

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Material Science and Applied Chemistry

Ieva JAUNZEME

Organiskās ķīmijas doktora programmas doktorants

STEREOSELEKTĪVA AZA-KLAIZENA

PĀRGRUPĒŠANĀS

Promocijas darba kopsavilkums

STEREOSELECTIVE AZA-CLAISEN REARRANGEMENT

Summary of Doctoral Theses

Zinātniskais vadītājs (supervisor)

Dr. chem., docents (assist. prof.)

I. JIRGENSONS

Rīga 2008

UDK 547.057: 544.47(043)

Ja 938 s

Jaunzeme I. Stereoselektīva aza-Klaizena pārgrupēšanās.
Promocijas darba kopsavilkums.-R.:RTU, 2008. – 41. lpp.

Iespiests saskaņā ar 2008. gada 15. aprīļa lēmumu,
protokols Nr. 1

Šis darbs izstrādāts saskaņā ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu Nacionālās programmas „Atbalsts doktorantūras programmu īstenošanai un pēcdoktorantūras pētījumiem” projekta „Atbalsts RTU doktorantūras attīstībai” ietvaros

ISBN: 978-9984-39-510-4

**PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS
RĪGAS TEHNISKĀS UNIVERSITĀTĒ
ĶĪMIJAS DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI**

Promocijas darbs ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2008. gada 12. jūnijā Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Āzenes ielā 14/24, 271. auditorijā.

OFICIĀLIE OPONENTI

Profesors, *Dr. habil. chem.* A. STRAKOVŠ
Rīgas Tehniskā universitāte

Docents, *Dr. chem.* E. SŪNA
Rīgas Tehniskā universitāte

Asoc. profesors, *Dr. chem.* M. TURKS
Rīgas Tehniskā universitāte

APSTIPRINĀJUMS

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

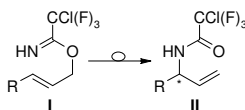
Ieva Jaunzeme _____ (Paraksts)

Datums: 2008. gada 26. martā

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, literatūras apskatu, rezultātu izvērtējumu, eksperimentālo daļu, secinājumus, izmantotās literatūras sarakstu un pielikumu. Saturs izklāstīts uz 113 lappusēm. Darbs satur 82 attēlus, 32 tabulas, 96 literatūras avotus.

Tēmas būtība un aktualitāte

Alilisko sistēmu Klaizena pārgrupēšanā notiek funkcionālo grupu iekšmolekulāra transformēšana ar pilnīgu atom-ekonomiju un daudzos gadījumos ar augstu stereoselektivitāti. Klaizena pārgrupēšanai ir zināmas vairākas modifikācijas, kurās skābekļa vai kāds no oglekļa atomiem ir aizvietots ar citu heteroatomu. Imidātu-aza-Klaizena pārgrupēšanā C(3) oglekļa atoms ir aizvietots ar slāpekļa atomu, kas dod iespēju transformēt imidāta funkciju par amīda funkciju, izveidojot jaunu C-N saiti. *Larry E. Overman* 1976. gadā veiksmīgi realizēja trihloracetimidātu **I** [3,3]-sigmatropo pārgrupēšanos plašam izejvielu klāstam ar augstiem trihloracetamīda **II** iznākumiem (1. att.). Overmana pārgrupēšanos iespējams realizēt divos veidos: termiski – karsējot acetimidātu **I** paaugstinātā temperatūrā inertā šķīdinātājā, vai katalītiski – pakļaujot acetimidātu **I** pārejas metālu (pallādijs(II) un dzīvsudrabs(II)) katalizatoriem.



1. att. Overmana pārgrupēšanās

Pārgrupēšanā iegūtajiem acetamīdiem **II** ir daudzpusīgas izmantošanas iespējas. Nošķeļot trihlor(fluor)acetilgrupu un funkcionalizējot dubultsaiti, iespējams iegūt dažādus slāpekļa funkciju saturošus savienojumus, kā piemēram, pirmējos alilamīdus un amīnus, aminoskābes, aminospirtus, urīnvielas u.c. Jāuzsver, ka asimetriskā Overmana pārgrupēšana papildina samērā ierobežotās stereoselektīvas C-N saites veidošanas iespējas.

Padziļināti termiskas un katalītiskas Overmana pārgrupēšanās stereoselektivitātes pētījumi ļautu šo reakciju plašāk izmantot asimetriskai C-N saites veidošanai.

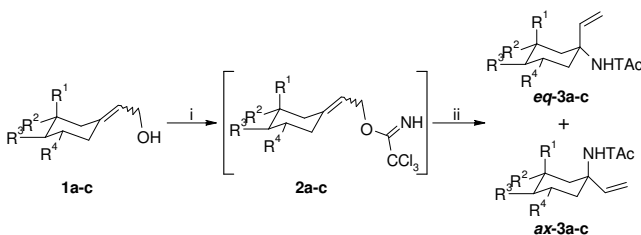
Darba mērķi

1. Apkopot literatūrā pieejamo informāciju par katalītiskās un termiskās Overmana pārgrupēšanās stereoselektivitāti ietekmējošajiem faktoriem un veikt to analīzi.
2. Noskaidrot attālinātu aizvietotāju telpisko efektu ietekmi uz termiskās pārgrupēšanās stereoselektivitāti konformacionāli ierobežotā sistēmā – cikloheksāna atvasinājumos.
3. Praktiski pārbaudīt δ -benziloksigrupu saturoša acetimidāta cietu Luisa skābju helatēšanas virzītu pārgrupēšanās koncepciju.
4. Paplašināt Overmana pārgrupēšanā izmantojamo katalizatoru klāstu, piemeklējot optimālākos pārgrupēšanās apstākļus.
5. Jaunu katalizatoru atklāšanas gadījumā konstruēt vienkāršas struktūras liganda-katalizatora kompleksus un pārbaudīt to izmantošanas iespējas enantioselektīvas pārgrupēšanās realizēšanai.
6. Eksperimentāli noskaidrot iespējas uzlabot δ -ētera grupas virzītu diastereoselektivitāti acetimidātu pārgrupēšanai, izmantojot jaunus katalizatorus.

Darba rezultāti

O-Cikloheksilidēnetilacetimidātu pārgrupēšanās diastereoselektivitāte

N-Metil-*D*-aspartāmskābes antagonistu sintēzes projekta ietvaros bija nepieciešams iegūt konformacionāli ierobežotus cikloheksāna atvasinājumus ar noteiktu ekvatoriālu vai aksiālu aminogrupas novietojumu. Overmana pārgrupēšanos izvēlējāmies kā vienu no iespējamām stereoselektīvām metodēm aminogrupas ievadīšanai cikloheksāna gredzenā. Pārgrupēšanās šādiem acetimidātiem **2** var notikt ar C-N saites veidošanu no aksiālās vai ekvatoriālās cikloheksāna puses, atkarībā no cikloheksāna daļas aizvietotāju stēriskajiem efektiem (2. att.). Šo efektu noskaidrošanai veicām virkni termiskas Overmana pārgrupēšanās eksperimentu konformacionāli ierobežotu *O*-cikloheksilidēnetilacetimidāta **2** atvasinājumu rindā.



Reakcijas apstākļi: i. Cl₂CCN (1.1 ekv.), NaH (10 mol%), Et₂O, -10 °C – i.t.; ii. *o*-ksilols, Δ, 10 h.

2. att. *O*-Cikloheksilidēnetilacetimidātu **2a-c** pārgrupēšanās

Kā modeļvielas eksperimentiem izvēlējāmies trīs acetimidātus **2a-c** (2. att., 1. tabula). 2-(3,3,5-Trimetilcikloheksilidēn)etil aizvietotā acetimidāta **2a** iegūšanai bija pieejams alilspirta **1a** dubultsaites izomēru maisījums attiecībā *E* : *Z* = 2 : 1, kuru izmantojām, nesadalot izomērus. Acetimidāta **2a** pārgrupēšanā ar augstu selektivitāti veidojās produkts **eq-3a** ar ekvatoriāli novietotu trihloracetamidogrupu. 2-(4-*tert*-Butil)- un 2-(4-fenil) aizvietotie acetimidāti **2b,c** pārgrupējās, veidojot produktu **3b,c** diastereomēru maisījumu attiecībā 1 : 1.

1. tabula

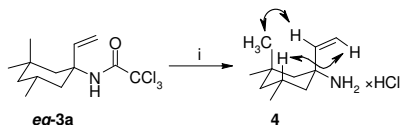
Acetamīdu **3a-c** iegūšanas diastereoselektivitāte un iznākumi

Nr.	Acetimidāts 2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	3 Izomēru attiecība ^a , <i>ax</i> : <i>eq</i>	Iznākums ^b , %
1.	a	Me	Me	H	Me	1 : 15	63
2.	b	H	H	<i>t</i> -Bu	H	1 : 1	70
3.	c	H	H	Ph	H	1 : 1	72

^a GH Analīzes dati neattīrītam reakcijas maisījumam; ^b iznākums no alilspirta **1a-c**.

N-(3,3,5-Trimetilcikloheksil)amīda pamatzomēra **eq-3a** struktūras un konfigurācijas pierādīšanai, atdalījām acetamīda **3a** pamatzomēru un to transformējām par amīnu **4** (3. att.).

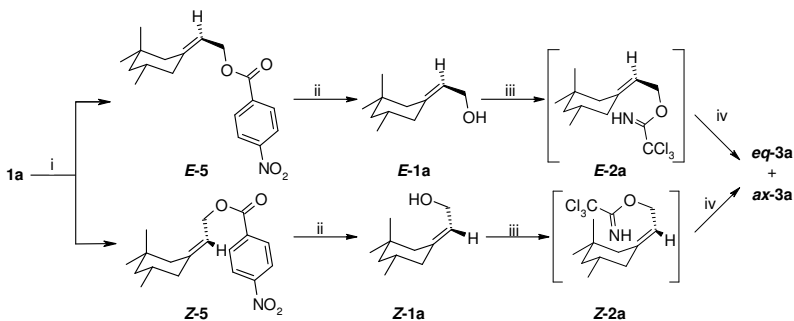
Aminogrupas ekvatoriālo novietojumu pamatojām ar novērotajiem Overhauzera efektiem ROESY spektrā.



Reakcijas apstākļi: i. (a) NaOH, DMSO; (b) HCl/Et₂O, 68%.

3. att. Cikloheksilamīna **4** iegūšana un novērotie Overhauzera efekti

Lai noteiktu 2-(3,3,5-trimetilcikloheksilidēn)etilaizvietotā acetimidāta **2a** pārgrupēšanās diastereoselektivitātes atkarību no izejvielas **1a** dubultsaites konfigurācijas, ieguvām individuālos alilspirta **1a** *E*- un *Z*-izomērus (4. att.). Bagātinātos alilspirta izomērus **E-1a** un **Z-1a** standartapstākļos pārvērtām par acetimidātiem **E-2a** un **Z-2a**. Neatkarīgi no acetimidāta **2a** dubultsaites konfigurācijas, pārgrupēšanās rezultātā pamatā veidojās ekvatoriālais izomērs **eq-3a** (2. tabula).



Reakcijas apstākļi: i. *o*-NO₂C₆H₄COCl (1.2 ekv.), Py, 0 °C – i.t., 90%, kristalizēšana no heksāns/Et₂O maisījuma; ii. K₂CO₃ (1.4 ekv.), MeOH, i.t., 2 h, 70 – 78%; iii. Cl₃CCN (1.1 ekv.), NaH (10 mol%), Et₂O, -10 °C – i.t.; iv. ksilols, Δ, 10 h.

4. att. Alilspirtu **E,Z-1a** iegūšana un acetimidātu **E,Z-2a** pārgrupēšana

2. tabula

Acetimidātu **E-2a** un **Z-2a** pārgrupēšanās diastereoselektivitāte un iznākums

Nr.	Acetimidāts 2a	3a Izomēru attiecība ^a , <i>ax</i> : <i>eq</i>	Iznākums ^b , %
1.	<i>E</i>	1 : 12	58
2.	<i>Z</i>	1 : 19	28

^aGH Analīzes dati neatfīrītam reakcijas maisījumam; ^b iznākums no alilspirta **E,Z-1a**.

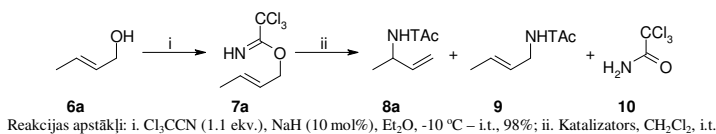
Z-Konfigurācijas izomēra **Z-2a** pārgrupēšanās norisinājās ar nedaudz augstāku stereoselektivitāti nekā *E*-konfigurācijas izomēram **E-2a**, kas vēlreiz norāda uz 3-pozīcijas aksiālās metilgrupas stērisko ietekmi (2. tabula). Kinētiski kontrolētu diastereomēru veidošanos apstiprina eksperiments, kurā trihloroacetamīda **ax,eq-3a** diastereomēru attiecība (bagātināts ar minoro

izomēru, $eq : ax = 2 : 1$) nemainās pēc 10 stundu ilgas sildīšanas ksilolā. Tas norāda, ka izomēru veidošanās attiecība ir atkarīga no enerģijas starpības diastereomēru pārejas stāvokļos. 3-Pozīcijas aizvietotāja 3-CH_{3ax} izraisītā aksiālās puses ekranēšana ir spēcīga, ja nukleofīlais imidāta slāpekļa atoma uzbrukums notiek pie C(1) atomam, kura ģeometrija atbilst sp^2 hibridizācijai. Gadījumā, ja pārgrupēšanās ir saskaņota, tā notiek caur agrīno (reāģentam līdzīgo) pārejas stāvokli, ko apstiprina procesa eksotermiskums.

Kā redzams no veiktajiem eksperimentiem, konformacionāli ierobežotā cikloheksāna sistēmā Overmana pārgrupēšanās produkta **3a** konfigurācija atkarīga no trešās pozīcijas aksiālā aizvietotāja stēriskās ietekmes. Acetimidāta **2a** dubultsaites konfigurācija nemaina pārgrupēšanās produkta **3a** konfigurāciju, bet nedaudz ietekmē diastereoselektivitāti.

