

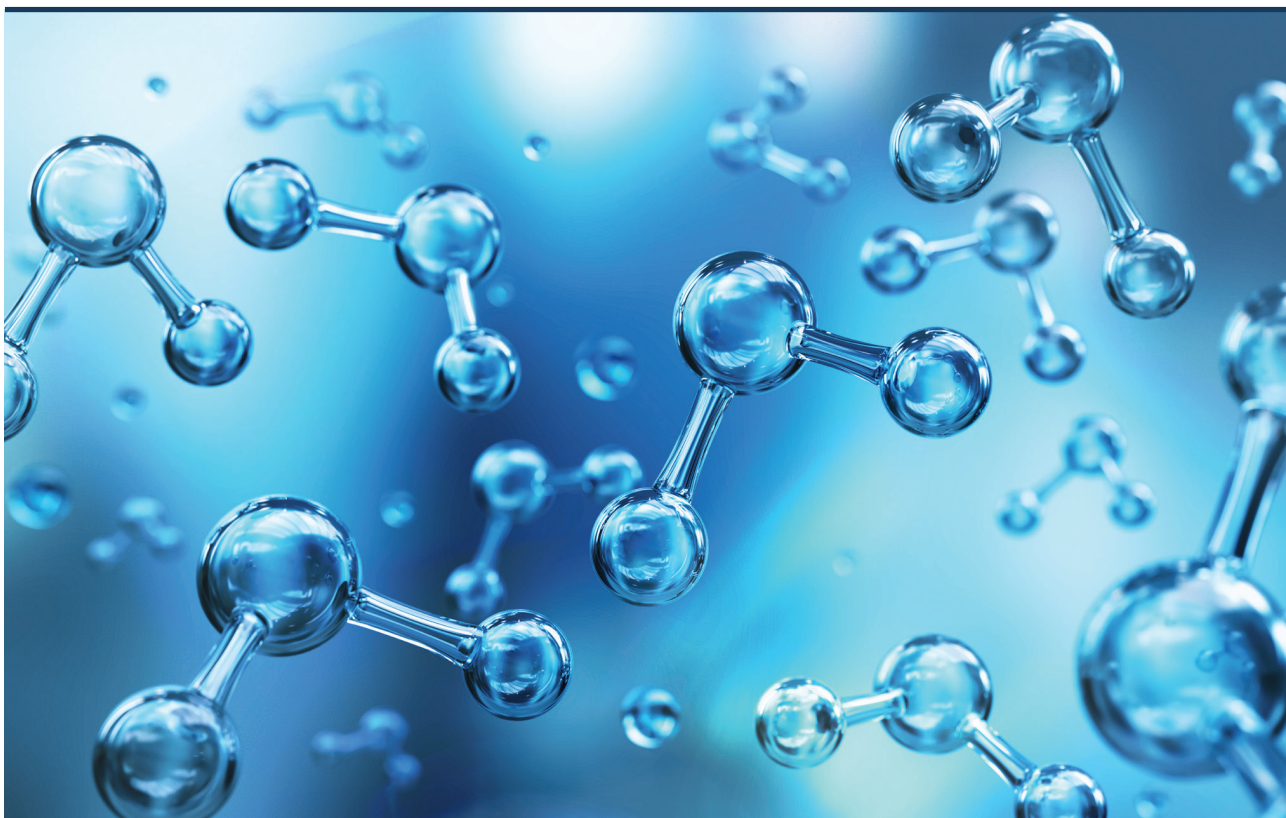
**Lūkass Tomass Lukašēvics**

**KOBALTA KATALIZĒTA C-H SAITES  
FUNKCIONALIZĒŠANA**

Promocijas darba kopsavilkums

**COBALT CATALYZED C-H BOND  
FUNCTIONALIZATION**

Summary of the Doctoral Thesis



**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte  
Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts

**RIGA TECHNICAL UNIVERSITY**

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

**Lūkass Tomass Lukaševics**

Doktora studiju programmas “Ķīmija” doktorants  
Doctoral Student of the Study Program “Chemistry”

**KOBALTA KATALIZĒTA C–H SAITES  
FUNKCIONALIZĒŠANA**

**COBALT CATALYZED C–H BOND  
FUNCTIONALIZATION**

**Promocijas darba kopsavilkums  
Summary of the Doctoral Thesis**

Zinātniskā vadītāja  
Scientific supervisor

Docente *Dr. chem.* Liene Grigorjeva  
Docent *Dr. chem.* Liene Grigorjeva

RTU Izdevniecība  
RTU Press  
2022

## Pateicības

Īpašs paldies:

- *Dr. phys.* Anatolijam Mišņevam par savienojumu rentgenstruktūranalīžu uzņemšanu;
- Aleksandram Čižikovam un Jekaterinai Boļšakovai par ieguldījumu promocijas darba tapšanā;
- Annai Nikitjukai, Elīnai Līdumniecei un Dacei Rasiņai par manuskriptu labošanu;
- Renātei Melngaiļei par emocionālo atbalstu;
- visiem OSM grupas kolēģiem, it īpaši *Dr. chem.* A. Jirgenšonam par zinātniskajām diskusijām un padomiem;
- docentei *Dr. chem.* Lienei Grigorjevai par promocijas darba vadīšanu.

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā ar Latvijas Zinātnes padomes atbalstu projektā [Kobalta katalizēta C–H saites funkcionalizēšana], projekta Nr. lzp-2019/1-0220, un Eiropas Sociālā fonda atbalstu darbības programmas «Izaugsme un nodarbinātība» 8.2.2. specifiskā atbalsta mērķa «Stiprināt augstākās izglītības institūciju akadēmisko personālu stratēģiskās specializācijas jomās» projektā Nr. 8.2.2.0/20/I/008 «Rīgas Tehniskās universitātes un Banku augstskolas doktorantu un akadēmiskā personāla stiprināšana stratēģiskās specializācijas jomās».

## Aknowledgments

Special thanks go to:

- *Dr. phys.* Anatolijš Misnevs for the X-ray analysis;
- Aleksandrs Cizikovs and Jekaterina Bolsakova for their collaboration in the research on the Doctoral Thesis;
- Anna Nikitjuka, Elina Lidumniece and Dace Rasina for the proofreading of the publication manuscripts;
- Renate Melngaiļe for the emotional support;
- all of the OSM group colleagues, especially Professor *Dr. chem.* A. Jirgenšons for the scientific discussions and advice.

This research was conducted in Latvian Institute of Organic Synthesis and funded by the Latvian Council of Science project “Cobalt catalyzed C–H bond functionalization”, No. lzp-2019/1-0220, and by the European Social Fund within Project No. 8.2.2.0/20/I/008 «Strengthening of PhD students and academic personnel of Riga Technical University and BA School of Business and Finance in the strategic fields of specialization» of the Specific Objective 8.2.2 «To Strengthen Academic Staff of Higher Education Institutions in Strategic Specialization Areas» of the Operational Programme «Growth and Employment».

Lukašēvics T. L. Kobalta katalizēta C–H saites  
funkcionalizēšana.

Promocijas darba kopsavilkums. –  
Rīga: RTU Izdevniecība, 2022. – 52 lpp.

Lukašēvics T. L. Cobalt Catalyzed C–H Bond Functionalization.

Summary of the Doctoral Thesis. –  
Riga: RTU Press, 2022. – 52 p.

Iespiests saskaņā ar RTU promocijas  
padomes “RTU P-01” 2022. gada  
10. maija lēmumu, protokols Nr. 04030-9.1/30.

Published in accordance with the decision  
of the Promotion Council “RTU P-01” of  
10 May 2022, Minutes No. 04030-9.1/30.

<https://doi.org/10.7250/9789934227806>  
ISBN 978-9934-22-780-6 (pdf)

**PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI  
RĪGAS TEHNISKĀJĀ UNIVERSITĀTĒ**

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2022. gada 7. jūlijā Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

**OFICIĀLIE RECENZENTI**

Vadošais pētnieks *Dr. chem.* Pāvels Arsenjans, Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Latvija  
Profesors *Ph. D.* Olafs Daugulis, Hjustonas Universitāte, ASV  
Profesors *Dr. chem.* Edgars Sūna, Latvijas Universitāte, Latvija

**APSTIPRINĀJUMS**

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

Lūkass Tomass Lukašēvics ..... (paraksts)

Datums .....

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa. Tas ietver kopsavilkumu, četras publikācijas, trīs apskatrakstus un divas grāmatu nodaļas. Publikācijas uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot elektroniski pieejamo informāciju, ir 743 lpp.

## SATURS

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS .....	6
Tēmas aktualitāte.....	6
Pētījuma mērķis un uzdevumi .....	9
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti .....	9
Darba struktūra un apjoms .....	9
Darba aprobācija un publikācijas .....	9
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI .....	11
1. Kobalta katalizēta fenilglicinolu C–H saites alkenilēšana .....	11
2. Kobalta katalizēta fenilglicinolu C–H saites karbonilēšana.....	14
3. Kobalta katalizēta fenilalanīna C–H saites karbonilēšana .....	16
4. Kobalta katalizēta fenilalanīna C–H saites iminēšana .....	21
SECINĀJUMI.....	26

# PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

## Tēmas aktualitāte

Medicīna, materiālzinātne, agroķīmija un citas ar ķīmiju saistītas zinātnes un tautsaimniecības nozares nav iedomājamas bez organiskajiem savienojumiem. Līdz ar to organisko vielu efektīvu un lētu iegūšanas metožu izstrāde ir viens no priekšnoteikumiem šo jomu sekmīgai attīstībai. C–H saites aktivēšana un funkcionalizēšana ir salīdzinoši jauna pieeja organiskajā sintēzē. Metode ļauj vienā stadijā molekulā ievadīt jaunas grupas, tādējādi aizstājot agrāk izmantotās laikietilpīgās reakcijas sekvences un izvairoties no nevēlamu blakusproduktu veidošanās (1. att.).



1. att. C–H saites funkcionalizēšana.

Termins “C–H aktivēšana” metālorganiskajā ķīmijā bieži tiek lietots, lai aprakstītu procesu, kurā metāla centrs saistās pie substrātā esošās C–H saites, padarot to reaģētspējīgāku, un sekojošajā C–H funkcionalizēšanas solī pārveido substrātu. Lai gan organisko savienojumu struktūrās C–H saites ir visbiežāk sastopamas, tomēr to ķīmiskā reaģētspēja ir zema. Salīdzinot saišu disociācijas enerģijas ( $C(sp^3)\text{-H} = 105$  kcal/mol,  $C(sp^2)\text{-H} = 110$  kcal/mol,  $C(sp^3)\text{-Cl} = 83$  kcal/mol,  $C(sp^3)\text{-Br} = 70$  kcal/mol un  $C(sp^3)\text{-I} = 56$  kcal/mol), ir redzams, ka C–H saites aktivēšanu un funkcionalizēšanu panākt ir daudz grūtāk, salīdzinot ar C–H saitēm, kas tradicionāli tiek izmantotas pārejas metālu katalizētās reakcijās.<sup>1-6</sup>

C–H saites aktivēšanai parasti izmanto dārgmetālu katalizatorus, taču pašlaik ir pieaudzis pieprasījums pēc lētākiem un videi draudzīgākiem katalizatoriem, jo mūsdienās arvien aktuālāks kļūst jautājums par “zaļās ķīmijas” pamatprincipiem, kas paredz ilgtspējīgu, videi draudzīgu un ekonomisku ķīmisko metožu izstrādi.<sup>7</sup> Neskatoties uz to, galvenie rezultāti C–H saites funkcionalizēšanas jomā ir sasniegti, izmantojot dārgmetālus (Rh, Ru, Pd), kas ir dabā reti sastopami, dārgi un toksiski.<sup>1-6</sup> Tikai salīdzinoši nesen 3d metāliem (Fe, Co, Ni) tika pievērsta lielāka uzmanība un tika sākta to katalītiska izmantošana C–H saites funkcionalizēšanas reakcijās. Viena no šādām alternatīvām ir kobalts, kas veido aptuveni 0,0029 % no Zemes garozas pretstatā ķīmiskajās reakcijās tradicionāli bieži lietotajam palādijam, kā krājumi novērtēti vien triljonajās daļās Zemes garozas masas. Tikai kopš 2010. gada ir manāma ļoti strauja izaugsme kobalta katalizētās C–H funkcionalizēšanas metodoloģijā, tāpēc tas varētu tikt uzskatīts par, iespējams, daudzsološāko alternatīvu dārgmetālu katalizatoriem.<sup>1</sup>

Kobalta katalizētās C–H saites funkcionalizēšanas reakcijas ir iespējams iedalīt divās kategorijās:

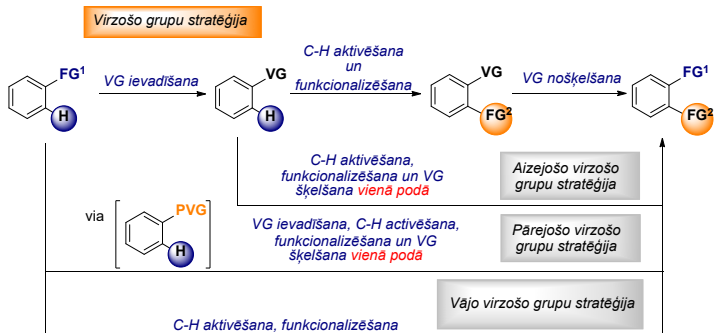
1) zemas valences kobalta katalīze; šajā kategorijā esošajiem Co katalizatoriem ir raksturīga 0 vai +1 oksidēšanās pakāpe, ko iegūst no Co(I) vai Co(II) sāļiem *in situ* reducējošos apstākļos;

2) augstas valences kobalta katalīze; šajā kategorijā esošajiem kobalta katalizatoriem raksturīga +3 oksidēšanās pakāpe, ko iegūst no Co(III) vai Co(II) sāļiem *in situ* oksidējošos apstākļos. Kopš kobalta katalizētu C–H funkcionalizēšanas reakciju atklāšanas, lielākā daļa pārvērtību bija panāktas, izmantojot zemas valences kobalta katalīzes pieeju. Tikai ap 2013., 2014. gadu sāka parādīties tendence izmantot augstas valences Co(III) vai prekursora Co(II) katalizatorus. Nākamajos gados kobalta katalizētām C–H funkcionalizēšanas reakcijām tika pievērsta īpaša uzmanība, un pašreiz šajā jomā izdoto publikāciju aptuvenais skaits sasniedz piecus simtus. Promocijas darbā izstrādātās metodes ir balstītas augstas valences kobalta katalīzē, izmantojot Co(II) sāļus un bidentātu virzošo grupu kā Co(III) prekursoru.

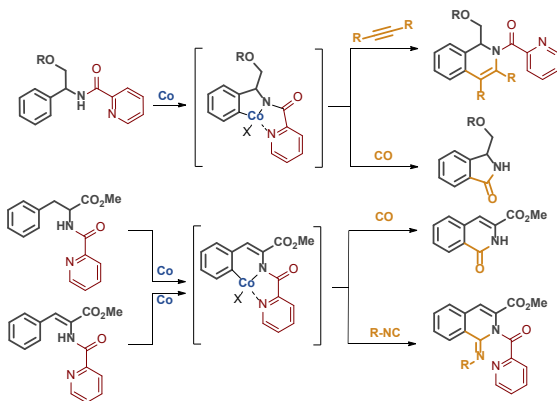
Neskatoties uz to, ka Co katalizētās C–H funkcionalizēšanas reakcijas pēc savas būtības ir daudz “zaļākas” nekā dārgmetālu gadījumā, eksistē papildu virzieni, kuros ir iespējams attīstīties, lai procesu padarītu vēl ekonomiski pievilcīgāku un dabai draudzīgāku. Viens no šiem virzieniem ir virzošo grupu stratēģija.<sup>6</sup> Virzošo grupu izmantošana ir priekšnosacījums selektīvai reakcijas norisei, jo tādējādi ir iespējams virzīt metālu vēlamās aktivējamās C–H saites tuvumā. Tomēr liela daļa virzošo grupu izmantošana pieprasa to ievadīšanu molekulā pirms C–H funkcionalizēšanas ar sekojošu nošķelšanu pēc pārvērtības, tādējādi daļēji atspēkojot priekšrocības, ko tās sniedz. Lai risinātu šo problēmu, ir ieviestas vairākas virzošo grupu klases (2. att.).

- 1) Aizejošās virzošās grupas (*traceless directing groups*) tiek ievadītas molekulā pirms C–H funkcionalizēšanas, taču tiek nošķeltas reakcijas apstākļos pēc veiksmīgas savas funkcijas izpildes. Patlaban šajā jomā ir panākts labs progress, un literatūrā ir atrodami daudzi piemēri Co-katalizētām C–H funkcionalizēšanas reakcijām ar dažādām aizejošām virzošajām grupām, taču lielākā daļa pārvērtību ir limitētas tieši uz karbonilēšanas un anelēšanas reakcijām ar alkīniem un alkēniem.<sup>6</sup>
- 2) Pārejošās virzošās grupas (*transient directing groups*) tiek ievadītas molekulā un pēc tam nošķeltas reakcijas apstākļos viena reaktora sintēzē. Šāda pieeja Co katalizētās C–H funkcionalizēšanas reakcijās ir parādījusies relatīvi nesen, tāpēc patlaban literatūrā ir zināmi tikai divi piemēri.<sup>6</sup>
- 3) Vājās virzošās grupas ir molekulā jau esošās funkcionālās grupas (karbonskābes, esteri, ketoni, aldehīdi, amīdi u. c.), kas spēj koordinēt metālu. Šāda pieeja ir šķietami vispievilcīgākā, it īpaši vēlinajās stadijās, taču tajā pašā laikā visgrūtāk realizējamā. Šī iemesla dēļ piemēru, kuros izmantotu vājas virzošās grupas, ir maz.<sup>6</sup>





Aminoskābju un aminospirtu struktūrelementi ir ļoti bieži sastopami zāļvielās gan kā peptīdmimētiķu, gan kā proteīnu sastāvdaļas.<sup>8</sup> Turklāt tie ir daudzpusīgi būvbloki, ko plaši izmanto organiskajā sintēzē un asimetriskajā katalīzē.<sup>8</sup> Jaunu metožu izstrāde, ar kurām varētu iegūt aminoskābju un aminospirtu atvasinājumus, potenciāli spētu padarīt tirgū esošo farmaceitisko preparātu izmaksas lētākas, kā arī attīstīt jaunas to iegūšanas metodes. Šo iemeslu dēļ mūsu pētījumi ir vērsti uz kobalta-katalizētu fenilglicinola un fenilalanīna atvasinājumu C–H saites aktivēšanu un funkcionalizēšanu ar tādiem reaģentiem kā alkīni, oglekļa monoksīds un izocianīdi (3. att.).



## Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir jaunu, ērtu un praktisku metožu izstrāde, kas balstīta kobalta katalizētu C–H saites funkcionalizēšanā.

Darba mērķa īstenošanai tika definēti divi uzdevumi.

1. Iegūt aminospirtu un aminoskābju atvasinājumus, ko potenciāli varētu izmantot C–H saites funkcionalizēšanai, par modeļsubstrātiem izvēloties fenilglicinolu un fenilalanīnu (3. att.).
2. Izpētīt literatūru, atrast piemērotus reaģentus, kas spētu piedalīties kobalta katalizētā C–H saites funkcionalizēšanas reakcijā. Veikt tālāku reakcijas apstākļu optimizēšanu un substrātu ierobežojumu.

## Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Darbā izstrādātas četras jaunas aminospirtu un aminoskābju atvasinājumu C–H saites funkcionalizēšanas metodes.

1. Kobalta katalizēta fenilglicinola atvasinājumu C–H saites alkenilēšana.
2. Kobalta katalizēta fenilglicinola atvasinājumu C–H saites karbonilēšana.
3. Kobalta katalizēta fenilalanīna atvasinājumu C–H saites karbonilēšana.
4. Kobalta katalizēta fenilalanīna atvasinājumu C–H saites iminēšana.

## Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa par kobalta katalizētām fenilglicinola un fenilalanīna atvasinājumu C–H saites alkenilēšanas, karbonilēšanas un iminēšanas reakcijām, kā arī par iegūto produktu atvasināšanas iespējām.

## Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti apkopoti četrās zinātniskajās oriģinālpublikācijās, trīs apskatrakstos un divās grāmatu nodaļās. Pētījuma rezultāti prezentēti trijās konferencēs.

### Zinātniskās publikācijas

1. Bolsakova, J.; Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed, Directed C–H Functionalization/Annulation of Phenylglycinol Derivatives with Alkynes. *J. Org. Chem.* **2020**, *85* (6), 4482–4499. DOI:10.1021/acs.joc.0c00207.
2. Lukasevics, L.; Cizikovs, A.; Grigorjeva, L. Synthesis of 3-Hydroxymethyl Isoindolinones via Cobalt-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)–H Carbonylation of Phenylglycinol Derivatives. *Org. Lett.* **2020**, *22* (7), 2720–2723. DOI:10.1021/acs.orglett.0c00672.

3. Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Cobalt-catalyzed carbonylation of the C–H bond. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 7460–7466. DOI:10.1039/D0OB01633K.
4. Lukasevics, L.; Cizikovs, A.; Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)–H Carbonylation of Amino Acids Using Picolinamide as a Traceless Directing Group. *Org. Lett.* **2021**, *23* (7), 2748–2753. DOI:10.1021/acs.orglett.1c00660.
5. Lukasevics, L.; Cizikovs, A.; Grigorjeva, L. C–H bond functionalization by high-valent cobalt catalysis: current progress, challenges and future perspectives. *Chem. Commun.* **2021**, 57, 10827–10841. DOI:10.1039/D1CC04382J.
6. Cizikovs, A.; Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Cobalt-catalyzed C–H bond functionalization using traceless directing group. *Tetrahedron* **2021**, *93*, 132307. DOI:10.1016/j.tet.2021.132307.
7. Lukasevics, L.; Cizikovs, A.; Grigorjeva, L. Synthesis of 1-Aminoisoquinolines via Cobalt-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Imination of Phenylalanine Derivatives. *Iesniegts manuskripts*.

### Grāmatu nodaļas

1. Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed Picolinamide-Directed Synthesis of Heterocycles *Targets Heterocycl. Syst. (grāmatu sērija)* **2021**, *25*, 144–161. DOI:10.17374/targets.2022.25.144.
2. Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Mechanistic studies on cobalt-catalyzed, bidentate chelation-assisted C–H bond functionalization *Handbook of CH-Functionalization. Pieņemts publicēšanai Wiley-VCH GmbH*.

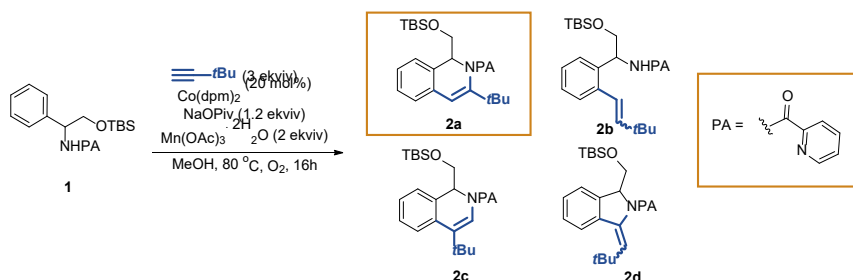
### Zinātniskās konferences, kurās prezentēti darba rezultāti

1. Lukasevics, L. Cobalt Catalyzed Tandem C(sp<sup>2</sup>)-H/C(sp<sup>3</sup>)-H Functionalization of Amino Acids with Alkenes. *11<sup>th</sup> Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Rīga, Latvija, 19.–20. septembris **2019**.
2. Lukasevics, L. Cobalt catalyzed C–H bond functionalization. *12<sup>th</sup> Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Tiešsaistē, 28.–29. oktobris **2021**.
3. Lukasevics, L. Cobalt catalyzed C–H bond functionalization. *6<sup>th</sup> International Conference on Catalysis and Chemical Engineering*. Sanfrancisko, ASV, 22.–26. februāris **2022**.

# PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

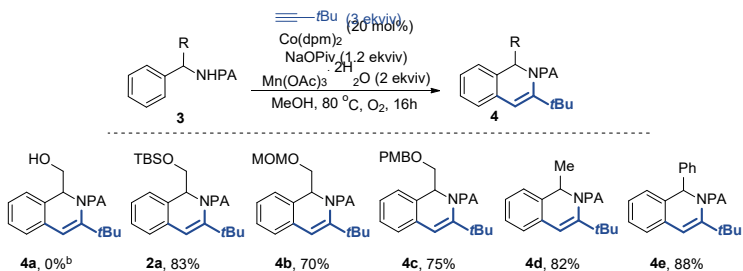
## 1. Kobalta katalizēta fenilglicinolu C–H saites alkenilēšana

Pirmais pētījuma virziens ietvēra fenilglicinola **1** C–H saites alkenilēšanas metodes izstrādi. Sākotnējiem eksperimentiem par modeļsubstrātu izvēlējamies fenilglicinolu **1** un *t*-butilacetilēnu kā alkenilēšanas reaģentu. Paredzējam, ka substrāta **1** reakcijā ar *t*-butilacetilēnu potenciāli varētu veidoties četri iespējamie produkti **2a-d**, taču reakcijā novērojām selektīvu viena produkta **2a** veidošanos (4. att). Reakcijas apstākļu optimizēšanas eksperimentos nonācām līdz piemēroti katalītiskai sistēmai – Co(dpm)<sub>2</sub> katalizators, NaOPiv piedeva, un Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O/ O<sub>2</sub> oksidētāju sistēma, kas ļāva iegūt produktu **2a** ar ļoti labu iznākumu – 83 %.



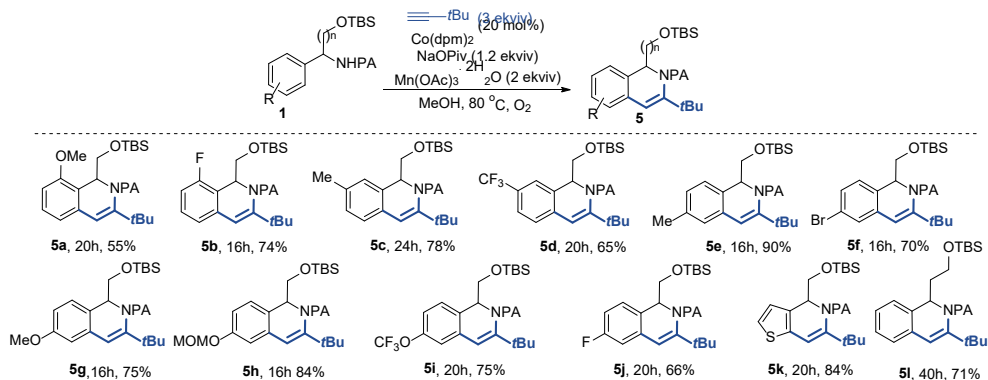
4. att. Fenilglicīna **1** C–H saites alkenilēšana ar *t*-butilacetilēnu.

Sākotnēji vēlējamies pārbaudīt dažādu benzilpozīcijas aizvietotāju ietekmi uz reakcijas gaitu (5. att.). Noskaidrojām, ka *O*-ne aizsargāts aminospirts **4a** nav savietojams ar reakcijas apstākļiem un produkta veidošanās netika novērota, kas, iespējams, varētu būt saistīts ar katalizatora deaktivēšanu, ko izraisa brīvās hidroksilgrupas koordinēšanās pie kobalta katalizatora. Substrāti ar TBS, MOM un PMBO aizsarggrupām **1a**, **1b,c**, kā arī metil- un fenilgrupu saturoši substrāti **1d**, **1e** reaģēja labi un deva attiecīgos produktus ar ļoti labiem iznākumiem – 70–88 %.



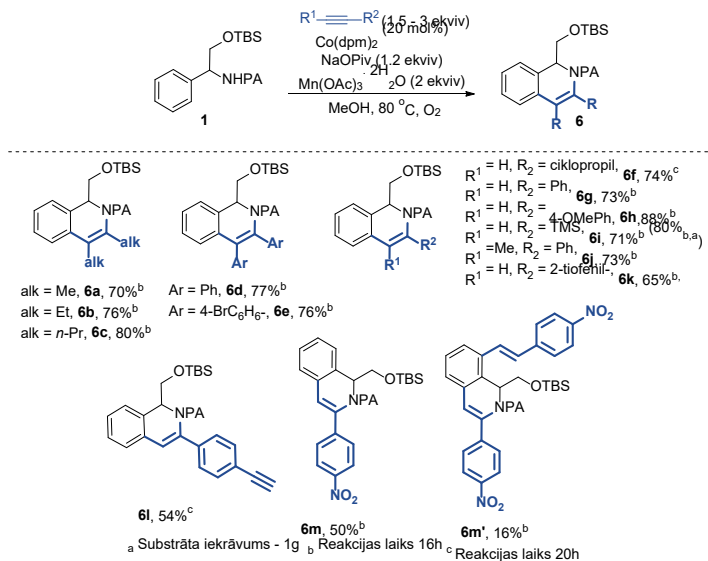
5. att. Dažādu benzilpozīcijas aizvietotāju ietekme uz reakcijas gaitu.

Tālāk pārbaudījām dažādu funkcionālo grupu savietojamību ar optimizētajiem reakcijas apstākļiem (6. att.). Pārbaudījām dažādus aizvietotājus benzola gredzena *ortho*-, *meta*- un *para*-pozīcijās. Interesanti, ka *meta*- aizvietotu substrātu gadījumā novērojām tikai viena izomēra rašanos, reaģējot mazāk stēriski apgrūtinātajai *ortho*- C–H saitei. Novērojām, ka substrāti ar tādiem elektronus donējošiem aizvietotājiem kā alkil- (produkti **5c,e**), metoksi- (produkti **5a,g**) un metoksimetil- (produkts **5h**) grupas, bija reaģētspējīgi reakcijas apstākļos un deva produktus ar labiem un ļoti labiem iznākumiem – 55–90 %. Līdzīgu reaģētspēju novērojām arī substrātiem, kas saturēja elektronus atvelkošu aizvietotāju, dodot produktus **5d** un **5i** ar 65 % un 75 % iznākumu. Halogēnaizvietoti substrāti arī bija savietojami ar reakcijas apstākļiem (produkti **5b,f,j**). Interesanti, ka tādi strukturāli atšķirīgi substrāti kā  $\beta$ -fenilalaninols **1l** un tiofēns **1k** arī bija piemēroti substrāti un viegli veidoja attiecīgos C–H saites alkenilēšanas produktus (**5k,l**) ar labiem un ļoti labiem iznākumiem. Jāatzīmē, ka tiofēna **5k** gadījumā reakcija nebija selektīva un produkts tika iegūts kā reģioizomēru maisījums ar attiecību 2,5 : 1.



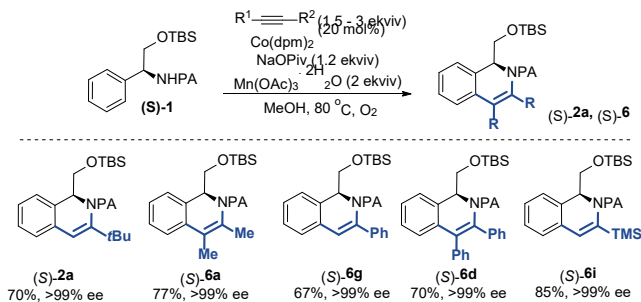
6. att. Substrātu klāsta pētījumi.

Nākamais pētījuma solis ietvēra alkīnu klāsta izpēti (7. att.). Šim nolūkam izvēlējāmies gan simetriskus, gan nesimetriskus dialkil-, diaril-, kā arī terminālos alkīnus. Simetriskie dialkil- un diarilacetilēni uzrādīja labu reaģētspēju un deva produktus **6a-e** ar ļoti labiem iznākumiem – 70–80 %. Terminālo alkīnu gadījumā ieguvām produktus **6f-m** kā vienu reģioizomēru ar iznākumiem – 65–88 %. Interesanti, ka fenilglicinola **1** reakcijā ar 4-nitrofenilacetilēnu novērojām gan sagaidāmā C–H saites alkenilēšanas produkta **6m**, gan arī dialkenilēšanas produkta **6m'** veidošanos. Lai demonstrētu attīstītās metodes praktisko lietojumu, veicām fenilglicinola **1** C–H saites alkenilēšanas reakciju 1g apjomā, un ieguvām produktu **6i** ar ļoti labu iznākumu – 80 %.



7. att. Alkīnu klāsta pētījumi.

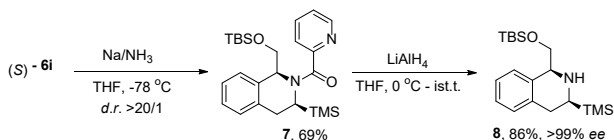
Papildus vēlējamies noskaidrot, vai reakcijas apstākļos potenciāli notiktu hirālā centra saglabāšana, ja tiktu izmantoti enantiobagātināti substrāti. Šim nolūkam pakļāvam (*S*)-**1** substrātu reakcijā ar pieciem dažādiem aromātiskajiem un alifātiskajiem, diazvietotiem, kā arī terminālajiem alkīniem (8. att.). Novērojām, ka visos gadījumos produkti (*S*)-**2a**, **6a,g,d,i** tika iegūti ar labiem iznākumiem un pilnīgu stereokīmijas saglabāšanos (*ee* > 99 %).



8. att. Enantiobagātinātu fenilglicinolu (*S*)-**1** C–H saites alkenilēšana.

Visbeidzot, parādījām, ka iegūtajiem produktiem ir iespējams nošķelt pikolinamīda virzošo grupu, lai iegūtu tetrahidroizohinolīnu atvasinājumus (*S*)-**6i** (9 att.). Sākumā enantiotīrs (*S*)-**6i** C–H saites alkenilēšanas produkts tika reducēts Bērcā reducēšanas apstākļos ar Na/NH<sub>3</sub>, iegūstot produktu **7** ar augstu diastereoselektivitāti (*d. r.* > 20 : 1). Sekojošā pikolinamīda šķelšanas soli ar

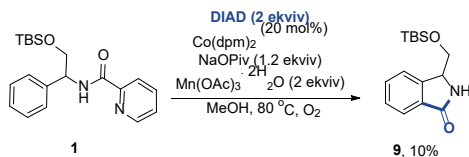
LiAlH<sub>4</sub> tika iegūts tetrahidroizohinolīns **8** ar ļoti labu iznākumu un pilnībā saglabātu sākotnējo hirālo informāciju (*ee* > 99 %).



9. att. Virzošās grupas nošķelšana.

