

**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**  
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

**RIGA TECHNICAL UNIVERSITY**  
Faculty of Material Science and Applied Chemistry

**Tatjana KUKOŠA**  
Ķīmijas doktora programmas doktorante

**N-ARILHIDROKSAMĀTU SINTĒZE VARA KATALIZĒTĀ  
SAMETINĀŠANAS REAKCIJĀ**

**Promocijas darba kopsavilkums**

**SYNTHESIS OF N-ARYLHYDROXAMATES BY COPPER-  
CATALYZED CROSS-COUPLING REACTION**

**Summary of Doctoral Thesis**

Zinātniskie vadītāji  
Supervisors

*Dr. chem.*  
**M.KATKEVIČS**  
*Dr. chem. prof.*  
**Ē.BIZDĒNA**

**Rīga 2013**

UDK

Kukoša T. *N-Arilhidroksamātu sintēze vara katalizētā sametināšanas reakcijā. Promocijas darba kopsavilkums.*-R.:RTU, 2013.-44 lpp.

Iespiests saskaņā ar RTU PO1 2013. gada 3. janvāra lēmumu, protokols Nr. 1.

Šīs darbs izstrādāts ar Eiropas Sociālā fonda atbalstu Nacionālās programmas „Atbalsts doktorantūras pētījumiem” projekta „Atbalsts RTU doktorantūras attīstībai” ietvaros.

**ISBN .....**

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

Promocijas darbs ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2013. gada 21. februārī plkst. 14.00 Rīgas Tehniskās Universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Āzenes ielā 14/24, 272. auditorijā.

**OFICIĀLIE RECENZENTI**

Profesors, *Dr. habil. chem.* R. Valters  
Rīgas Tehniskā Universitāte

Profesors, *Dr. habil. chem.* A. Zicmanis  
Latvijas Universitāte

Asoc. prof., *Dr. chem.* A. Jirgensons  
Latvijas Organiskās Sintēzes institūts

**APSTIPRINĀJUMS**

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

Tatjana Kukoša .....(Paraksts)

Datums: .....

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā, satur ievadu, 3 nodaļas, secinājumus, literatūras sarakstu, 49 shēmas, 12 attēlus, 16 tabulas, 6 pielikumus, kopā 119 lappuses. Literatūras sarakstā ir 180 literatūras avoti.

## SATURS / CONTENT

IEVADS	5
1. HIDROKSAMĀTU IEKŠMOLEKULĀRĀ <i>N</i> -ARILĒŠANA	6
1.1. Reakcijas apstākļu pārbaude	6
1.2. Ciklisko <i>N</i> -alkoksi- <i>N</i> -arilamīdu sintēze	7
2. <i>O</i> -ALKILHIDROKSAMĀTU STARPMOLEKULĀRĀ <i>N</i> -ARILĒŠANA	11
2.1. Reakcijas apstākļu pārbaude	11
2.2. <i>N</i> -Alkoksi- <i>N</i> -arilamīdu sintēze	12
3. IZEJVIELU SINTĒZE	18
SECINĀJUMI	22
INTRODUCTION	23
1. INTRAMOLECULAR <i>N</i> -ARYLATION OF HYDROXAMATES	24
1.1. Optimization of the reaction conditions	24
1.2. Synthesis of cyclic <i>N</i> -alkoxy- <i>N</i> -arylamides	25
2. INTERMOLECULAR <i>N</i> -ARYLATION OF HYDROXAMATES	29
2.1. Optimization of the reaction conditions	29
2.2. Synthesis of <i>N</i> -alkoxy- <i>N</i> -arylamides	30
3. SYNTHESIS OF STARTING MATERIALS	36
CONCLUSIONS	40
PUBLIKĀCIJU SARAKSTS / LIST OF PUBLICATIONS	41
LITERATŪRA / REFERENCES	42

## IEVADS

### Tēmas būtība un aktualitāte

*N*-Alkoksiindolin-2-onu heterocikls ietilpst vairāku augu alkaloīdu pamatstruktūrās,<sup>1-9</sup> piemēram, notoamīda-tipa alkaloīdos;<sup>1,2</sup> fitoleksīnos - antibiotikās, kas rodas augos, kā atbildes reakcija uz ķīmisko vai bioloģisko kairinājumu;<sup>3-6</sup> gelsedina-tipa alkaloīdos,<sup>7-9</sup> kas uzrāda pretsāpju un pretiekaisuma aktivitāti, kā arī citotokskisu darbību pret A431 ādas vēža šūnām.<sup>7</sup> *N*-Hidroksiindolin-2-onu atvasinājumiem piemīt aktivitāte pret izkaisīto sklerozi,<sup>10</sup> un tie tiek pētīti kā potenciāli pretgripas preparāti.<sup>11</sup>

Organiskajā sintēzē *N*-alkoksiindolin-2-onus izmanto kā izejvielas indolu atvasinājumu iegūšanai, jo to karbonilgrupu var reducēt<sup>12</sup> vai pārvērst par triflātu un veikt dažādas sametināšanas reakcijas,<sup>13</sup> bet *N*-oksi funkcija kalpo kā indola NH aizsarggrupa, kuru noņem reducējošos apstākļos.<sup>14</sup>

Savukārt, *N*-arilhidroksāmskābes medicīnas ķīmijā pazīstamas kā *N,O*-aciltransferāzes substrāti,<sup>15-17</sup> tās atvasinājumi pētīti kā glioksalāzes inhibitori,<sup>18</sup> kā arī uzrāda pretiekaisuma,<sup>19,20</sup> pretvīrusu,<sup>21</sup> antioksidatīvās<sup>22</sup> un citostatiskās<sup>21</sup> īpašības.

Organiskajā ķīmijā *N*-arilhidroksāmskābes plaši izmanto slāpekli saturošo heterociklu sintēzē,<sup>23-45</sup> 2-aminofenolu,<sup>46</sup> tiohidroksāmskābes<sup>47</sup> un hirālo *N*-arilaziridīnu iegūšanā,<sup>48-50</sup> kā arī pielieto kā substrātus enantioselektīvā Dilsa-Aldera reakcijā.<sup>51,52</sup> *N*-Arihidroksāmskābes atvasinājumi ir N-OH mediātori biokatalītiskajos procesos,<sup>53,54</sup> un to kompleksus ar volframu, molibdēnu un vanādiju lieto kā katalizatorus dažādās oksidēšanas reakcijās.<sup>55-57</sup>

Sagatavojot apskatu par hidroksilamīnu un hidroksāmskābju izmantošanu heterociklisko savienojumu sintēzē,<sup>58</sup> mēs konstatējām, ka nav neviens piemēra, kur *N*-alkoksiindolin-2-oni būtu iegūti no fenilacetilhidroksamātu halogēnatvasinājumiem iekšmolekulārās pārejas metālu katalizētās sametināšanās reakcijās. Turpinot literatūras analīzi, tika konstatēts, ka plaši lietotās pārejas metālu katalizētās metodes Csp<sup>2</sup>-N saites veidošanai līdz šim nav izmantotas hidroksamātu *N*-arilēšanā.