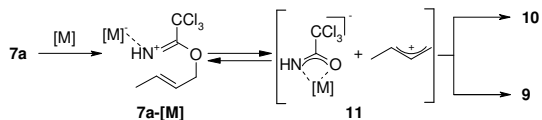
Jaunu Overmana pārgrupēšanās katalizatoru meklējumi

Prohirālu pirmējo acetimidātu **I** ($R^1 = R^2 = H$) katalītiska pārgrupēšanās paver iespējas enantioselektīvai C-N saites veidošanai, taču šobrīd vienīgā zināmā asimetriskā pallādiija(II) katalizatora (COP) liganda sarežģītā struktūra samazina tā pieejamību un pielietojumu. Jaunu katalizatoru atklāšana dotu iespēju ne tikai piemeklēt vienkāršākas struktūras ligandus stereoselektīvai pārgrupēšanai, bet arī realizēt katalītisku pārgrupēšanos gadījumos, kuros līdz šim tas nebija iespējams. Katalizatoru meklējumiem kā modeļvielu izvēlējamies *O*-alil-trihloracetimidātu **7a** (5. att.). Šī savienojuma **7a** pārgrupēšanā par attiecīgo acetamīdu **8a** pārbaudījām virkni metālu sāļu un alkoksīdu.



5. att. Trihloracetimidāta **7a** iegūšana un pārgrupēšana

Pakļaujot ilgstošai (līdz pat 70 stundām) katalizatora iedarbībai, acetimidāta **7a** pārgrupēšanā daļa metāla savienojumu - $\text{Al}(\text{O}i\text{-Pr})_3$, CeCl_3 , $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, MgBr_2 , NiCl_2 , $\text{Rh}(\text{OAc})_2$, RuCl_3 , $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ un $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, neuzrādīja katalītisko aktivitāti. Katalizators FeCl_3 veicināja izejvielas **7a** un/vai produkta **8a** polimerizāciju. Pārgrupēšanās AgOTf gadījumā notika ļoti lēni un vērā ņemamu acetimidāta **7a** konversiju varēja sasniegt ar palielinātu katalizatora daudzumu. ZnCl_2 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, CuCl_2 un CuCl pamatā katalizēja trihloracetamīda **10** eliminēšanos un anti-Klaizena pārgrupēšanās produkta **9** veidošanos. Minētie savienojumi visticamāk rodas jonizējoties izejvielai **7a**, ko izraisa metāla kompleksēšanās ar imidāta slāpekļa atomu (6. att.).



6. att. Anti-Klaizena produkta **9** un trihloracetamīda **10** veidošanās mehānisms

Veiksmīga izrādījās zelta un platīna hlorīdu izmantošana acetimidāta **7a** pārgrupēšanas realizēšanai (3. tabula). Produkta **8a** ieguvām ar labāko iznākumu platīna(II) hlorīda gadījumā.

3. tabula

Trihloracetimidāta **7a** pārgrupēšana ar platīna un zelta katalizatoriem

Nr.	Katalizators	Katalizatora daudz., mol%	Reakcijas laiks, h	Produkti un to attiecība ^a	8a Iznākums, %
1.	AuCl	10	18	8a	82
2.	AuCl ₃	10	18	8a : 9 (13 : 1)	80
3.	PtCl ₂	10	20	8a > 9	89
4.	PtCl ₄	10	27	10 > 8a : 9 (1 : 1)	30

^a GH Analīzes dati neatīrītam reakcijas maisījumam.

Veikto eksperimentu datu analīze parādīja, ka acetimidāta **7a** katalītisku pārgrupēšanas iespējams realizēt ar mīkstām Luisa skābēm, kas kompleksē dubultsaiti. Cietākas Luisa skābes, kas izteiktāk kompleksē heteroatomus nekā dubultsaites, veicina blakusreakciju norisi.

Šķīdinātāja ietekme uz katalizatoru efektivitāti. Kā zināms daudzu katalītisko reakciju rezultāti lielā mēra atkarīgi no izvēlētā šķīdinātāja. Platīna(II) un zelta sāļu katalizētas acetimidāta **7a** pārgrupēšanās iznākumi ir augsti, taču reakcijas norises ātrums ir mazs (3. tabula). Nolūkā uzlabot reakcijas ātrumu, kā arī virzīt selektīvu acetamīda **8a** veidošanos citu potenciālo katalizatoru gadījumos, veicām pārgrupēšanas eksperimentus dažādos šķīdinātājos.

Toluola un tetrahidrofurāna izmantošana MgBr₂, ZnCl₂, CuCl, CuCl₂ un Cu(OAc)₂ katalizētā acetimidāta **7a** pārgrupēšanā pilnībā nomāca jebkādas reakcijas norisi. Acetamīda **10** eleminēšanās īpatsvars pieauga, veicot reakciju ar (CuOTf)₂·C₆H₆, Cu(OTf)₂ un FeCl₃ tetrahidrofurānā, bet toluola izmantošana sekmēja anti-Klaizena pārgrupēšanās produkta **9** veidošanos. Nevēlamo acetamīda **10** veidošanos tetrahidrofurānā var skaidrot ar solvatēšanas rezultātā iegūto šķīdinātāja atdalītā jonu pāra **11** veidošanos. Pārgrupēšanās rezultāti toluola gadījumā liecina par to, ka minētie katalizatori kompleksē imidāta slāpekļa atomu un sekmē jonu pāra **11** veidošanos, kas šajā gadījumā nav šķīdinātāja atdalīts, tāpēc veido anti-Klaizena pārgrupēšanās produktu **9**. Zelta hlorīdu katalizētas reakcijas THF noritēja ar nedaudz zemākiem iznākumiem tikpat lēni kā CH₂Cl₂ (4. tabula), bet

platīna(II) gadījumā iznākums bija salīdzināms ar CH₂Cl₂ vidē veikto eksperimentu, taču reakcijas ātrums nepieauga.

4. tabula

Šķīdinātājā ietekme uz acetimidāta **7a** pārgrupēšanos

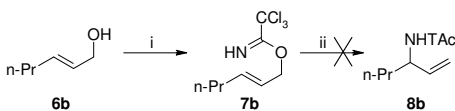
Nr.	Katalizators	Šķīdinātājs	Reakcijas laiks, h	Produkti un to attiecība	8a Iznākums, %
1.	AuCl	THF	39	8a	72
2.	AuCl ₃	THF	21	8a	71
3.		THF	18	8a	83
4.	PtCl ₂	Toluols	18	8a	78
5.		THF	20	8a	75
6.	PtCl ₄	Toluols	26	10 > 8a : 9 (2 : 1)	-

Platīna(IV) katalizētās acetimidāta **7a** pārgrupēšanās iznākums būtiski uzlabojās tetrahidrofurānā, turpretī, toluolā pieauga acetamīda **10** eliminēšanās ātrums. Izteiktā iznākumu starpība tetrahidrofurāna gadījumā skaidrojama ar iespējamo platīna(IV) hlorīda un šķīdinātāja kompleksēšanos, kas, mainot katalizatora cietību, samazina katalizatora tieksmi kompleksēt imidāta slāpekļa atomu.

Luisa bāzes ietekme uz katalizatoru efektivitāti. Lai noskaidrotu iespēju modulēt vara un cinka sāļu katalizētās acetimidāta **7a** transformācijas virzienu, veicām virkni eksperimentu, reakcijas videi pievienojot dažādas Luisa bāzes. Zinka(I) un vara(I, III) hlorīdu gadījumos Luisa bāzes pievienošana pilnībā inhibēja katalizatoru aktivitāti. Trifenilfosfīna pievienošana (CuOTf)₂·C₆H₆ un Cu(OTf)₂ eksperimentiem samazināja [1,3]-pārgrupēšanās produkta **9** veidošanos un palielināja [3,3]-pārgrupēšanās produkta **8a** īpatsvaru, taču eliminēšanās produkta **10** daudzums nesamazinājās un reakcija notika lēni.

Nolūkā atrast jaunus, vienkāršas struktūras asimetriskus katalizatora-liganda kompleksus, veicām analogiskus eksperimentus ar pallādija(II) un jaunatklātajiem platīna(II, IV) katalizatoriem. Produkta **8a** veidošanās pallādija(II) katalizētā acetimidāta **7a** pārgrupēšanā, izmantojot hinuklidīnu, pamudināja mūs izmantot analogisku hirālu slāpekļa ligandu – sparteīnu, taču šis ligands pilnībā inhibēja katalizatoru un pārgrupēšanās nenotika. Pārgrupēšanās noritēja ļoti lēni pallādija(II) katalizētai reakcijai pievienojot Ph₃P. Turpretī platīna(II) katalizēta pārgrupēšanās Ph₃P klātbūtnē pilnībā notika 18 stundu laikā un kā vienīgais produkts veidojās trihloroacetamīds **8a**. (*R*)-BINAP Klātbūtne reakcijas vidē inhibēja katalizatoru un produkts **8a** neveidojās pat ilgākā laika periodā. Imīna tipa liganda – 2-metil-oksazofīna, klātbūtnē pārgrupēšanās produkts **8a** veidojās salīdzinoši ātri, taču izmantotais ligands nesatur asimetrisko centru un stereoselektīva pārgrupēšanās nav iespējama. Diemžēl C₂-Simetriska bis(oksazofīna) klātbūtnē produktu **8a** ieguvām racemāta veidā. Platīna(IV) katalizētā pārgrupēšanās hirāla slāpekļa liganda – hinīna, klātbūtnē arī nenotiek stereoselektīvi.

Šeit var apsvērt divus platīna(II un IV) katalizēto, neselektīvo pārgrupēšanos iemeslus: pirmais, pārgrupēšanās notiek ar nekompleksētu katalizatoru, ja katalizatora un liganda kompleksēšanās nenotiek vai ir lēnāka nekā katalizatora un acetimidāta **7a** kompleksēšanās. Stereoselektīva pārgrupēšanās nenotiktu arī gadījumā, jo katalizatora kompleksa struktūra nav piemērota asimetrijas inducēšanai vai asimetriskais centrs ir stipri attālināts no reakcijas centra. Varbūtīgākā iemesla noskaidrošanai veicām oksazolīna tipa ligandu kompleksēšanās pētījumus, kuru rezultātā noskaidrojām, ka šī tipa ligandu pievienošana pārgrupēšanās reakcijas maisījumam neinducē stereoselektīvu pārgrupēšanos, jo katalizatora-liganda kompleksi šādā vidē nerodas. Pt((*R*)-BINAP)Cl₂ Katalizētas pārgrupēšanās eksperiments bija neveiksmīgs, kas skaidrojams ar CIP mehānismu. Šajā gadījumā neitrālajam acetimidātam **7a** katalizatora komplekss jāpārmaina viens no koordinētajiem negatīvajiem hlorīda ligandiem vai, atverot helēta ciklu, viens no fosfīna ligandiem, kas ir termodinamiski neizdevīgs process. No literatūras zināms, ka bidentātu ligandu-pallādija hlorīda kompleksos, apmainot vienu no koordinējošiem pretjoniem (Cl) pret nekoordinējošu (OAc), iegūtais katjonais katalizators ar brīvu koordinācijas vietu arī nav efektīgs, jo galvenokārt aktīvē eliminēšanās reakciju nevis Overmana pārgrupēšanās produkta **II** veidošanos. Lai noskaidrotu vai nevēlamā eliminēšanās reakcija notiek arī platīna(II) gadījumā, Pt((*R*)-BINAP)Cl₂ šķīdumu CH₂Cl₂ apstrādājām ar vienu ekvivalentu AgOTf. Trihloracetimidātu **7b** pievienojām pagatavotajam katalizatora šķīdumu (7. att.). Veicot PSH analīzi pēc 18 stundu maisīšanas, konstatējām, ka reakcijas maisījums saturēja virkni neidentificējamu produktu ar ļoti niecīgu Overmana pārgrupēšanās produkta **8b** daudzumu.



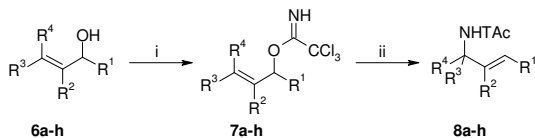
Reakcijas apstākļi: i. Cl₃CCN (1 ekv.), NaH (10 mol%), Et₂O, -10 °C – i.t., 99%; ii. Pt((*R*)-BINAP)Cl₂ (10 mol%), AgOTf (11 mol%), CH₂Cl₂, i.t., 18 h.

7. att. Acetimidāta **7b** pārgrupēšanās mēģinājums ar katjono Pt((*R*)-BINAP)Cl₂

Izejvielu klāsts platīna un zelta katalizētā Overmana pārgrupēšanā

Literatūras analīze parādīja, ka veiksmīgas acetimidātu **I** Overmana pārgrupēšanās realizēšanā svarīga loma ir dubultsaites un alilpozīcijas aizvietotāju stēriskajai ietekmei. Tāpēc eksperimentāli analizējām jaunatklāto katalizatoru pielietojamību strukturāli dažādi aizvietotu acetimidātu **7a-h** pārgrupēšanā (8. att., 5. tabula).

Pirmējais acetimidāts **7a** ar *trans*-1,2-diaizvietotu dubultsaiti pallādija(II) katalizatora klātbūtnē pārgrupējas ar labiem iznākumiem, ko arī novērojām jauno katalizatoru eksperimentos (5. tabula, Nr. 1 – 4). Garāka pirmējā alkilaizvietotāja (R³ = *n*-Pr) ievadīšana tikai nedaudz samazināja produkta **8b** iznākumu (Nr. 5 – 8).



Reakcijas apstākļi: i. Cl_3CCN (1.1 ekv.), NaH (10 mol%), Et_2O , -10°C , 99%; ii. Katalizators, CH_2Cl_2 ($\text{PtCl}_4 - \text{THF}$), i.t., 18 h.

