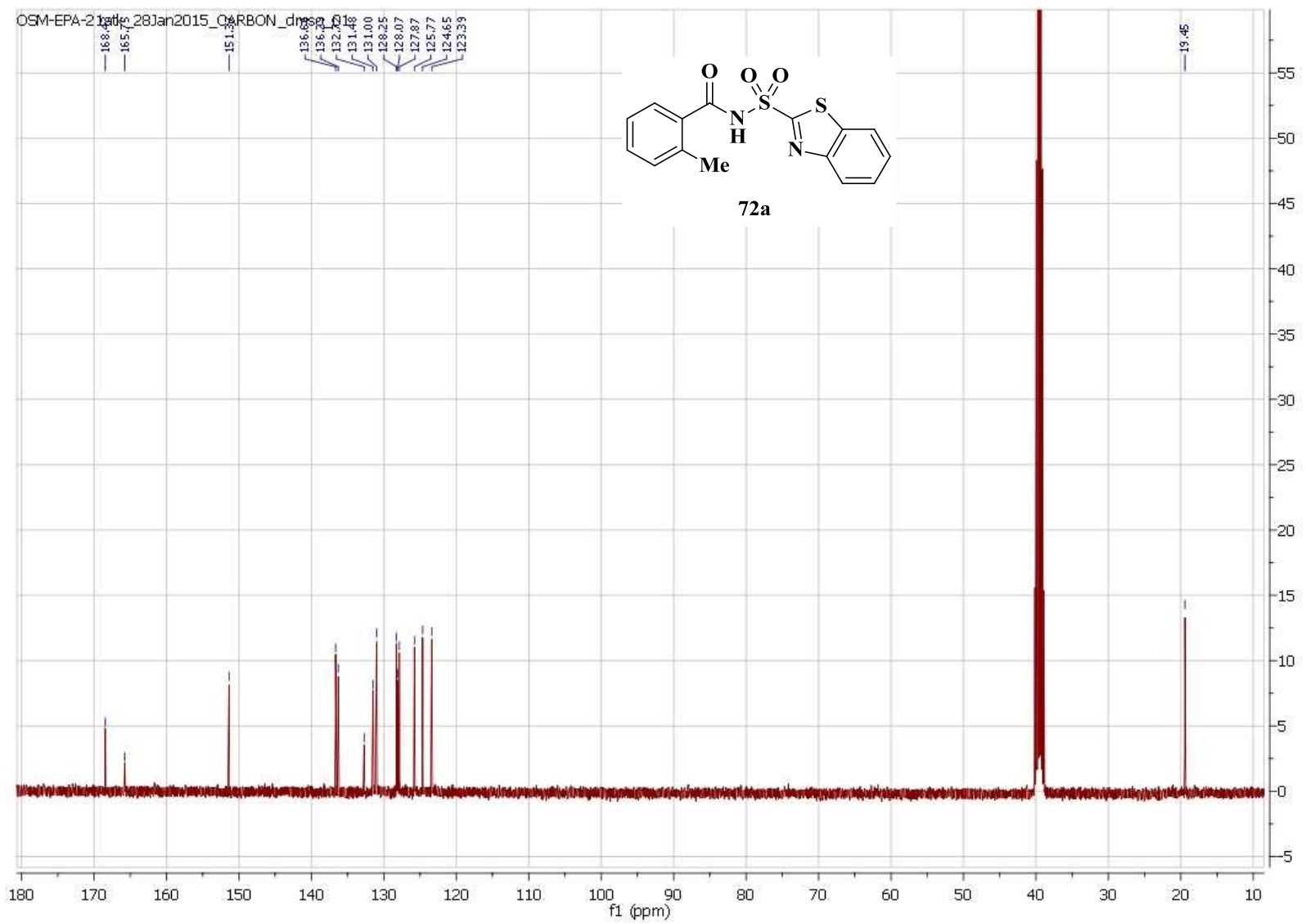




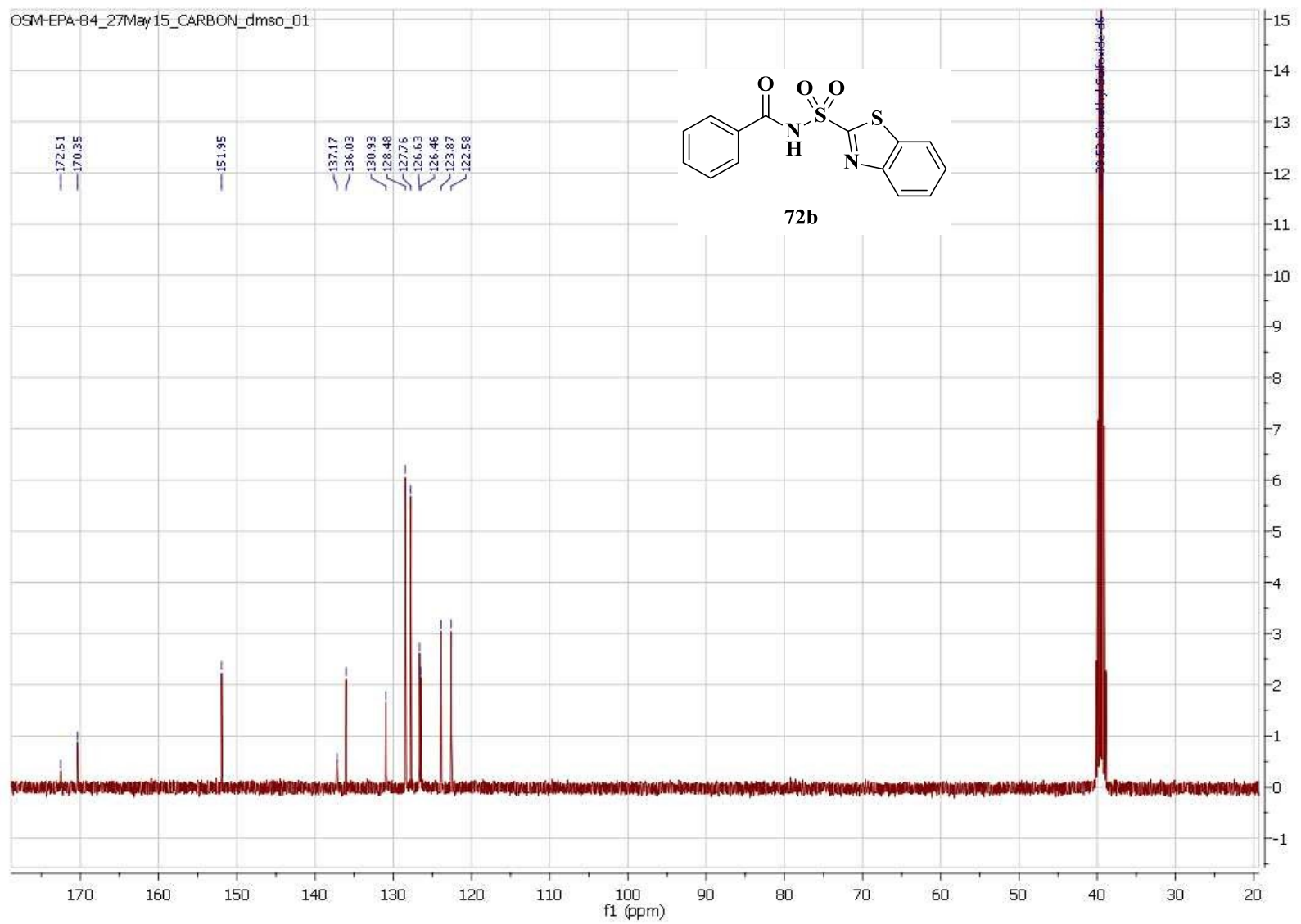
3. pielikums. Savienojumu ^{13}C -KMR spektri.