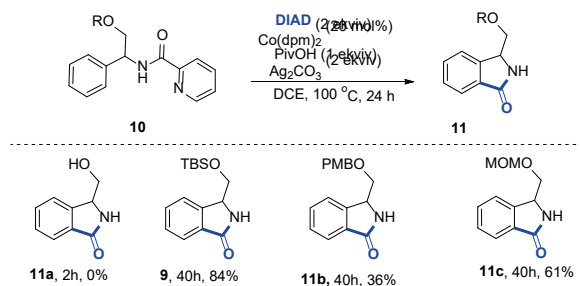
## 2. Kobalta katalizēta fenilglicinolu C–H saites karbonilēšana

Turpinot izstrādāt jaunas metodes fenilglicinolu **1** C–H saites funkcionalizēšanai, pievērsāmies C–H saites karbonilēšanai. Sākotnēji izmantojām tādu pašu katalītisko sistēmu, kas uzrādīja labus rezultātus C–H saites alkenilēšanas reakcijā. CO gāzes ģenerēšanai *in situ* izmantojām DIAD, kas pēc literatūras datiem izmantots līdzīgiem mērķiem. Šādos reakcijas apstākļos ieguvām karbonilēšanas produktu **9** ar 10 % KMR iznākumu (10. att.). Interesanti, ka pikolinamīda virzošā grupa šajā gadījumā tika nošķelta reakcijas apstākļos pēc veiksmīgas C–H saites karbonilēšanas.



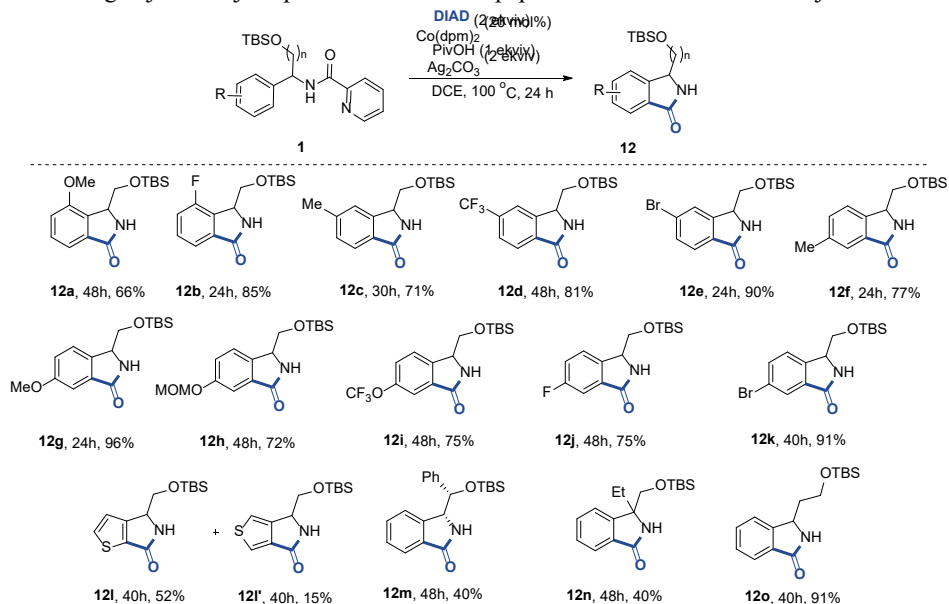
10. att. Fenilglicinola **1** C–H saites karbonilēšana.

Reakcijas apstākļu optimizēšanas eksperimentos noskaidrojām, ka veiksmīgai reakcijas norisei nepieciešams Co(dpm)<sub>2</sub> katalizators, PivOH piedeva, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oksidētājs un DIAD kā CO avots. Sākotnēji pārbaudījām dažādas spirta aizsarggrupas (11. att.). Līdzīgi kā C–H saites alkenilēšanas reakcijā, neaizsargāts aminospirts **10a** attiecīgo produktu nedeva. Lai gan PMB, MOM aizsargāti substrāti veidoja produktus **11b,c**, tie tika iegūti ar zemākiem iznākumiem nekā TBS aizsarggrupas gadījumā.



11. att. Dažādu aizsarggrupu ietekme uz C–H saites karbonilēšanu.

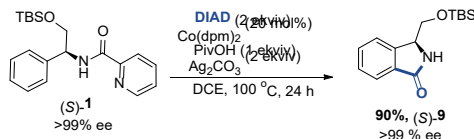
Substrāta klāsta pētījumos tika parādīts, ka reakcijas apstākļi ir maigi un savietojami ar dažādām funkcionālajām grupām (12. att.). Līdzīgi kā C–H saites alkenilēšanas reakcijā, *meta*-aizvietotu substrātu gadījumos novērojām tikai viena reģioizomēra veidošanos, C–H saites karbonilēšanai notiekot mazāk stēriski traucētajā *orto*-pozīcijā. Gan elektroniem bagāti **1a,c,f,h**, gan elektroniem nabadzīgi substrāti **1d,i** deva produktus ar labiem un izciliem iznākumiem – 66–96 %. Līdzīgu rezultātu novērojām arī halogēnsaturošu substrātu gadījumos, iegūstot produktus **12e,j,k** ar iznākumiem 75–91 %. Demonstrējām, ka tiofēnaminospirts arī ir piemērots substrāts C–H saites karbonilēšanai, taču šajā gadījumā reakcija nebija selektīva, un produkts tika iegūts kā reģioizomēru **12l,l'** maisījums ar kopējo iznākumu 67 %. Stēriski apjomīgāks **1m**, kā arī kvarternārs substrāts **1n** bija reaģētspējīgi un deva produktus ar vidēju iznākumu. Tomēr abu substrātu gadījumos bija nepieciešams izmantot papildu katalizatora un oksidētāja daudzumu.



12. att. Substrātu klāsts fenilglicīnola **1** karbonilēšanā.



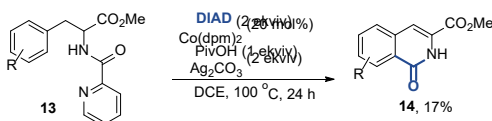
Līdzīgi kā C–H saites alkenilēšanas reakcijas pētījumos, vēlējāmie pārbaudīt, vai C–H saites karbonilēšanas apstākļos būtu iespējams iegūt enantiobagātinātus produktus. Šim nolūkam izmantojām (*S*)-1 fenilglicīnu un noskaidrojām, ka reakcijas apstākļos hirālā centra racemizēšanās nenotiek (13. att.).



13. att. Stereokīmijas saglabāšanās C–H saites karbonilēšanas reakcijā.

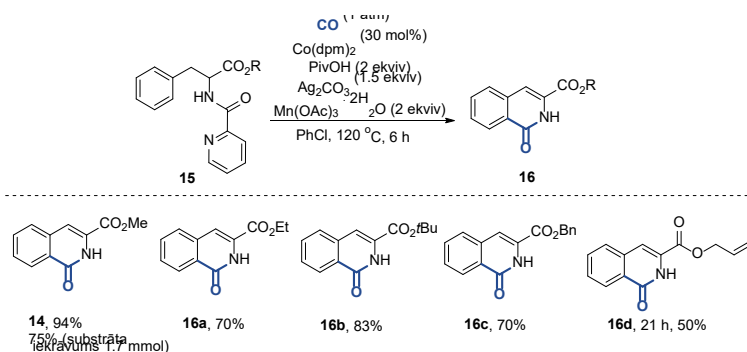
### 3. Kobalta katalizēta fenilalanīna C–H saites karbonilēšana

Turpmākajos pētījumos vēlējāmie pārbaudīt, vai C–H saites karbonilēšanas metodoloģiju var lietot arī fenilalanīna atvasinājumiem. Kā modeļsubstrātu izvēlējāmie fenilalanīnu **13** ar pikolinamīda virzošo grupu, kas līdz šim bija uzrādījusi labus rezultātus. Bijām priedīgi uzzināt, ka, izmantojot reakcijas apstākļus, kas bija piemēroti fenilglicīna **1** C–H saites karbonilēšanai, arī šajā gadījumā deva vēlamo karbonilēšanas produktu **14**, lai gan ar zemu iznākumu – 17 % (14. att.). Interesanti, ka reakcijas apstākļos notiek ne tikai C–H saites karbonilēšana, bet arī dubultsaites veidošanās starp  $\alpha$  un  $\beta$  oglekļiem substrātā, kā arī virzošās grupas nošķelšana.



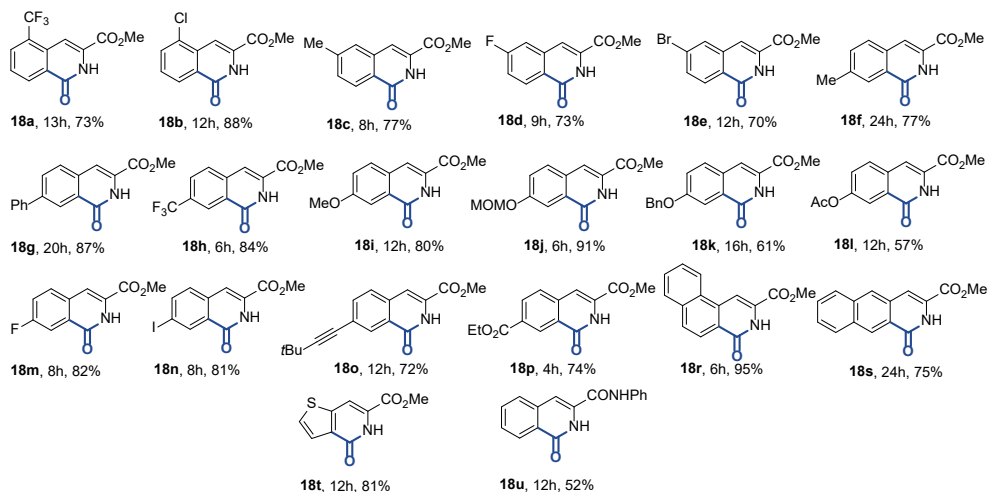
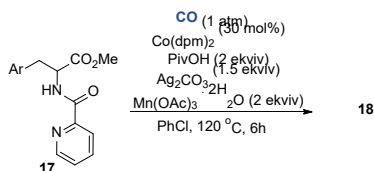
14. att. Fenilalanīna **13** C–H saites karbonilēšana.

Pievēršoties reakcijas apstākļu optimizēšanai, noskaidrojām, ka labākos rezultātus iespējams sasniegt, izmantojot CO gāzi, Co(dpm)<sub>2</sub> katalizatoru, PivOH piedevu un Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O oksidētāju sistēmu, PhCl šķīdinātājā 120 °C temperatūrā. Sākotnēji pārbaudījām dažādu estera aizvietotāju ietekmi uz reakcijas iznākumu (15. att.). Substrāts **13**, kas saturēja metilestera aizvietotāju, reaģēja labi un deva attiecīgo izohinolīnona produktu **14** ar izcilu iznākumu – 94 %. Substrāta iekrāvuma palielināšana līdz 1,7 mmol nedaudz samazināja produkta iznākumu, dodot produktu ar 75 % iznākumu. Citi esteri Et-, *t*Bu- un Bn- reaģēja līdzīgi un deva vēlamos produktus **16a-c** ar ļoti labiem iznākumiem – 70–83 %. Lai gan alilaizvietots esters izrādījās piemērots substrāts C–H saites karbonilēšanai, tas deva vēlamo produktu **16d** ar vidēju iznākumu – 50 %.



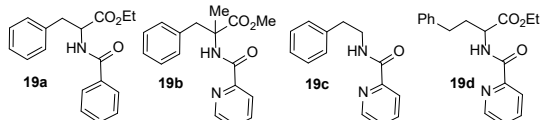
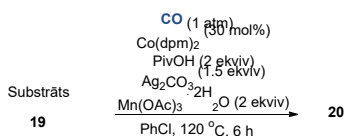
15. att. Dažādu esteru aizvietotāju ietekme uz reakcijas iznākumu.

Substrāta klāsta pētījumi parādīja, ka fenilalanīna C–H saites karbonilēšanas reakciju ir iespējams realizēt ar plašu aizvietotāju klāstu benzola gredzena *ortho*-, *meta*-, *para*- pozīcijās (16. att.). *Meta*- aizvietotu substrātu gadījumā arī šoreiz novērojām tikai viena reģioizomēra veidošanos, pat arī tāda maza aizvietotāja kā fluora atoma gadījumā. Dažādas funkcionālās grupas kā alkil- (produkti **18c,f**), halogēn- **18b,d,m,n**, trifluormetil- **18h**, fenil- **18g**, etilesteris **18p**, metoksi- **18i**, metoksimetil- **18j**, *t*-butilakinil- **18o** bija savietojamas ar reakcijas apstākļiem un deva reakciju produktus ar labiem un ļoti labiem iznākumiem. Mazāk veiksmīgs substrāts izrādījās 4-OAc aizvietots fenilalanīna atvasinājums, kas veidoja produktu **18l** ar 57 % iznākumu, kas ir saistīts ar daļēju acetilgrupas nošķelšanu reakcijas apstākļos. Naftilaizvietotas **18r,s**, kā arī tiofēnaizvietotas aminoskābes izrādījās piemēroti substrāti C–H saites karbonilēšanai, dodot attiecīgos produktus **18t** ar ļoti labiem un izciliem iznākumiem. Novērojām, ka arī amīda atvasinājums **18u**, kas potenciāli spētu koordinēt un deaktivēt katalizatoru, bija reaģētspējīgs un deva reakcijas produktu ar 52 % iznākumu.



16. att. Fenilalanīnu **17** substrātu klāsts C–H saites karbonilēšanas reakcijā.

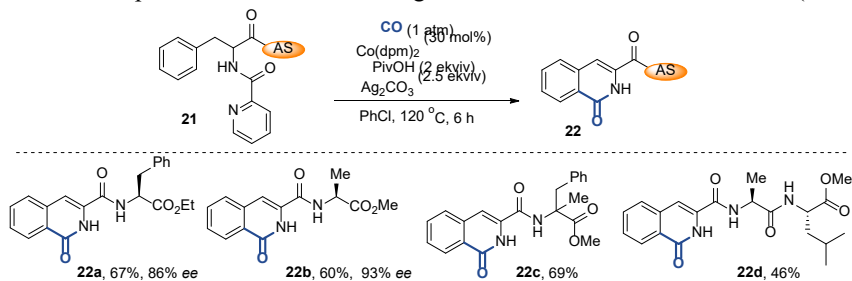
Pētot reakcijas substrātu klāstu, atklājām reakcijas ierobežojumus (17. att). Benzoilaizvietota substrāta **19a** gadījumā reakcijas produkta veidošanos nenovērojām, kas liecina par virzošās grupas svarīgo nozīmi. Reakcijas produktu veidošanās netika novērota arī kvaternārā substrāta **19b**, homofenilalanīna **19d** vai arī homobenzilamīda **19c** gadījumos. Šāds rezultāts liecina, ka veiksmīgas transformācijas veikšanai ir nepieciešama estera funkcionālā grupa, kā arī dubultsaites klātbūtne.



17. att. Neveiksmīgi substrāti C–H saites karbonilēšanas reakcijā.

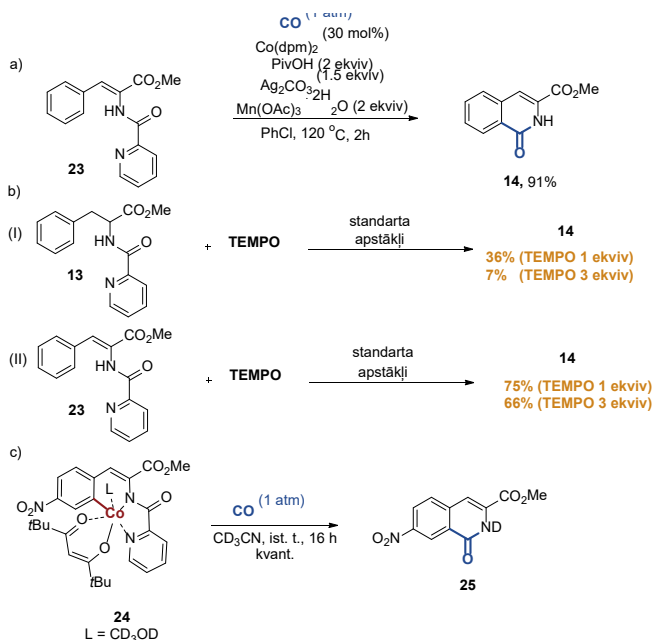
Ir zināms, ka amīdsaites peptīdu molekulās var viegli helatēt metāla jonus un tādējādi deaktivēt katalizatoru. Šī iemesla dēļ vēlējamies pārbaudīt, vai izstrādāto metodi var lietota arī uz

sarežģītākiem substrātiem – īsiem peptīdiem. Šim nolūkam izmantojām dažādu dipeptīdu **12a-c** un tripeptīdu **22d** substrātus. Sākotnēji pakļaujot tos standarta reakcijas apstākļiem, novērojām vēlamu produktu veidošanos, tomēr ar zemiem iznākumiem, kas ir skaidrojams ar neidentificētu blakusproduktu veidošanos. Mums izdevās uzlabot reakcijas produktu iznākumu, atmetot  $Mn(OAc)_3 \cdot 2H_2O$  oksidētāju un vienlaikus palielinot  $Ag_2CO_3$  iekrāvumu līdz 2,5 ekvivalentiem. Novērojām, ka šādos reakciju apstākļos C–H saites karbonilēšanas produktus **22a-d** bija iespējams iegūt ar pieņemamiem un labiem iznākumiem. Tomēr enantiomērā pārākuma analīze parādīja, ka diemžēl reakcijas apstākļos notiek daļēja blakus esošā hirālā centra racemizācija substrātos **22a** un **22b**, attiecīgi iegūstot produktus ar 86 % un 93 % *ee*. Visticamāk, līdzīga racemizācija notiek arī substrātā **21d**, taču produkta attīrīšanas laikā ieguvām tikai vienu diastereomēru **22d** (18. att.).