8. att. Acetimidātu **7a-h** iegūšana un pārgrupēšana

5. tabula

Izejvielu **7a-h** klāsts platīna un zelta katalizētā Overmana pārgrupēšanā

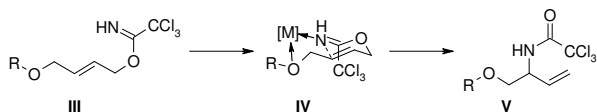
Nr.	Alilspirts/Acetimidāts	Acetamīds	Katalizators	Iznākums, %
1.			PtCl_2	89
2.			PtCl_4	75
3.	6a X = H	8a	AuCl	82
4.	7a X = C(=NH)CCl ₃		AuCl ₃	80
5.			PtCl_2	81
6.			PtCl_4	56
7.	6b X = H	8b	AuCl	74
8.	7b X = C(=NH)CCl ₃		AuCl ₃	71
9.			PtCl_2	62
10.			PtCl_4	28
11.	6c X = H	8c	AuCl	52
12.	7c X = C(=NH)CCl ₃		AuCl ₃	34
13.			PtCl_2	NP
14.			PtCl_4	NP
15.	6d X = H	8d	AuCl	NP
16.	7d X = C(=NH)CCl ₃		AuCl ₃	NP
17.			PtCl_2	zīmes
18.			PtCl_4	zīmes
19.	6e X = H	8e	AuCl	zīmes
20.	7e X = C(=NH)CCl ₃		AuCl ₃	zīmes
21.			PtCl_2	23
22.			PtCl_4	Sad.
23.	6f X = H	8f	AuCl	Sad.
24.	7f X = C(=NH)CCl ₃		AuCl ₃	Sad.
25.			PtCl_2	NP
26.			PtCl_4	NP
27.	6g X = H	8g	AuCl	NP
28.	7g X = C(=NH)CCl ₃		AuCl ₃	NP
29.			PtCl_2	NP
30.			PtCl_4	NP
31.	6h X = H	8h	AuCl	NP
32.	7h X = C(=NH)CCl ₃		AuCl ₃	NP

NP – nenotiek pārgrupēšanās

Fenilaizvietota acetimidāta **7c** pārgrupēšanās iznākumi platīna(II) un zelta(I) katalizētā reakcijā (5. tabula, Nr. 9, 11) bija viduvēji, bet platīna(IV) un zelta(III) katalizētā reakcijā zemi (Nr. 10, 12). Savukārt 2,2-diaizvietotā acetimidāta **7d** pārgrupēšanās nenotika un platīna(IV) hlorīds nedaudz katalizēja [1,3]-pārgrupēšanās produkta veidošanos (Nr. 13 – 16). Triaizvietotā acetimidāta **7e** pārgrupēšanās notika ļoti lēni un reakcijas maisījumā konstatējām tikai zīmes no vēlamā produkta **8e** (Nr. 17 – 20). Geraniola acetimidāts **7f** jaunatklāto katalizatoru klātbūtnē pamatā sadalījās, vienīgi platīna(II) hlorīda katalizētā reakcijā [3,3]-pārgrupēšanās produkts **8f** veidojās ar nelielu iznākumu (Nr. 21 – 24). Līdz šim zināmie katalizatori terminālu dubultsaiti saturošu otrējo acetimidātu **I** (1. att., $R^3 = R^4 = H$) un acetimidātu ar ciklā saslēgtas dubultsaiti pārgrupēšanai ir neefektīgi, tāpēc veicām šādas struktūras acetimidāta **6g,h** pārgrupēšanu, izmantojot jaunatklātos katalizatorus. Diemžēl tie arī nebija efektīvi un acetimidātu **6g,h** pārgrupēšanos nenovērojam nevienā gadījumā (Nr. 25 – 32). Realizēto eksperimentu rezultātu analīze rāda, ka jaunie katalizatori darbojas analogiski klasiskajiem katalizatoriem (Pd(II) un Hg(II)) un to pārgrupēšanās efektivitāti nosaka tādi paši acetimidātu strukturālie ierobežojumi.

Helatēšanās virzīta cietu Luisa skābju katalizēta Overmana pārgrupēšanās

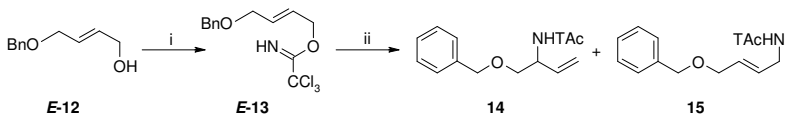
Jauno katalizatoru meklējumos konstatējām, ka izmantojot cietākas Luisa skābes, kas kompleksē imidāta slāpekļa atomu, tiek inducētas blakusreakcijas – acetamīda **10** eliminēšanās un [1,3]-pārgrupēšanās. Tāpat arī noskaidrojām, ka ētera tipa šķīdinātājs – THF, kompleksējot katalizatoru, uzlabo selektivitāti. Ņemot vērā šos faktus, konstruējam acetimidātu **III** ar kompleksējošu struktūras elementu - ētera grupu (9. att.). Pakļaujot šādu acetimidātu **III** cietas Luisa skābes iedarbībai, metāla centrs kompleksētu heteroatomus – ētera skābekli un imidāta slāpekli, un veidotu helātu **IV**, kas nodrošinātu nepieciešamo saskaņotas termiskās [3,3]-sigmatropās pārgrupēšanas pārejas stāvokļa ģeometriju.



9. att. Acetimidāta **III** hipotētiskais pārgrupēšanās mehānisms

Tādā veidā ievērojami samazinātos aktivācijas enerģija un pārgrupēšanos varētu realizēt istabas temperatūrā. Hipotēzes pārbaudīšanai sintezējām nepieciešamo izejvielu **E-13** un pakļāvām to dažādas cietības komerciāli pieejamām Luisa skābēm (10. att.). Dažu Luisa skābju – Al(Oi-Pr)₃, Cu(OAc)₂, LiCl un RuCl₃, ilgstoša iedarbība uz izejvielu **E-13** neizraisīja nekādu reakciju norisi. Cinka un vara(I, II) hlorīdu klātbūtnē novērojām [1,3]-pārgrupēšanās produkta **15** veidošanos, bet [3,3]-pārgrupēšanās produktu **14** nekonstatējām. Negaidīti Ti(Oi-Pr)₄ izraisīja acetimidātgrupas

šķelšanu, bet $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, TMSOTf , $\text{Sn}(\text{OTf})_2$ un SnCl_4 iedarbības rezultātā notika izejvielas **E-13** sadalīšanās.



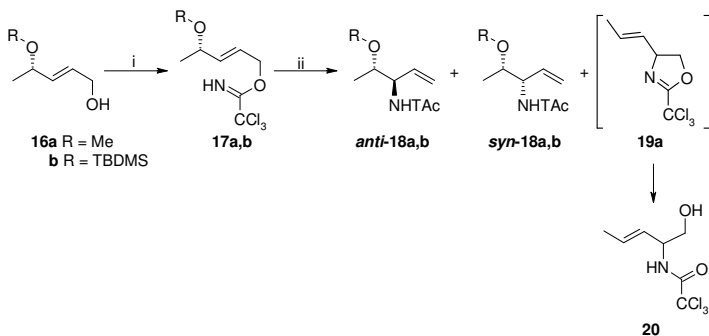
Reakcijas apstākļi: i. Cl_3CCN (1.1 ekv.), NaH (10 mol%), Et_2O , -10°C – i.t., 93%; ii. Luisa skābe, CH_2Cl_2 , i.t.

10. att. Trihloroacetimidāta **E-13** pārgrupēšanas iespējamie produkti **14** un **15**

Ekspērimētos iegūtie rezultāti liek secināt, ka šāda helatēšanas virzīta Overmana pārgrupēšanās koncepcija nav veiksmīga δ -ētera grupu saturošu acetimidātu **III** gadījumā. Kā viens no iemesliem varētu būt enerģētiski neizdevīgā deviņlocekļa helāta **IV** neveidošanās. Ja helāta **IV** veidošanās tomēr notiek, iespējams ka tas nenodrošina pietiekamu aktivācijas enerģijas samazināšanos, lai pārgrupēšanās notiktu istabas temperatūrā. Nevar izslēgt, ka C-N saites veidošanai nepieciešama imidāta slāpekļa nedalītā elektronu pāra iesaistīšanās pārgrupēšanā, kas dotajā gadījumā nevar realizēties. Ja spēkā nav pēdējais iemesls, iespējams, citu labāk kompleksējošu δ -grupu izmantošana, helāta cikla lielumu variēšana vai temperatūras paaugstināšana ļautu realizēt helatēšanas virzītu acetimidātu **III** pārgrupēšanos, taču šī darba ietvaros tālākos pētījumus neturpinājām.

δ -Ētera grupas virzīta diastereoselektīva Overmana pārgrupēšanās

Literatūrā aprakstītā nepietiekamā stereoselektivitāte sintētiski svarīgu δ -aizvietotāju (TBDMO un MeO) virzītā diastereoselektīvā acetimidāti **I** pārgrupēšanā, pamudināja mūs veikt eksperimentus ar analogiskas struktūras acetimidātiem **I**, izmantojot jaunatklātos platīna(II, IV) un zelta(I, III) katalizatorus. No alilspirta **16a,b** atvasināto acetimidātu **17a,b** pārgrupēšanās iznākumu kā arī diastereoselektivitāti salīdzinājām ar literatūras datiem par $\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2$ katalizētām reakcijām un veicām kontrolreakcijas ar nekompleksētu PdCl_2 (11. att.). Labākā δ -metoksiaizvietotā acetimidāta **17a** pārgrupēšanās produkta **18a** iznākums un diastereoselektivitāte bija PtCl_2 katalizētā reakcijā (6. tabula, Nr. 1). Veicot δ -metoksiaizvietotā acetimidāta **17a** pārgrupēšanās reakcijas maisījuma ^1H -KMR analīzi, noteicām arī galvenā blakusprodukta – oksazolīna **19a** struktūru. Salīdzinājumā ar visiem katalizatoriem PtCl_2 gadījumā pārgrupēšanās produkta **18a** veidošanās īpatsvars attiecībā pret blakusproduktu **19a** bija visaugstākais.



Reakcijas apstākļi: i. CCl_3CN (1.1 ekv.), NaH (10 mol%), Et_2O , 0°C – i.t.; ii. Katalizators (10 mol%), CH_2Cl_2 , i.t., 18 h.

11. att. Acetimidātu **17a,b** katalītiska pārgrupēšanās

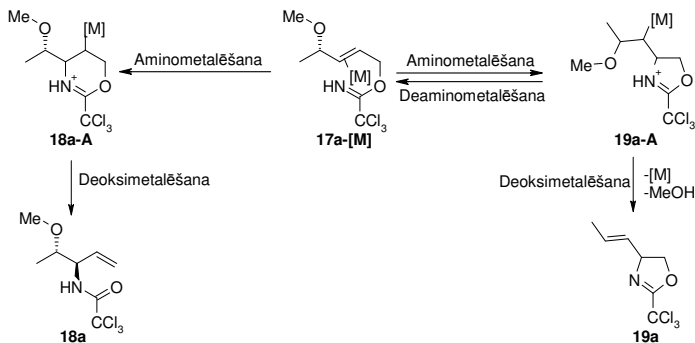
6. tabula

Acetimidāta **17a** (R = Me) pārgrupēšanās produkta **18a** diastereoselektivitāte un iznākums

Nr.	Katalizators	18a Iznākums, %	18a Izomēru attiecība ^b , <i>anti</i> : <i>syn</i>	20 Iznākums, %	18a : 19a Attiecība ^c
1.	PtCl_2	65	11 : 1	16	3 : 1
2.	PtCl_4	35	10 : 1	12	2 : 1
3.	AuCl	48	5 : 1	-	1 : 1
4.	AuCl_3	41	5 : 1	-	1 : 1
5.	PdCl_2	50	8 : 1	21	2 : 1
6.	$\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2^d$	49	7 : 1	-	-

^aLiteratūras dati; ^bGH analīzes dati neapstrādātam reakcijas maisījumam; ^c¹H-KMR dati neapstrādātam reakcijas maisījumam.

Oksazolīns **19a** ir samērā nestabils un reakcijas maisījuma hromatogrāfiskās attīrīšanas gaitā hidrolizējas par amīdu **20**. Oksazolīns **19a** kā blakusprodukts δ -oksiaizvietotu *E*-acetimidātu **1** katalītiskā pārgrupēšanā līdz šim nebija konstatēts. Kā iespējamo oksazolīna **19a** veidošanās mehānismu, piedāvājam Overmana pārgrupēšanai analogisku ciklizācijas inducētu mehānismu (12. att.). Iespējams, ka δ -oksiaizvietotāja elektroniskie efekti aminometalēšanas stadiju virza 5-*exo*-trig nevis, kā Overmana pārgrupēšanā – 6-*endo*-trig ciklizācijas virzienā, ja līdzīgi kā Overmana pārgrupēšanai aminometalēšana ir pirmā neapgriezeniskā stadija arī 5-*exo*-trig procesam. Taču, ja 5-*exo*-trig aminometalēšana ir apgriezeniska, viniloksazolīna **19** veidošanos var noteikt arī starpsavienojuma **19a-A** deoksimetalēšanas un deaminometalēšanās stadiju ātrumu attiecība.



12. att. Oksazolīna **19a** veidošanās mehānisms

O-TBDMS-Acetimidāts **17b** pārgrupējās ar līdzīgiem rezultātiem kā acetimidāts **17a**: labākā diastereoselektivitāte un iznākums bija platīna(II) gadījumā (7. tabula, Nr. 1), bet zemākā – izmantojot zelta katalizatorus (Nr. 3, 4). Pārgrupēšanās produkta **18b** veidošanās selektivitāte attiecībā pret blakusproduktu **19a** visos gadījumos bija daudz augstāka nekā acetimidātam **17a**.

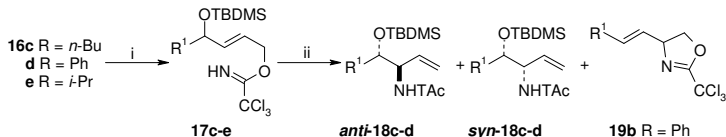
7. tabula

Acetimidāta **17b** (R = TBDMS) pārgrupēšanās diastereoselektivitāte un iznākumi

Nr.	Katalizators	18b Iznākums, %	18b Izomēru attiecība ^b , <i>anti</i> : <i>syn</i>	20 Iznākums, %	18b : 19a Attiecība ^c
1.	PtCl ₂	85	6 : 1	8	8 : 1
2.	PtCl ₄	50	6 : 1	-	10 : 1
3.	AuCl	70	2 : 1	-	5 : 1
4.	AuCl ₃	40	2 : 1	-	5 : 1
5.	PdCl ₂	62	2 : 1	-	-
6.	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ ^d	68	2 : 1	-	-

^aLiteratūras dati; ^bGH analīzes dati neapstrādātam reakcijas maisījumam; ^c¹H-KMR dati neapstrādātam reakcijas maisījumam.