### Darba mērķis

Izpētīt *N*-arilhidroksāmskābju atvasinājumu sintēzes iespējas pārejas metālu katalīzes apstākļos.

## Darba uzdevumi:

- 1) Izstrādāt jaunu *N*-alkoksi-1,3-dihidroindol-2-onu sintēzes metodi, kas balstītos uz fenilacetilhidroksamātu halogēnatvasinājumu iekšmolekulāru *N*-arilēšanu, lietojot pārejas metālu katalīzi.
- 2) Attīstītu iegūtās metodes starpmolekulāro versiju un pielietot to dažādu *O*-alkil-*N*-arilhidroksamātu sintēzei.

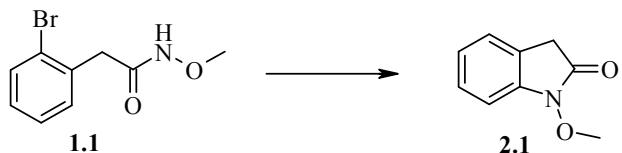
## Darba zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Pētījuma rezultātā pirmo reizi iegūti *N*-arilhidroksāmskābes atvasinājumi vara katalīzes apstākļos. Izstrādātas jaunas metodes *N*-alkoksiindol-2-onu iegūšanai un *N*-alkoksi-*N*-arilamīdu sintēzei. Parādīts, ka izstrādātās metodes piemērotas plašam substrātu klāstam un savietojamas ar dažādām funkcionālajām grupām.

### 1. HIDROKSAMĀTU IEKŠMOLEKULĀRĀ *N*-ARILĒŠANA

#### 1.1. Reakcijas apstākļu pārbaude

Lai pārbaudīt *N*-alkoksiindol-2-onu atvasinājumu iegūšanas iespējas pārejas metālu katalīzes apstākļos, par modeļreakciju izvēlējāmies 2-(2-bromfenil)-*N*-metoksiacetamīda (**1.1**) ciklizāciju par *N*-metoksiindolonu **2.1** (1. shēma).



1. shēma

Sākotnēji pārbaudījām dažas no literatūrā aprakstītajām vara<sup>59,60</sup> un pallādija katalizētām<sup>61-63</sup> amīdu un hidroksilamīnu karbamātu *N*-arilēšanas metodēm. Pallādija katalizētas metodes nav piemērotas indolona **2.1** sintēzei. Lietojot  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  kombinācijā ar fosfīna ligandiem BINAP,<sup>61</sup> X-Phos<sup>62</sup> vai DPEPhos,<sup>63</sup> produkta **2.1** veidošanās maisījumā netika konstatēta. Izmantojot reakcijas apstākļus, ar kuriem veikta hidroksilamīnu karbamātu starpmolekulārā *N*-arilēšana ( $\text{CuI}$ /fenantrolīns),<sup>59</sup> savienojums **2.1** arī neveidojās. Savukārt, lietojot Klapara un Bakvalda izstrādāto  $\text{CuI}$  katalizētu metodi amīdu *N*-arilēšanai,<sup>60</sup> indolons **2.1** ir iegūts ar iznākumu 29%. Kaut gan produkts **2.1** veidojas ar zemu iznākumu, tas parādīja, ka hidroksamātu iekšmolekulārā *N*-arilēšana vara katalīzes apstākļos ir principiāli iespējama. Šo metodi izvēlējāmies kā izejas punktu tālākai modificēšanai. Pievienojot reakcijas videi 3 Å molekulāros sietus, indolona **2.1** iznākums pieauga līdz 40%. Lai neveiktu

produkta izdalīšanu katrā eksperimentā, tālākiem pētījumiem izstrādājām kvantitatīvās analīzes metodi izejvielas **1.1** un produkta **2.1** noteikšanai reakcijas maisījumā, izmantojot gāzes hromatogrāfiju. Kā iekšējo standartu lietojām C<sub>12</sub>H<sub>26</sub> (*n*-dodekāns).

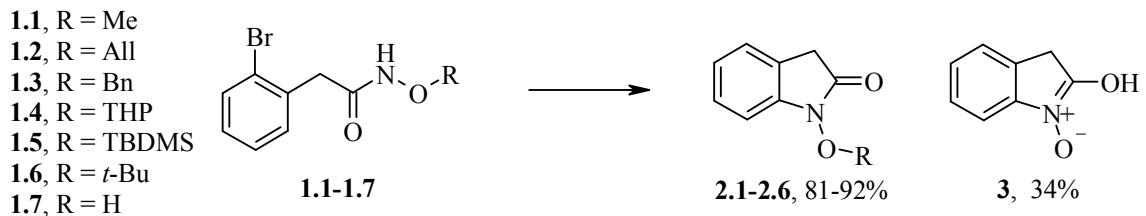
Sākumā tika pārbaudīti vairāki vara avoti: CuBr<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuO, CuO nanodaļiņu formā, Cu<sub>2</sub>O, CuBr, CuCl un CuI. Mērķsavienojuma **2.1** sintēzi veicām toluolā, sildot reakcijas maisījumu 80 °C temperatūrā 2 stundas, DMEDA (20 mol%) un K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekvivalenti) klātienē. Augstākais indolona **2.1** iznākums (91%) iegūts, izmantojot vara(II) bromīdu. Bez katalizatora reakcijās savienojums **2.1** neveidojās. Pētījumu gaitā veicām eksperimentu sēriju, lai noskaidrotu arī citu ligandu, bāzu un šķīdinātāju ietekmi uz produkta **2.1** iznākumu. Pārbaudot vairāku ligandu (L-prolīns, *N,N*-dimetilglicīna hidrogēnhlorīds (DMG), 1,10-fenantrolīns, neokuproīns, 2,2,6,6-tetrametilheptān-3,5-dions (TMHD), 2-isobutirilcikloheksanons, salicilaldoksīms), šķīdinātāju (THF, dioksāns, DMF, MeCN, MeOH) un bāzu (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *t*-BuOK, Et<sub>3</sub>N, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt) variācijas, indolona **2.1** iznākumu uzlabošanu panākt neizdevās.