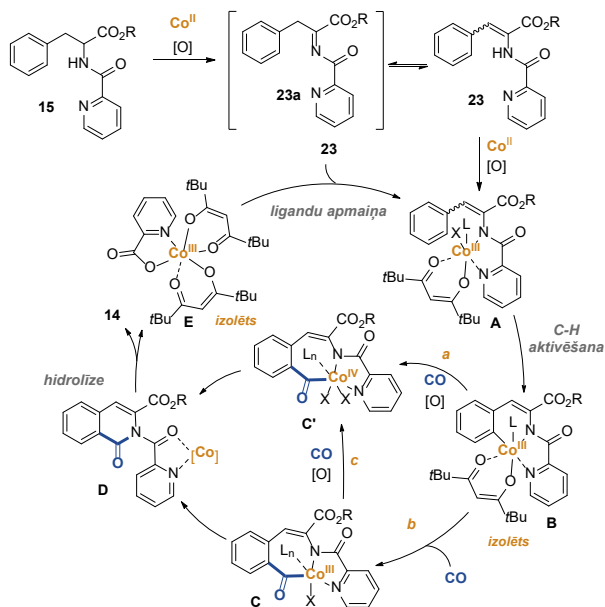
18. att. Vēlīnās stadijas C–H saites funkcionalizēšana peptīdos **22a-d**.

Lai labāk izprastu reakcijas mehānismu, veicām papildu kontroleksperimentus. Pakļaujot nepiesātināto fenilalanīna atvasinājumu **23** standarta reakcijas apstākļiem, ieguvām karbonilēšanas produktu **14** ar 91 % iznākumu (17. att. a)). Šāds rezultāts liecina, ka **14**, ļoti iespējams, ir karbonilēšanas reakcijas intermediāts. Turklāt, izmantojot UPLC-MS analīzi, detektējām abu enamīna **14** reģioizomēru klātbūtni reakcijas maisījumā. Interesanti, ka, pievienojot vienu vai trīs ekvivalentus radikāļu ķērāju *TEMPO* katalītiskajā sistēmā, novērojām nozīmīgu reaktivitātes samazināšanos un ieguvām karbonilēšanas produktu **14** ar 36 % un 7 % iznākumu. Savukārt, izmantojot enamīnu **23** kā substrātu, tik ievērojamu reaģētspējas samazināšanos nenovērojām un ieguvām produktus ar 75 % un 66 % iznākumu (19. att. b)). Iegūtie rezultāti liecina par iespējamu *SET* reakcijas mehānismu, kas nodrošina intermediāta enamīna **23** veidošanos pirms C–H saites aktivēšanas. Papildus ieguvām  $Co(III)$  kompleksu **24**, ko izdevās izdalīt no reakcijas maisījuma un pierādīt tā struktūru ar rentgenstruktūranalīzi. Novērojām, ka  $Co(III)$  komplekss **24**  $CO$  atmosfērā veido vēlamu reakcijas produktu ar kvantitatīvu iznākumu (19. att. c)).



19. att. Fenilalanīna **13** C–H saites karbonilēšanas kontroleksperimenti.

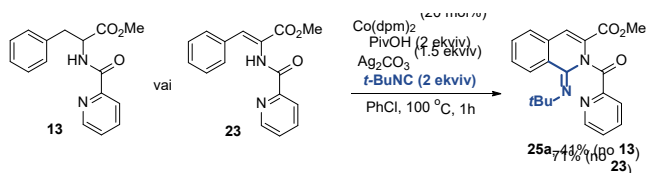
Balstoties reakcijas mehānisma pētījumos, kā arī literatūras datus, mūsu piedāvātais reakcijas mehānisms ir redzams 20. attēlā. Sākotnēji fenilalanīna atvasinājums **15** reakcijas apstākļos *SET* reakcijā tiek oksidēts līdz imīnam **23a**, kas tālāk tautomerizējas par ēnamīnu **23**. Sekojošos koordinēšanās/oksidēšanas soļos veidojas Co(III) komplekss **A**, kas C–H saites aktivēšanas rezultātā dod intermediātu **B**. Intermediāts **B** var tālāk tikt oksidēts līdz Co(IV), kam seko CO molekulas koordinēšana un migrējošā iespiešanās, dodot acil-Co(IV) intermediātu **C'** (ceļš a). Sekojošas reducējošās eliminēšanas stadijā tiek iegūts produkts **D**. Saskaņā ar ceļu b intermediātā **B** vispirms varētu notikt CO koordinēšana/migrējošā ievietošana, kam seko reducējošā eliminēšana no kompleksa **C**. Alternatīvi nevar izslēgt arī iespējamu **C** oksidēšanu līdz Co(IV) intermediātam **C'** (ceļš c). Visticamāk, mūsu gadījumā ceļš b ir galvenais C–H saites funkcionalizēšanas mehānisms, jo kontroleksperimentā, kur izmantojām Co(III) kompleksu, produkts **14** veidojās bez papildu oksidētāja pievienošanas. Tālāk hidrolīzes rezultātā tiek nošķelta pikolīnamīda virzošā grupa, dodot galaproduktu **14** un atgriežot Co(I) katalītiskajā ciklā, kas tālāk tiek oksidēts līdz Co(III) kompleksam **E**. Notiekot ligandu apmaiņas reakcijai starp kompleksu **E** un ēnamīnu **23**, tiek atsākt katalītiskais cikls.



20. att. Iespējamais fenilalanīna **15** C–H saites karbonilēšanas mehānisms.

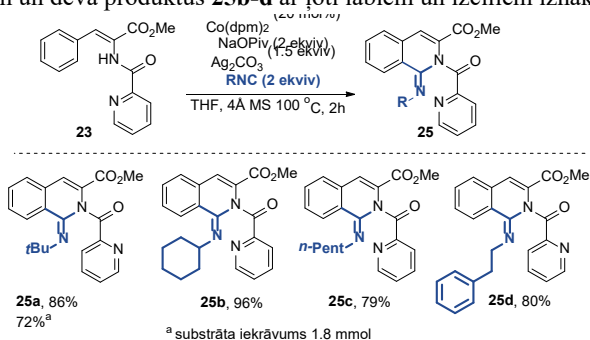
#### 4. Kobalta katalizēta fenilalanīna C–H saites iminēšana

Pēc kobalta katalizētas fenilalanīna **13** C–H saites karbonilēšanas metodes izstrādes vēlējamies attīstīt līdzīgu virzienu, izmantojot izocianīdus kā funkcionalizēšanas reaģentus. Literatūrā ir zināmi piemēri kobalta katalizētai C–H saites iminēšanai ar izocianīdiem, taču patlaban šāda veida pārvērtības nav realizētas uz aminoskābju atvasinājumiem.<sup>9–12</sup> Sākotnēji par modeļsubstrātu izvēlējamies fenilalanīnu **13** un *t*-butilizocianīdu kā C–H saites iminēšanas reaģentu. Tas reakcijas apstākļos, kas bija piemēroti C–H saites karbonilēšanai, veidoja imīnu **25a** ar 41 % (21. att.). Reakcijas apstākļu optimizēšanas eksperimentos diemžēl produkta iznākumu uzlabot neizdevās, kas, mūsaprāt, visdrīzāk ir skaidrojams ar strauju izocianīda bojāšanos. Fenilalanīna **13** C–H saites karbonilēšanas metodes izstrādes laikā parādījām, ka reakcijas pirmajā solī notiek ēnamīna **23** veidošanās caur SET mehānismu. Visticamāk, *t*-butilizocianīds spēj piedalīties nevēlamās blakusreakcijās ar brīvajiem radikāļiem, kas rodas šajā solī un tādējādi degradējas.<sup>13</sup> Lai novērstu šo problēmu, nolēmām izmantot ēnamīnu **23** kā modeļsubstrātu. Novērojām, ka izocianīds šajos reakcijas apstākļos ir ievērojami stabilāks, tas ļāva iegūt produktu **25a** ar 71 % iznākumu.



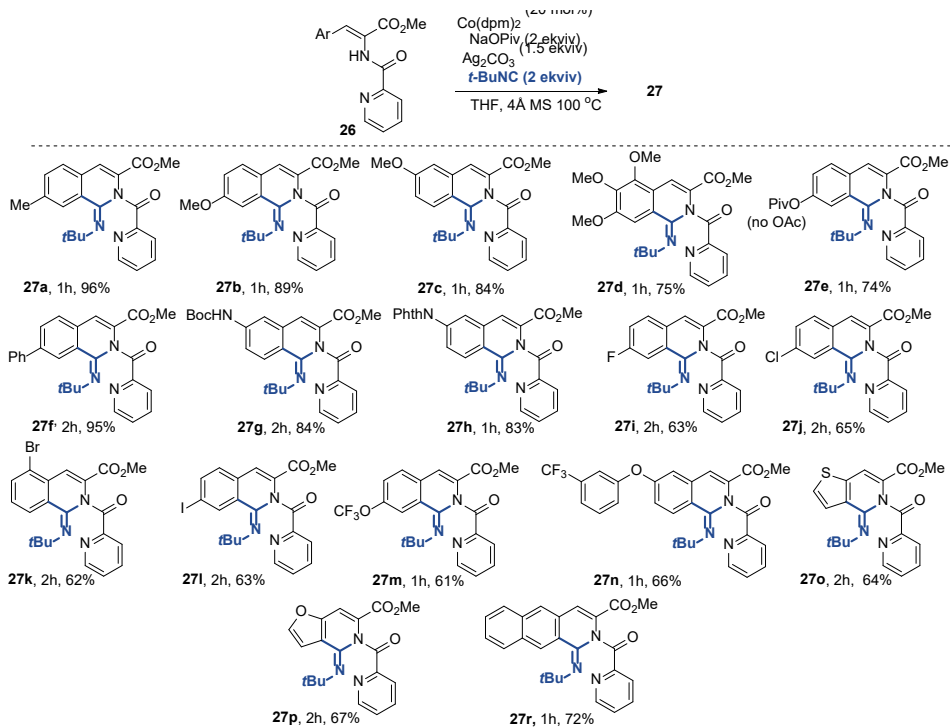
21. att. Fenilalanīnu **13** un **23** C–H saites iminēšana ar *t*-butilizocianīdu.

Lai palielinātu reakcijas produkta iznākumu, veicām reakcijas apstākļu optimizēšanas eksperimentus un nonācām pie šādas katalītiskās sistēmas:  $\text{Co(dpm)}_2$  katalizators,  $\text{NaOPiv}$  piedeva,  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  oksidētājs, THF šķīdinātājs. Sākotnēji vēlējamies pārbaudīt dažādu izocianīdu ietekmi uz C–H saites iminēšanas reakcijas iznākumu (22. att.). Optimizētajos reakcijas apstākļos ēnamīns **23** reakcijā ar *t*-butilizocianīdu deva attiecīgo produktu **25a** ar ļoti labu iznākumu – 86 %. Palielinot substrāta iekrāvēnu līdz 1,8 mmol, novērojām līdzīgu rezultātu – produkts veidojās ar 72 % iznākumu. Līdzīgi cikloheksil-, *n*-pentil- un feniletilaizvietoti izocianīdi bija savietojami ar reakcijas apstākļiem un deva produktus **25b-d** ar ļoti labiem un izciliem iznākumiem 79–95 %.



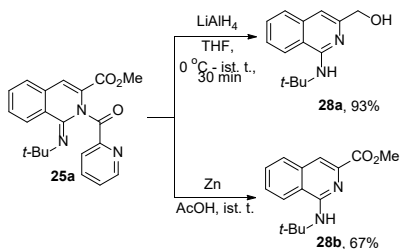
22. att. Izocianīdu klāsts fenilalanīna **23** C–H saites iminēšanas reakcijā.

Turpmākos substrāta klāsta pētījumos pārbaudījām dažādu *ortho*-, *meta*-, *para*-aizvietotāju savietojamību ar reakcijas apstākļiem (23. att.). Elektronus donējošas Me-, OMe-, OAc- un Ar-grupas uzrādīja labu savietojamību ar reakcijas apstākļiem un deva attiecīgos produktus **27a-d,f** ar labiem un izciliem iznākumiem – 74–96 %. Interesanti, ka 4-OAc aizvietota substrāta **27e** gadījumā notika ne tikai C–H saites iminēšana, bet arī *trans*-acilēšana, kas ļāva iegūt 4-OPiv aizvietotu produktu. Gan BocNH-, gan PhthN- *meta*-pozīcijā aizvietoti substrāti reaģēja labi un veidoja produktus **27g,h** ar 84 % un 83 % iznākumu. Jāatzīmē, ka *meta*-aizvietotu substrātu gadījumā arī šoreiz novērojām tikai viena reģioizomēra veidošanos, C–H saites aktivēšanai notiekot ar mazāk stēriski apgrūtināto *ortho*-C–H saiti. Pārbaudot dažādu halogēnatomu aizvietotājus *ortho*- un *para*-pozīcijās, noskaidrojām, ka F-, Cl- Br-, I- aizvietototi substrāti ir savietojami ar reakcijas apstākļiem un dod attiecīgos produktus **27i-l** ar 61–65 % iznākumu. Papildus noskaidrojām, ka arī citas aromātiskās sistēmas var tikt funkcionalizētas, izmantojot mūsu izstrādāto metodi. To labi demonstrēja tiofenil- un furanil-alanīni, kas reakcijas apstākļos veidoja attiecīgos imīnus **27o,p** ar 64 % un 67 % iznākumu.



23. att. Nepiesātinātu fenilalanīnu **26** substrātu klāsts C–H saites karbonilēšanas reakcijā.

Lai demonstrētu izstrādātās metodes praktisko lietojumu, parādījām, ka iegūtie C–H saites iminēšanas produkti var tikt izmantoti 1-aminoizohinolīnu **28a,b** sintēzē (24. att.). Atklājām, ka pikolīnamīda virzošo grupu var nošķelt reducējošos apstākļos, izmantojot  $\text{LiAlH}_4$ , lai iegūtu produktu **28a** ar pilnībā reducētu estera grupu. Savukārt, izmantojot  $\text{Zn}/\text{AcOH}$  maisījumu virzošās grupas šķelšanai, ieguvām metilesteri **28b** ar labu iznākumu – 67 %.

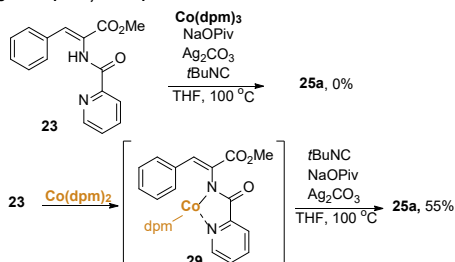


24. att. Virzošās grupas nošķelšana reducējošos apstākļos.

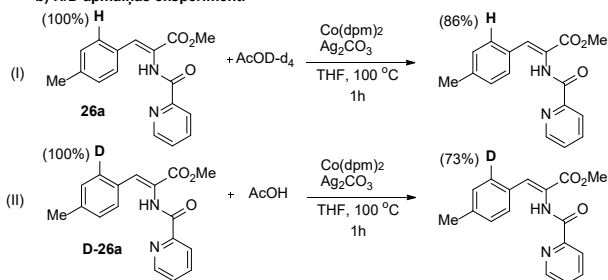


Veicām kontroleksperimentus, lai labāk izprastu C–H iminēšanas mehānismu (25. att.). Vispirms noskaidrojām, ka katalītiskā cikla pirmais solis ir Co(dpm)<sub>2</sub> katalizatora koordinēšana pie substrāta, nevis Co(II) oksidēšana uz Co(III).

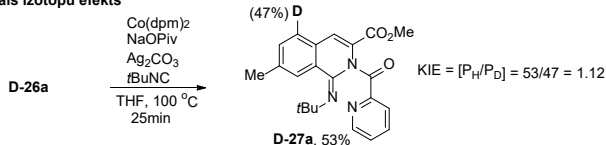
a) Ligandu apmaiņas eksperimenti



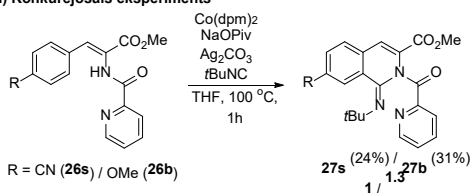
b) H/D apmaiņas eksperimenti



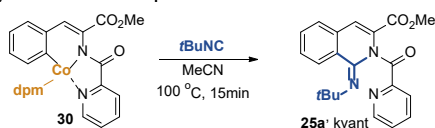
c) Kinētiskais izotopu efekts



d) Konkurējošais eksperiments



e) Stehiometriskais eksperiments

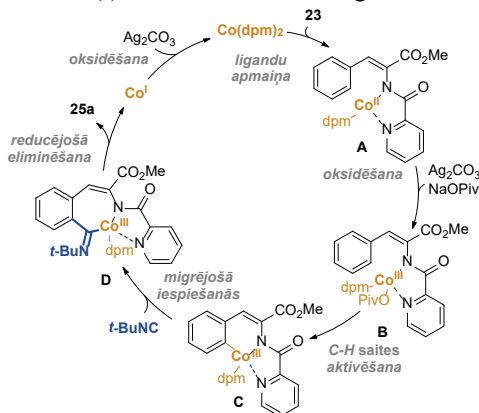


25. att. Kontroleksperimenti C–H saites iminēšanas reakcijā.