Darba ietvaros analizējām arī telpiski dažādus aizvietotājus R¹ saturošu acetimidātu **17c-e** PtCl₂ katalizētu pārgrupēšanos (13. att.). Platīna(II) katalizatora efektivitātes salīdzināšanai vienlaicīgi veicām kontroleksperimentus ar pallādija(II) hlorīdu.



Reakcijas apstākļi: i. CCl₃CN (1.1 ekv.), NaH (10 mol%), Et₂O, -10 °C; ii. Katalizators (10 mol%), CH₂Cl₂ vai THF, i.t., 18 h.

13. att. Acetimidātu **17c-e** katalītiska pārgrupēšanās

n-Butil aizvietotāju saturoša acetimidāta **17c** PtCl₂ katalizētas pārgrupēšanās diastereoselektivitāte bija salīdzināma ar iepriekš apskatītā acetimidāta **17b** gadījumu (8. tabula, Nr. 1), taču pārgrupēšanas iznākums bija zemāks. Aromātisks aizvietotājs (R¹ = Ph) krasi samazināja pārgrupēšanās produkta **18d** iznākumu un diastereoselektivitāti (Nr. 3, 4). Abu katalizatoru gadījumos kā blakusproduktu izdalījām stīriloksazolīnu **19b** ar vērā ņemamiem iznākumiem. Telpiski apjomīga aizvietotāja (R¹ = *i*-Pr) izmantošana pilnībā inhibēja pārgrupēšanās norisi un pamatā notika izejvielas **17e** sadalīšanās (Nr. 5, 6); produktu **18e** ar nelielu iznākumu ieguvām platīna(II) gadījumā. Veikto eksperimentu analīzē skaidri parādījās, ka ētera grupas virzītas acetimidātu **17** pārgrupēšanās diastereoselektivitāte un iznākums lielā mērā atkarīgs arī no aizvietotāja R¹ apjoma.

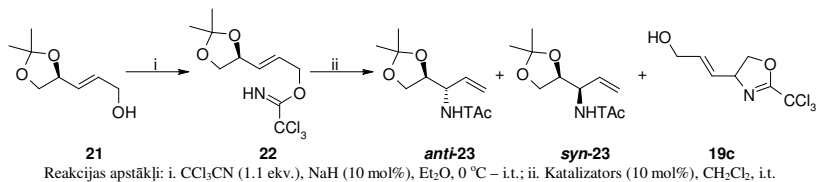
8. tabula

Acetimidātu **17c-e** pārgrupēšanās diastereoselektivitāte un iznākumi

Nr.	Acetimidāts 17	R ¹	Katalizators	18	18 Izomēru	19b
				Iznākums, %	attiecība, ^a <i>anti</i> : <i>syn</i>	Iznākums, %
1.	c	<i>n</i> -Bu	PtCl ₂	71	6 : 1	-
2.			PdCl ₂	65	3 : 1	-
3.	d	Ph	PtCl ₂	22	3 : 1	52
4.			PdCl ₂	18	2 : 1	44
5.	e	<i>i</i> -Pr	PtCl ₂	<5	2 : 1	-
6.			PdCl ₂	-	-	-

^a GH Analīzes dati neapstrādātam reakcijas maisījumam.

Katalizatora kompleksēšanas virzītai pārgrupēšanai izmantojām arī acetimidātus ar ētera grupu, kas molekulā saistīta dioksolāna un epoksīda formā. Acetimidāta **22** konversija PtCl₂ klātbūtnē 18 stundu laikā nebija notikusi pilnībā (14. att., 9. tabula, Nr. 1). Iespējams, ka reakcijas vidē izveidotā oksazolīna **19c** hidroksilgrupa kompleksēja katalizatoru, tādējādi inhibējot pārgrupēšanās norisi. Pievienojot vēl 10 mol% katalizatora, pēc 18 stundām pārgrupēšanās bija notikusi pilnībā. Pallādijs(II) hlorīda izmantošana ļāva realizēt pārgrupēšanos jau 18 stundu laikā ar lielāku stereoselektivitāti (Nr. 2), taču arī oksazolīna **19c** veidošanās īpatsvars bija lielāks salīdzinājumā ar platīna(II) hlorīdu.



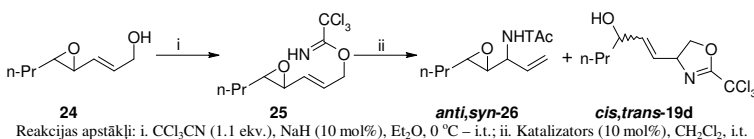
14. att. Acetimidāta **22** iegūšana un pārgrupēšana

Acetimidāta **22** pārgrupēšanas produktu iznākumi un attiecības

Nr.	Katalizators	23 Iznākums, %	23 Izomēru attiecība ^a , <i>anti</i> : <i>syn</i>	19c Iznākums, %	23 : 19c Attiecība ^b
1.	PtCl ₂	26	2 : 1	-	7 : 1
2.	PdCl ₂	19	7 : 1	19	1 : 1

^a GH Analīzes dati neapstrādātam reakcijas maisījumam; ^b ¹H-KMR dati neapstrādātam reakcijas maisījumam.

Epoksigrupu saturošo acetimidātu **24** ieguvām no alilspirta **24** (15. att.). Acetimidātu **25** pakļāvām gan platīna(II), gan pallādija(II) katalīzei un abu katalizatoru gadījumos pamatā ieguvām pārgrupēšanās produkta **26** *syn*-diastereomēru un izdalījām arī oksazolīna **19d** *cis*- un *trans*-izomērus (10. tabula).

15. att. Acetimidāta **25** iegūšana un pārgrupēšanaAcetamīda **26** un oksazolīna **19d** iznākumi un selektivitāte

Nr.	Katalizators	26 Iznākums, %	26 Izomēru attiecība ^a , <i>syn</i> : <i>anti</i>	19d Iznākums, %	19d Izomēru attiecība ^b , <i>cis</i> : <i>trans</i>
1.	PtCl ₂	44	6 : 1	55	1 : 7
2.	PdCl ₂	29	2 : 1	44	1 : 2

^a GH Analīzes dati neapstrādātam reakcijas maisījumam; ^b ¹H-KMR dati neapstrādātam reakcijas maisījumam.

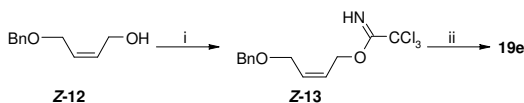
Platīna(II) hlorīda katalizētas pārgrupēšanas diastereoselektivitāte un iznākums arī šajā gadījumā bija augstāki. Pārgrupēšanās produkta **26** diastereomērus hromatogrāfiski sadalīt neizdevās, tāpēc pamatizomēra *syn*-**26** konfigurācijas noteikšanai izmantojām NOESY analīzi diastereomēru maisījumam. Spektrā novērotie Overhauzera efekti apstiprina pamatizomēra *syn*-konfigurāciju. Diastereomēru *syn,anti*-**26** veidošanās attiecība pallādija(II) eksperimentā iespējams skaidrojama ar Overmana pārgrupēšanos, kurā pie dubultsaites koordinējas ētera grupas nekompleksēts katalizators (10. tabula, Nr. 2). Tādā gadījumā nelielo *syn*-selektivitāti inducē epoksīda funkcijas stēriskā ietekme, tāču šāds pieņēmums neizskaidro atšķirīgi augsto stereoselektivitāti platīna(II) katalizētā pārgrupēšanā (Nr. 1). Kā jau minēts, abu katalizatoru gadījumos bez vēlamā pārgrupēšanās produkta **26** lielā mērā veidojās arī oksazolīns **19d** ar *trans*- un *cis*-dubultsaites konfigurāciju, kuru veidošanās mehānismu apskatīsim nākošajā daļā.

Overmana pārgrupēšanās δ -ētera grupas virzītas diastereoselektivitātes inducēšanai lielākajā daļā izmantoto imidātu efektīvākais ir platīna(II) katalizators.

Viniloksazolīna veidošanās no *cis*-konfigurācijas trihloracetimidāta

δ -Oksiaizvietoto trihloracetimidātu **I** katalītiskas Overmana pārgrupēšanās galvenais blakusprodukts – viniloksazolīns **19** ir vērtīgs starpprodukts slāpekli saturošo savienojumu iegūšanai. Vienīgais literatūras piemērs šādu oksazolīnu **19** iegūšanai ir pallādijs(II) katalizēta *cis*-konfigurācijas diacetimidāta ciklizācija, kura skaidrota ar π -alilpalādijs starpprodukta veidošanos.

Nolūkā veikt Overmana pārgrupēšanos, izmantojot jaunatklātos katalizatorus, ieguvām *cis*-konfigurācijas δ -benziloksitrihloracetimidātu **Z-13** (16. att.).



Reakcijas apstākļi: i. BnBr (1.0 ekv.), NaH (3.0 ekv.), DMSO, 20%; ii. CCl₃CN (1.1 ekv.), NaH (10 mol%), Et₂O, 0 °C – i.t., 99%;
iii. Katalizators (5 mol%), CH₂Cl₂, i.t., 18 h.

16. att. δ -Benziloksitrihloracetimidāta **Z-13** iegūšana un ciklizācija

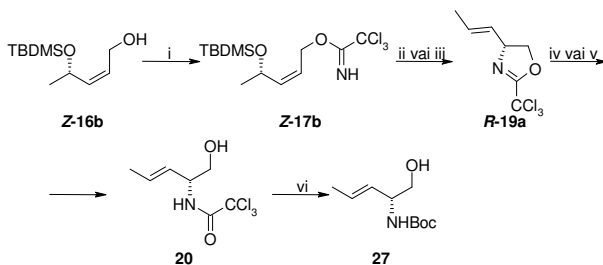
Visu katalizatoru gadījumos kā vienīgais reakcijas produkts veidojās viniloksazolīns **19e** un Overmana pārgrupēšanās nenotika (11. tabula). Iegūtie rezultāti un literatūras dati par viniloksazolīna **19e** veidošanos no diacetimidāta liecināja, ka dubultsaites *cis*-konfigurācija ir būtisks faktors, kas virza δ -oksiaizvietoto *cis*-aliltrihloracetimidātu **I** ciklizāciju.

11. tabula

Oksazolīna **19e** iegūšanai izmantotie katalizatori un iznākumi

Nr.	Katalizators	19e Iznākums, %
1.	PtCl ₂	82
2.	AuCl	72
3.	AuCl ₃	55

Iepriekšējā daļā aprakstīto δ -oksiaizvietoto *trans*-aliltrihloracetimidātu **17** pārgrupēšanās mehānisma pamatstadijas attiecinājām arī uz oksazolīnu **19a-d** veidošanās mehānismu (12. att.). To viennozīmīgi pierādītu hirālītātes pārnese no izejvielas uz produktu, tāpēc veicām hirāla *cis*-konfigurācijas acetamīda **Z-17b** iegūšanu un ciklizāciju (17. att.).



Reakcijas apstākļi: i. CCl_3CN (1.1 ekv.), NaH (10 mol%), Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$ – i.t., 95%; ii. PdCl_2 (10 mol%), CH_2Cl_2 , i.t., 18 h, 57%;
 iii. $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (10 mol%), CH_2Cl_2 , i.t., 5 h, 55%; iv. $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1/3), Δ , 18 h, 41%; v. 6N HCl , MeOH , i.t., 24 h;
 vi. Boc_2O (1.5 ekv.), NaHCO_3 , 24 h, 45% trīs stadijās no **Z-17b**.

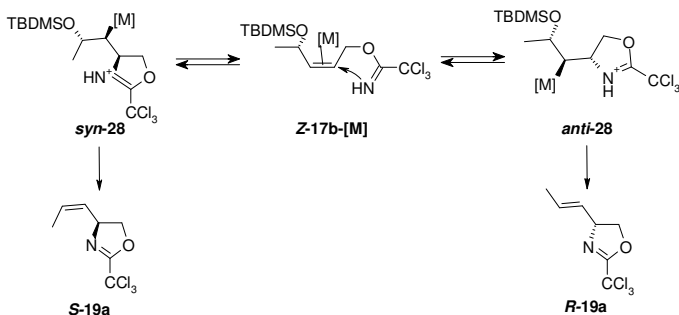
17. att. Oksazolīna **R-19a** iegūšana un hidrolīze

O-Aliltrihloracetimidāta **Z-17b** ciklizācijai par viniloksazolīnu **R-19a** kā katalizatoru izmantojām pallādijs(II) hlorīdu (17. att.). Pilnīgu izejvielas **Z-17b** konversiju sasniedzām 18 stundu laikā un kā vienīgais produkts veidojās viniloksazolīns **R-19a**, kuru izdalījām ar 57% iznākumu. Reakcijas ātruma palielināšanai izmantojām reakcijas šķīdinātājā (CH_2Cl_2) labāk šķīstošo $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ un pilnīgu izejvielas **Z-17b** konversiju sasniedzām jau 5 stundu laikā (iznākums 55%). Viduvējais produkta **R-19a** iznākums skaidrojams ar tā gaistamību, kā arī ar mitruma jutīgumu katalizatora klātbūtnē. Hromatogrāfiskās attīrīšanas gaitā izdalījām oksazolīna **R-19a** cikla atvēršanās produktu **20**, kas pirms attīrīšanas spektroskopiski nebija novērots. Oksazolīna **R-19a** dubultsaites *trans*-konfigurāciju apstiprinājām ar KMR spektroskopijas metodi. Diemžēl savienojuma **R-19a** enantiomēro tīrību ar hirālo AEŠH un GH metodi noteikt neizdevās, tāpēc iegūto oksazolīnu **R-19a** bez attīrīšanas transformējām par *N*-Boc-aminospirtu **27** ar 42% iznākumu trīs stadijās (17. att.). *N*-Boc-Aminospirta **27** enantiomēro tīrību arī neizdevās noteikt. Enantiomēro tīrību varējām noteikt savienojumam **20**, kuru ieguvām, karsējot oksazolīnu **R-19a** ūdens-etanola šķīdumā, ar 36% iznākumu un augstu 93% enantiomēto tīrību. Tā kā izejvielas **Z-16b** enantiomērā tīrība nav zināma, nevar viennozīmīgi apgalvot, ka acetamīda **20** enantiomērā tīrība samazinās ciklizācijas procesā.