Tātad pētījumu rezultātā tika identificēti reakcijas apstākļi *N*-metoksiindolona **2.1** sintēzei no 2-(2-bromfenil)-*N*-metoksiacetamīda (**1.1**): 10 mol% CuBr<sub>2</sub>, 20 mol% DMEDA, 2 ekvivalenti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 Å molekulārie sieti, toluols, 80 °C, reakcijas laiks 2 st.

## 1.2. Ciklisko *N*-alkoksi-*N*-arilamīdu sintēze

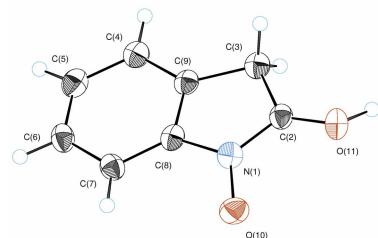
Metodes pielietojuma iespēju un robežu novērtēšanas pētījumu gaitā iegūtos reakcijas apstākļus izmantojām *N*-alkoksiindol-2-onu sintēzei no dažādiem hidroksāmskābju atvasinājumiem.

Noskaidrots, ka hidroksilamīnu funkcijas tradicionālās *O*-aizsargrupas (2. shēma) ir stabilas mūsu reakcijas apstākļos un iegūto indolonu **2.1-2.6** iznākumi ir augsti (67-92%). Kaut gan, lai sasniegtu pilnīgāku izejvielas konversiju telpiski apjomīgāku benzil-, tetrahidropiranil-, *terc*-butildimetilsilil- vai *terc*-butilhidroksamātu gadījumā, sintēzi jāveic augstākā temperatūrā (100 °C).



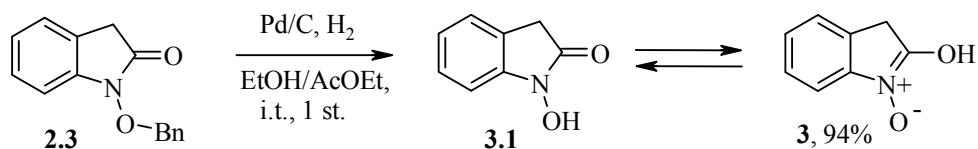
2. shēma

Pielietojot mūsu metodi, ciklizācijā ieteicams izmantot *O*-aizsargātus hidroksamātus, nevis hidroksāmskābes. Ja sintēzei lieto hidroksāmskābi **1.7**, ciklizācijas produkts - 2-hidroksi-3*H*-indol-1-oksīds (**3**) izolēts ar iznākumu tikai 34%. Kristāliskā stāvoklī savienojums **3** eksistē *N*-oksīda, nevis tautomērā cikliska *N*-hidroksiamīda **3.1** formā (1. att. un 3. shēma).



1. att. Savienojuma **3** struktūra

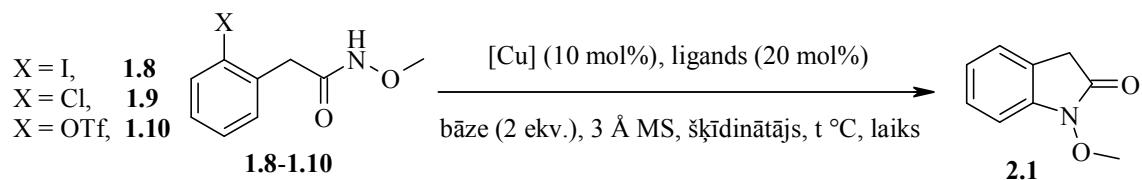
Pārbaudījām iespēju iegūt savienojumu **3**, nošķēlot hidroksilamīna funkcijas skābekļa benzilaizsarggrupu indolonam **2.3** (3. shēma).



3. shēma

Veicot izejvielas **2.3** hidrogenēšanu Pd/C klātbūtnē, indolons **3** tiek izdalīts ar gandrīz kvantitatīvu iznākumu (94%), un produkta **3** kopējais iznākums divās stādījās ir 79%.

Savienojumu **2.1** iegūšanai izmantojām arī citus 2-fenil-*N*-metoksiacetamīda atvasinājumus: 2-(2-jodfenil)-*N*-metoksiacetamīdu (**1.8**), 2-(2-hlorfenil)-*N*-metoksiacetamīdu (**1.9**) un triflātu **1.10** (4. shēma).

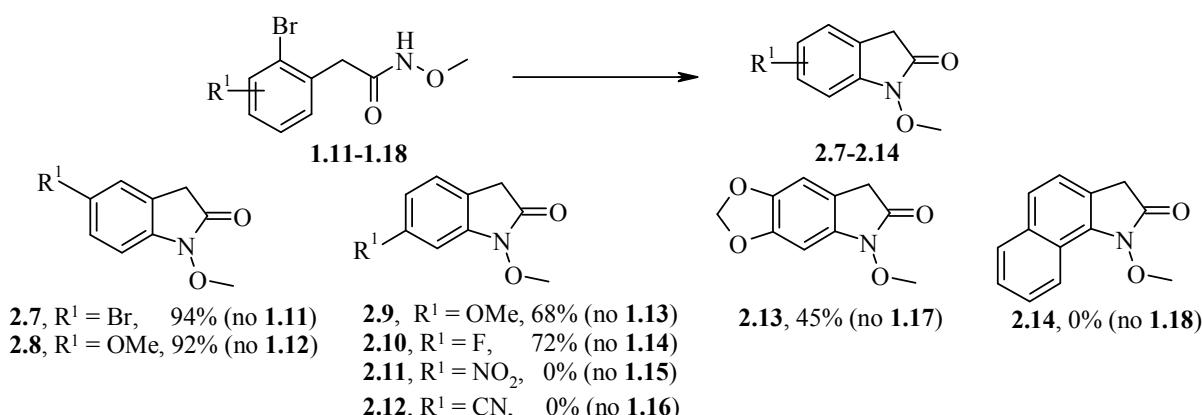


4. shēma

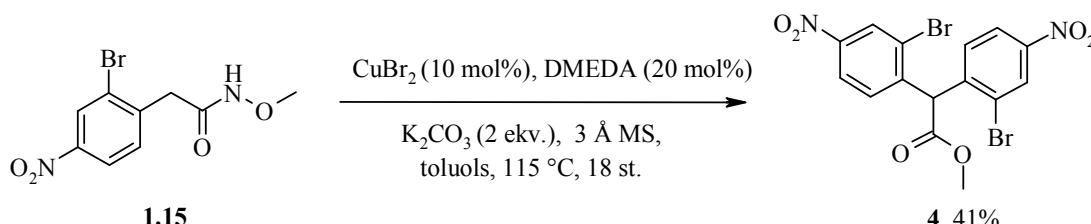
Jodacetamīds **1.8** reagē lēnāk nekā bromacetamīds **1.1**, un šajā gadījumā augstāks produkta **2.1** iznākums (65%) sasniegts, karsējot reakcijas maisījumu 80 °C temperatūrā 6 stundas. Lietojot ciklizācijā hloracetamīdu **1.9** vai triflātu **1.10**, produkta klātbūtne reakcijas maisījumā netika novērota. Turpinot pētījumus, veicām eksperimentu sēriju, lai pārbaudītu *N*-metoksiindol-2-ona (**2.1**) iegūšanas iespējas no hlor- vai triflilaizvietotiem hidroksamātiem