To labi parādīja ligandu apmaiņas kontroleksperiments, kurā, pakļaujot substrātu **23** reakcijas standartapstākļiem, tas izrādījās nereaģētspējīgs, ja Co(dpm)<sub>2</sub> katalizators tika aizstāts ar

Co(dpm)<sub>3</sub> (25. att. a)). Turklāt stehiometriskajā eksperimentā, kur Co(II)-substrāta komplekss **29** tika pakļauts reakcijas standartapstākļiem, tas deva vēlamu iminēšanas produktu **25a** ar 55 % iznākumu (25. att. a)). Tālāk pievērsāmies H/D apmaiņas eksperimentiem. Izmantojot AcOD-d<sub>4</sub> kā papildus šķīdinātāju reakcijas apstākļos, novērojām 14 % H/D apmaiņu substrāta **26a** *ortho*-pozīcijā. Līdzīgu rezultātu novērojām, izmantojot AcOH šķīdinātāju un ar deitēriju iezīmētu substrātu **D-26a** (25. att. b)). Turpinot D-iezīmes eksperimentus, noteicām kinētiskā izotopa efekta vērtību konkurences eksperimentā KIE = 1,12 (23. att. c)). Šāda vērtība, kā arī rezultāti, ko ieguvām H/D apmaiņas eksperimentos, liecina, ka C–H saites aktivēšanas solis katalītiskajā ciklā visticamāk ir apgriezis un nav reakcijas limitējošās stadijas. Tālākos konkurences eksperimentos, kur pakļāvām reakcijas apstākļiem ekvimolāru daudzumu elektroniem bagāta un nabadzīga substrāta **26b** un **26s**, novērojām mazliet lielāku reaģētspēju elektroniem bagātākā substrātā, kas varētu liecināt, ka C–H saites aktivēšana notiek saskaņā ar S<sub>E</sub>Ar mehānismu (25. att. d)).<sup>14–16</sup> Mums izdevās izdalīt Co(III) kompleksu **30** no reakcijas maisījuma līdzīgi kā C–H saites karbonilēšanas reakcijās. Kompleksam **30** reakcijā ar *t*BuNC degazētā MeCN novērojām iminēšanas produkta **25a** veidošanos ar kvantitatīvu iznākumu (25. att. e)).

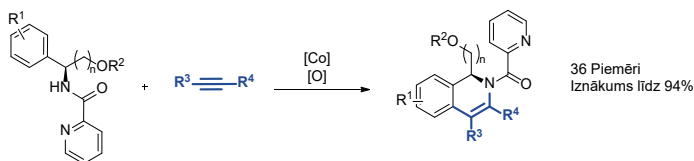
Balstoties uz veiktajiem mehānisma pētījuma eksperimentiem, piedāvātais katalītiskais cikls ir redzams 26. attēlā. Katalītiskais cikls tiek iniciēts, Co(dpm)<sub>2</sub> katalizatoram koordinējoties pie substrāta **23**, veidojot kompleksu **A**. Sekojošā oksidēšanas solī tiek iegūts Co(III) komplekss **B**, kas tālāk C–H saites aktivēšanas solī dod kompleksu **C**. CO molekulai koordinējoties un migrējoši ievietojoties Co–C saitē, rodas iminoil-Co komplekss **D**, kas reducējošās eliminēšanas ceļā dod gala produktu **25a** un Co(I), kas tiek oksidēts un atgriezts katalītiskajā ciklā.



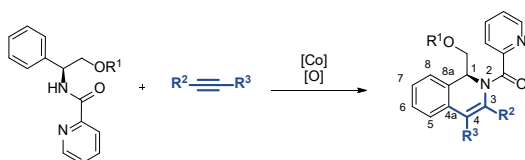
26. att. Piedāvātais cikls kobalta katalizētai nepiesātinātā fenilalanīnu **23** C–H saites iminēšanai ar izocianīdiem.

## SECINĀJUMI

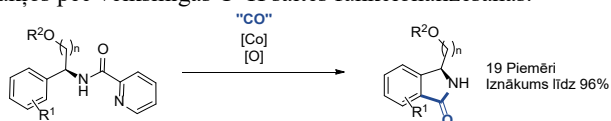
1. Kobalta-katalizētā fenilglicinolu C–H saites alkenilēšanas reakcijā ir iespējams iegūt dihidroizohinolīna atvasinājumus. C–H saites alkenilēšanai ir iespējams izmantot gan simetriskus, gan nesimetriskus iekšējos, kā arī terminālos alkīnus. Substrātā esošā hirālā informācija tiek pārnesta uz produktu bez enantiomērā pārākuma zuduma.



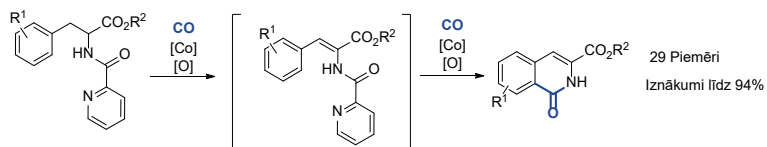
2. Izmantojot terminālos alkīnus kobalta-katalizētai fenilglicinolu C–H saites alkenilēšanai, alkīna aizvietotājs vienmēr novietojas C(3) pozīcijā dihidroizohinolīna produktā, kas ir saskaņā ar literatūras datiem. Izmantojot nesimetriskus iekšējos alkīnus kobalta-katalizētai fenilglicinolu C–H saites alkenilēšanai, lielākais alkīna aizvietotājs vienmēr novietojas C(3) pozīcijā dihidroizohinolīna produktā, savukārt mazākais – C(4) pozīcijā.



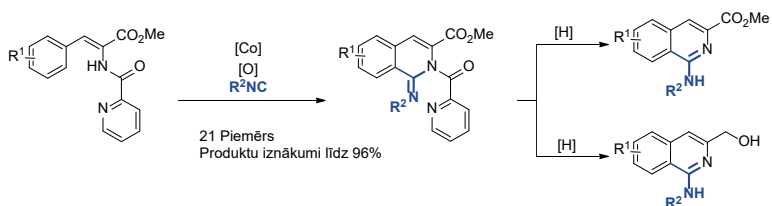
3. Kobalta-katalizētā fenilglicinolu C–H saites karbonilēšanas reakcijā ir iespējams iegūt izoindolīnona atvasinājumus. CO gāzes ģenerēšanai *in situ* ir iespējams izmantot diizopropilazodikarboksilātu (DIAD). Līdzīgi kā C–H saites alkenilēšanas gadījumā, hirālā informācija tiek saglabāta reakcijas gaitā. Pikolīnamīda virzošā grupa tiek nošķelta reakcijas apstākļos pēc veiksmīgas C–H saites funkcionalizēšanas.



4. Kobalta-katalizētā fenilalanīna C–H saites karbonilēšanas reakcijā ir iespējams iegūt izohinlīnona atvasinājumus. Kobalta katalizatora un oksidētāja klātbūtnē reakcijas vidē vispirms veidojas nepiesātināts fenilalanīna intermediāts, kam seko C–H saites funkcionalizēšana un, visbeidzot, virzošās grupas nošķelšana *in situ*.



5. Kobalta-katalizētā nepiesātināta fenilalanīna C–H saites iminēšanas reakcijā ir iespējams iegūt izohinolīn-1(2H)-imīna atvasinājumus. Turklāt C–H saites iminēšanas reakcijā iegūtajiem izohinolīn-1(2H)-imīna produktiem var viegli nošķelt virzošo grupu reducējošos apstākļos, lai iegūtu 1-aminoizohinolīna atvasinājumus.



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

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.), the present Doctoral Thesis has been submitted for the defence at the open meeting of RTU Promotion Council on July 7, 2022 at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry of Riga Technical University, 3 Paula Valdena Street, Room 272.

**OFFICIAL REVIEWERS**

Senior Researcher Dr. chem. Pāvels Arsenjans  
Latvian Institute of Organic Synthesis, Latvia

Professor Ph. D. Olafs Daugulis  
University of Houston, USA

Professor Dr. Chem. Edgars Sūna  
University of Latvia

**DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY**

I hereby declare that the Doctoral Thesis submitted for the review to Riga Technical University for the promotion to the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.) is my own. I confirm that this Doctoral Thesis has not been submitted to any other university for the promotion to a scientific degree.

Lukass Tomass Lukašēvics ..... (signature)

Date.....

The Doctoral Thesis has been prepared as a thematically united collection of scientific publications. It consists of Summary, 4 scientific publications, 3 reviews, and 2 book chapters. Publications and book chapters have been written in English. The total number of pages is 743, including electronic data.

# CONTENTS

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS .....	30
Introduction .....	30
Aims and objectives .....	33
Scientific novelty and main results .....	33
Structure of the Thesis.....	33
Publications and approbation of the Thesis.....	33
MAIN RESULTS OF THE THESIS .....	35
1. Cobalt-catalyzed C–H bond alkenylation of phenylglycinol .....	35
2. Cobalt-catalyzed C–H bond carbonylation of phenylglycinols .....	38
3. Cobalt-catalyzed C–H bond carbonylation of phenylalanine .....	40
4. Cobalt-catalyzed phenylalanine C–H bond imination .....	45
CONCLUSIONS.....	50
ATSOURCES/REFERENCES.....	52
Aknowledgments .....	<b>Error! Bookmark not defined.</b>

# GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

## Introduction

Medicine, materials science, agrochemistry, and other chemistry-related sciences cannot be imagined without organic compounds. Therefore, the development of efficient and inexpensive methods for organic compounds is one of the preconditions for the successful development of these areas. C–H bond activation and functionalization is a relatively novel synthetic approach in organic synthesis. This approach allows installing functional groups into the molecule in a single step, therefore replacing previously employed time-consuming reaction sequences and avoiding the formation of unwanted by-products (Fig. 1).

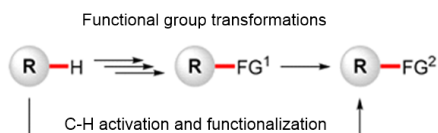


Fig. 1. C–H bond functionalization

The term "C–H activation" is often used in organometallic chemistry to describe the process in which the metal center binds to the C–H bond in the substrate, making it more reactive and transforming the substrate in the subsequent C–H functionalization step. Although C–H bonds are very common in the organic compounds, their chemical reactivity is low. By comparing the dissociation energies of the bonds ( $C(sp^3)\text{-H} = 105$  kcal/mol,  $C(sp^2)\text{-H} = 110$  kcal/mol,  $C(sp^3)\text{-Cl} = 83$  kcal/mol,  $C(sp^3)\text{-Br} = 70$  kcal/mol and  $C(sp^3)\text{-I} = 56$  kcal/mol), it can be clearly seen that the activation and functionalization of the C–H bond is much more difficult compared to the C–Hal bonds traditionally used in transition metal catalyzed reactions.<sup>1–6</sup>

Precious metal catalysts are commonly used for the activation of C–H bonds, even though nowadays there is a growing demand for cheaper and more environmentally friendly catalysts, due to the strong emphasis on the basic principles of "green chemistry", which prefer sustainable, environmentally friendly and economical synthetic methodology.<sup>7</sup> Despite this, the main results in the field of C–H bond functionalization have been achieved using precious metals (Rh, Ru, Pd), which are rare, expensive, and toxic.<sup>1–6</sup> Only relatively recently 3d transition metals (Fe, Co, Ni) have witnessed the growth of interest among chemists and have been used in catalytic C–H bond functionalization reactions. One of such alternatives is cobalt which accounts for about 0.0029 % of the Earth's crust in contrast to the palladium, which is traditionally used in chemical reactions and is estimated to be a trillion parts of the Earth's crust mass. Only since 2010 has there been a very rapid growth in cobalt-catalyzed C–H functionalization methodology, therefore, it can be considered as a one of the most promising alternative to precious metal catalysts.<sup>1</sup>

Cobalt catalyzed C–H bond functionalization reactions can be distinguished into two categories:

1. Low valent cobalt catalysis. Co catalysts in this category have an oxidation state of 0 or +1 and are obtained from Co(I) or Co(II) pre-catalysts under reductive conditions.
2. High-valent cobalt catalysis. Cobalt catalysts in this category have an oxidation state of +3 and are obtained from Co(III) or Co(II) pre-catalysts under *in situ* oxidative conditions. Since the discovery of cobalt-catalyzed C–H functionalization reactions, most of the transformations have been achieved using a low-valent cobalt catalysis approach. It was only between 2013 and 2014 that the use of high-valent Co(III) or precursor Co(II) catalysts began to emerge. In the following years, special attention was paid to cobalt-catalyzed C–H functionalization reactions, and the number of publications currently published in this field is close to five hundred. The methodology developed in the Doctoral Thesis is based on the high-valent cobalt catalysis approach, using Co(II) pre-catalyst in combination with bidentate directing group as a Co(III) precursor.

Despite the cobalt-catalyzed C–H bond functionalization reactions by their nature being “greener” options than precious metal catalyzed counterparts, there are still some research directions which can make the process even more economically attractive and environmentally friendly. One of these directions is the directing group strategy.<sup>6</sup> The use of directing groups is an important precondition for regioselective transformation, as it enables to coordinate and direct the metal catalyst in close proximity of the target C–H bond. However, majority of the directing groups require additional installation step prior to the C–H functionalization followed by a cleavage step after the transformation, thus partially negating the benefits they provide. To overcome this problem, several types of directing groups have been introduced (Fig. 2):

1. Traceless directing groups are introduced in the molecule before the C–H bond functionalization step, however, are removed under the same reaction conditions after successful transformation. Thus far, a decent progress in this field has been achieved and many examples can be found in the literature exploiting a variety of directing groups. However, unfortunately, most of the reported transformations are limited to carbonylation and annulation reactions with alkynes, diynes and alkenes.<sup>6</sup>
2. Transient directing groups are installed and removed under the reaction conditions *in situ*. Such directing groups are relatively recent additions to the field of cobalt catalysis, therefore there are only two examples reported in the literature.<sup>6</sup>
3. Weakly directing groups are preexisting functional groups (carboxylic acids, esters, ketones, aldehydes, amides, etc.) in the molecule, that can coordinate to the metal catalyst. This directing group approach is seemingly the most attractive one, especially in late stages of the synthesis, although the most challenging. For this reason, examples where weak directing groups have been exploited are rare.<sup>6</sup>



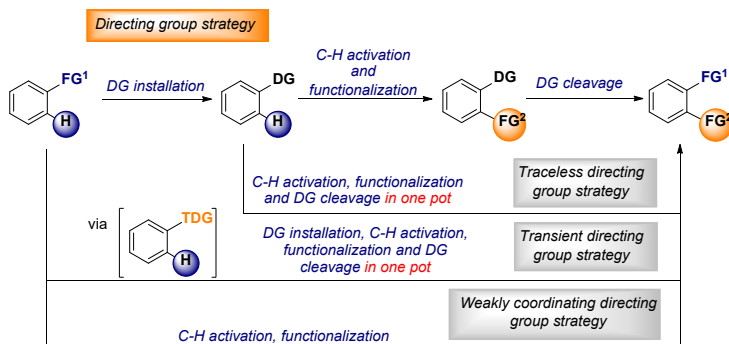


Fig. 2. The directing group strategy

Amino acid and amino alcohol fragments are frequently present in many pharmaceuticals as a part of peptidomimetics and protein building blocks. In addition, they are useful building blocks, which are widely used both in organic synthesis and asymmetric catalysis.<sup>8</sup> Development of novel amino alcohol and amino acid synthetic methodologies could potentially reduce the production cost of the pharmaceuticals that already exist in the market, as well as introduce novel synthetic pathways. For these reasons, the Thesis is dedicated to the development of novel cobalt-catalyzed C–H bond functionalization methodologies using alkyne, CO, isocyanide reagents (Fig. 3)

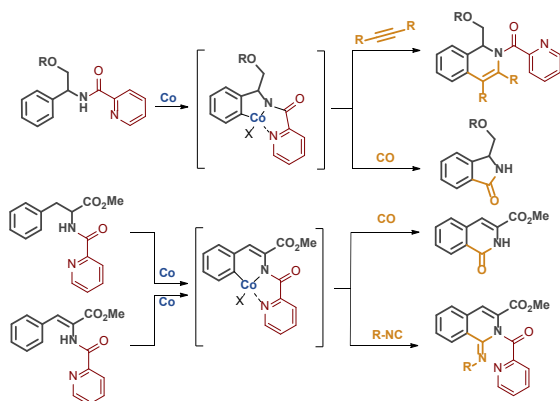


Fig. 3. Cobalt-catalyzed C–H bond functionalization of amino acid and amino alcohol derivatives

## Aims and objectives

The aim of the Thesis is to develop novel, efficient and practical methodology for cobalt-catalyzed C–H bond functionalization.

The following tasks were set:

1. Obtain amino acid and amino alcohol derivatives, which could be employed as substrates for C–H bond functionalization reaction. Phenylglycinol and phenylalanine as model substrates were chosen (Fig. 3).
2. Explore the literature and select appropriate reagents that could be used for C–H bond functionalization reactions. Perform optimization of reaction conditions, investigate the substrate scope.

## Scientific novelty and main results

As a result of the Thesis, 4 novel C–H bond functionalization methods of amino acid and amino alcohol derivatives were developed:

1. Cobalt catalyzed C–H bond alkenylation of phenylglycinol derivatives.
2. Cobalt catalyzed C–H bond carbonylation of phenylglycinol derivatives.
3. Cobalt catalyzed C–H bond carbonylation of phenylalanine derivatives.
4. Cobalt catalyzed C–H bond imination of phenylalanine derivatives.

## Structure of the Thesis

The Thesis is a collection of scientific publications on the cobalt-catalyzed C–H bond alkenylation, carbonylation, and imination of phenylglycinol and phenylalanine derivatives as well as derivatization options of the obtained products.

## Publications and approbation of the Thesis

Main results of the Thesis were summarized in 4 scientific publications, 3 reviews, and 2 book chapters. Results of the research were presented at three conferences.