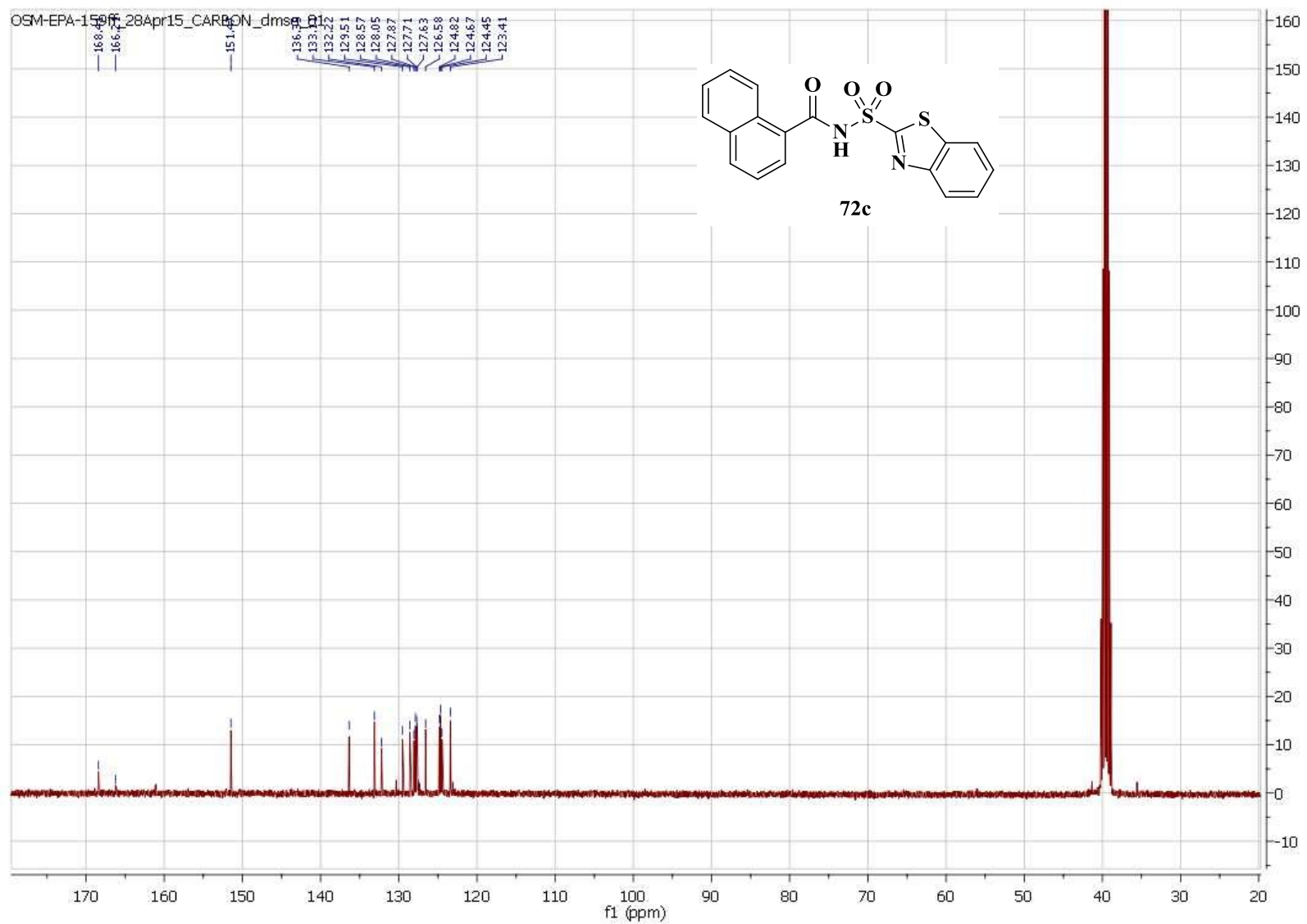




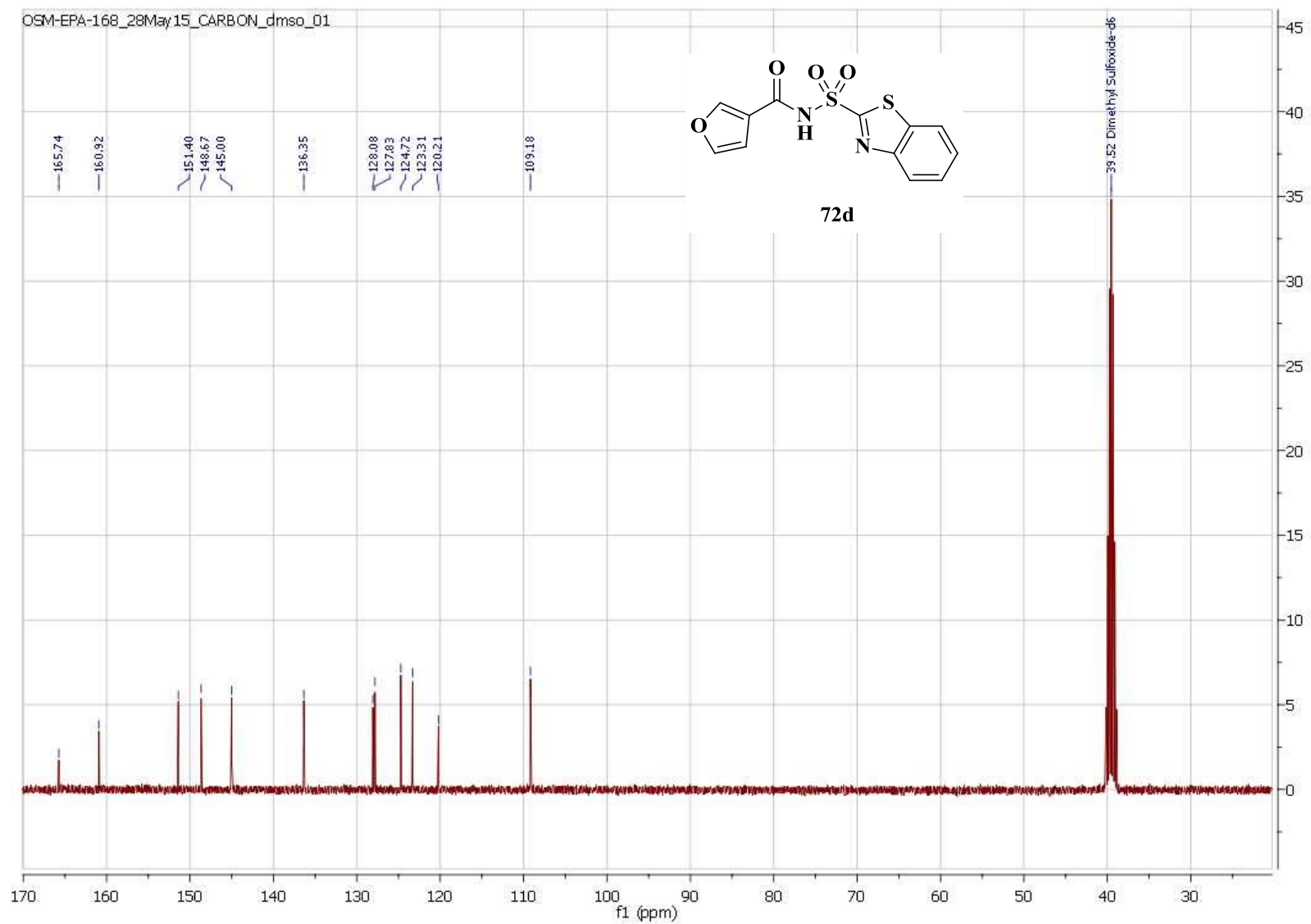


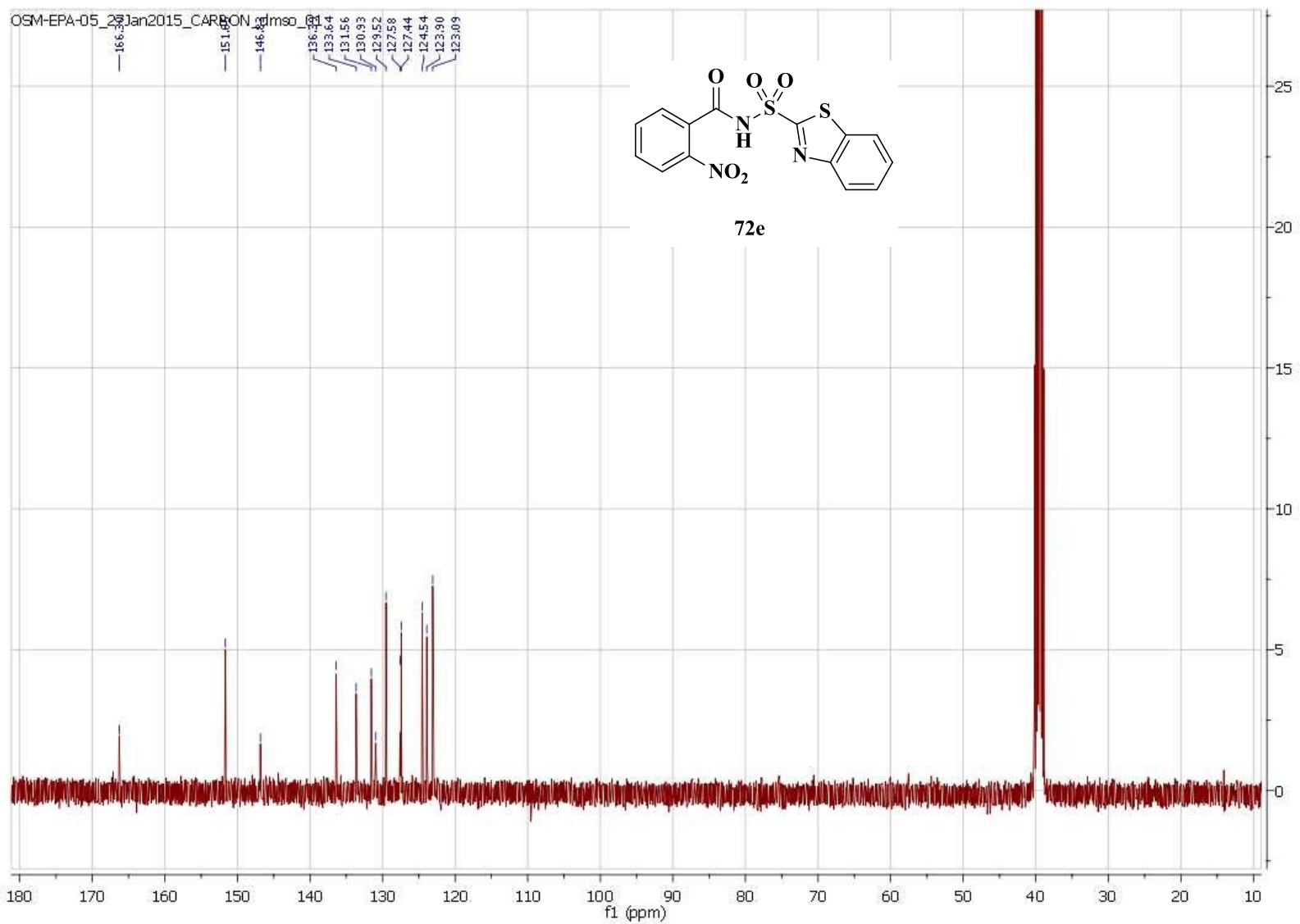
OSM-EPA-84_27May15_CARBON_dmsO_01



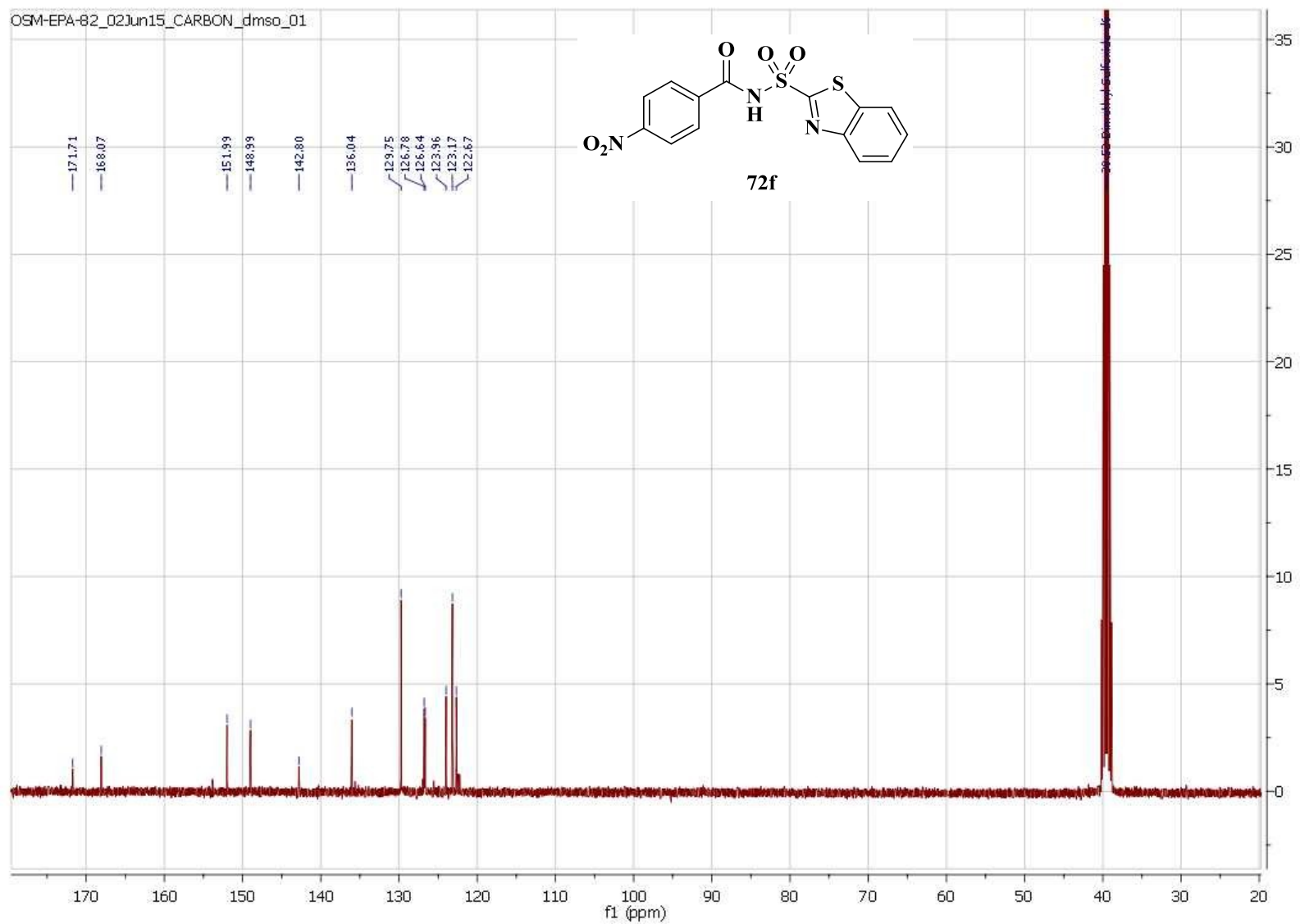


OSM-EPA-168_28May15_CARBON_dmso_01

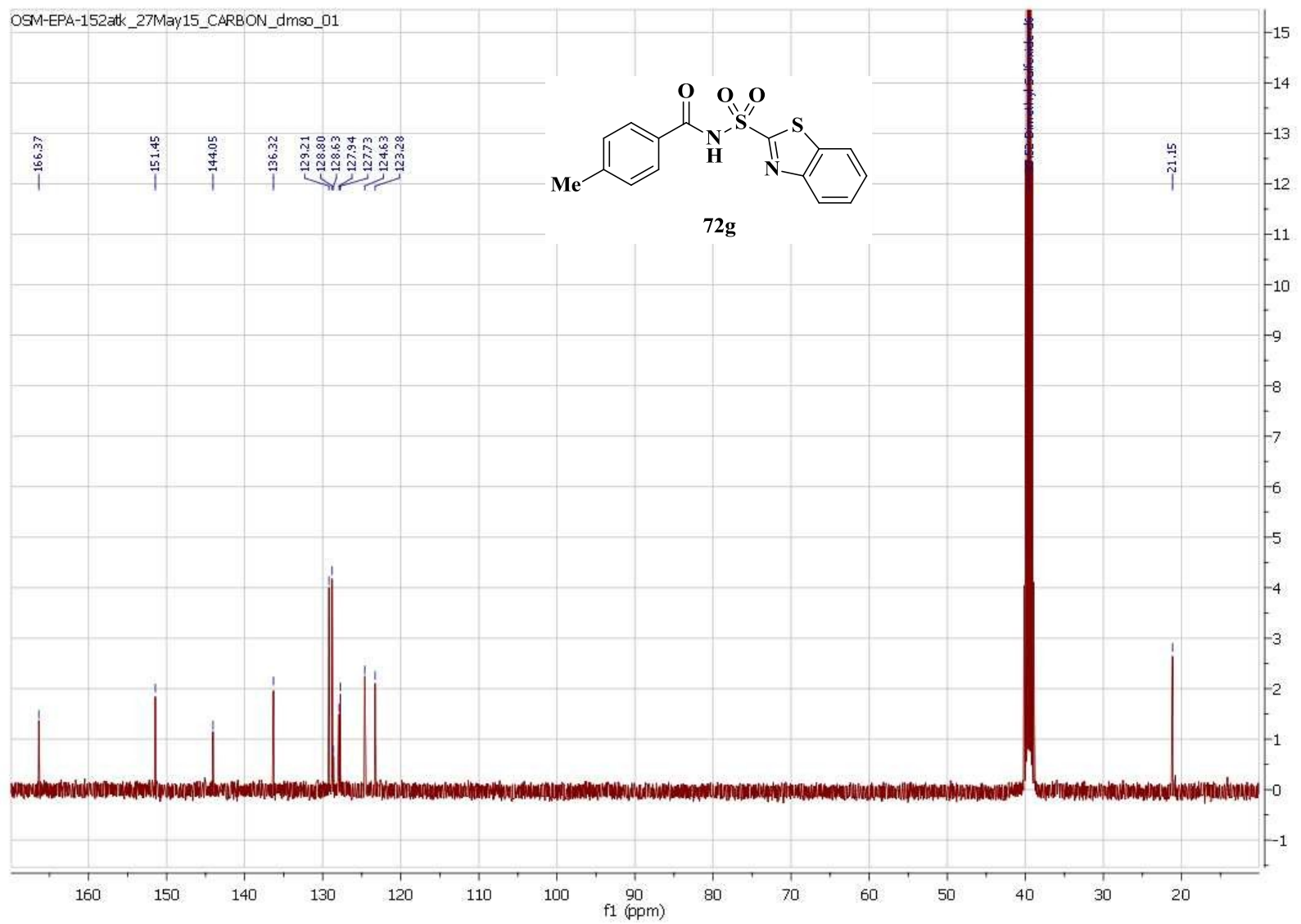