**1.9 un 1.10.** Augstāko produkta **2.1** iznākumu (43%) no hloracetamīda **1.9** sasniedzām CuBr<sub>2</sub> un DMEDA klātbūtnē, karsējot reakcijas maisījumu acetonitrilā 100 °C temperatūrā 1 stundu. Savukārt, izmantojot kā izejvielu triflātu **1.10**, produkta **2.1** veidošanās reakcijas maisījumos visos gadījumos netika novērota.

Pētījumu turpinājumā indolonu iegūšanai nolēmām izmantot arī fenilgredzenā aizvietotus hidroksamātus **1.11-1.18** (5. shēma). Cikliskie savienojumi **2.7-2.10** iegūti ar labiem iznākumiem. Dibromatvasinājuma **1.11** gadījumā reakcija notiek tikai *ortho*-vietā, starmolekulārā sametināšanās *para*-vietā netika novērota. Augstāka produkta **2.9** iznākuma sasniegšanai sintēzei nepieciešams ilgāks laiks. Izmantojot indolonu **2.13** un **2.14** iegūšanai fenilgredzenā diaizvietotus hidroksamātus **1.17** un **1.18**, konstatējām, ka indolona **2.13** iznākums ir zems (45%), un sintēzi arī jāveic ilgāku laiku. Savukārt, produktu **2.14** no izejvielas **1.18** iegūt vispār neizdevās. Optimizētajos apstākļos hidroksamāta **1.18** konversija par indolonu **2.14** nenotiek pat 18 stundu laikā, bet, paaugstinot temperatūru līdz 100 °C, notiek izejvielas sadalīšanās.

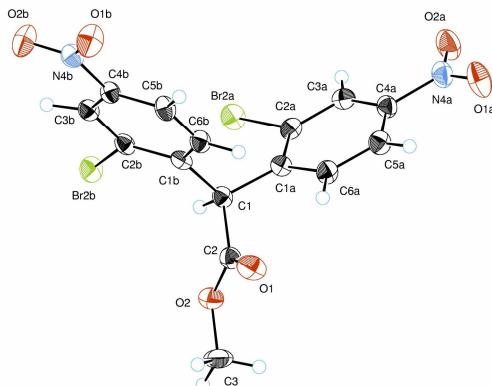


Lietojot sintēzei EAG-aizvietotus hidroksamātus **1.15** un **1.16**, ciklizācijas produktus iegūt arī neizdevās. To daļēji var izskaidrot ar ļoti zemu izejvielu **1.15** un **1.16** šķīdību toluolā. Ar cianogrupu aizvietots savienojums **1.16** reakcijas vidē nešķīda pat 115 °C, bet ciklizējot nitroaizvietotu *N*-metoksiāmīdu **1.15**, ieguvām produktu, kura analīžu dati neatbilst sagaidāmajai struktūrai **2.11** (6. shēma).



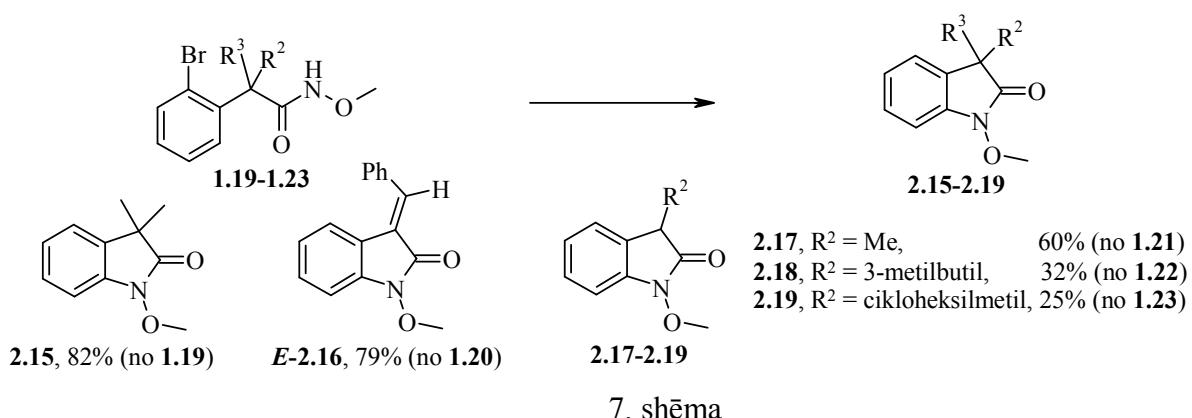
6. shēma

Ar rentgenstruktūralīzes palīdzību noskaidrots, ka gaidāmā indolona **2.11** vietā ar 41% iznākumu izdalīts esteris **4** (2. att.).



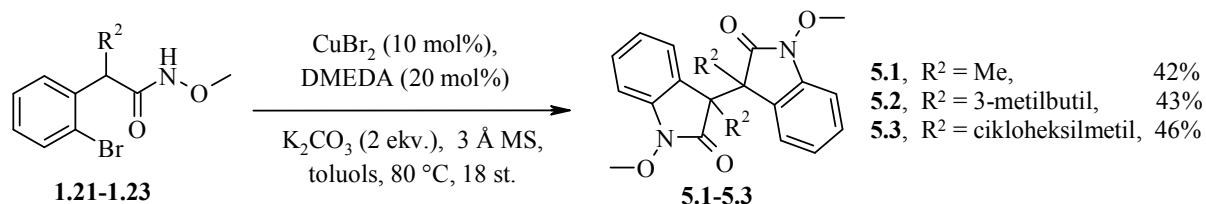
2. att. Savienojuma **4** struktūra

Par izejvielām izmantojām arī  $\alpha$ -vietā aizvietotus hidroksamātus **1.19-1.23** (7. shēma). Konstatējām, ka mūsu reakcijas apstākļi piemēroti  $\alpha$ -vietā diaizvietotu indolonu iegūšanai, un attiecīgie produkti **2.15** un **2.16** sintezēti ar labiem iznākumiem.