### Scientific publications:

1. Bolsakova, J.; Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed, Directed C–H Functionalization/Annulation of Phenylglycinol Derivatives with Alkynes. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 6, 4482–4499. DOI:10.1021/acs.joc.0c00207

2. Lukasevics, L.; Cizikovs, A.; Grigorjeva, L. Synthesis of 3-Hydroxymethyl Isoindolinones via Cobalt-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H Carbonylation of Phenylglycinol Derivatives. *Org. Lett.* **2020**, *22* (7), 2720-2723. DOI:10.1021/acs.orglett.0c00672
3. Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Cobalt-catalyzed carbonylation of the C-H bond. *Org. Biomol. Chem.*, **2020**, *18*, 7460-7466. DOI:10.1039/D0OB01633K
4. Lukasevics, L.; Cizikovs, A.; Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H Carbonylation of Amino Acids Using Picolinamide as a Traceless Directing Group. *Org. Lett.* **2021** *23* (7), 2748-2753. DOI:10.1021/acs.orglett.1c00660
5. Lukasevics, L.; Cizikovs, A.; Grigorjeva, L. C-H bond functionalization by high-valent cobalt catalysis: current progress, challenges and future perspectives. *Chem. Commun.*, **2021**, *57*, 10827-10841. DOI:10.1039/D1CC04382J
6. Cizikovs, A.; Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Cobalt-catalyzed C-H bond functionalization using traceless directing group. *Tetrahedron* **2021**, *93*, 132307. DOI:10.1016/j.tet.2021.132307
7. Lukasevics, L.; Cizikovs, A.; Grigorjeva, L. Synthesis of 1-Aminoisoquinolines via Cobalt-Catalyzed C(sp<sup>2</sup>)-H Bond Imination of Phenylalanine Derivatives. *Submitted manuscript*.

#### **Book chapters:**

1. Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Cobalt-Catalyzed Picolinamide-Directed Synthesis of Heterocycles *Targets Heterocycl. Syst. (book series)* **2021**, *25*, 144-161. DOI:10.17374/targets.2022.25.144
2. Lukasevics, L.; Grigorjeva, L. Mechanistic studies on cobalt-catalyzed, bidentate chelation-assisted C-H bond functionalization *Handbook of CH-Functionalization. Accepted for publication by Wiley-VCH GmbH*.

#### **Results of the Thesis were presented at the following conferences:**

1. Lukasevics, L. Cobalt Catalyzed Tandem C(sp<sup>2</sup>)-H/C(sp<sup>3</sup>)-H Functionalization of Amino Acids with Alkenes. *11<sup>th</sup> Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, 19-20 September **2019**.
2. Lukasevics, L. Cobalt catalyzed C-H bond functionalization. *12<sup>th</sup> Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Online, 28-29 October **2021**.
3. Lukasevics, L. Cobalt catalyzed C-H bond functionalization. *6<sup>th</sup> International Conference on Catalysis and Chemical Engineering*. San Francisco, USA, 22-26 February **2022**.

# MAIN RESULTS OF THE THESIS

## 1. Cobalt-catalyzed C–H bond alkenylation of phenylglycinol

The development of the C–H bond alkenylation methodology was chosen as the first direction of the research. For the initial experiments, phenylglycinol **1** was chosen as the model substrate and *t*-butyl acetylene as the functionalization reagent. We envisioned that substrate **1** in the reaction with alkyne could form four potential products **2a–d**, however, we observed the formation only of product **2a** (Fig. 4). During the optimization of the reaction conditions, we arrived to the following catalytic system: Co(dpm)<sub>2</sub> catalyst, NaOPiv additive and Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O/ O<sub>2</sub> oxidant system.

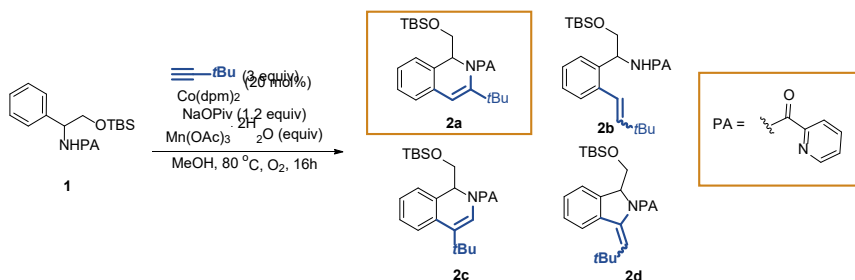


Fig. 4. C–H bond alkenylation of phenylglycinol **1**

First, we determined the benzylic substituent effects on the reaction yield (Fig. 5). We found that *O*-unprotected amino alcohol **4a** is not compatible with the reaction conditions, and the formation of the product was not observed, which potentially could be explained by deactivation of the catalyst caused by the excessive chelation of the free hydroxyl group to the cobalt catalyst. Substrates **2a**, **4b–e** bearing TBS, MOM and PMBO protecting groups as well as methyl and phenyl group containing substrates **3e** and **3d** reacted well under the reaction conditions and gave products in good and very good yields – 70–88 %.

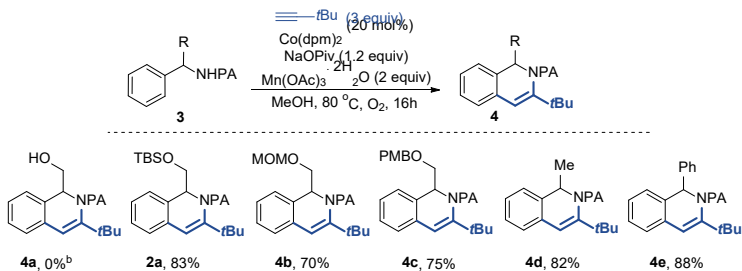


Fig. 5. Benzylic substituent scope in C–H bond alkenylation reaction

Next, we examined the compatibility of phenylglycinol **1** scope for the optimized reaction conditions. We tested various substituents in the *ortho*-, *meta*- and *para*-positions of the benzene ring (Fig. 6). Interestingly, *meta*-substituted substrates delivered products as a single regioisomers, by reacting at the less sterically hindered C–H *ortho*-bond. We found that substrates bearing electron-donating substituents, such as alkyl (product **5c,e**), methoxy (**5a,g**), and methoxymethyl **5h**, were well tolerated and furnished products in good and very good yields – 55–90 %. Similar reactivity we observed also in substrates bearing electron-withdrawing substituents, providing products **5d** and **5i** in 65 % and 75 % yields, respectively. Halogen-substituted substrates were also compatible with the reaction conditions (products **5b,f,j**). Interestingly, phenylalaninol **1l**, and thiophene **1k** were also competent substrates for the C–H bond alkenylation, giving products **5k,l** in very good yields. It should be noted that in the case of thiophene **5k**, the reaction was not selective and the product was obtained as a mixture of regioisomers with the ratio of 2.1:1.

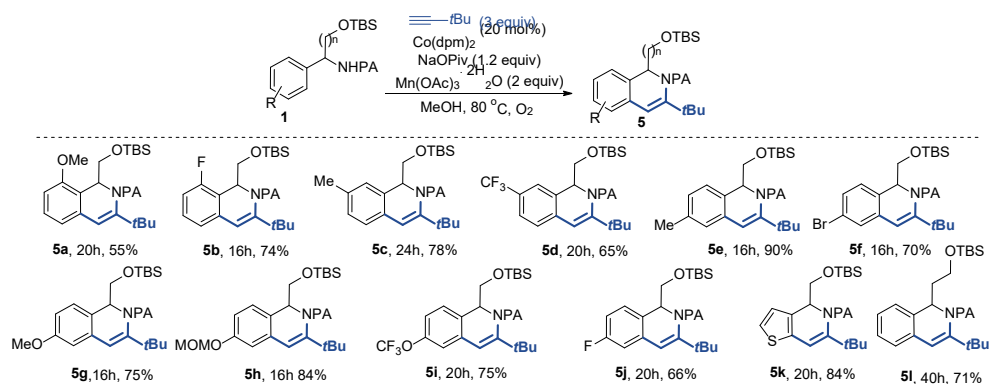


Fig. 6. The substrate scope in the C–H bond alkenylation reaction

Next step of the research involved the examination of alkyne scope for the C–H bond alkenylation of phenylglycinols **1** (Fig. 7). For this purpose, we selected symmetric and non-symmetric dialkyl, diaryl, as well as terminal alkynes. Symmetric dialkyl and diary acetylenes displayed good reactivity and gave products **6a–e** in very good yields – 70–80 %. In case of terminal alkynes, we obtained products **6f–m** as single regioisomers in yields ranging from 65 to 88 %. Interestingly, in the reaction of phenylglycinol **1** with 4-nitrophenylacetylene, we observed the formation not only of the C–H bond alkenylation product **6m**, but also the formation of dialkenylation product **6m'**. To show the utility of the developed method, we performed the reaction in 1g scale and obtained product **6i** in a very good yield – 80 %.

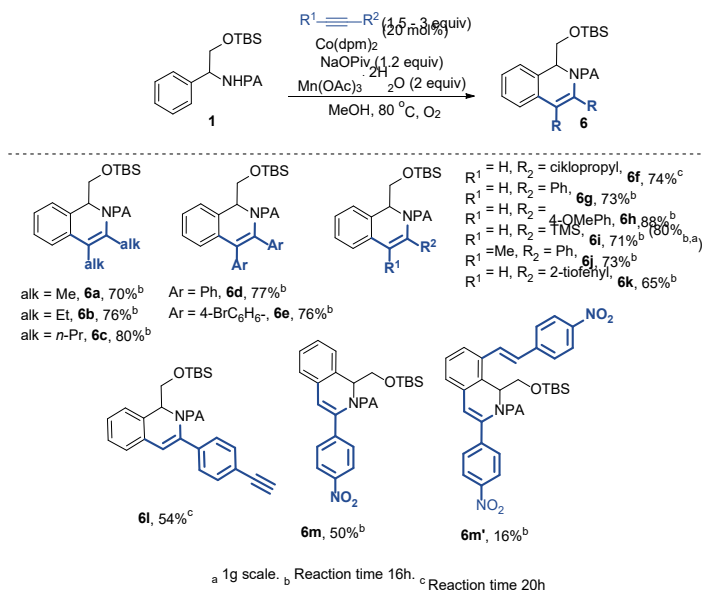


Fig. 7. Alkyne scope in the C–H bond alkenylation reaction

Additionally, we wanted to test whether the chiral information of enantioenriched substrates can be preserved under the reaction conditions. For this reason, we used substrate (**S**)-**1** for the reaction with various aromatic, aliphatic, internal as well as terminal alkynes under the optimized reaction conditions. Gratifyingly, we found that in all of the cases, racemization of the chiral center did not occur and no erosion of enantiopurity was observed in products (**S**)-**2a**, **6a,g,d,i** (Fig. 6).

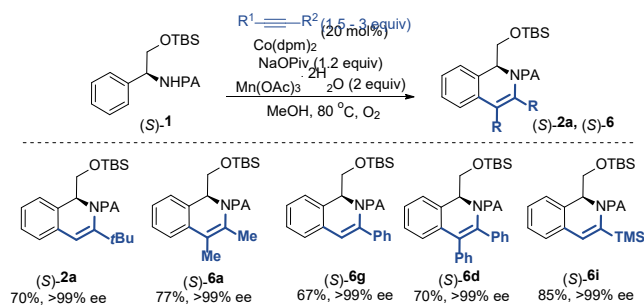


Fig. 8. Preservation of the chirality

We demonstrated that the picolinamide directing group can be cleaved in the products to obtain tetrahydroisoquinoline **8** derivatives (Fig. 9) Initially, enantiopure substrate (**S**)-**6i** was

reduced under Birch reduction conditions in the presence of Na/NH<sub>3</sub> to afford product **7** with high diastereoselectivity (*d.r.* >20:1). Subsequently, the picolinamide directing group was cleaved with LiAlH<sub>4</sub> to obtain tetrahydroisoquinoline **8** in very good yield with full preservation of initial enantiopurity (*ee* >99 %).

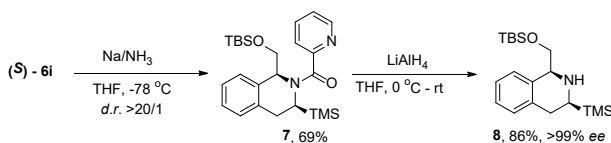


Fig. 9. Cleavage of the directing group

## 2. Cobalt-catalyzed C–H bond carbonylation of phenylglycinols

Moving forward with the development of the phenylglycinol **1** C–H bond functionalization methodology, we turned our attention to C–H bond carbonylation. Initially we employed the same catalytic system that had displayed good reactivity for the C–H bond alkenylation reactions. For the generation of the CO gas *in situ*, we used DIAD, which has been exploited for the similar purpose in the literature. We observed the formation of carbonylation product **9** in 10 % NMR yield (Fig. 10). Interestingly, the picolinamide directing group was cleaved under the reaction conditions after successful C–H bond carbonylation.

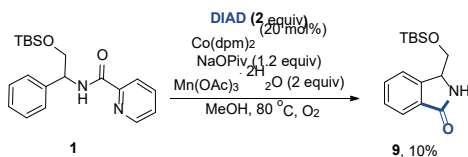


Fig. 10. C–H bond carbonylation of phenylglycinol **1**

During the optimization of the reaction conditions we found that the successful transformation required Co(dpm)<sub>2</sub> catalyst, PivOH additive, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oxidant and DIAD as CO surrogate. First, we tested several alcohol protecting groups (Fig. 11). Similarly, as in the C–H bond alkenylation reactions, unprotected amino alcohol did not furnish the desired product **11a**. Even though PMB, MOM protecting groups were suitable for C–H bond carbonylation and afforded products **11b,c**, they were obtained in lower yields compared to product **9** with TBS protecting group.

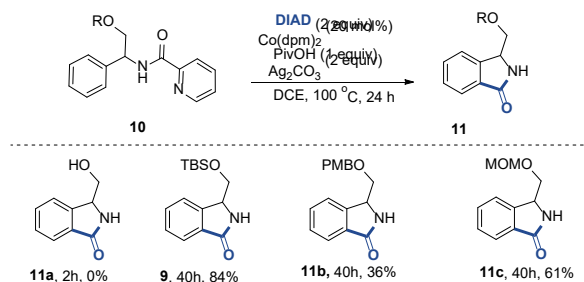


Fig. 11. Directing group scope for the C–H bond carbonylation

The substrate scope experiments showed that the reaction conditions are mild and compatible with various functional groups (Fig. 12.). Similarly to the C–H bond alkenylation reaction, *meta*-substituted substrates delivered only regioisomer, by reacting in the sterically hindered *ortho*-C–H bond. Both electron rich **12a,c,f-h** and electron poor substrates **12d,i** gave products in good and excellent yields – 66–96 %. Similar result was also observed using halogen-substituted substrates, affording products **12b,e,j,k** in 75–91 % yields. We demonstrated that thiophene amino alcohol was also a competent substrate for the C–H carbonylation, however the reaction was not selective and product **12l,l'** was obtained as a mixture of regioisomers in total yield of 67 %. Bulkier substrate **12m** as well as quaternary substrate **12n** gave products in medium yield. However, in the case of both substrates **12m,n**, additional catalyst and oxidant loading was necessary after 24 h.



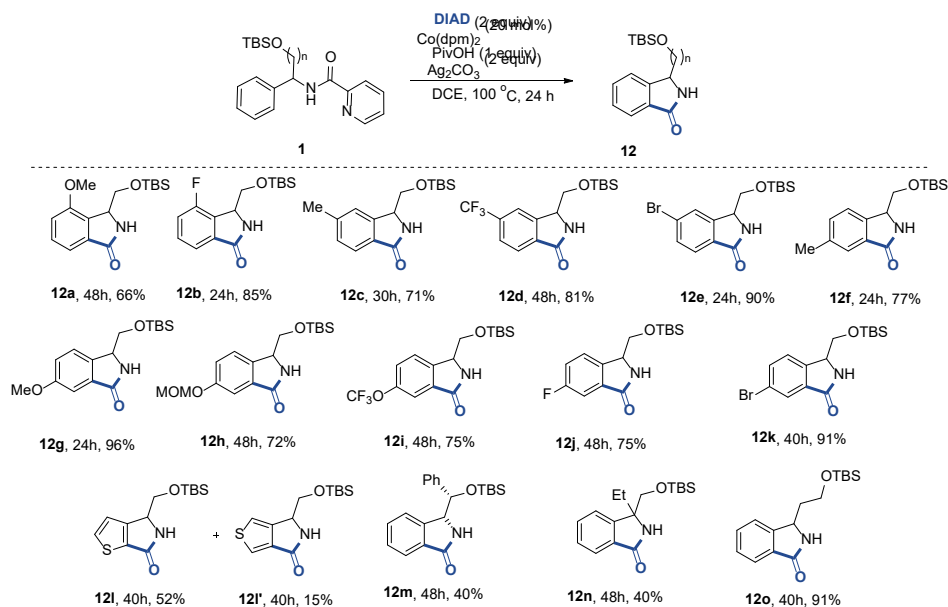


Fig. 12. Substrate scope for the C–H bond carbonylation of phenylglycinol **1**

We demonstrated that the original stereochemistry of substrate can be preserved under the reaction conditions during the C–H bond carbonylation by affording product (**S**)-**9** in high yield and >99 % *ee* (Fig. 13)

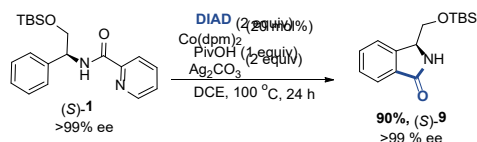


Fig. 13. Preservation of the stereochemistry in C–H bond carbonylation reaction

### 3. Cobalt-catalyzed C–H bond carbonylation of phenylalanine

As the next step of our study, we chose to transfer C–H bond carbonylation methodology to phenylalanine derivatives. We used phenylalanine **13** as the model substrate and picolinamide directing group that had displayed good results in our previous research. We were pleased to find that the employment of the same reaction conditions, that were suitable for C–H bond carbonylation of phenylglycinols **1**, gave the desired carbonylation product **14**, albeit in low yield – 17 % (Fig. 14) Interestingly, besides C–H bond carbonylation, we also observed the formation of double bond between  $\alpha$  and  $\beta$  carbons and the cleavage of the picolinamide directing group *in situ*.