Svarīga informācija viniloksazolīna **R-19a** veidošanās mehānisma noskaidrošanai ir jaunizveidotā centra konfigurācija. Tā kā ciklizācijas produkts **R-19a** un tā atvasinājumi **20**, **27** ir eļļveida vielas to konfigurāciju noteikt ar rentgenstruktūranalīzes metodi nebija iespējams. Boc-Aizsargātajam aminospirtam **27** noteicām optisko griešanas leņķi un salīdzinājām to ar literatūras datiem, tādejādi pierādot jaunizveidotā asimetriskā centra *R*-konfigurāciju.

Mēs izvīrzam hipotēzi, ka pallādijs katalizētā reakcijā viniloksazolīns **R-19a** veidojas trihloracetimidāta **Z-17b** *anti*-aminopalladēšanas un starpprodukta *anti*-**28** *anti*-deoksipalladēšanas rezultātā, analogiski Overmana pārgrupēšanās CIP mehānismam (18. att.). Šis mehānisms sasaucas

ar eksperimentāli noskaidroto faktu, ka *R*-konfigurācijas oksazolīns **R-19a** veidojas ar *trans*-konfigurācijas dubultsaiti. Baltoties uz pieejamo informāciju nevar viennozīmīgi izskaidrot, kāpēc saskaņā ar proponēto mehānismu neveidojas *S*-konfigurācijas oksazolīns **S-19a** ar *cis*-konfigurācijas dubultsaiti.



18. att. Vinilokaszoīnu **S,R-19a** veidošanās mehānisms un hirālītātes pārnese

Ja aminopalladēšana ir pirmā neatgriezeniskā stadija, C-N saites veidošanās diastereoselektivitāti var ietekmēt δ -oksiaizvietotāja elektroniskie un stēriskie faktori. Taču, gadījumā, ja pirmā neatgriezeniskā stadija ir deoksipalladēšana, produktu **19a** *Z*- un *E*-dubultsaites izomēru attiecību ietekmēs starpproduktu **syn-28** un **anti-28** deoksipalladēšanas ātrums. Lai izskaidroti stereoselektīvu vinilokaszoīna **R-19a** veidošanos, nepieciešami papildus pētījumi.

Secinājumi

Disertācijas darba rezultātā esam noskaidrojuši, ka:

1. konformacionāli ierobežoto cikloheksilidēnetilacetimidātu termiskas Overmana pārgrupēšanās stereoselektivitāti nosaka cikloheksāna trešās pozīcijas aksiālā aizvietotāja stēriskā ieteme. Aksiālā metilgrupa virza C-N saites veidošanu no ekvatoriālās cikloheksāna puses, veidojot pārgrupēšanās produktu ar augstu diastereoselektivitāti, kura praktiski nemainās mainoties cikloheksilidēnetil-acetimidāta dubultsaites konfigurācijai ($dr = 1 : 12$ un $1 : 19$, no *E*- un *Z*-alil-acetimidāta, attiecīgi);
2. Overmana pārgrupēšanos nevar realizēt ar daudzām Luisa skābēm: $Al(Oi-Pr)_3$, $CeCl_3$, $Cu(OAc)_2$, $MgBr_2$, $NiCl_2$, $Rh(OAc)_2$, $RuCl_3$, $Ti(OEt)_4$ un $Ti(Oi-Pr)_4$ neuzrāda katalītisko aktivitāti; $ZnCl_2$, $CuCl_2$, $CuCl$, $(CuOTf)_2 \cdot C_6H_6$ un $Cu(OTf)_2$ veicina acetamīda eliminēšanos un anti-Klaizena pārgrupēšanās produkta veidošanos. Vēlamā produkta veidošanos nevar panākt, pievienojot $ZnCl_2$, $CuCl_2$, $CuCl$, $(CuOTf)_2 \cdot C_6H_6$ un $Cu(OTf)_2$ Luisa bāzes vai mainot šķīdinātāja dabu;
3. bez literatūrā zināmajiem katalizatoriem Overmana pārgrupēšanos var realizēt, izmantojot platīna(II), platīna(IV), zelta(I) un zelta(III) sāļus. Šo sāļu efektivitāte ir salīdzināma ar zināmo pallādija(II) un dzīvsudraba(II) katalizatoru efektivitāti. Optimālākais šķīdinātājs platīna(II), zelta(I, III) hlorīdu gadījumā ir dihlormetāns un platīna(IV) – terahidrofurāns;
4. platīna(II un IV) hlorīda kompleksus ar oksazolīna tipa bidentātiem ligandiem nevar iegūt. $Pt((R)-BINAP)Cl_2$ Komplekss ir neaktīvs Overmana pārgrupēšanā, hlora pretjona nomaiņa uz nekordinatīvo pretjonu veicina acetimidāta sadalīšanos. Platīna(IV) hlorīds un (*R*)-BINAP veido nestehiometrisku kompleksu, kas nav izmantojams Overmana pārgrupēšanā;
5. helatēšanas virzītu δ -benziloksiaizvietotā acetimidāta Overmana pārgrupēšanos istabas temperatūrā nav iespējams panākt, izmantojot Luisa skābju katalīzi;
6. δ -metil(TBDMS)oksiaizvietoto acetimidātu pārgrupēšanās platīna(II) hlorīda gadījumā notiek ar ievērojami labāku *anti*-diastereoselektivitāti (*anti* : *syn* = $6 : 1$ un $11 : 1$; δ -TBDMSO- un δ -MeO-aizvietotiem acetimidātiem, attiecīgi) un ķīmisko iznākumu nekā šo substrātu literatūrā aprakstītā pārgrupēšanā ar pallādija(II) katalizatoru (*anti* : *syn* = $2 : 1$ un $7 : 1$, attiecīgi). TBDMSO-Grupas gadījumā iznākums un selektivitāte ir pietiekoša, lai šo pieeju izmantotu aizsargātu 1,2-aminospirtu atvasinājumu stereoselektīvai iegūšanai;

7. kā galvenais blakusprodukts δ -oksiaizvietoto acetimidātu katalītiskā Overmana pārgrupēšanā veidojas ciklizācijas produkts – 4-viniloksazolīns, kura īpatsvars ir lielāks zelta(I, III), bet mazāks – platīna(II) katalizatora gadījumā. Tā veidošanās mehānisms visticamāk ietver konkurējošu dubultsaites 5-exo-trig aminosmetālēšanu ar tai sekojošu δ -oksi-aizvietotāja deoksimetālēšanu;
8. 4-viniloksazolīna kā vienīgā produkta veidošanos var panākt mainot δ -oksiaizvietotā acetimidāta dubultsaites *trans*-konfigurāciju uz *cis*-konfigurāciju;
9. hirāla *S*-konfigurācijas δ -oksiaizvietota substrāta ciklizācija notiek ar augstu hirālītātes pārnēsi ($ee \geq 93 \%$), stereoselektīvi veidojot *R*-konfigurācijas 4-viniloksazolīnu ar *trans*-konfigurācijas dubultsaiti. Šāda procesa stereoselektivitāte saskan ar proponēto 4-viniloksazolīna veidošanās mehānismu, kas ietver *anti*-aminometālēšanu ar sekojošu *anti*-deoksimetālēšanas stadiju.

Introduction

The intramolecular transformations of functional groups in the Claisen rearrangement of the allylic systems proceed with complete atom economy and in many cases with high stereoselectivity. Modifications of the Claisen rearrangement are known where the oxygen or the carbon atom is substituted with a heteroatom. In the imidate-aza-Claisen rearrangement the C(3) carbon atom is substituted with nitrogen. This provides a possibility to transform the imidate function to the amide forming a new C-N bond. In 1976, Larry E. Overman demonstrated [3,3]-sigmatropic rearrangement of trichloroacetimidates **I** for a wide range of substrates giving excellent yields of trichloroacetamides **II** (Fig. 1). The Overman rearrangement can be carried out in two ways - either thermally or by using transitional metal (Pd(II) or Hg(II)) catalysts.

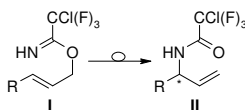


Figure 1. Overman rearrangement

Acetamides **II** obtained from the rearrangement have a high potential for further modification. By cleaving the trichloro(fluoro)acetyl group and functionalising the double bond, a variety of nitrogen containing structures, such as primary allyl amides and amines, aminoacids, aminoalcohols, ureas e.c., can be prepared. It needs to be emphasized, that asymmetric Overman rearrangement supplements the rather limited number of stereoselective C-N bond forming reactions.

More detailed studies of stereoselectivity in thermal and catalytic Overman rearrangement would extend the use of this reaction in the asymmetric construction of C-N bond.

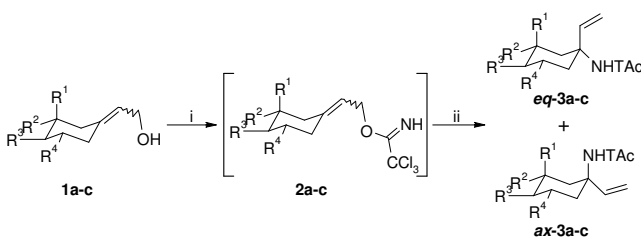
Objectives of the Work

1. To summarize and analyze the literature information about the stereoselectivity influencing factors in the thermal and metal-catalyzed Overman rearrangement.
2. To study the steric effects of remote substituents in the stereoselective thermal rearrangement of conformationally biased cyclohexane derivatives.
3. To prove the concept of hard Lewis acid chelation directed rearrangement of a δ -benzyloxy group containing acetimidate.
4. To expand the range of catalysts for the Overman rearrangement and to optimize the rearrangement conditions for the new catalysts.
5. If any new catalyst is found, construct the complexes with the new catalyst and structurally simple ligands to use them in the enantioselective Overman rearrangement.
6. To study the δ -ether group directed diastereoselectivity in the metal catalyzed acetimidate rearrangement by using the new catalysts.

Results

Diastereoselectivity in the rearrangement of *O*-cyclohexylideneethylacetimidates

Within the new N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist discovery program it was necessary to obtain conformationally biased cyclohexane derivatives with fixed equatorial or axial position of amino group. For that purpose we studied Overman rearrangement as a potential method for the stereoselective introduction of the amino group in the cyclohexane ring. Rearrangement of acetimidates **2** can proceed with the C-N bond formation from the axial or equatorial face of the cyclohexane depending on the steric effects of the substituents in the cyclohexane ring (Fig. 2). To explore these effects, three acetimidates **2a-c** were chosen as model substrates for the experiments (Fig. 2, Table 1).



Reagents and conditions: *i*. Cl_3CCN (1.1 eq), NaH (10 mol%), Et_2O , $-10\text{ }^\circ\text{C}$ – r.t.; *ii*. *o*-xylene, Δ , 10 h.

Figure 2. *O*-Cyclohexylideneethylacetimidate **2a-c** rearrangement

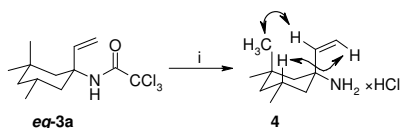
For the synthesis of 2-(3,3,5-trimethylcyclohexylidene)ethyl substituted acetimidate **2a** a mixture of allylic alcohol **1a** isomers (*E* : *Z* = 2 : 1) was used initially. The rearrangement of acetimidate **2a** proceeded with high stereoselectivity giving the acetamide *eq*-**3a** with equatorial trichloroacetamido group as the main isomer. 2-(4-*tert*-Butyl)- and 2-(4-phenyl)substituted acetimidates **2b,c** rearranged to give a mixture of the product **3b,c** diastereomers in ratio 1 : 1.

Table 1

Diastereoselectivity and yield in the rearrangement of acetimidate 2a-c							
Entry	Acetimidate 2	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	3 Isomer ratio ^a , <i>ax</i> : <i>eq</i>	Yield ^b , %
1.	a	Me	Me	H	Me	1 : 15	63
2.	b	H	H	<i>t</i> -Bu	H	1 : 1	70
3.	c	H	H	Ph	H	1 : 1	72

^a Ratio in crude reaction mixture; ^b Isolated combined yields from allylic alcohols **1a-c**.

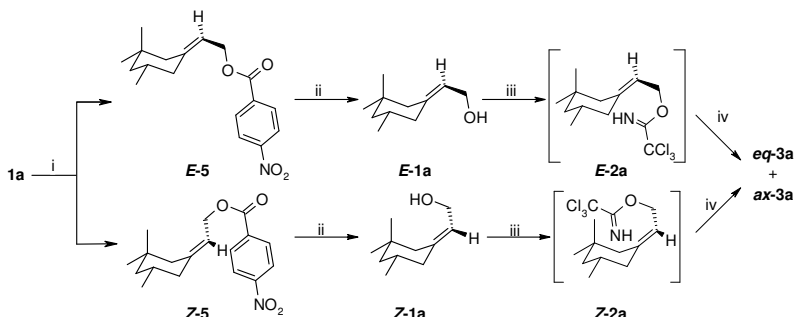
To prove the structure and configuration of the major *N*-(3,3,5-trimethylcyclohexyl)amide isomer *eq*-**3a**, it was isolated and transformed to amine **4** (Fig. 3). The equatorial position of the amino group was confirmed by the observed NOE in the ROESY spectra.



Reagents and conditions: i. (a) NaOH, DMSO; (b) HCl/Et₂O, 68%.

Figure 3. Synthesis of cyclohexylamine **4** and observed Overhauser effects

To investigate how the diastereoselectivity is influenced by the double bond configuration of the rearrangement substrate, individual allylic alcohol **1a** *E*- and *Z*-isomers were prepared by fractional crystallization of the corresponding *p*-nitrobenzoic acid esters **5** (Fig. 4). The enriched isomers of allylic alcohols **E-1a** and **Z-1a** were transformed to acetimidates **E-2a** and **Z-2a** using the standard procedure. It was observed that the rearrangement of the acetimidate **2a** proceeds with high diastereoselectivity giving the equatorial isomer of the acetamide **eq-3a** as the major product irrespective of the double bond configuration in the substrate (Table 2).