7. shēma

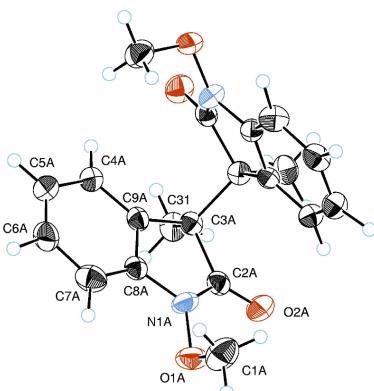
Savukārt, ciklizācijā izmantojot  $\alpha$ -vietā monoaizvietotus hidroksamātus **1.21-1.23**, attiecīgo indolonu **2.17-2.19** iznākumi ir zemi līdz vidēji (7. shēma). Produktu **2.17-2.19** samērā zemie iznākumi ir skaidrojami ar to, ka reakcijas maisījumā jau pēc 2 stundām pie nepilnas izejvielu **1.21-1.23** konversijas novēro dimēru **5.1-5.3** veidošanos (8. shēma).



8. shēma

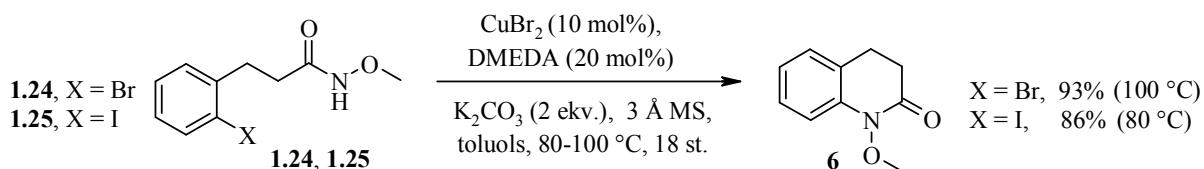
Turpinot sildīšanu 18 stundas, gaidāmo indolonu **2.17-2.19** vietā izdalīti savienojumi **5.1-5.3**. Dimēra **5.1** struktūra pierādīta ar rentgenstruktūras analīzes palīdzību (3. att.). Bis-

indolonu **5.1-5.3** iznākumi nepārsniedz 50%. Pēc mūsu domām, blakusprodukta **5.1-5.3** veidošanās var būt skaidrojama ar to, ka hidroksamāti **1.21-1.23** vai ciklizācijas gaitā izveidojušies indoloni **2.17-2.19** reakcijas vidē darbojas kā iekšējie oksidanti, oksidējot varu un paši reducējoties līdz amīdiem, un reakcijas notiek pēc radikālu mehānisma.



3. att. Savienojuma **5.1** struktūra

Pētījumu gaitā iegūtie reakcijas apstākļi piemēroti arī hinolin-2-onu iegūšanai (9. shēma). Hinolinons **6** tika sintezēts gan no *ortho*-brom-, gan no *ortho*-jodaizvietotiem hidroksamātiem **1.24** un **1.25**, kaut gan augstāka produkta **6** iznākuma sasniegšanai sintēzei bija nepieciešams ilgāks laiks (18 stundas).



9. shēma

Līdz ar to eksperimentāli tiek parādīts, ka hidroksāmskābes atvasinājumu iekšmolekulārā *N*-arilēšana vara katalīzes apstākļos ir iespējama. Izstrādāta jauna *N*-alkoksiindolonu iegūšanas metode, kas piemērota plašam substrātu klāstam. Iegūtie reakcijas apstākļi ir izmantojami arī hinolinonu atvasinājumu sintēzei.

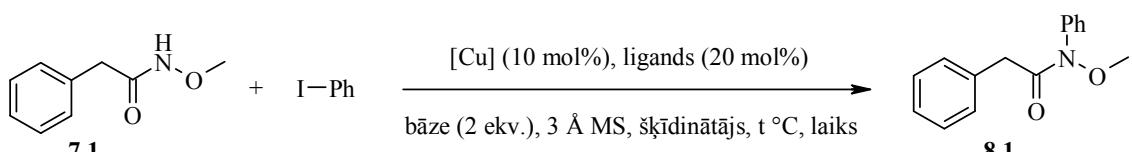
## 2. *O*-ALKILHIDROKSAMĀTU STARPMOLEKULĀRĀ *N*-ARILEŠANA

### 2.1. Reakcijas apstākļu pārbaude

Lai attīstītu iegūtās metodes starpmolekulāro versiju, *N*-arilētas hidroksāmskābes atvasinājumu iegūšanas reakcijas apstākļu pētījumiem par modeļreakciju izvēlējāmies *N*-fenilhidroksamāta **8.1** sintēzi no *N*-metoksiacetamīda **7.1** un jodbenzola (10. shēma).

Tapāt kā aprakstīts 1.1. nodaļā, izvēlējāmies GH metodi produkta un izejvielas saturu analīzei reakcijas maisījumā (kā iekšējo standartu izmantojām *n*-dodekānu). Sākotnēji

savienojuma **8.1** sintēzei pārbaudījām reakcijas apstākļus, kas bija iegūti, pētot *N*-metoksiacetamīda **1.1** iekšmolekulāro *N*-arilēšanu (10 mol% CuBr<sub>2</sub>, 20 mol% DMEDA, 2 ekvivalenti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 Å MS, toluols, 80 °C, reakcijas laiks 2 st.), sintēzei izmantojot 1.2 ekvivalentus jodbenzola. Šajos apstākļos produkts **8.1** reakcijas maisījumā netika konstatēts. Aizstājot vara(II) bromīdu ar vara(I) oksīdu, produkta **8.1** iznākums pie nepilnīgas izejvielas **7.1** konversijas sasniedza 47%.



10. shēma

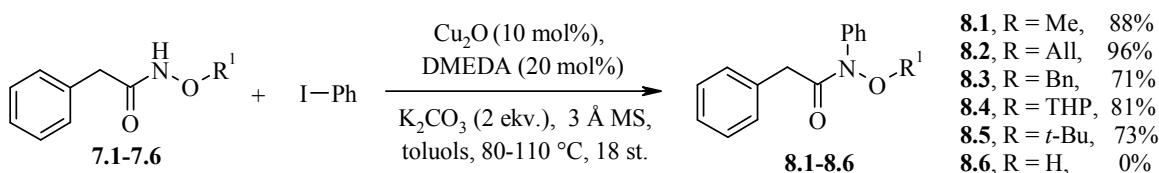
Kaut gan savienojuma **8.1** GH-MS iznākums bija viduvējs, tas parādīja, ka nav būtisku ierobežojumu hidroksamātu starpmolekulārai *N*-arilēšanai, un *N*-arilhidroksamāskābes atvasinājumus ir iespējams iegūt vara katalizētā sametināšanas reakcijā. Pagarinot reakcijas laiku līdz 18 stundām un jodbenzola daudzumu līdz 1.5 ekvivalentiem, produkta **8.1** iznākumi sasniedza 63% (ar CuBr<sub>2</sub>) un 89% (ar Cu<sub>2</sub>O).