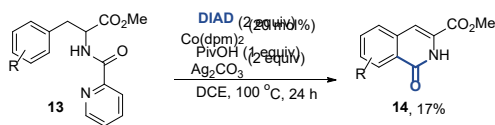


Fig. 14. Cobalt catalyzed C–H bond carbonylation of phenylalanine **13**

The reaction optimization study showed that the best results can be achieved by employing the following catalytic system: Co(dpm)<sub>2</sub> catalyst, PivOH additive and Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>/Mn(OAc)<sub>3</sub>·2H<sub>2</sub>O oxidant system in PhCl solvent at 120 °C under CO atmosphere (1 atm). Initially, we tested the compatibility of several ester moieties with the reaction conditions (Fig. 15). Methyl ester substrate **13** displayed good reactivity and provided product **14** in excellent yield – 94 %. Upscaling the reaction to 1.7 mmol gave the product in 75 % yield. Other ester substrates such as Et-, *t*Bu-, and Bn-substituted substrates reacted similarly and gave products **16a–c** in very good yield – 70–83 %. Although allyl substituted ester was a competent substrate for C–H bond carbonylation, we obtained the corresponding product **16d** in acceptable yield – 50 %.

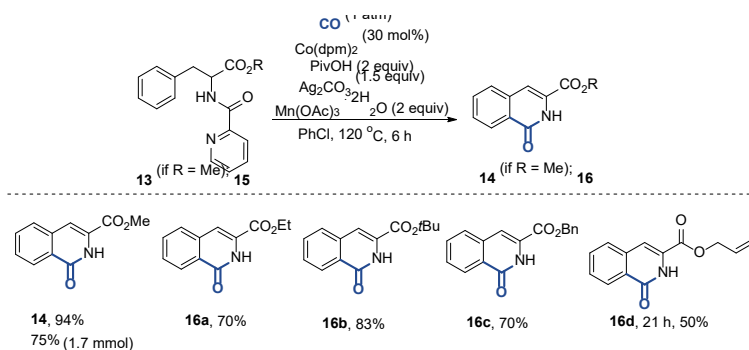


Fig. 15. Ester scope for the C–H bond carbonylation

Next, substrate scope study revealed that the C–H bond carbonylation reaction conditions can be applied for a wide range of phenylalanine **17** substrates with various substitution patterns in *ortho*-, *meta*- and *para*-positions of the benzene ring moiety (Fig. 16). In case of *meta*-substituted substrates, we observed the formation of a single regioisomer. Several functionalities such as alkyl (products **18c,f**), halogen **18b,d,m,n**, trifluoromethyl **18h**, phenyl **18g**, ethyl ester **18p**, methoxy **18i**, MOM **18j**, and *t*butylakynyl **18o** were compatible with the reaction conditions and gave corresponding products in good and very good yields. Less successful 4-OAc substituted substrate **18l** afforded product in 57 % yield, which was a result of partial acetyl group cleavage under the reaction conditions. Naphthyl **18r,s** and thiophene amino acids **18t** were competent substrates and underwent C–H bond carbonylation to give products in very good and excellent yields. We were pleased to find that more challenging amide **18u**, which could potentially coordinate and deactivate the catalyst, also was reactive and delivered the product in 52 % yield.

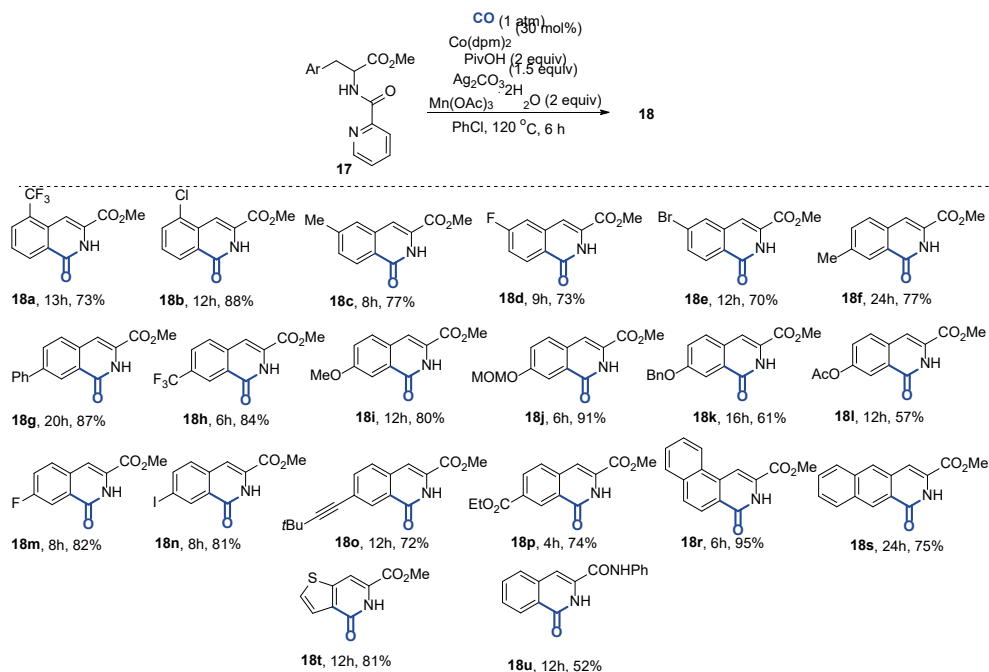


Fig. 16. Phenylalanine **17** scope for C–H bond carbonylation

During the substrate scope investigation, we found some limitations (Fig. 17). First, benzoyl-protected phenylalanine **19a** was unreactive, which shows the important role of the directing group. Additionally, we did not observe formation of the product in case of homophenylalanine **19d**, homobenzylamide **19c** or quaternary **19b** substrates. Such a result indicates that the presence of ester moiety as well as the double bond is crucial for the successful transformation.

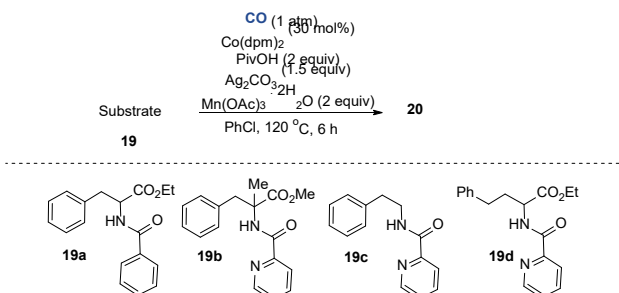


Fig. 17. Unsuccessful substrate for C–H bond carbonylation

It is known, that amide bonds within peptides can chelate metal ions and thereby deactivate the catalyst. For this reason, we examined more challenging substrates for C–H bond carbonylation – short peptides. We selected several dipeptide **22a–c** and tripeptide **22d** substrates, which initially we subjected to the developed reaction conditions. The formation of products, although with low yields due to the formation of undesired byproducts, was observed. We were able to overcome this problem by excluding  $\text{Mn}(\text{OAc})_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  oxidant from the catalytic system and increasing the loading of  $\text{Ag}_2\text{CO}_3$  to 2.5 equivalents. We were pleased to find that under these reaction conditions C–H bond carbonylation products were obtained in acceptable and good yields (Fig. 18). Unfortunately, we observed partial racemization of the adjacent stereo centre in amino acids **22a** and **22b** obtaining products with 86 % and 93 % *ee*, respectively. Notably, in the carbonylation of enantiopure **21d**, partial racemization most likely occurred, but purification led to the isolation of the pure major diastereoisomer **22d** in 46 % yield.

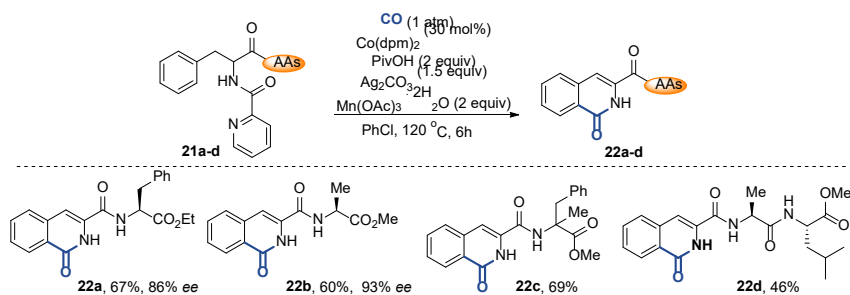


Fig. 18. Late stage C–H bond carbonylation of peptides **21a-d**

To understand the reaction mechanism, we conducted several control experiments (Fig. 19). We subjected the unsaturated phenylalanine derivative **23** to the standard reaction conditions and observed the formation of product **14** in 91 % yield (Fig. 19 a)). Such a result suggests that **14** very likely is an intermediate of the catalytic cycle. Moreover, in the reaction mixture we detected both of the unsaturated intermediate **23** regioisomers by the UPLC-MS analysis. Interestingly, addition of one or three equivalents of radical scavenger TEMPO to the catalytic system resulted in significant suppression of the reactivity in substrate **13**, affording product in 36 % and 7 % yields, respectively. On the other hand, addition of radical scavenger TEMPO, did not significantly affect the reactivity if it was the unsaturated intermediate **23** (Fig. 19 b)). The obtained results indicate the SET reaction within the catalytic cycle that ensures the formation of the unsaturated intermediate **23**, before the C–H bond activation step. We were able to isolate and the Co(III) C–H bond activation complex **24** confirmed the structure by X-ray diffraction. Noteworthy, that Co(III) complex **24** under CO atmosphere at room temperature formed carbonylation product **25** in quantitative yield (Fig. 19 c)).

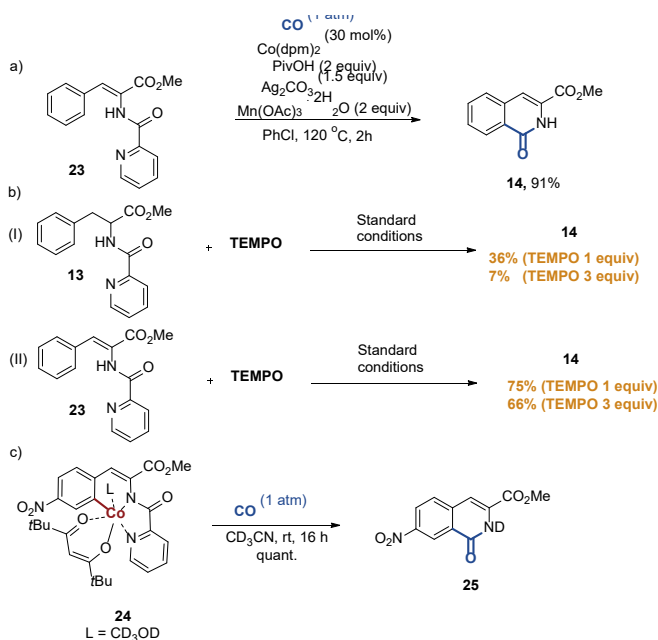


Fig. 19. Control experiments for the phenylalanine **13** C–H bond carbonylation

Based on the mechanistic experiments as well as literature precedents, the proposed catalytic cycle is depicted in the Fig. 20. Initially, under the reaction conditions phenylalanine **15** is oxidized to imine **23a** via SET mechanism. The imine **23a** is tautomerized to enamine **23**, which then coordinates to the Co(II) catalyst and in the subsequent oxidation step gives complex **A**. In the following C–H bond activation step, complex **B** is formed. Further oxidation of complex **B**, followed by coordination and migratory insertion of CO into Co–C bond, yields Co(IV) intermediate **C'**, which reductively eliminates complex **D** (path a). According to path b, CO coordination/migratory insertion would occur in complex **B** first, followed by an oxidation of the resulting complex **C** to obtain **C'**. Alternative pathway c involves subsequent CO coordination/migratory insertion in complex **B** directly followed by reductive elimination. The control experiment, in which Co(III) C–H bond activation complex **B** readily reacted with CO in the absence of external oxidant, suggests that in our case path c is dominant in C–H bond functionalization mechanism. Upon the hydrolysis of complex **D**, final product **14** is liberated and Co(I) is reoxidized to Co(III) complex **E**, which we detected in all of the C–H bond carbonylation experiments by TLC analysis. Ligand exchange between **E** and enamine **23** restarts the catalytic cycle.

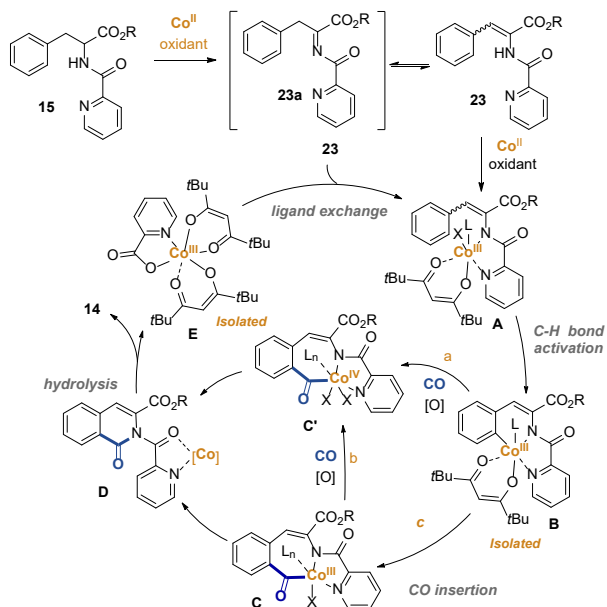


Fig. 20. The proposed mechanism for C–H bond carbonylation of phenylalanine **15**

#### 4. Cobalt-catalyzed phenylalanine C–H bond imination

After successful development of novel C–H bond carbonylation method for phenylalanine **13**, we turned our attention to isocyanides as potential derivatization reagents. In the literature, cobalt-catalyzed C–H bond imination reactions are known, although amino acid derivatives have not been exploited as substrates in such reactions.<sup>9–12</sup> Initially we chose phenylalanine **13** as a model substrate and *t*butyl isocyanide as a C–H bond imination reagent. We subjected model substrate **13** to the reaction conditions, which had proven to be effective in phenylalanine **13** C–H bond carbonylation, and observed the formation of corresponding imine **25a** in 41 % yield (Fig. 21). The efforts to optimize the reaction conditions to obtain product in higher yield were not successful, which we attribute to the rapid decomposition of isocyanide. In the previous research where we reported C–H bond carbonylation of phenylalanine **13**, we demonstrated that in the first step of the catalytic cycle, unsaturated intermediate **23** was formed via SET mechanism. We speculate that *t*butyl isocyanide can participate in undesired side reactions with free radicals that arise in this step and thereby decompose.<sup>13</sup> To overcome this issue, we chose to use enamine **23** as the model substrate. We were pleased to find that *t*butyl isocyanide was much more stable under the reaction conditions and furnished imination product **25a** in 71 % yield.

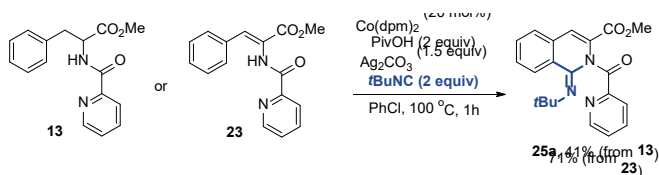


Fig. 21. C–H bond imination of phenylalanines **13,23** with *t*-butyl isocyanide

To increase the product yield, we conducted optimization of the reaction conditions and found the final reaction conditions: Co(dpm)<sub>2</sub> catalyst, NaOPiv additive, Ag<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> oxidant, THF solvent. We tested the isocyanide scope for the C–H bond imination of model substrate **23** (Fig. 22). Under the optimized reaction conditions, *t*-butyl isocyanide gave imination product in very high yield – 86 %. Furthermore, upscaling the reaction to 1.8 mmol did not significantly affect the product yield. Similarly, cyclohexyl, *n*-pentyl, and phenylethyl-substituted isocyanides were compatible with the reaction conditions and furnished products **25b–d** in very good and excellent yields – 79–95 %.