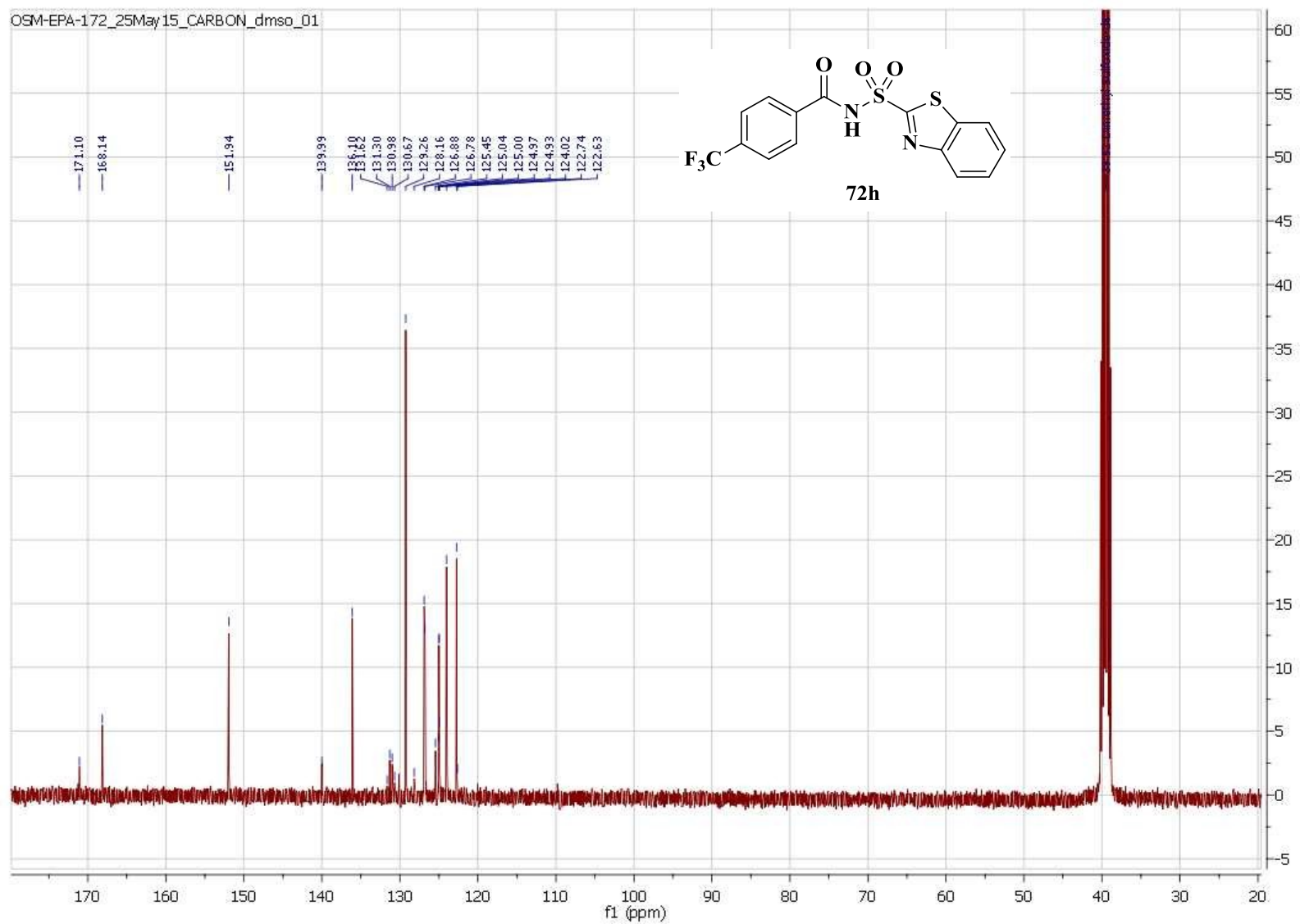
OSM-EPA-82_02Jun15_CARBON_dms0_01



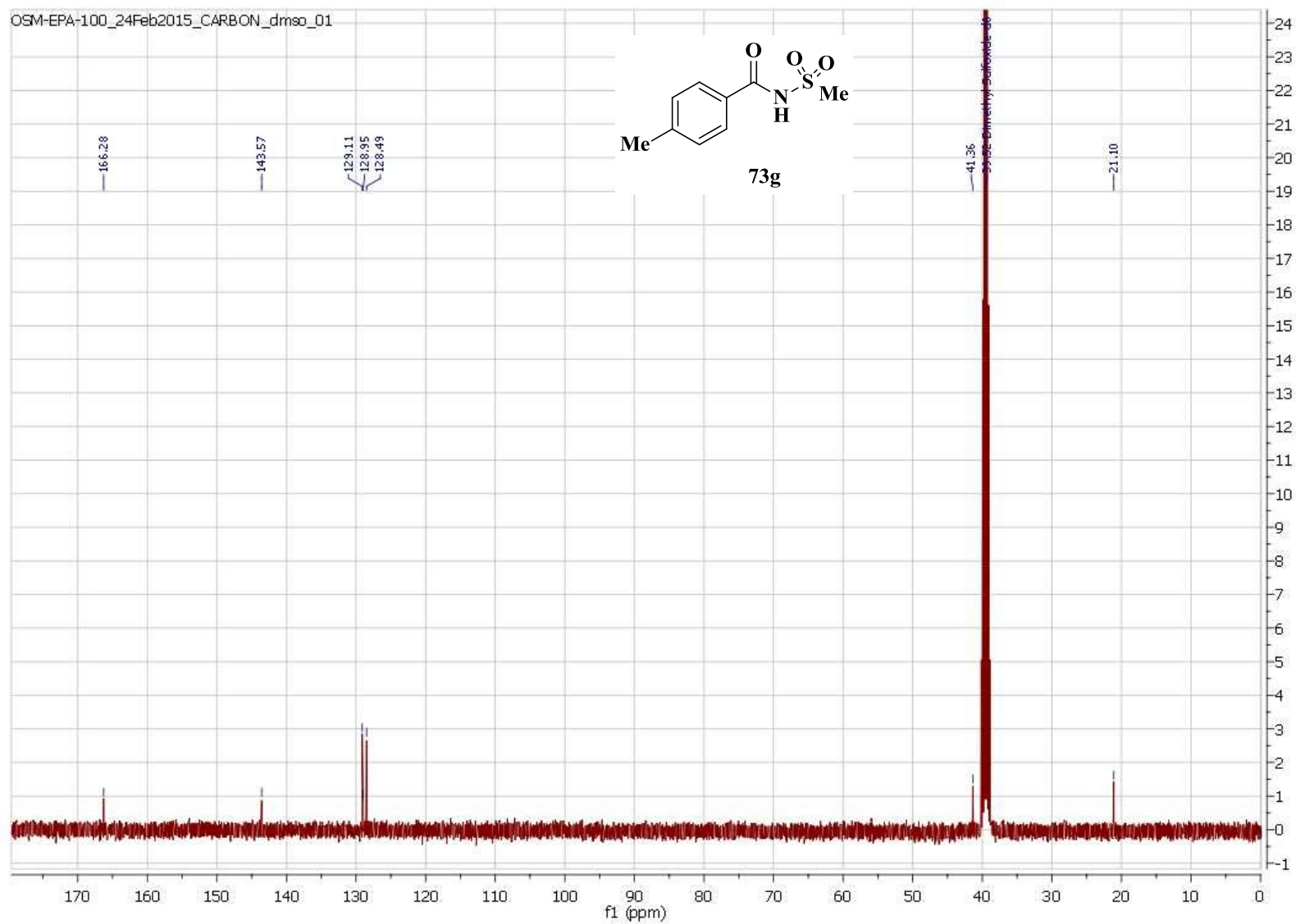
OSM-EPA-152atk_27May15_CARBON_dmso_01

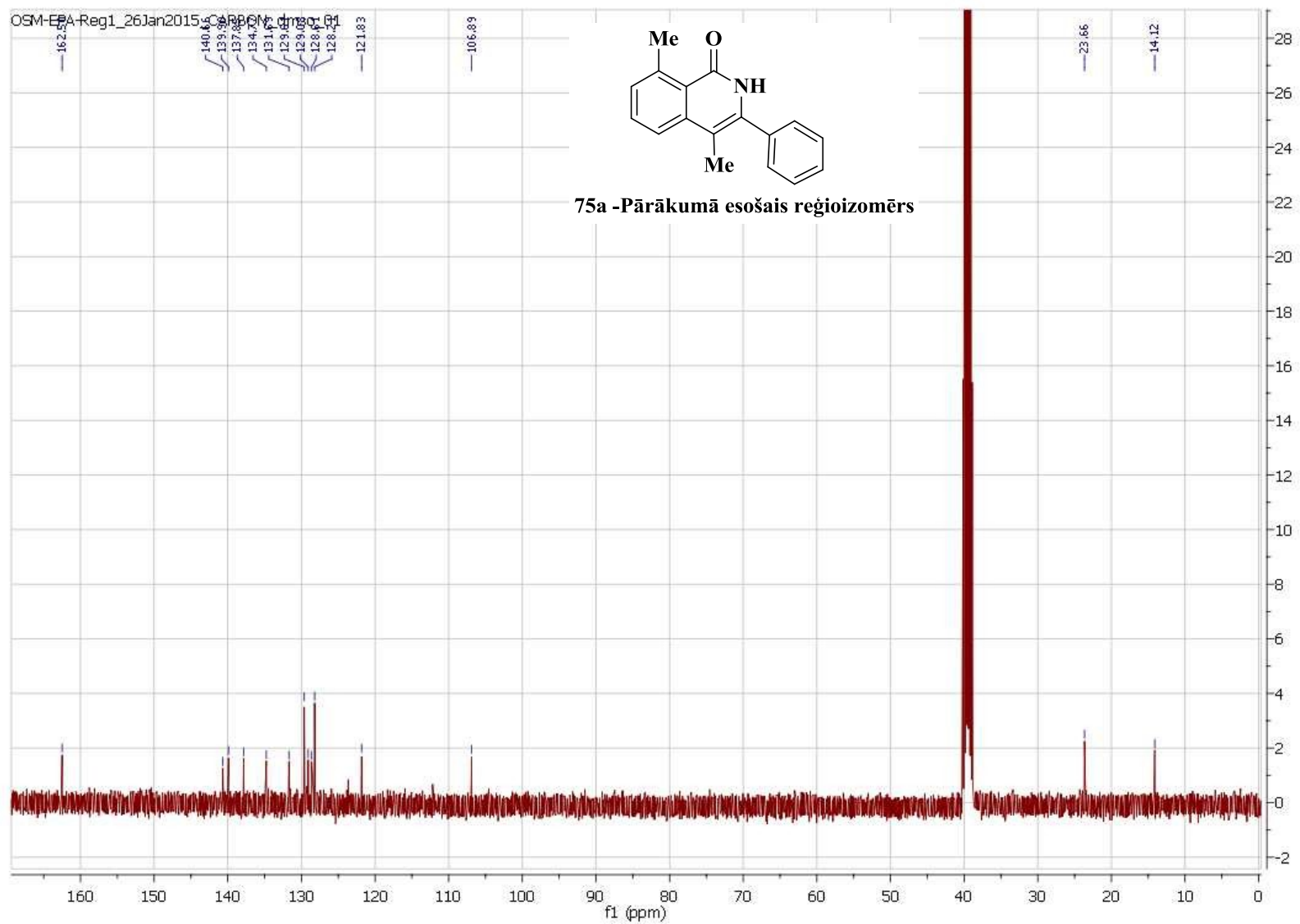


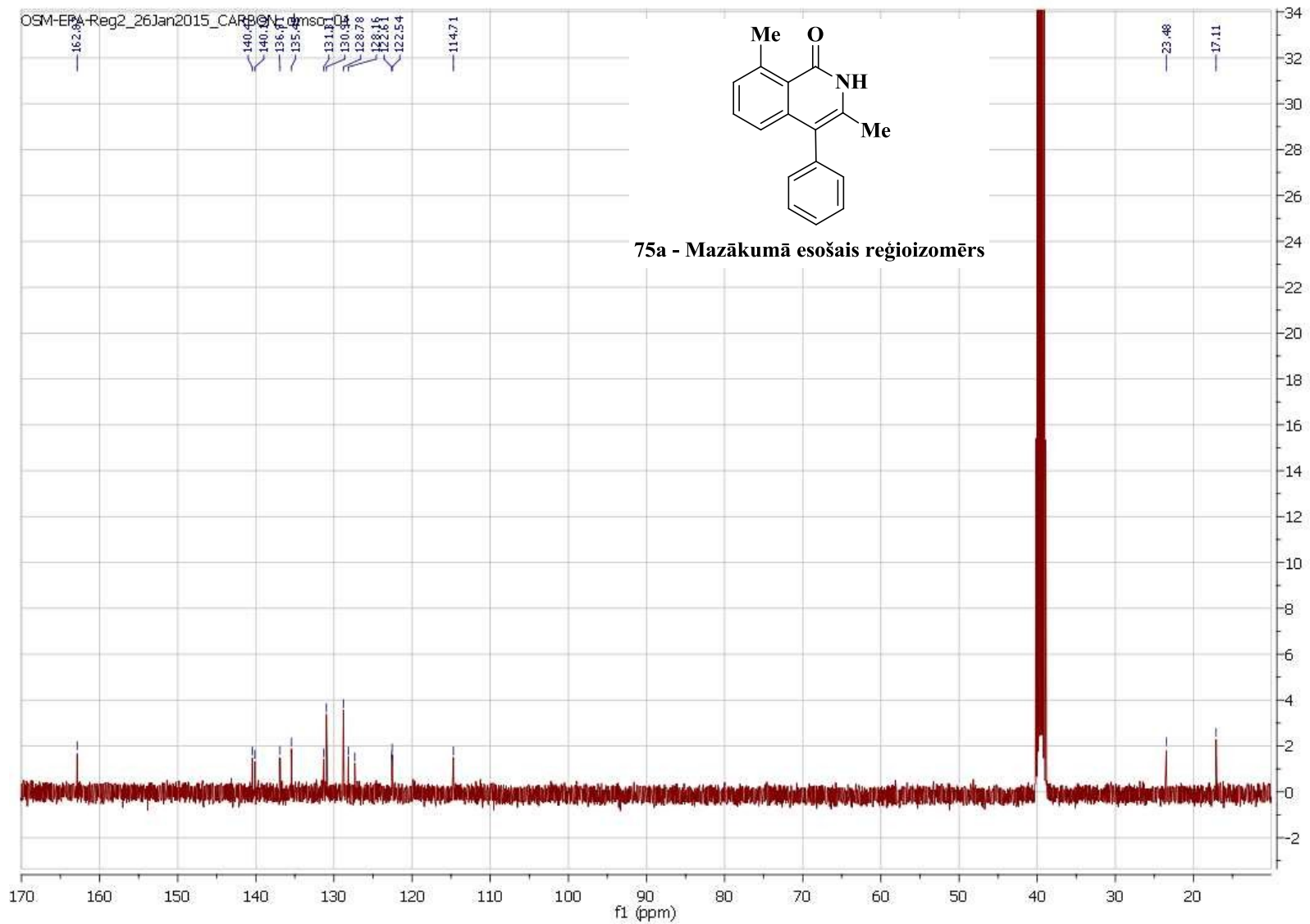
OSM-EPA-172_25May15_CARBON_dmso_01



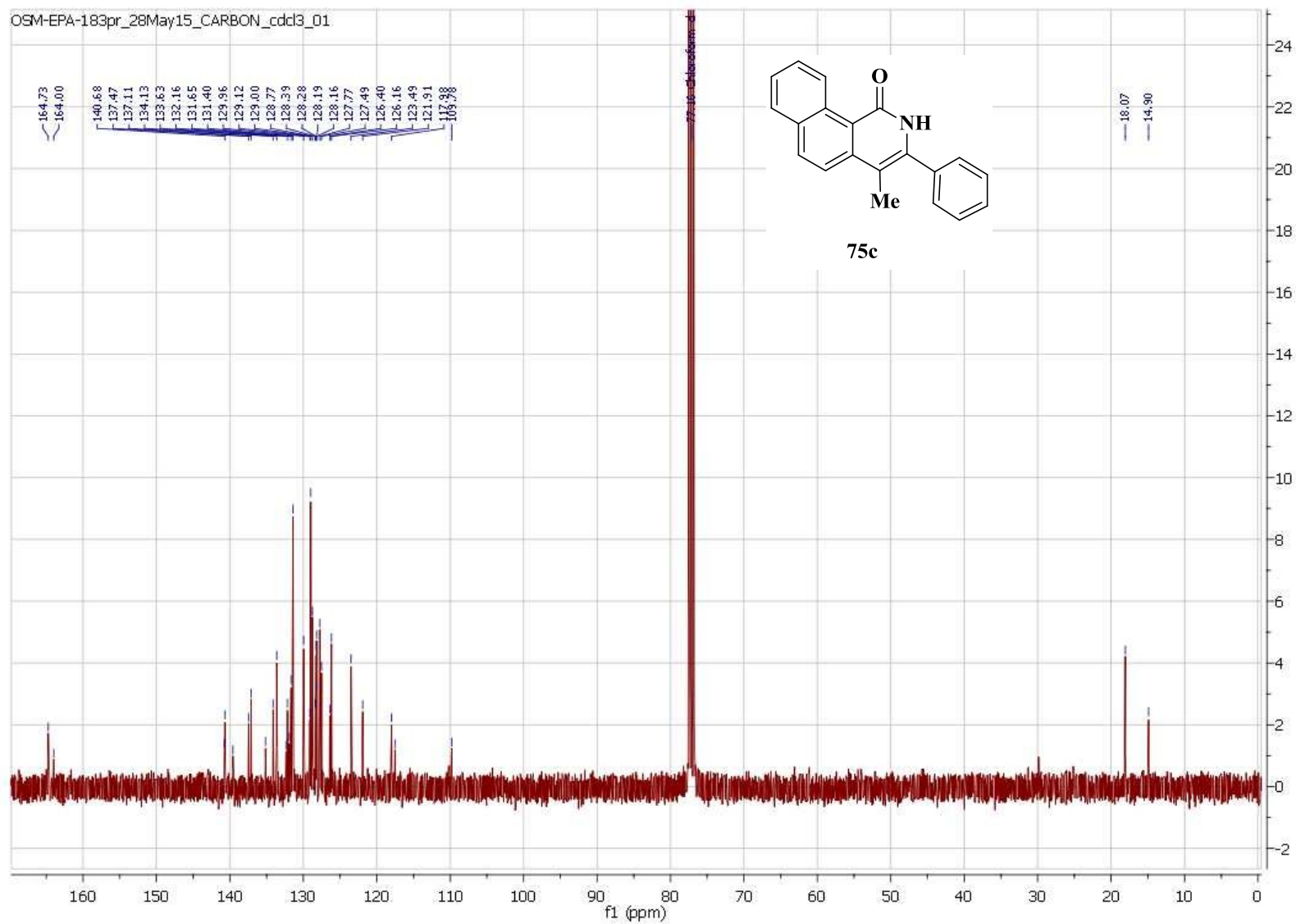