Reagents and conditions: i. *o*-NO₂C₆H₄COCl (1.2 eq), Py, 0 °C – r.t., 90%, crystallization from the hexane/Et₂O mixture; ii. K₂CO₃ (1.4 eq), MeOH, r.t., 2 h, 70 – 78%; iii. Cl₃CCN (1.1 eq), NaH (10 mol%), Et₂O, -10 °C – r.t.; iv. xylene, Δ, 10 h.

Figure 4. Preparation of the allylic alcohol **E,Z-1a** and the acetimidate **E,Z-2a** rearrangement

Table 2

Diastereoselectivity and yield of the acetimidate **E-2a** and **Z-2a** rearrangement

Entry	Acetimidate 2a	3a Isomer ratio ^a , <i>ax</i> : <i>eq</i>	Yield ^b , %
1.	E	1 : 12	58
2.	Z	1 : 19	28

^a GC Analysis data of crude reaction mixture; ^b Isolated combined yields from allylic alcohols **E,Z-1a**.

The rearrangement of the acetimidate **2a** isomer with *Z*-configuration proceeds with slightly higher stereoselectivity compared to rearrangement of the isomer **E-2a** with *E*-configuration, which once again stresses the importance of the steric effects of the substituents at the 3rd position (Table 2). The kinetic control was proved by the fact that the ratio of the trichloroacetamides **eq-3c** and **ax-3c** (enriched with minor isomer **ax-3c**, 2 : 1) remained unchanged after heating the mixture

for 10 hours. This suggests that the isomer distribution depends on the energy differences of the diastereomeric transition states. The axial face shielding by 3-CH₃_{ax} is obvious, provided that nitrogen attacks C(1) non-distorted from sp² geometry – a situation that is similar to nucleophilic addition to cyclohexanones. This is the case if the rearrangement is concerted and proceeds through early (reactant like) transition state as supported by the evidence of the process exothermicity.

As it can be seen from the Overman rearrangement experiments of the conformationally biased cyclohexane systems, the configuration of the product **3a** depends on the steric influence of the axial substituent at the 3rd position. The configuration of the double bond of the acetimidate **2a** does not reverse the configuration of the rearrangement product **3a**, however, it slightly influences the diastereoselectivity.

Search of new catalysts for the Overman rearrangement

A catalyzed rearrangement of prochiral primary acetimidates **I** (R¹ = R² = H) provides an opportunity for the enantioselective C-N bond formation. Nevertheless, up to now, only one very complex chiral palladium(II) catalyst (COP) is known. Finding a new catalyst would allow not just to construct catalyst complexes with a simpler structure for the enantioselective Overman rearrangement but also to realize catalyzed rearrangement in the cases it was not possible until now.

O-Allyltrichloroacetimidate **7a** was chosen as the model substrate for the new catalyst screening experiments (Fig. 5). Different metal salts and alkoxides were tested for the rearrangement of this substrate **7a** to the corresponding acetamide **8a**.

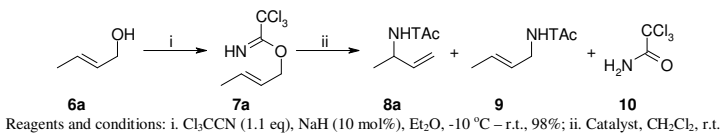


Figure 5. Synthesis and rearrangement of the trichloroacetimidate **7a**

The rearrangement of acetimidate **7a** was not catalyzed by Al(Oi-Pr)₃, CeCl₃, Cu(OAc)₂, MgBr₂, NiCl₂, Rh(OAc)₂, RuCl₃, Ti(OEt)₄ and Ti(Oi-Pr)₄ even at longer reaction time (up to 70 h). The polymerization of substrate **7a** and/or product **8a** was induced by FeCl₃. In the case of AgOTf rearrangement proceeded slowly and a considerable conversion of acetimidate **7a** was achieved using an increased catalyst loading (50 mol%). ZnCl₂, Cu(OTf)₂, (CuOTf)₂·C₆H₆, CuCl₂ and CuCl catalyzed mainly the elimination of trichloroacetamide **10** and formation of the anti-Claisen rearrangement product **9**. Such products could arise from the ionization of the starting substrate **7a** promoted by the metal complexation with the nitrogen atom of the acetimidate (Fig. 6).

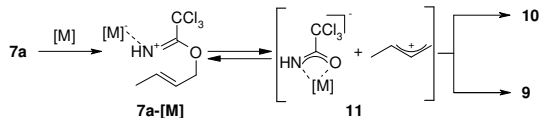


Figure 6. The mechanism of the anti-Claisen product **9** and trichloroacetamide **10** formation

The rearrangement of acetimidate **7a** using gold and platinum chlorides was more successful (Table 3). The highest yield of the rearrangement product **8a** was obtained in the case of platinum(II) chloride as a catalyst.

Table 3

Gold and platinum catalyzed trichloroacetimidate **7a** rearrangement

Entry	Catalyst	Amount of the catalyst, mol%	Reaction time, h	Products and the ratio ^a	Yield of 8a , %
1.	AuCl	10	18	8a	82
2.	AuCl ₃	10	18	8a : 9 (13 : 1)	80
3.	PtCl ₂	10	20	8a > 9	89
4.	PtCl ₄	10	27	10 > 8a : 9 (1 : 1)	30

^a GC Analysis data of crude reaction mixture.

Experiment results indicate that the rearrangement of acetimidate **7a** is promoted exclusively by soft Lewis acids, which complexate the double bond. In the case of hard Lewis acids, complexation of heteroatoms is favored leading to undesired side reactions.

Solvent effected catalyst activity. In most catalyzed reactions the choice of solvent plays an important role. The yields of acetimidate **7a** rearrangement catalyzed by platinum(II) and gold salts are good, however the reaction is slow (Table 3). In order to improve the rearrangement rate, as well as to achieve the selective formation of acetamide **8a** in cases of other potential catalysts, rearrangement experiments in different solvents were performed.

The use of toluene and tetrahydrofuran for MgBr₂, ZnCl₂, CuCl, CuCl₂ and Cu(OAc)₂ catalyzed acetimidate **7a** rearrangement completely inhibited any kind of transformation. The elimination of acetamide **10** was increased using tetrahydrofuran in the (CuOTf)₂-C₆H₆, Cu(OTf)₂ and FeCl₃ catalyzed rearrangement, while anti-Claisen rearrangement dominated in toluene. Increased acetamide **10** formation in THF could be explained by the solvation induced formation of the solvent-separated ion pair **11**. Catalyst complexation with imidate nitrogen atom is promoted in toluene giving raise to the formation of a tight ion pair **11** so anti-Claisen rearrangement product **9** formation is induced. The yields of gold chlorides catalyzed rearrangements in THF were

somewhat lower and as slow as in the case of CH₂Cl₂, however in the case of platinum(II) – comparable (Table 4).

Table 4

The influence of solvent in the rearrangement of acetimidate **7a**

Entry	Catalyst	Solvent	Reaction time, h	Products and the ratio ^a	8a Yield, %
1.	AuCl	THF	39	8a	72
2.	AuCl ₃	THF	21	8a	71
3.	PtCl ₂	THF	18	8a	83
4.		Toluene	18	8a	78
5.	PtCl ₄	THF	20	8a	75
6.		Toluene	26	10 > 8a : 9 (2 : 1)	-

^a GC Analysis data of crude reaction mixture.

The yield of acetamide **7a** was significantly improved using THF as a solvent in the platinum(IV) catalyzed rearrangement, whereas the use of toluene lead to the increased elimination of acetamide **10**. The notable difference could be explained by the complexation of platinum(IV) with THF that attenuates the hardness of the catalyst and reduces the tendency to complexate with the imidate nitrogen atom.

The influence of Lewis bases on the catalyst efficiency. To study the possibility to modify the copper and zinc salts catalyzed transformation of acetimidate **7a** a number of experiments were done. In the case of zinc(I) and copper(I, III) chlorides the addition of a Lewis base completely inhibited the catalyst activity. The formation of the [1,3]-rearrangement product **8a** in the (CuOTf)₂·C₆H₆ and Cu(OTf)₂ experiments was reduced by adding triphenylphosphine, however the amount of elimination product **10** had not been reduced and the reaction proceeded slowly.

With the aim to construct new chiral catalyst-ligand complexes, analogous experiments with palladium(II) and newly found platinum(II, IV) were made. The formation of product **8a** in the palladium(II) catalyzed rearrangement of acetimidate **7a** in the presence of quinuclidine promoted us to use a chiral nitrogen ligand – sparteine, however this ligand completely inhibited the catalysts. Palladium(II) catalyzed rearrangement proceeded very slowly when Ph₃P was added, while platinum(II) catalyzed rearrangement in the presence of Ph₃P was completed within 18 h, forming exclusively the trichloroacetamide **8a**. The presence of (*R*)-BINAP in the reaction inhibited the catalyst and the product was not detected even after prolonged reaction time. In the presence of imine type ligand – 2-methyloxazoline, rearrangement product **8a** was formed in a comparatively short time. Unfortunately, racemic product **8a** was formed in the presence of C₂-symmetrical bis(oxazoline). No stereoselectivity was induced by adding chiral nitrogen type ligand – quinine, to the platinum(IV) catalyzed reaction. Regarding the unsuccessful experiments to induce the stereoselectivity in the platinum(II and IV) catalyzed rearrangement two reasons could be

considered: first, rearrangement proceeds with uncomplexed catalyst if the complexation of the catalyst and ligand does not occur or is slower than the complexation of catalyst and acetimidate **7a**. Stereoselective rearrangement can not take place in case the catalyst complex structure is not suitable to induce the asymmetry or the asymmetric center of the complex is too remote from the reaction center. To propose the most likely reason, complexation experiment of oxazoline type ligand was done. It was found that the addition of oxazoline type ligands does not induce stereoselectivity because under these conditions the complex is not formed. The inability of Pt((*R*)-BINAP)Cl₂ to catalyze the rearrangement can be explained by the CIR mechanism. In this case acetimidate **7a** has to exchange the negatively charged chloride ion in the complex or to open the chelate ring displacing one of the phosphine ligands that is thermodynamically unfavorable process. We also investigated whether the undesired trichloroacetamide elimination reaction takes place if the chlorine in Pt((*R*)-BINAP)Cl₂ is replaced by non-coordinating counterion e.g. trifluorsulfonate (Fig. 7). TLC Analysis after 18 h showed the decomposition of the starting material and a trace amount of Overman rearrangement product **8b**.

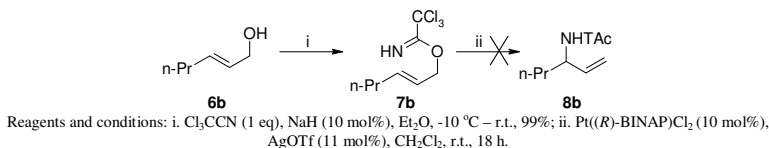


Figure 7. Subjecting of acetimidate **7b** to the cationic platinum catalyst

Substrate scope in the platinum and gold catalyzed Overman rearrangement

The analysis of literature shows the importance of steric influence of substituent at the double bond and allylic position for a successful Overman rearrangement. Based on this information we analyzed the scope of substrates in the rearrangement of acetimidates **7a-h** catalyzed by the newly found catalysts (Fig. 8, Table 5).

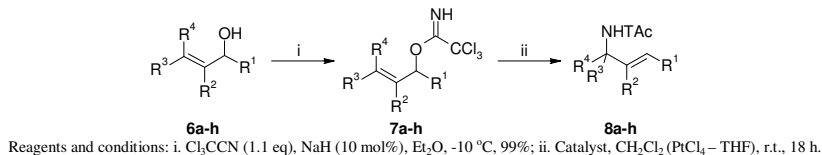


Figure 8. Synthesis and rearrangement of acetimidates **7a-h**

Primary acetimidates **7a** with *trans*-1,2-disubstituted double bond rearrange in good yields in the presence of palladium(II) catalyst. The same results were observed in the experiments with new catalysts (Table 5, entry 1 – 4). The introduction of a longer primary alkyl substituent (R³ = *n*-Pr) decreased the yield of acetamide **8b** just slightly (entry 5 – 8).

Table 5

The scope of substrates 7a-h in the platinum and gold catalyzed Overman rearrangement				
Entry	Alylic alcohol/Acetimidate	Acetamide	Catalyst	Yield, %
1.			PtCl ₂	89
2.			PtCl ₄	75
3.	6a X = H		AuCl	82
4.	7a X = C(=NH)CCl ₃	8a	AuCl ₃	80
5.			PtCl ₂	81
6.			PtCl ₄	56
7.	6b X = H		AuCl	74
8.	7b X = C(=NH)CCl ₃	8b	AuCl ₃	71
9.			PtCl ₂	62
10.			PtCl ₄	28
11.	6c X = H		AuCl	52
12.	7c X = C(=NH)CCl ₃	8c	AuCl ₃	34
13.			PtCl ₂	NR
14.			PtCl ₄	NR
15.	6d X = H		AuCl	NR
16.	7d X = C(=NH)CCl ₃	8d	AuCl ₃	NR
17.			PtCl ₂	traces
18.			PtCl ₄	traces
19.	6e X = H		AuCl	traces
20.	7e X = C(=NH)CCl ₃	8e	AuCl ₃	traces
21.			PtCl ₂	23
22.			PtCl ₄	Dec.
23.	6f X = H		AuCl	Dec.
24.	7f X = C(=NH)CCl ₃	8f	AuCl ₃	Dec.
25.			PtCl ₂	NR
26.			PtCl ₄	NR
27.	6g X = H		AuCl	NR
28.	7g X = C(=NH)CCl ₃	8g	AuCl ₃	NR
29.			PtCl ₂	NR
30.			PtCl ₄	NR
31.	6h X = H		AuCl	NR
32.	7h X = C(=NH)CCl ₃	8h	AuCl ₃	NR

NR – no reaction.