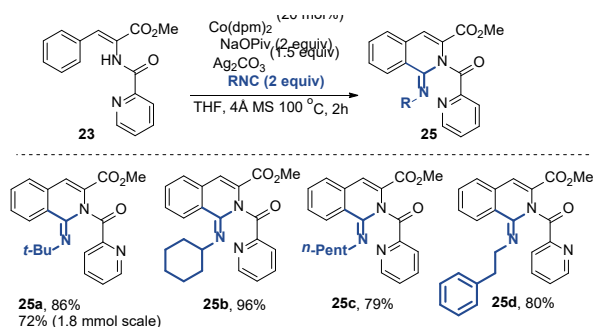


Fig. 22. The isocyanide scope for C–H bond imination of phenylalanines **23**

Next, we examined the substrate **26** scope with various substitution patterns in *ortho*-, *meta*-, *para*-positions of the benzene ring moiety (Fig. 23). Electron donating Me-, OMe-, OAc- and Ar- groups displayed good compatibility with the reaction conditions and provided the corresponding products **27a–d,f** in good to excellent yields – 74–96 %. Interestingly, in case of 4-OAc substituted substrate **26e**, we not only observed the C–H bond imination, but also transacylation to obtain 4-OPiv product **27e**. Both BocNH- as well as PhthN- *meta*-substituted substrates **27g,h** were reactive and gave products in 84 % and 83 % yields. It should be noted that also in this case, *meta*-substituted substrates provided reaction products as single regioisomers. Various halogen substituents in substrates were well tolerated in the reaction conditions and provided products **27i–l** in 61–65 % yields. Additionally, we found that different aromatic systems can be functionalized by employing our method. It was well demonstrated by thiophenyl and furanyl alanines, which under the reaction conditions gave imines **27o,p** in 64% and 67 % yields.

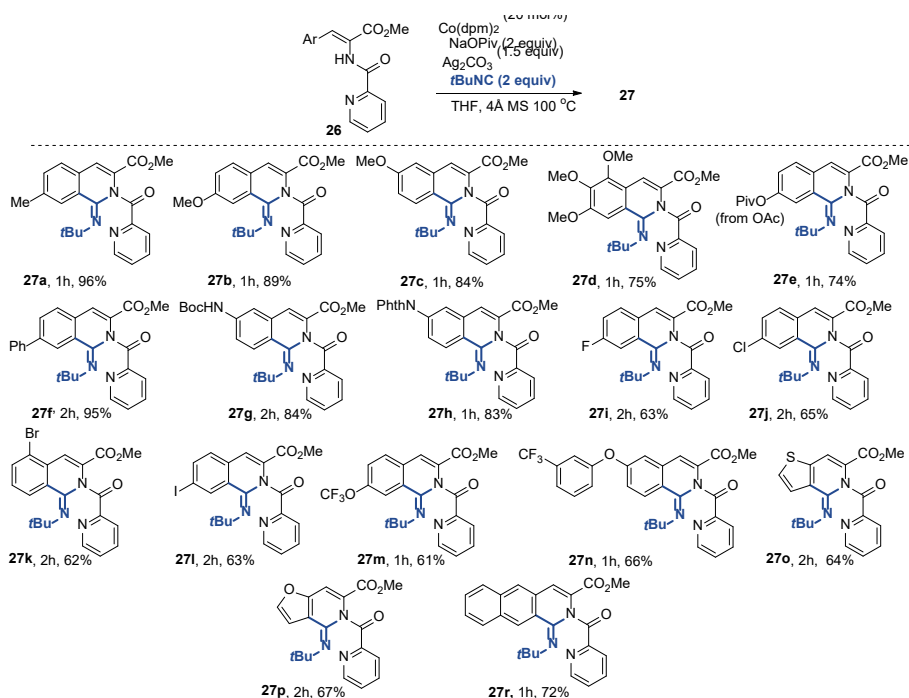


Fig. 23. Unsaturated phenylalanine **26** scope for the C–H bond imination reaction

To demonstrate the utility of the developed method, the obtained imine **25a** products were employed for the synthesis of 1-aminoisoquinolines **28a,b** (Fig. 24). We found that the picolinamide directing group can be cleaved under reductive conditions in the presence of  $\text{LiAlH}_4$  to obtain 1-aminoisoquinoline **28a** in 93 % yield, although with complete reduction of ester moiety. Alternatively, methyl ester **28b** was obtained in 67 % yield when  $\text{Zn}/\text{AcOH}$  mixture was used.

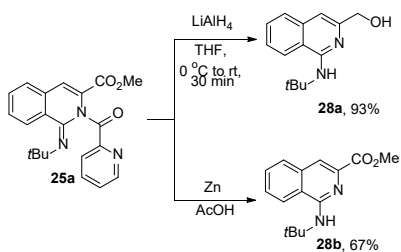


Fig. 24. Synthesis of 1-aminoisoquinolines **28a,b**



In order to better understand the reaction mechanism, we conducted several control experiments (Fig. 25).

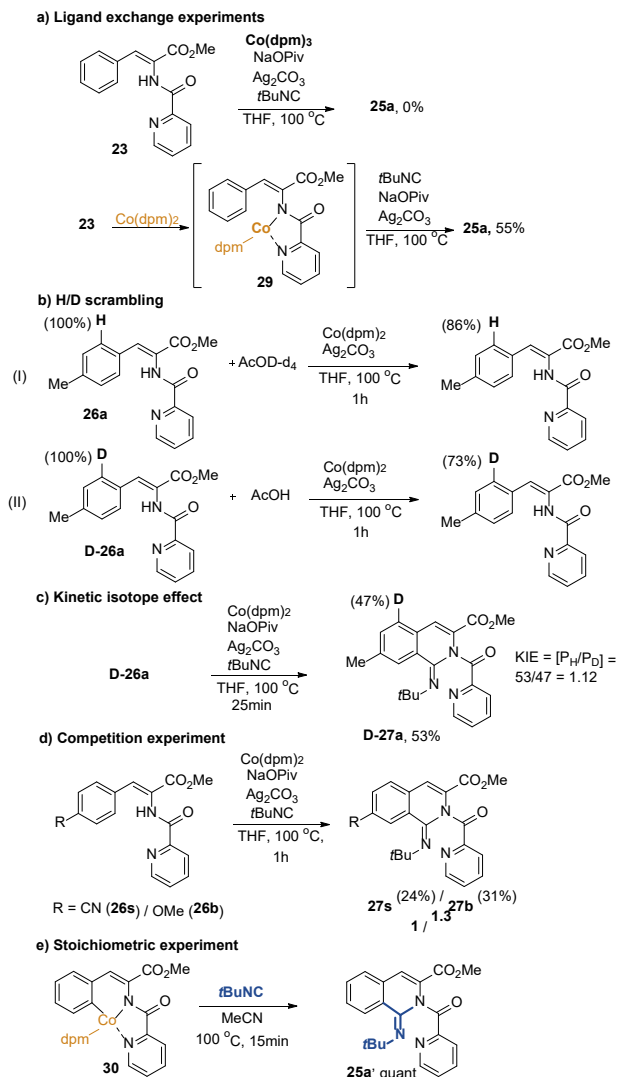


Fig. 25. Mechanistic control experiments for the C–H bond imination of phenylalanines **23**

We found that the first step of the catalytic cycle is the coordination of the catalyst to substrate **23** and not the oxidation of Co(II) to Co(III). It was well demonstrated by the ligand

exchange experiment, in which model substrate **23** under the standard reaction conditions was unreactive if  $\text{Co}(\text{dpm})_2$  catalyst was substituted to  $\text{Co}(\text{dpm})_3$  (Fig. 25 a)). Additionally, in the stoichiometric experiments  $\text{Co}(\text{II})$ -substrate complex **29** was subjected to the reaction conditions and imination product **25a** was obtained in 55 % yield (Fig. 25 a)). Next, we performed H/D scrambling experiments. By employing  $\text{AcOD-d}_4$  as a co-solvent under the reaction conditions, we observed 14 % of deuterium incorporation in the *ortho*-position of substrate **26a**. Similar result was observed by employing deuterium-labeled substrate **D-26a** and  $\text{AcOH}$  co-solvent (Fig. 25 b)). Additionally, we determined the kinetic isotope effect in a competition experiment to be  $\text{KIE} = 1.12$  (Fig. 25 c)). Such a value in combination with the observations in H/D scrambling experiments indicates that most likely C–H bond activation step within the catalytic cycle is a reversible and not rate determining step. In the competition experiments, where equimolar loading of electron-rich **26b** and electron-poor substrates **26s** were subjected to the reaction conditions, we observed a slightly better reactivity in electron-rich substrates, which suggests that the C–H bond activation step might occur via  $\text{SEAr}$  mechanism (Fig. 25 d)).<sup>14–16</sup> We were successful in isolation of  $\text{Co}(\text{III})$  C–H bond activation complex **30** from the reaction mixture. Reacting complex **30** with *t*BuNC in the degassed THF led to the formation of imination product **25a** in quantitative yield (Fig. 25 e)).

Based on the control experiments and literature precedents, the proposed catalytic cycle is depicted in Fig. 26. The catalytic cycle is initiated by the coordination of the catalyst to substrate **23** to form complex **A**. In the subsequent oxidation step  $\text{Co}(\text{III})$  complex **B** is obtained, which further undergoes C–H bond activation to furnish complex **C**. Next,  $\text{CO}$  molecule is coordinated and migratory inserted in the  $\text{Co-C}$  bond, giving iminoyl- $\text{Co}$  complex **D**, which upon reductive elimination yields product **25a** and  $\text{Co}(\text{I})$  that is oxidized and returned to the catalytic cycle.

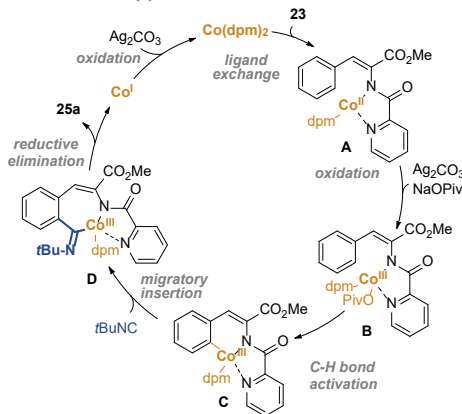
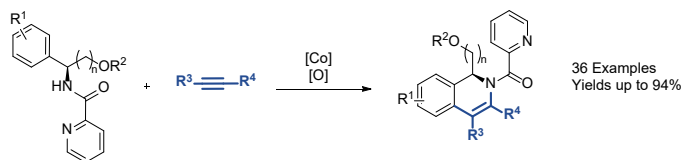


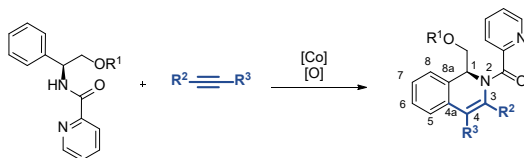
Fig. 26. The proposed catalytic cycle for the C–H bond imination

## CONCLUSIONS

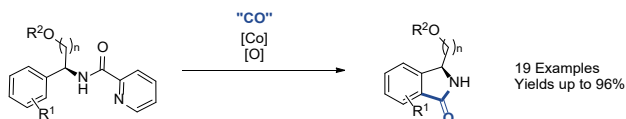
1. Cobalt-catalyzed phenylglycinol C–H bond alkenylation can be used to obtain dihydroisoquinoline derivatives. Both symmetric and non-symmetric internal as well as terminal alkynes for the C–H bond alkenylation can be employed. The chiral information is preserved during the reaction without erosion of enantiopurity.



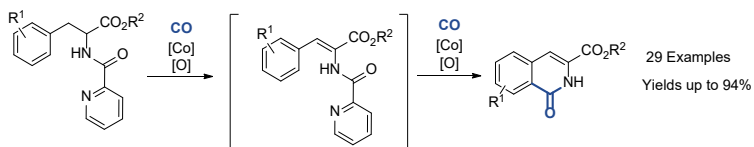
2. If terminal alkynes are used for the cobalt-catalyzed C–H bond alkenylation, alkyne substituent is always positioned in the C(3) position of the dihydroisoquinoline product, which is in accordance with literature. If non-symmetrical internal alkynes are used for the cobalt-catalyzed C–H bond alkenylation, the largest of the alkyne substituents is always positioned in the C(3) position of the dihydroisoquinoline product, whereas the smallest – in the C(4) position.



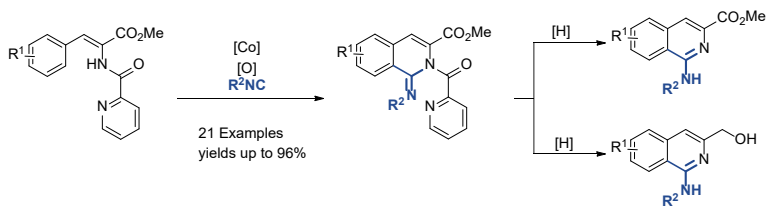
3. Cobalt-catalyzed phenylglycinol C–H bond carbonylation can be used to obtain isoindolinone derivatives. Diisopropylazodicarboxylate (DIAD) can be employed for the generation of CO gas *in situ*. Similarly, as in the C–H bond alkenylation reaction, chiral information in the substrate can be preserved under the reaction conditions. The picolinamide directing group is cleaved under the reaction conditions after successful C–H bond functionalization step.



4. Cobalt-catalyzed phenylalanine C–H bond carbonylation can be used to obtain isoquinolinone derivatives. Under the reaction conditions, the substrate is firstly transformed into unsaturated phenylalanine derivative in the presence of the cobalt catalyst and oxidant, followed by the C–H bond functionalization and finally cleavage of the directing group *in situ*.

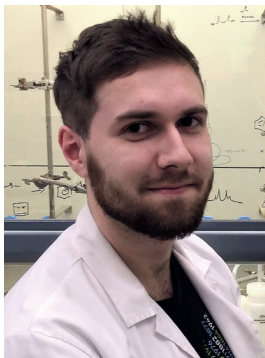


5. Cobalt-catalyzed unsaturated phenylalanine derivative C–H bond carbonylation can be used to obtain isoquinolinyl-1(2H)-imine derivatives. Additionally, isoquinolinyl-1(2H)-imine products obtained in the C–H bond imination reaction can be used for the synthesis of 1-aminoisoquinoline derivatives via cleavage of the directing group under reductive conditions.



## ATSAUCES/REFERENCES

1. Gandeepan, P.; Müller, T.; Zell, D.; Cera, G.; Warratz, S.; Ackermann, L. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 2192–2452.
2. Moselage, M.; Li, J.; Ackermann, L. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 498–525.
3. Kommagalla, Y.; Chatani, N. *Coord. Chem. Rev.* **2017**, *350*, 117–135.
4. Daugulis, O.; Roane, J.; Tran, L. D. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1053–1064.
5. Hyster, T. K. *Catal. Lett.* **2015**, *145*, 458–467.
6. Lukasevics, L.; Cizikovs, A.; Grigorjeva, L. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 10827–10841.
7. Dalton, T.; Faber, T.; Glorius, F. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7*, 2, 245–261.
8. T. Brandhofer, O. García Mancheño, *European J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6050–6067.
9. Tian, C.; Massignan, L.; Meyer, T. H.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57* (9), 2383–2387.
10. Mei, R.; Sauermann, N.; Oliveira, J. C. A.; Ackermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7913–7921.
11. Zell, D.; Bursch, M.; Müller, V.; Grimme, S.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56* (35), 10378–10382.
12. Zhu, T. H.; Wang, S. Y.; Tao, Y. Q.; Wei, T. Q.; Ji, S. J. *Org. Lett.* **2014**, *16* (4), 1260–1263.
13. Nelson, D. E.; Li, R.; Kenttämaa, H. I. *Int. J. Mass Spectrom.* **1999**, *185*, 91–96.
14. Tian, C.; Massignan, L.; Meyer, T. H.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57* (9), 2383–2387.
15. Mei, R.; Sauermann, N.; Oliveira, J. C. A.; Ackermann, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 7913–7921.
16. Zell, D.; Bursch, M.; Müller, V.; Grimme, S.; Ackermann, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56* (35), 10378–10382.



**Lūkass Tomass Lukašēvics** dzimis 1994. gadā Rīgā. Rīgas Tehniskajā universitātē (RTU) ieguvis inženierzinātņu bakalaura grādu ķīmijas tehnoloģijā (2017), par bakalaura darbu "Alil- un homoalilamīnu ciklopropanēšana un ciklopropānu C–C saites šķelšanas pētījumi" ieguvis Solomona Hillera studiju noslēguma darba stipendiju. RTU ieguvis inženierzinātņu maģistra grādu ķīmijas tehnoloģijā (2019), par maģistra darbu "Pārejas metālu katalizēta aminoskābju C–H funkcionalizēšana" (izstrādāts *Dr. chem. L. Grigorjevas* vadībā) saņēmis LZA jauno zinātnieku balvu.

L. T. Lukašēvics strādā Latvijas Organiskās sintēzes institūta Organiskās sintēzes metodoloģijas grupā. Galvenais pētījuma virziens ietver jaunu kobalta katalizētu C–H funkcionalizēšanas metodoloģiju izstrādi. Ir līdzautors piecām oriģinālpublikācijām un trīs apskatrakstiem starptautiski citējamās žurnālos, kas sasniedz ietekmes faktoru 6,222 (*Chemical Communications*), kā arī divām grāmatu nodaļām.

**Lukass Tomass Lukašēvics** was born in 1994 in Riga. In 2017, he earned a B. Sc. degree in Chemical Engineering from Riga Technical university (RTU) for Bachelor Thesis "Cyclopropanation of allylic and homoallylic amines and studies of cyclopropane C–C bond cleavage", which was awarded the OlainFarm fellowship named after Solomon Hiller for the best Bachelor Thesis. In 2019, he graduated from RTU with an M. Sc. degree in Chemical Engineering with Master Thesis "Transition metal catalyzed C–H functionalization of amino acids" (supervisor *Dr. chem. L. Grigorjeva*), which was awarded 'The Young Scientists Award of Latvian Academy of Sciences.

L. T. Lukašēvics is currently a research assistant with the Institute of Organic Synthesis (Organic Synthesis Methodology Group). His research interests are focused on the development of new methodologies for cobalt-catalyzed C–H bond functionalization reactions. He is a co-author of five original publications and 3 review articles published in international journals (IF up to 6.222 for *Chemical Communications*), as well as of two book chapters.