OSM-EPA-100_24Feb2015_CARBON_dmsd_01

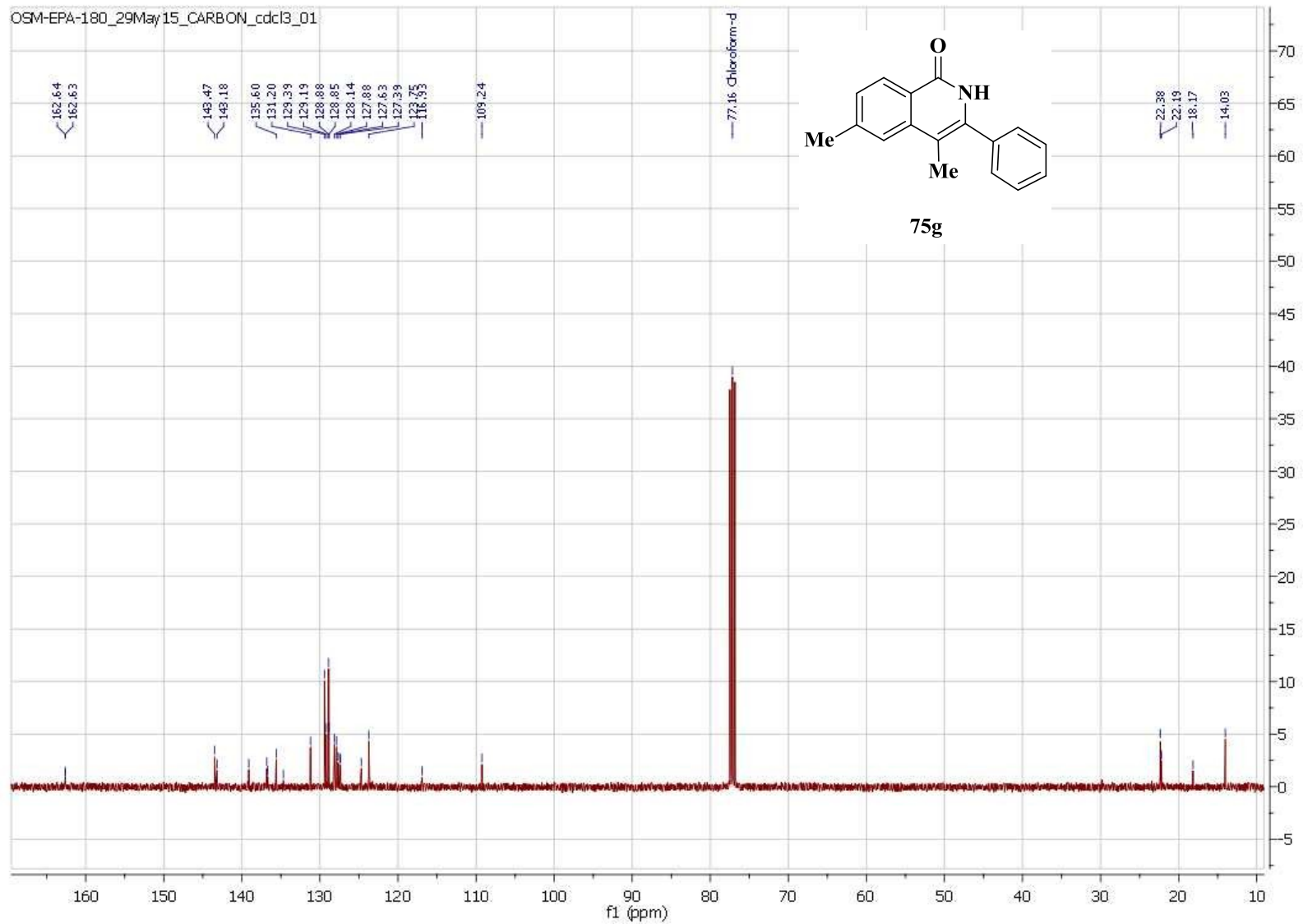


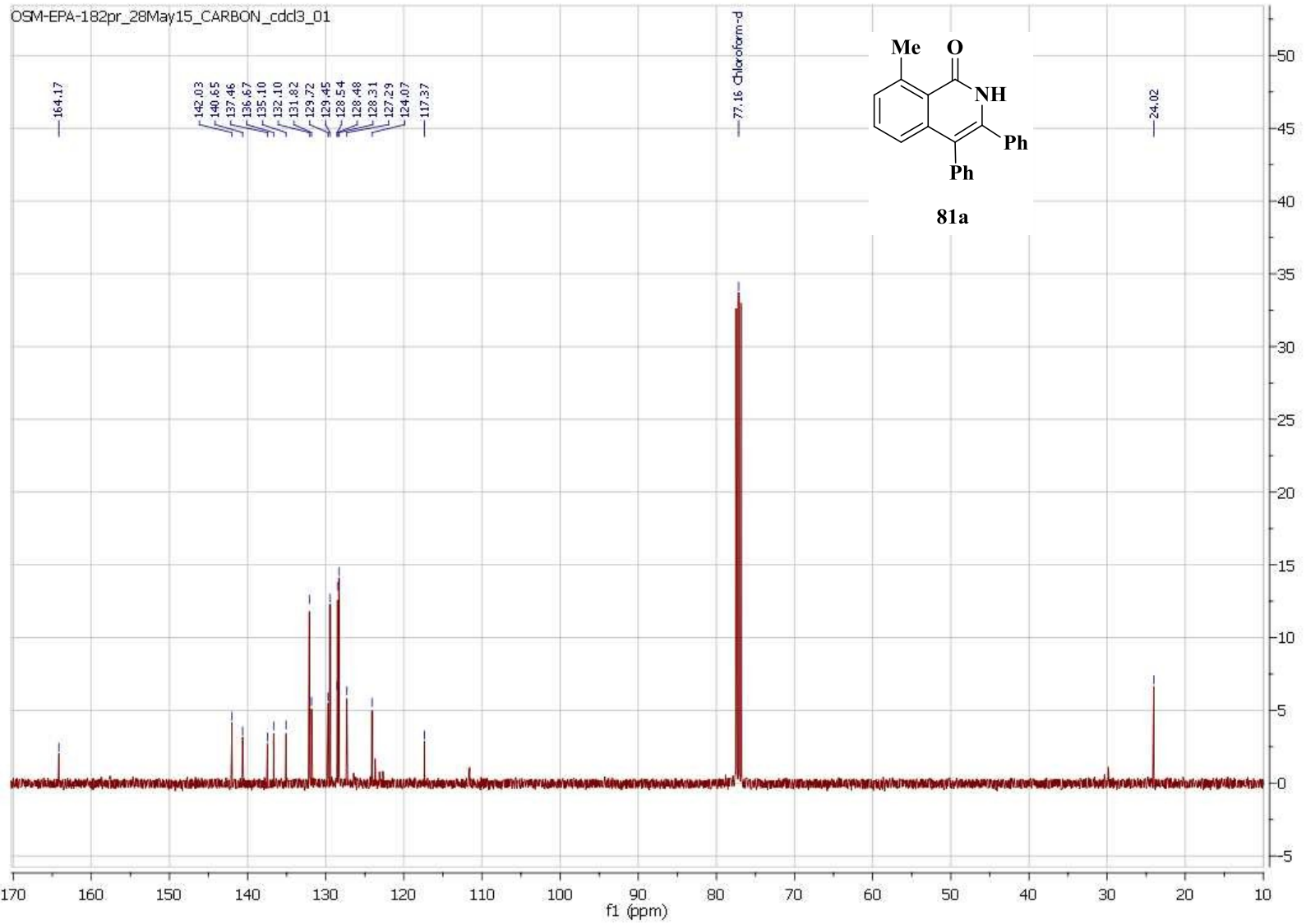




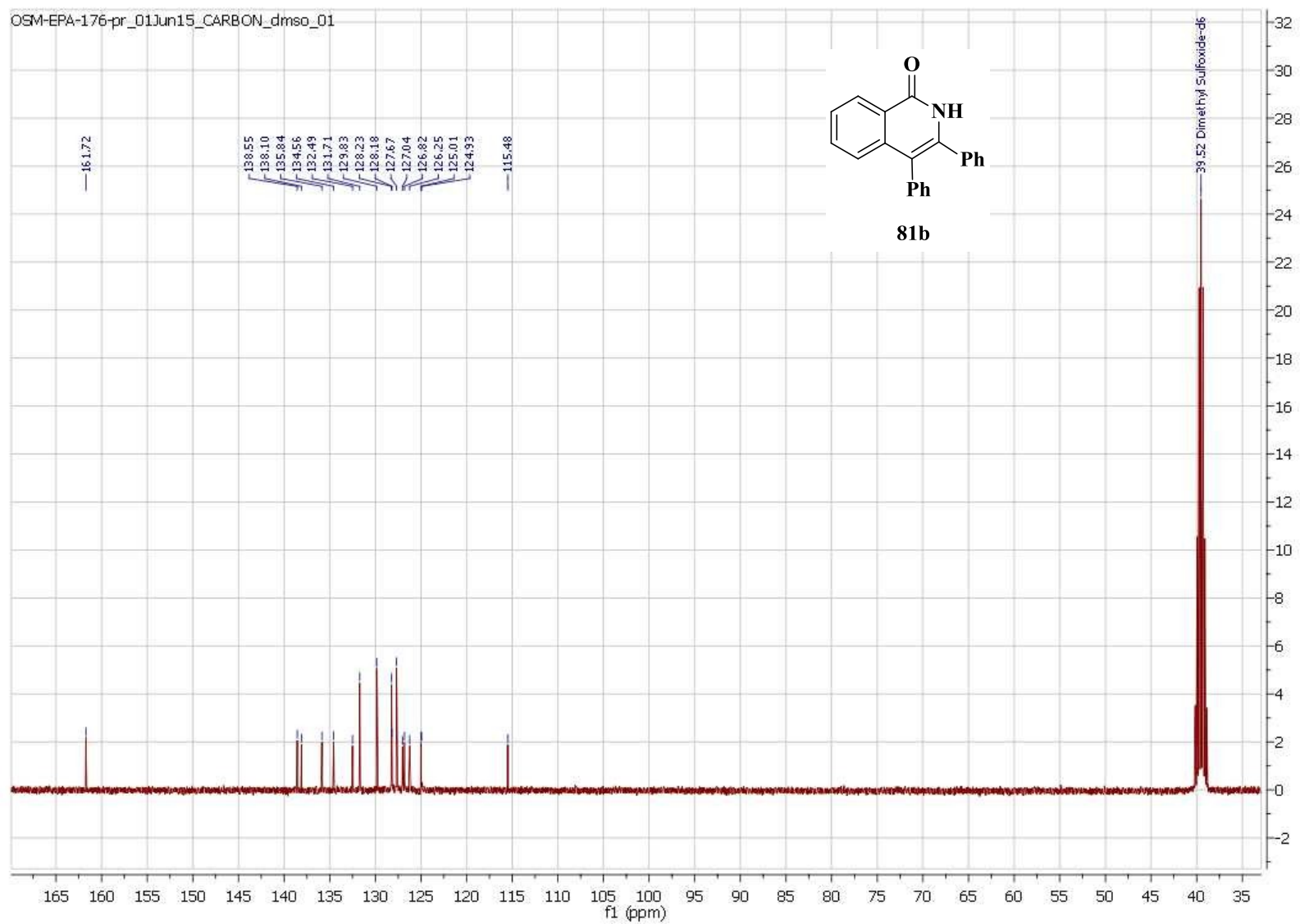
OSM-EPA-183pr_28May15_CARBON_cdd3_01



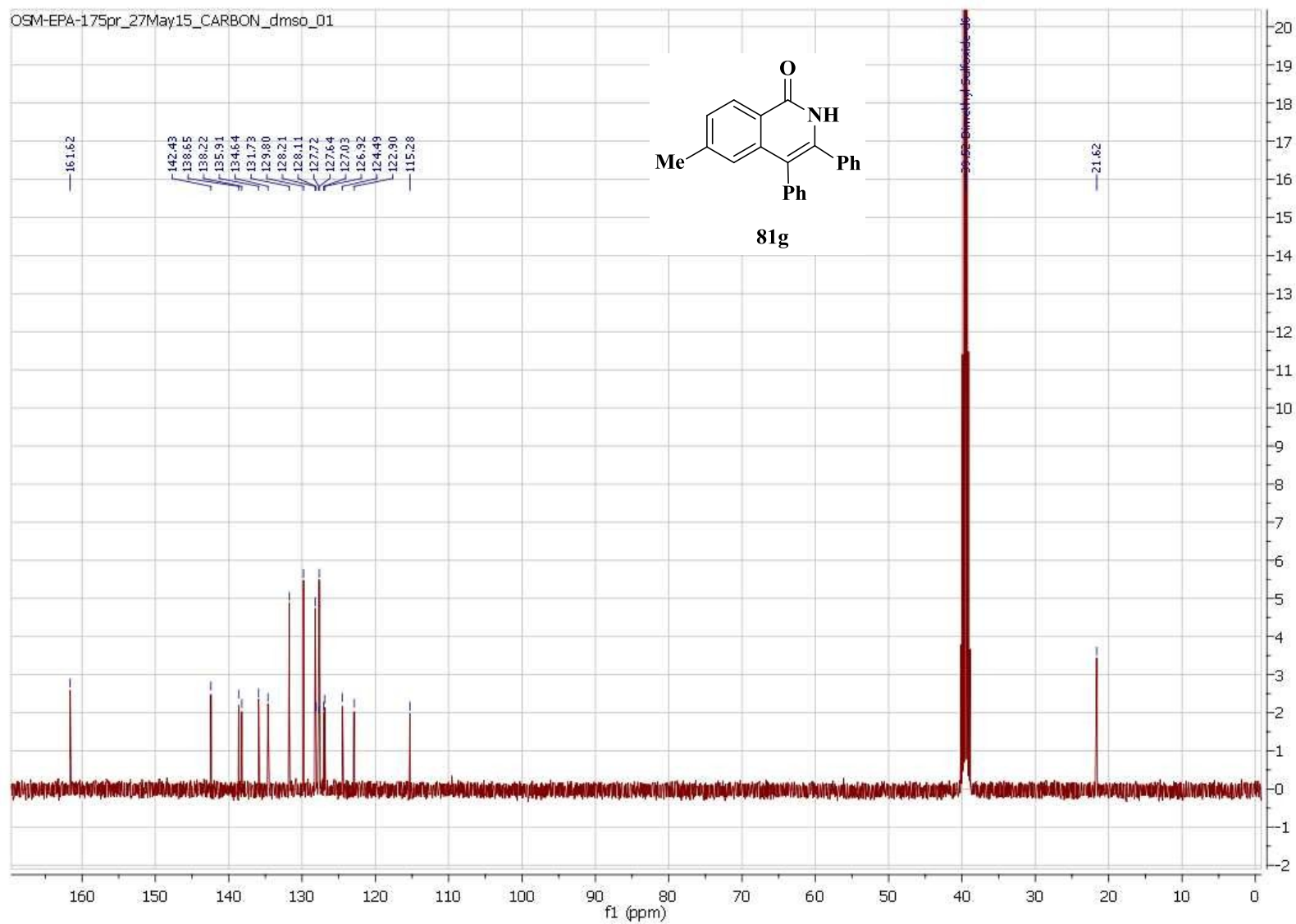




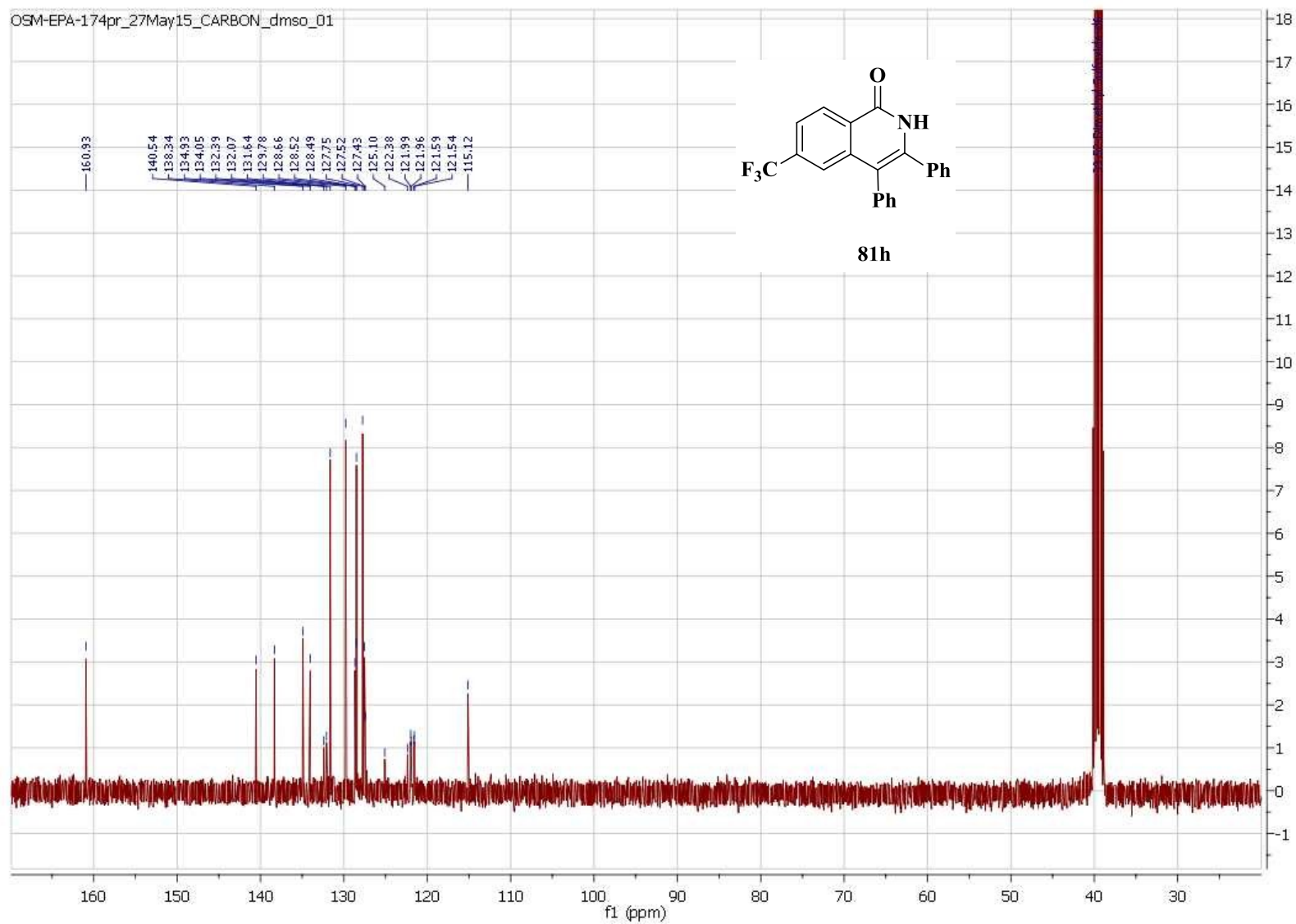
OSM-EPA-176-pr_01Jun15_CARBON_dmso_01