The yields in the rearrangement of phenyl substituted acetimidate **7c** were moderate using platinum(II) and gold(I) (Table 5, entry 9, 11), but in case of platinum(IV) and gold(III) – low (entry 10, 12). The Overman rearrangement of 2,2-disubstituted acetimidate **7d** did not proceed with the new catalysts (entry 13 – 16). Platinum(IV) catalyzed the [1,3]-rearrangement of this substrate. The rearrangement of the trisubstituted acetimidate **7e** was very slow (entry 17 – 20). Decomposition was observed as the main process when geraniol acetimidate **7f** was subjected to the new catalysts, only platinum(II) chloride induced the formation of Overman rearrangement product

8f in a small amount (entry 21 – 24). All used catalysts did not catalyze the rearrangements of acetimidates **6g,h** with a terminal or a ring closed double bond (entry 25 – 32).

To sum up the results, it is evident that the new catalysts perform similarly to the previously known catalysts (Pd(II) and Hg(II)). The efficacy of the newly found catalysts is determined by the same structural limitation of acetimidates.

Chelation directed hard Lewis acids catalyzed Overman rearrangement

As it is evident from the novel Overman rearrangement catalyst screening studies, hard Lewis acids promote elimination of acetamide **10** and [1,3]-rearrangement. That is induced by the catalyst complexation with nitrogen of the acetimidate. Considering these facts, it was proposed that acetimidate **III** would make a complex where the metal is bound to both heteroatoms – ether group oxygen and imidate nitrogen, forming chelate **IV** with a geometry necessary to achieve the concerted thermal [3,3]-sigmatropic rearrangement transition state. This would decrease the activation energy, promoting the rearrangement to take place at room temperature. Acetimidate **III** having this structure element was constructed for the study (Fig. 9).

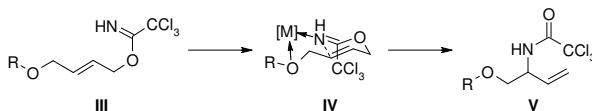
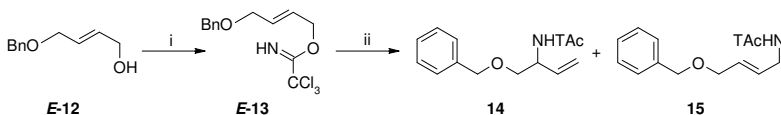


Figure 9. Hypothetical rearrangement mechanism of acetimidate **III**

To prove the hypothesis acetimidate **E-13** was synthesized and subjected to different Lewis acids (Fig. 10). Several Lewis acids – Al(Oi-Pr)₃, Cu(OAc)₂, LiCl and RuCl₃ did not induced any substrate **E-13** transformations. Zinc and copper(I, II) chlorides induced only [1,3]-rearrangement. Somewhat unexpectedly, Ti(Oi-Pr)₄ led to the cleavage of acetimidate group. In the case of (CuOTf)₂·C₆H₆, Cu(OTf)₂, TMSOTf, Sn(OTf)₂ and SnCl₄ decomposition of the substrate **E-13** was observed.



Reagents and conditions: i. Cl₃CCN (1.1 eq), NaH (10 mol%), Et₂O, -10 °C – r.t., 93%; ii. Lewis acid, CH₂Cl₂, r.t.

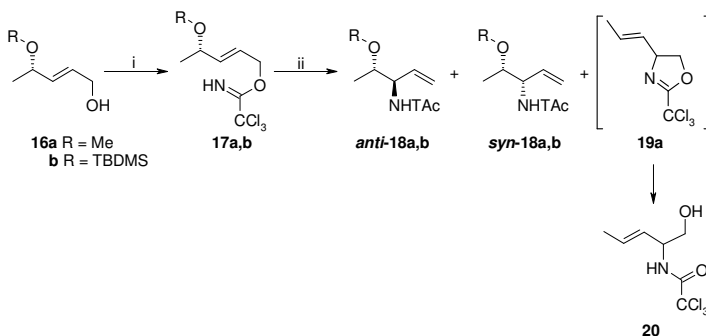
Figure 10. Potential products **14** and **15** of the trichloroacetimidate **E-13** rearrangement

These results indicate that this concept is not operational for the chelation directed δ -ether group containing acetimidate **III** Overman rearrangement. The possible reason could be the

formation of energetically unstable nine-membered chelate **IV** in very small amounts. In case the chelate **IV** is formed, it might be that the decrease of activation energy is not sufficient for the rearrangement to take place at room temperature. From existing knowledge of the reaction mechanism it is not known if the imidate nitrogen lone pair electrons are involved in the rearrangement process. If it is so, C-N bond formation is prevented due to coordination of metal with the lone pair of the nitrogen. If the last reason is not valid, the use of other stronger δ -complexating groups or variation of the chelate ring size as well as increase of the temperature would allow to effect the chelation directed acetimidate **III** rearrangement, however further studies in this field were not carried out.

δ -Ether group directed diastereoselective Overman rearrangement

The unsatisfactory TBDMSO- and MeO- directed diastereoselectivity in acetimidate **I** rearrangement with Pd(II) catalyst reported in the literature prompted us to carry out experiments using newly-found platinum(II, IV) and gold(I, III) catalysts. The yields and diastereoselectivity of the acetimidates **17a,b** rearrangement using these catalysts were compared with literature data of Pd(MeCN)₂Cl₂ catalyzed reaction and control reactions promoted by uncomplexed PdCl₂ were performed (Fig. 11, Table 6). The highest product **18a** diastereoselectivity and also the yield in the rearrangement of acetimidate **17a** were obtained in the PtCl₂ catalyzed reaction (Table 6, entry 1). Analysis of the ¹H-NMR spectroscopic data of crude reaction mixture obtained from the δ -methoxy substituted acetimidate **17a** rearrangement revealed the main side reaction product – oxazoline **19a**. Comparing all catalysts used for the rearrangement of the substrate **17a**, PtCl₂ gave the best yield of rearrangement product **18a** with the least side product **19a** formation.



Reagents and conditions: i. CCl₃CN (1.1 eq), NaH (10 mol%), Et₂O, 0 °C – r.t.; ii. Catalyst (10 mol%), CH₂Cl₂, r.t., 18 h.

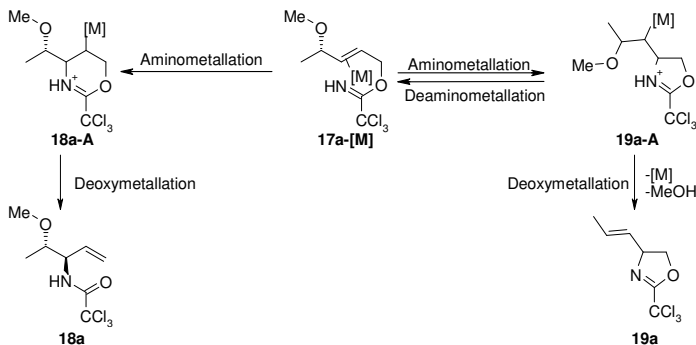
Figure 11. Catalyzed rearrangement of acetimidate **17a,b**

Diastereoselectivity and yield of the acetimidate **17a** rearrangement

Entry	Catalyst	Yield of 18a , %	Isomer ratio of 18a ^b , <i>anti</i> : <i>syn</i>	Yield of 20 , %	18a : 19a Ratio ^c
1.	PtCl ₂	65	11 : 1	16	3 : 1
2.	PtCl ₄	35	10 : 1	12	2 : 1
3.	AuCl	48	5 : 1	-	1 : 1
4.	AuCl ₃	41	5 : 1	-	1 : 1
5.	PdCl ₂	50	8 : 1	21	2 : 1
6.	PdCl ₂ (MeCN) ₂ ^a	49	7 : 1	-	-

^a Literature data; ^b GC analysis data of crude reaction mixture; ^c ¹H-NMR data of crude reaction mixture.

The oxazoline **19a** is relatively unstable and during the chromatographic purification hydrolysis to give the amide **20** (Fig. 11). The formation of oxazoline **19a** as a side product in the catalyzed rearrangement of δ -oxy substituted *E*-acetimidates **1** was hitherto unreported. In analogy to the CIR mechanism of the Overman rearrangement, we hypothesize that oxazoline **19a** results from the metal ion induced 5-*exo*-trig cyclization to aminometallation intermediate **19a-A** and a subsequent deoxymetallation step in which methanol elimination regenerates the catalyst in the original oxidation state (Fig. 12). It is possible, that the imidate nitrogen attack at C-2 is driven by the electronic effect of the δ -oxygen assuming intermolecular aminometallation as the first irreversible step for both 5-*exo*-trig and 6-*endo*-trig cyclizations. It can not be excluded, however, that for oxazoline **19a** formation deoxymetallation is the first irreversible step due to lower ability of methanol to serve as a leaving group in intermediate **19a-A** compared to protonated imidate in **18a-A**. In this case, not only 5-*exo*-trig and 6-*endo*-trig cyclization, but also deaminometallation and deoxymetallation rates of intermediate **19a-A** may determine the product **18a** and **19a** ratio.

Figure 12. The mechanism of the oxazoline **19a** formation

Similar results were observed with *O*-TBDMSO substituted acetimidate **17b** as the rearrangement substrate: high yield of rearrangement product **18b** and substantially improved *anti*-**18b**/*syn*-**18b** ratio was obtained with PtCl₂ as the catalyst (Table 7, entry 1). Again, AuCl and AuCl₃ gave the lowest *anti*-**18b**/*syn*-**18b** ratio and highest yield of oxazoline **19a** (entry 3, 4). Noteworthy, in all cases oxazoline **19a** formation was less favorable from δ -TBDMSO substituted acetimidate **17b** compared to methoxy substituted acetimidate **17a**.

Table 7

Diastereoselectivity and yield of the acetimidate **17b** rearrangement

Entry	Catalyst	Yield of 18b , %	Isomer ratio of 18b ^b , <i>anti</i> : <i>syn</i>	Yield of 20 , %	18b : 19a Ratio ^c
1.	PtCl ₂	85	6 : 1	8	8 : 1
2.	PtCl ₄	50	6 : 1	-	10 : 1
3.	AuCl	70	2 : 1	-	5 : 1
4.	AuCl ₃	40	2 : 1	-	5 : 1
5.	PdCl ₂	62	2 : 1	-	-
6.	Pd(MeCN) ₂ Cl ₂ ^a	68	2 : 1	-	-

^a Literature data; ^b GH data of crude reaction mixture; ^c ¹H-NMR data of crude reaction mixture.

Structurally different δ -TBDMSO substituted *O*-allylic trichloroacetimidates **17c-e** were used as substrates for the PtCl₂ and PdCl₄ catalyzed Overman rearrangement (Fig. 13).

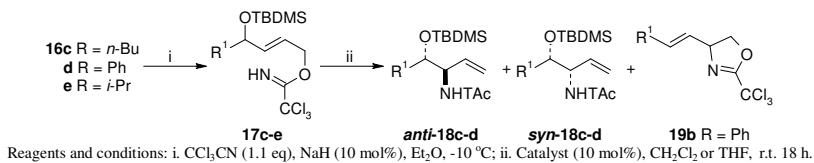


Figure 13. Catalyzed rearrangement of acetimidate **17c-e**

Good yields with both catalysts were observed only in the case of *n*-Bu substituted acetimidate **17c** (Table 8, entry 1, 2). PtCl₂ again provided considerably better *anti*/*syn* ratio compared to PdCl₂ catalyst. Acetimidate **17d** bearing phenyl substituent gave low chemical yield and *anti*/*syn* selectivity of amide **18d** and notable amount of oxazoline **19b** (entry 3, 4). In the case of acetimidate **17e** bearing an *iso*-propyl substituent, decomposition was observed with only trace of amide **18e** formation (entry 5, 6) leading to a mixture of unidentified products. The experiment data clearly shows the importance of substituent R¹ steric effect in the ether group directed rearrangement of acetimidates **17**.

Table 8

Diastereoselectivity and yield of the acetimidates 17c-e rearrangement						
Entry	Acetimidate 17	R ¹	Catalyst	Yield of 18 , %	Isomer ratio of 18 ^a , <i>anti</i> : <i>syn</i>	Yield of 19b , %
1.	c	<i>n</i> -Bu	PtCl ₂	71	6 : 1	-
2.			PdCl ₂	65	3 : 1	-
3.	d	Ph	PtCl ₂	22	3 : 1	52
4.			PdCl ₂	18	2 : 1	44
5.	e	<i>i</i> -Pr	PtCl ₂	<5	2 : 1	-
6.			PdCl ₂	-	-	-

^a GC analysis data of crude reaction mixture.

Acetimidates with epoxide and dioxalane ring were subjected to the Overman rearrangement. The conversion of acetimidate **22** after 18 hours in the presence of PtCl₂ was not complete (Fig. 14, Table 9, entry 1). Presumably, the catalyst was complexed with the hydroxy group of the formed oxazoline **19c** and consequently rearrangement was inhibited. Additional 10 mol% of PtCl₂ were added and the rearrangement was completed after 18 hours. Rearrangement took place faster using palladium(II) catalyst and it was completed in 18 h (entry 2). Although the stereoselectivity in this case was higher, the side product **19c** formation was increased compared to platinum(II) catalysed reaction.

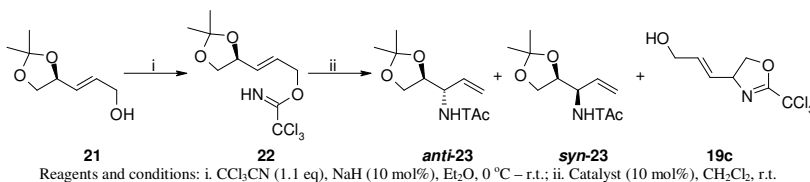
Figure 14. Synthesis and rearrangement of the acetimidate **22**

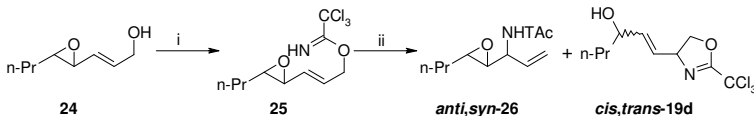
Table 9

Yield and ratio of the acetimidate **22** rearrangement products

Entry	Catalyst	Yield of 23 , %	Isomer ratio of 23 ^a , <i>anti</i> : <i>syn</i>	Yield of 19c , %	Ratio of 23 : 19c ^b
1.	PtCl ₂	26	2 : 1	-	7 : 1
2.	PdCl ₂	19	7 : 1	19	1 : 1

^a GC Analysis data of crude reaction mixture; ^b ¹H-NMR spectroscopic data of crude reaction mixture.