Pārbaudot vairākus vara avotus (CuCl<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuO, CuO nanodaļiņu formā, CuBr, CuCl, CuI), ligandus (CyDMEDA, 1,10-fenantrolīns, neokuproīns, DMG, TMHD, 2-isobutirilcikloheksanons, PPh<sub>3</sub>), kā arī citu šķīdinātāju (THF, dioksāns, DMF, DMSO, MeCN, MeOH) un bāzu (K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) variācijas, *N*-fenilhidroksamāta **8.1** iznākuma uzlabošanu panākt neizdevās. Optimālā reakcijas temperatūra ir 80 °C. Veicot sintēzi augstākā vai zemākā temperatūrā, produkta **8.1** iznākums samazinājās.

Izvērtējot reakcijas apstākļu pārbaudes datus, secinājām, ka būtiska atšķirība starp hidroksamāskābes atvasinājumu iekšmolekulārās un starpmolekulārās *N*-arilēšanas metodēm ir katalizatora izvēle. Iekšmolekulārā *N*-arilēšana vienlīdzīgi labi notiek gan CuBr<sub>2</sub>, gan Cu<sub>2</sub>O klātienē, bet attīstot šīs reakcijas starpmolekulāro versiju, vienīgi vara(II) bromīda aizstāšana ar vara(I) oksīdu deva būtisku *N*-arilētā produkta iznākuma pieaugumu. Sintēzei šajā gadījumā nepieciešams arī ilgāks reakcijas laiks.

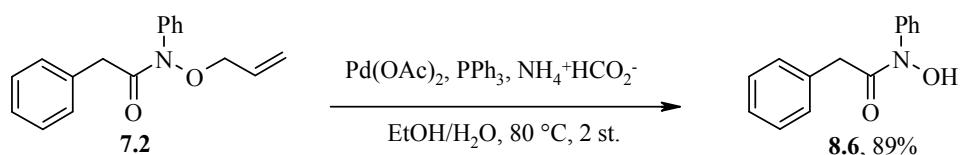
## 2.2. *N*-Alkoksi-*N*-arilamīdu sintēze

Pētījumu gaitā identificētos reakcijas apstākļus izmantojām metodes pielietojuma robežu novērtēšanai, veicot *N*-arilhidroksamātu sintēzi no dažādiem hidroksamāskābes atvasinājumiem un jodbenzola. Sākotnēji *N*-arilēto produktu iegūšanai pārbaudījām 2-fenil-*N*-alkoksiacetamīdus ar dažādām hidroksilamīna funkcijas skābekļa aizsarggrupām (11. shēma).



11. shēma

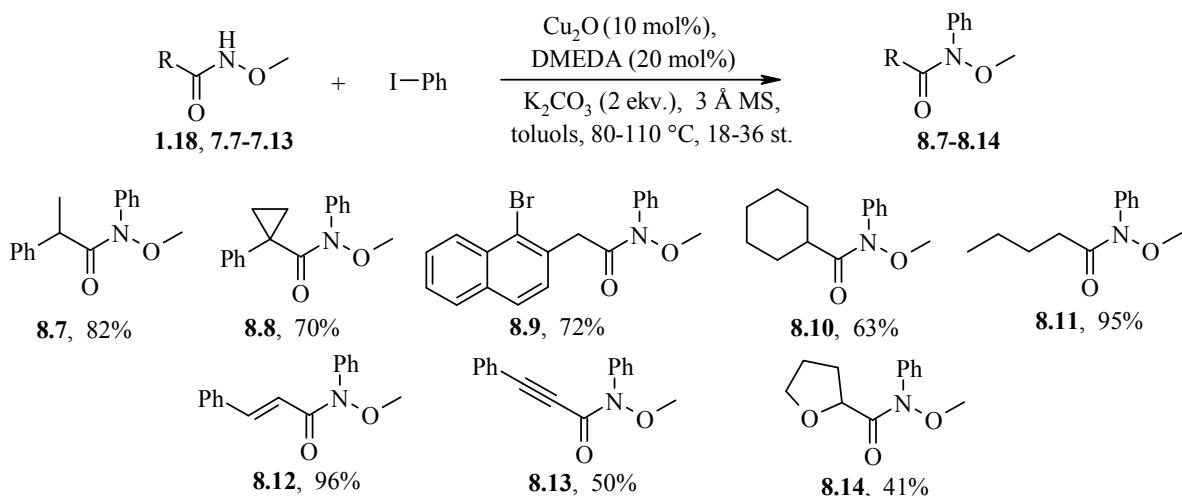
Hidroksilamīnu tradicionālās *O*-aizsarggrupas ir stabillas mūsu reakcijas apstākļos, un iegūto produkta **8.1-8.5** iznākumi ir augsti (71-96%), bet, lai sasniegtu pilnīgāku izejvielas konversiju telpiski apjomīga *terc*-butilhidroksamāta **7.5** gadījumā, reakciju jāveic augstākā temperatūrā (110 °C). Savukārt arilējot hidroksāmskābi **7.6**, produkts **8.6**, atšķirībā no 1.2 nodaļā aprakstītās iekšmolekulārās *N*-arilēšanas, vispār netika iegūts. Analizējot reakcijas maiņojumu ar GH-MS metodi, konstatējām, ka izejviela **7.6** reducējās par fenilacetamīdu, kas arī stājās arilēšanas reakcijā, veidojot 2,N-difenilacetamīdu (GH iznākumi ir attiecīgi 64 un 36%). Pārbaudījām iespēju iegūt savienojumu **8.6**, nošķelot hidroksilamīna funkcijas skābekļa alilaizsarggrupu *N*-arilhidroksāmskābes atvasinājumam **7.2** (12. shēma).



12. shēma

Veicot sintēzi  $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{PPh}_3$  un ammonija formiāta klātienē, *N*-arilhidroksāmskābi **8.6** izdevās iegūt ar 89% iznākumu (produkta **8.6** kopējais iznākums divās stādījās ir 85%).