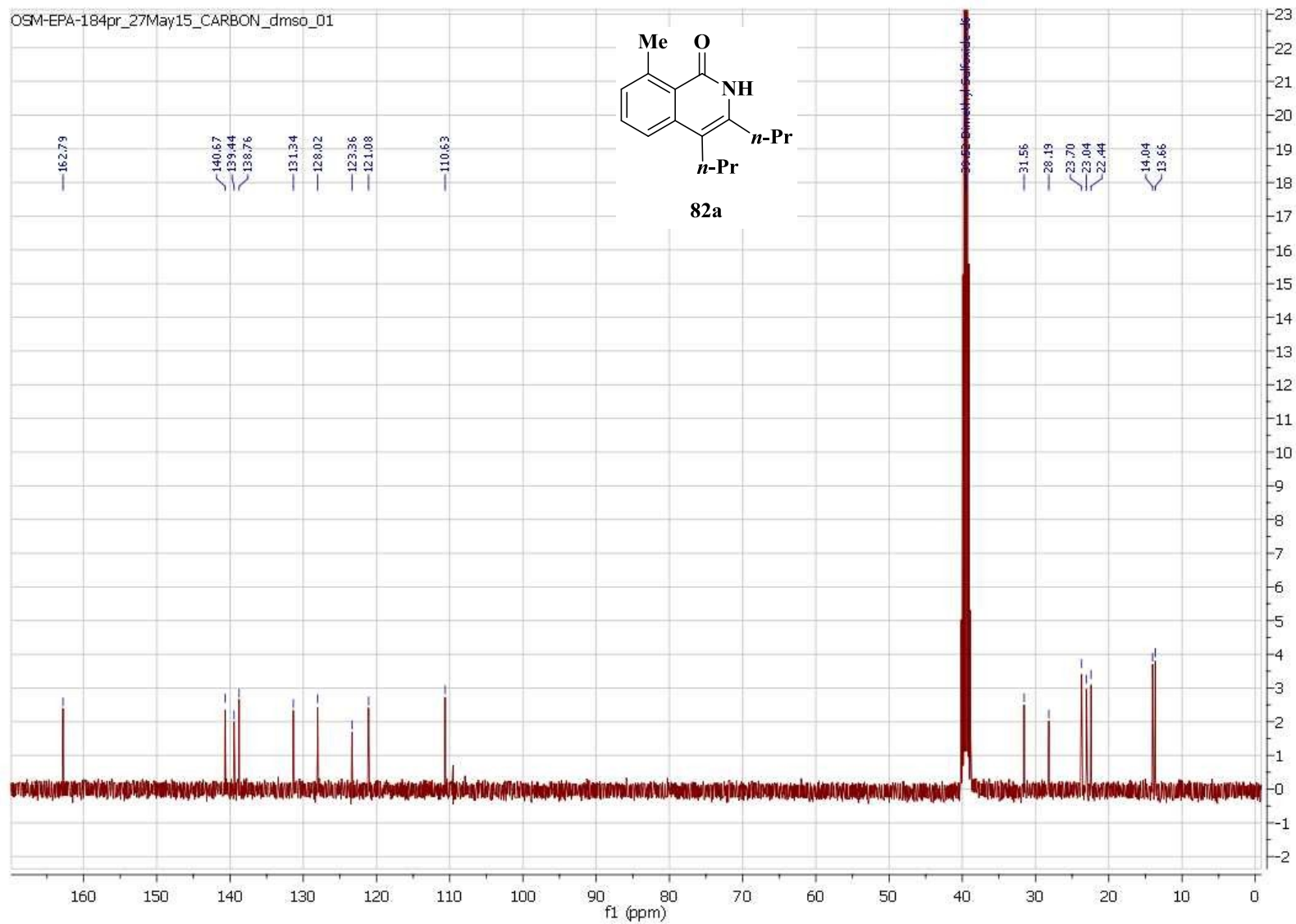
OSM-EPA-175pr_27May15_CARBON_dmsb_01



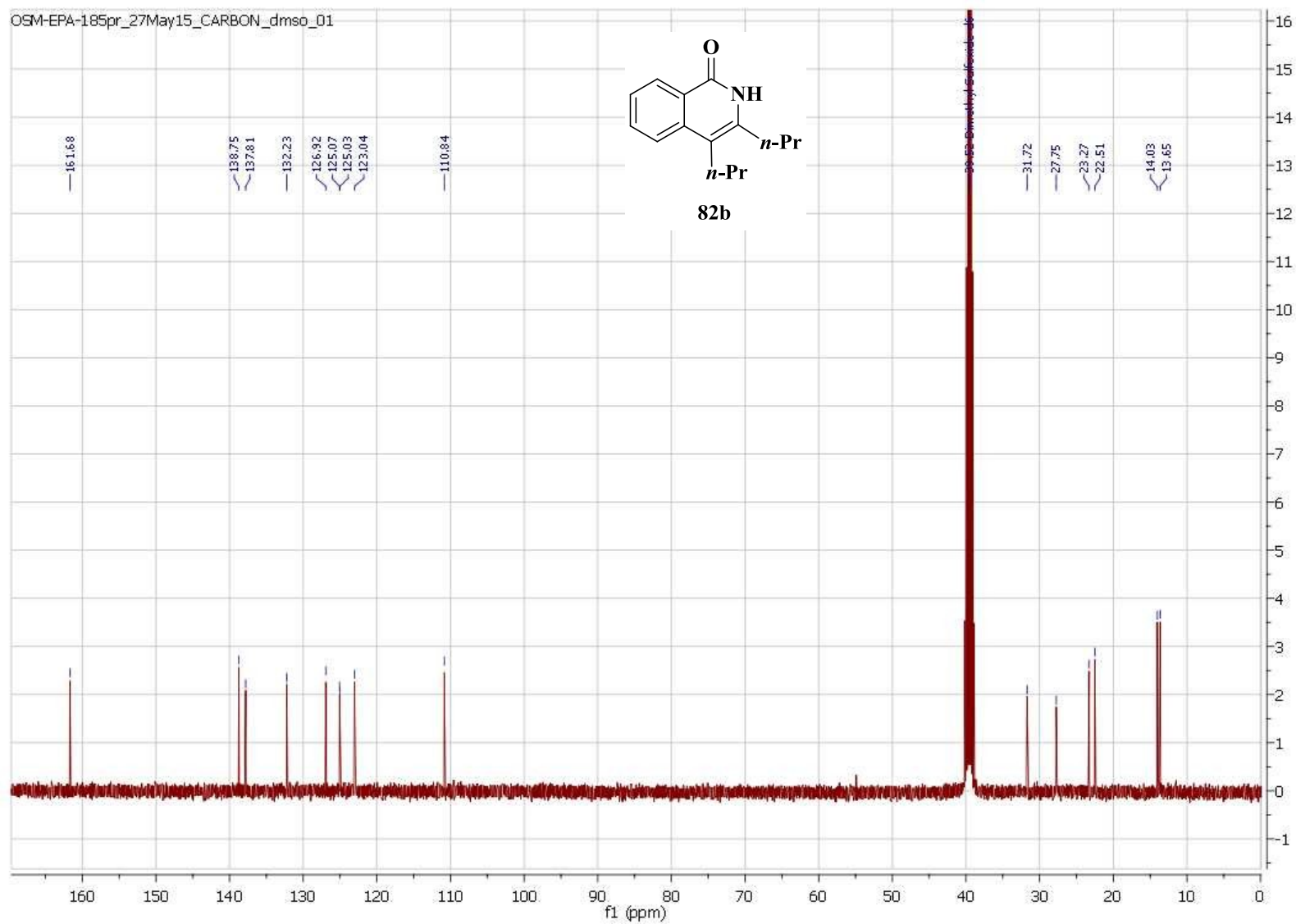
OSM-EPA-174pr_27May15_CARBON_dms0_01



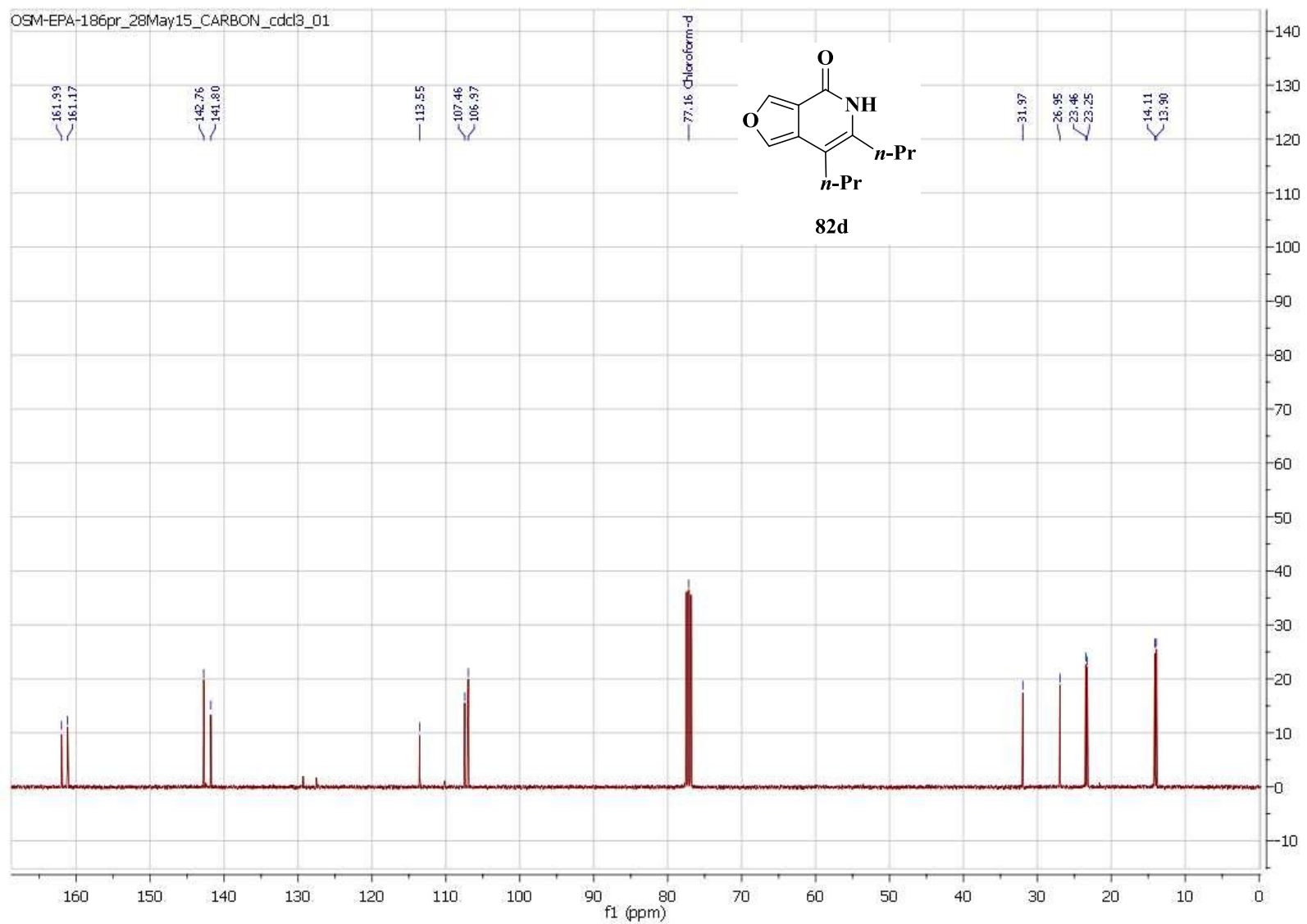
OSM-EPA-184pr_27May15_CARBON_dmsd_01



OSM-EPA-185pr_27May15_CARBON_dmsd_01



OSM-EPA-186pr_28May15_CARBON_cdd3_01



Maģistra darbs „*N*-Acilsulfonamīdi kā virzošās grupas rutēnija katalizētās anelēšanas reakcijās” izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā.

Ar savu parakstu apliecinu, ka pētījums veikts patstāvīgi, izmantoti tikai tajā norādītie informācijas avoti un iesniegtā darba elektroniskā kopija atbilst izdrukai.

Autors: _____
(personiskais paraksts) _____
(paraksta atšifrējums)

Rekomendēju darbu aizstāvēšanai

Vadītājs, Dr. chem. Aigars Jirgensons: _____
(personiskais paraksts) _____
(datums)

Recenzents, prof. Andris Zicmanis: _____
(personiskais paraksts) _____
(datums)

Darbs iesniegts Ķīmijas fakultātē: _____ (datums)

Dekāna pilnvarotā persona, metodiķe: _____ Vija Gutāne
(personiskais paraksts)

Darbs aizstāvēts bakalaura gala pārbaudījuma komisijas sēdē:

_____ protokols Nr. _____ (ieraksta sekretārs)
(datums) (protokola Nr.)

Komisijas sekretāre, lektore: _____