Epoxy group containing acetimidate **25** was also submitted to platinum(II) and palladium(II) chlorides and in both cases *syn*-diastereomer of the product **26** formed (Fig. 15, Table 10). A notable amount of oxazoline **19d** was formed as a mixture of *cis*- and *trans*-isomers.



Reagents and conditions: i. CCl_3CN (1.1 eq), NaH (10 mol%), Et_2O , 0°C – r.t.; ii. Catalyst (10 mol%), CH_2Cl_2 , r.t.

Figure 15. Synthesis and rearrangement of acetimidate **25**

Table 10

The yield and selectivity of acetamide **26** and oxazoline **19d**

Entry	Catalyst	Yield of 26 , %	Isomer ratio of 26 ^a , <i>syn</i> : <i>anti</i>	Yield of 19d , %	Isomer ratio of 19d ^b , <i>cis</i> : <i>trans</i>
1.	PtCl_2	44	6 : 1	55	1 : 7
2.	PdCl_2	29	2 : 1	44	1 : 2

^a GH Analysis data of crude reaction mixture; ^b $^1\text{H-NMR}$ data of crude reaction mixture.

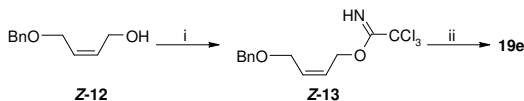
The highest rearrangement diastereoselectivity and yield again was achieved using platinum(II) chloride. The chromatographic separation of acetamide **26** diastereomers was not successful, therefore we used NOESY analysis of the diastereomer mixture to confirm the configuration of the major isomer *syn-26*. The obtained ratio of diastereomers *syn,anti-26* in palladium(II) experiment could be explained by an Overman rearrangement where the epoxy group is not involved in the complexation with catalyst (Table 10, entry 2). So the *syn*-selectivity is induced by steric effects of the epoxy function, however it does not explain the big difference in stereoselectivity in the platinum(II) (entry 1) and palladium(II) catalyzed rearrangement. The possible mechanism of oxazoline **19d** *trans*- and *cis*-isomer formation is given in the next section.

For the ether group directed diastereoselective Overman rearrangement platinum(II) is the catalyst of choice.

The formation of vinyloxazoline from *cis*-configuration trichloroacetimidate

The main side product of the δ -oxy substituted trichloroacetimidate **I** Overman rearrangement – vinyloxazoline **19** is a useful intermediate for the synthesis of nitrogen containing compounds. To the best of our knowledge, the only known literature example of such a reaction type is palladium(II) catalyzed cyclization of *cis*-configuration diacetimidate.

With the aim to perform the Overman rearrangement with newly found catalysts (PtCl_2 , PtCl_4 and AuCl) *cis*-configuration δ -benzyloxytrichloroacetimidate **Z-13** was synthesized (Fig. 16). Vinyloxazoline **19e** was obtained exclusively in all cases and no Overman rearrangement product was detected (Table 11). These results and literature data about vinyloxazoline **19e** formation from diacetimidates implies the importance of the *cis*-configuration double bond in the substrate to direct δ -oxy substituted *cis*-allyltrichloroacetimidate **I** cyclization.



Reagents and conditions: i. BnBr (1.0 eq), NaH (3.0 eq), DMSO, 20%; ii. CCl_3CN (1.1 eq), NaH (10 mol%), Et_2O , 0 °C – r.t., 99%; iii. Catalyst (5 mol%), CH_2Cl_2 , r.t., 18 h.

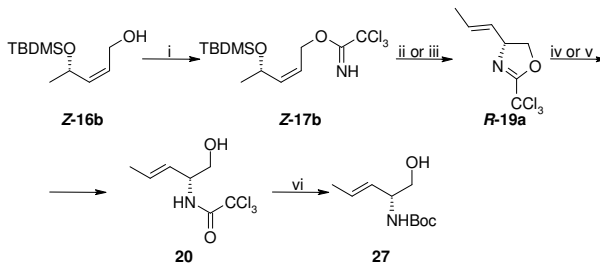
Figure 16. Synthesis and cyclization of δ -benzyloxytrichloroacetimidate **Z-13**

Table 11

Catalysts and yields in the formation of oxazoline **19e**

Entry	Catalyst	Yield of 19e , %
1.	PtCl_2	82
2.	AuCl	72
3.	AuCl_3	55

The main steps in the rearrangement of δ -oxy substituted *trans*-allyltrichloroacetimidate **17** outlined in the previous section were used to explain the mechanism of oxazoline **19a-d** formation (Fig. 12). A proof of the mechanism would be the chirality transfer from substrate to product, therefore the synthesis and cyclization of *cis*-configuration acetimidate **Z-17b** was accomplished (Fig. 17).



Reagents and conditions: i. CCl_3CN (1.1 eq), NaH (10 mol%), Et_2O , 0 °C – r.t., 95%; ii. PdCl_2 (10 mol%), CH_2Cl_2 , r.t., 18 h, 57%; iii. $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ (10 mol%), CH_2Cl_2 , r.t., 5 h, 55%; iv. $\text{H}_2\text{O}/\text{EtOH}$ (1/3), Δ , 18 h, 41%; v. 6N HCl, MeOH, r.t., 24 h; vi. Boc₂O (1.5 q), NaHCO_3 , 24 h, 45% in three steps from **Z-17b**.

Figure 17. Synthesis and hydrolysis of oxazoline **R-19a**

Palladium(II) chloride was used for the cyclization of *O*-allyltrichloroacetimidate **Z-17b** to vinyloxazoline **R-19a** (Fig. 17). Full conversion of substrate **Z-17b** was achieved after 18 hours and vinyloxazoline **R-19a** formed as the sole product in 57% yield. To increase the reaction rate more soluble $\text{Pd}(\text{PhCN})_2\text{Cl}_2$ was used and the reaction was complete after 5 hours (55% yield). The moderate yield is due to the volatility and moisture sensitivity of the product **R-19a**. The enantiomeric excess of oxazoline **R-19a** neither of *N*-Boc-aminoalcohol **27** could be determined using chiral chromatography. The enantiomeric excess was determined for the compound **20** (93% ee). Since the enantiomeric excess of the starting alcohol **Z-16b** was not known, it is not clear

whether the slight decrease in *ee* originates during the cyclization. Important information to understand the reaction mechanism of oxazoline **R-19a** formation is the absolute configuration of the product **R-19a**. The optical rotation value was measured for the compound **27** and compared to the literature data of this compound, supporting the *R*-configuration.

We hypothesize that the vinyloxazoline **R-19a** forms by a subsequent *anti*-aminopalladation of the acetimidate **Z-17b** and *anti*-deoxypalladation of the intermediate **anti-28** in analogy with the CIR mechanism of the Overman rearrangement (Fig. 18). This mechanism is in consistency with the formation of an *R*-configuration oxazoline **R-19a** with a *trans*-double bond. Based on the available information it could not be explained why the *S*-configuration oxazoline **S-19a** with a *cis*-double bond had not been formed.

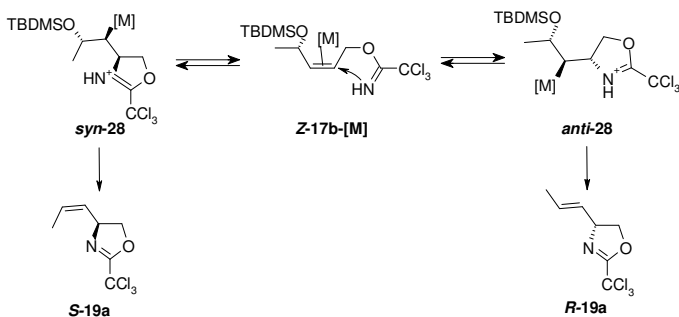


Figure 18. The mechanism of vinyloxazoline **S,R-19a** formation and chirality transfer

If the aminopalladation is the first irreversible stage, the diastereoselectivity of the formed C-N bond could be determined by the electronic and steric effects of substituents. In case the first irreversible stage is deoxypalladation, the product **19a** double bond *Z*- and *E*-isomer ratio is influenced by the deoxypalladation rate of the intermediates **syn-28** and **anti-28**. Additional investigations are necessary to entirely understand the stereoselective formation of vinyloxazoline **R-19a**.

Conclusions

It was found that:

1. the stereoselectivity in the thermal Overman rearrangement of conformationally biased cyclohexylideneethylacetimidates is determined by the steric effect of the third position axial substituent. The axial methyl group directs the C-N bond formation from the equatorial side of cyclohexane leading to the rearrangement product in high diastereoselectivity, which practically does not depend on the double bond geometry of cyclohexylideneethylacetimidate ($dr = 1 : 12$ and $1 : 19$, from *E*- and *Z*-allylacetimidate, respectively);
2. it is not possible to perform the Overman rearrangement with a range of Lewis acids: Al(*Oi*-Pr)₃, CeCl₃, Cu(OAc)₂, MgBr₂, NiCl₂, Rh(OAc)₂, RuCl₃, Ti(OEt)₄ and Ti(*Oi*-Pr)₄ show no catalytic activity; ZnCl₂, CuCl₂, CuCl, (CuOTf)₂·C₆H₆ and Cu(OTf)₂ mainly facilitate the elimination of acetamide and anti-Claisen rearrangement. It is not possible to direct the reaction in favor to the Overman rearrangement in the case of ZnCl₂, CuCl₂, CuCl, (CuOTf)₂·C₆H₆ and Cu(OTf)₂ catalyst by adding a Lewis base or varying the solvent;
3. in addition to the known catalysts Overman rearrangement can be catalyzed by platinum(II), platinum(IV), gold(I) and gold(III) chlorides. The efficiency of these salts is comparable to palladium(II). The optimal solvent for the platinum(II) and gold(I, III) catalyzed rearrangement is dichloromethane, whereas for the platinum(IV) – tetrahydrofuran;
4. it is not possible to prepare platinum(II and IV) chloride complexes with oxazoline type bidentate ligands. Pt(*R*)-BINAPCl₂ complex is inactive for the Overman rearrangement, the exchange of chloride ion to a non-coordinating counter-ion facilitates the decomposition of acetimidate. Platinum(IV) chloride and (*R*)-BINAP forms a non-stoichiometric complex that can not be used for the Overman rearrangement;
5. chelation directed Overman rearrangement of δ -benzyloxy substituted acetimidates using hard Lewis acid catalysis can not be achieved at room temperature;
6. platinum(II) chloride catalyzes the rearrangement of δ -methyl(TBDMS)oxy substituted acetimidate inducing notably higher *anti*-diastereoselectivity (*anti* : *syn* = 6 : 1 and 11 : 1; δ -TBDMSO- and δ -MeO-substituted acetimidates, respectively) and chemical yields compared to the known palladium(II) catalyzed rearrangement (*anti* : *syn* = 2 : 1 and 7 : 1, respectively). The selectivity and yields in case of TBDMSO-group are satisfactory to use this method for the diastereoselective synthesis of protected 1,2-aminoalcohol derivatives;
7. the main side product in the metal catalyzed rearrangement of δ -oxy substituted acetimidates is 4-vinyloxazoline, formation of which is higher in case of gold(I, III) chloride, but lower – platinum(II) chloride. The mechanism of oxazoline cyclization most probably involves a

competitive double bond 5-exo-trig aminometallation and subsequent δ -oxy substituent deoxymetallation;

8. the formation of 4-vinyloxazoline as the sole product can be obtained by changing the acetimidate double bond *trans*-configuration to the *cis*-configuration;
9. cyclization of a chiral *S*-configuration δ -oxy substituted acetimidate occurs with high chirality transfer (ee ≥ 93 %) forming stereoselectively the *R*-configuration *trans*-4-vinyloxazoline. Such a stereochemical outcome is in compliance with the mechanism which include the *anti*-aminometallation and subsequent *anti*-deoxymetallation stages.

Publikācijas (Publications):

1. Jaunzeme I., Jirgensons A., Kauss V., Liepins E. Diastereoselectivity in the Overman rearrangement of O-cyclohexylideneethylimidates// Tetrahedron Lett. – 2006. – 47. – 3885.-3887.p.
2. Jaunzeme I., Jirgensons A. Novel Catalysts for the Overman Rearrangement// Synlett. – 2005. – 2984.-2986.p.
3. Jaunzeme I., Jirgensons A. Ether-directed diastereoselectivity in catalysed Overman rearrangement: Comparative studies of metal catalysts// Tetrahedron. – 2008. – 64. – 5794.-5799.p.

Darba aprobācija (Abstracts):

1. Jaunzeme I. Diastereoselectivity of Overman rearrangement in conformationally biased cyclic systems// Paul Walden 3th Symposium on Organic Chemistry, Riga, October 13 – 14, 2003. – Latvian J. Chem. – 2004. – 162.p.
2. Jaunzeme I., Vanejevs M. The synthesis and NMDA receptor binding affinity of 1,3,3,5-substituted cyclohexylamine diastereomers with equatorial amino group// European School of Medicinal Chemistry, Urbino, Italy, July 4 – 8, 2004.: Abstr. – 83.p.
3. Skaistkalne I., Jaunzeme I., Jirgensons A. 2,3,3-Triaizvietoto alilspirtu sintēze un no tiem atvasināto acetimidātu pārgrupēšanās// RTU 44. studentu zinātniskā un tehniskā konference, Rīga, 27 – 28 aprīlis, 2005.: Abstr.
4. Jaunzeme I., Jirgensons A. New catalysts for Overman rearrangement// 13th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, Geneva, Switzerland, July 17 – 21, 2005.: Abstr. – 291.p.
5. Jaunzeme I., Jirgensons A. Comparison of the ether directed diastereoselectivity in Pd(II) and Pt(II) catalyzed Overman rearrangement// 16th IUPAC International Conference on Organic Synthesis, Merida, Mexico, June 11-15, 2006. – J. Mex. Chem. Soc. – 2006. – 50. – 177.p.
6. Jaunzeme I., Zvagulis A. Ether-directed stereoselectivity of catalytic Overman rearrangement// Paul Walden 4th Symposium on Organic Chemistry, Riga, September 15-16, 2006. – Latvian J. Chem. – 2006. – 68.p.