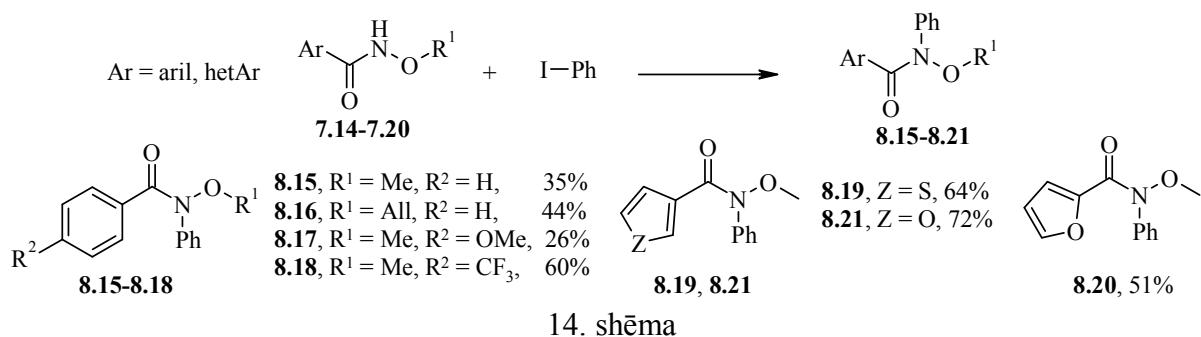
Turpinot pētījumus, iegūtos reakcijas apstākļus izmantojām vairāku *N*-metoksihidroksāmskābes atvasinājumu *N*-arilēšanai (13. shēma).



13. shēma

Konstatējām, ka mūsu metode piemērota *O*-aizvietotu benzil-, alkil-, alkenil- un alkinilhidroksamātu, kā arī  $\alpha$ -pozīcijā mono- un diaizvietotu hidroksamskābju atvasinājumu *N*-arilēšanai, un attiecīgie produkti **8.7-8.14** iegūti ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem (41-96%). Jāatzīmē, ka salīdzinoši ar iekšmolekulāro *N*-arilēšanu (1.2 nodaļa, 8. shēma), sintēzei lietojot  $\alpha$ -vietā monoaizvietotu izejvielu, dimēru veidošanās netika novērota. Tas apstiprināja mūsu hipotēzi, ka bis-indolonu **5.1-5.3** (1.2 nodaļa, 8. shēma) rašanās var būt skaidrojama ar to, ka tieši indoloni **2.17-2.19**, kas izveidojušies ciklizācijas gaitā, reakcijas vidē darbojas kā iekšējie oksidanti, oksidējot varu un reducējoties līdz attiecīgiem amīdiem.

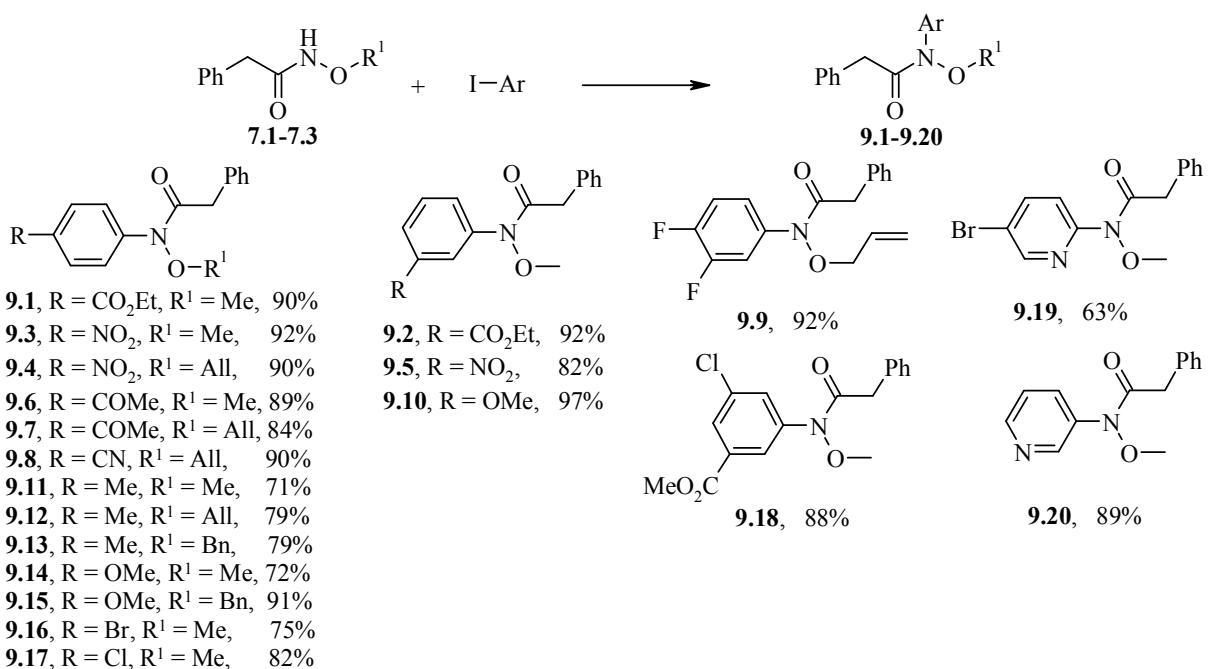
Tomkinsona grupa, pētot hidroksilamīnu karbamātu *N*-arilēšanu pallādija katalīzes apstākļos ir konstatējusi,<sup>64</sup> ka *N*-alkoksibenzamīdi nav piemērotas izejvielas *N*-alkoksi-*N*-arilbenzamīdu sintēzei sametināšanas reakcijā ar arilhalogenīdiem. Tāpēc pārbaudījām, vai ir iespējams iegūt *N*-aril-*N*-alkoksibenzamīda atvasinājumus, izmantojot *N*-arilēšanai mūsu reakcijas apstāklus. Konstatējām, ka mūsu metodi var izmantot arī *N*-aril-*N*-alkoksibenzamīdu iegūšanai, kaut gan *N*-arilēto produktu **8.15-8.18** iznākumi ir zemi līdz vidēji (26-60%, 14. shēma).



Novērots, ka *O*-alil-*N*-fenilhidroksamāta **8.16** iznākums ir augstāks, nekā analogiem *O*-metil-*N*-fenilhidroksamātām **8.15** (attiecīgi 44 un 35%). Sintēzei izmantojamī ne tikai *N*-alkoksibenzamīdi, bet arī hetarilhidroksamāti.

Turpinot pētījumus, pārbaudījām vairāku arilhalogenīdu reāģētspēju reakcijā ar 2-fenilacetilhidroksamātiem **7.1-7.3** (15. shēma). Optimizētos reakcijas apstākļos *N*-arilhidroksamāti **9.1-9.20** iegūti ar augstiem iznākumiem (71-97%). Ariljodīdu aizvietotāju elektroniskā daba reakcijas gaitu būtiski neietekmē un ar labiem iznākumiem reaģē gan elektronakceptoras, gan elektronondonoras grupas saturošie jodīdi. Mūsu metode ir savietojama ar dažādām funkcionālajām grupām ariljodīda molekulā: esteriem, ketoniem, nitriliem, nitrogrupu. Sintēzei izmantojot ar hloru un bromu aizvietotus ariljodīdus, reakcija notiek selektīvi pie joda atoma (produkta **9.16-9.18** iznākumi ir 75-88%). Veicot arilēšanu ar EDG-*para*-vietā aizvietotiem jodīdiem, *N*-arilhidroksamātu iznākumi ir tikai nedaudz zemāki (71-

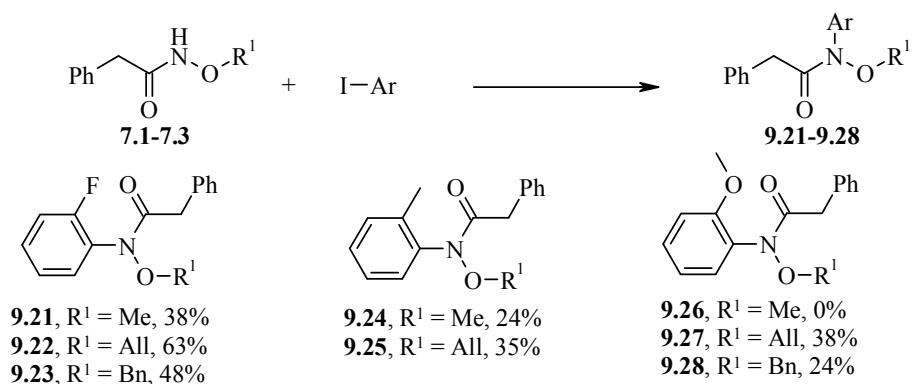
79%) kā izmantojot *para*-EAG aizvietotus substrātus (84-92%). Lietojot sintēzei mazāk reaģētspējīgus jodīdus, *N*-arilēto produktu iznākumi *O*-alil- vai *O*-benzilhidroksamātu gadījumā ir augstāki, nekā *O*-metilanalogniem. Reakcijā izmantojami arī jodaizvietotie piridīni (15. shēma).



15. shēma

Pārbaudot iespēju 2-fenil-*N*-alkoksiacetamīdu **7.1** un **7.2** *N*-arilēšanai izmantot arilbromīdus un hlorīdus, noskaidrojām, ka arilbromīdi un hlorīdi mūsu apstākļos nav piemērotas izejvielas *N*-arilhidroksamātu iegūšanai. Paaugstinot reakcijas temperatūru (110 °C) un pagarinot sintēzes laiku (36 st.), kā arī izmantojot ar nitrogrupu aktivētu arilbromīdu, izejvielas **7.1** un **7.2** konversija par attiecīgiem produktiem nebija novērota, bet, veicot reakciju 1.5 ekvivalentu kālija jodīda klātienē, *N*-arilhidroksamāti **8.1** un **8.2** tika izolēti ar iznākumiem attiecīgi 15% un 38%.

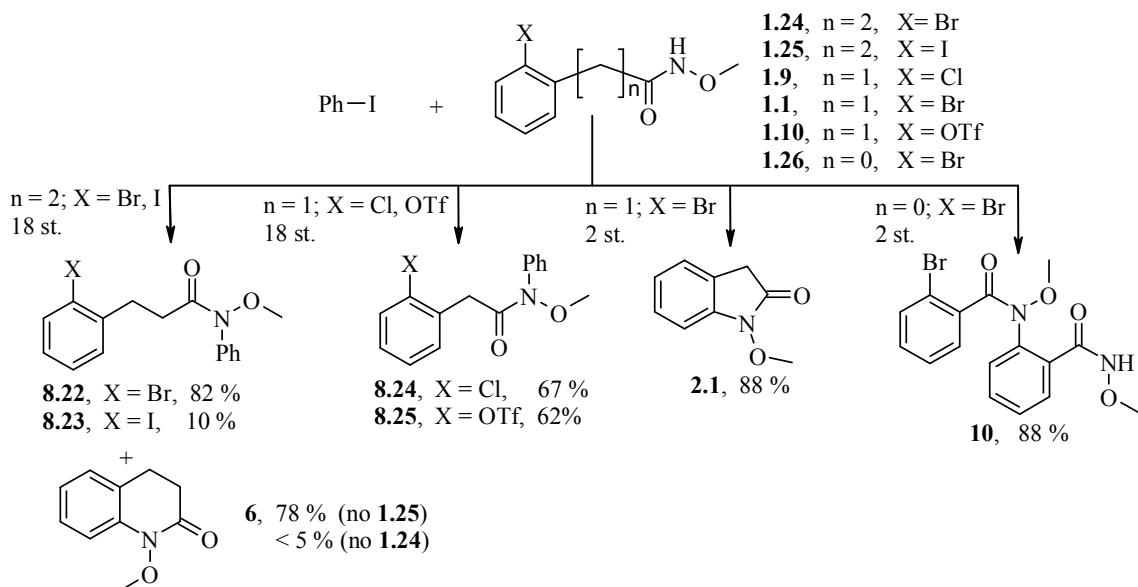
Tomkinsona grupa ir konstatējusi, ka *ortho*-aizvietotie ariljodīdi nav piemēroti substrāti hidroksilamīnu karbamātu *N*-arilēšanai vara katalīzes apstākļos.<sup>59</sup> Pētījumu turpinājumā mūsu reakcijas apstākļus izmantojām *N*-arilhidroksāmskābes atvasinājumu sintēzei, lietojot *N*-arilēšanai *ortho*-vietā aizvietotus ariljodīdus (16. shēma). Secinājām, ka, izmantojot mūsu metodi, *O*-alkil-*N*-arilhidroksamātus reakcijā ar *ortho*-aizvietotiem ariljodīdiem ir iespējams iegūt, kaut gan sintezēto produktu **9.21-9.28** iznākumi ir zemi līdz vidēji (24-63%). *N*-Arilēto produktu iznākumi ir augstāki, veicot sintēzi ar *O*-alil- vai *O*-benzilhidroksamātiem **7.2** un **7.3**, nekā ar *O*-metilhidroksamātu **7.1**.



Pēc mūsu domām, alilgrupas dubultsaite var papildus koordinēt vara atomu, tādējādi traucējot katalitiski aktīvam vara amidātam saistīties ar otru deprotonētā amīda molekulu un veidot neaktīvu kuprāta kompleksu. Kompleksi, kuros alilgrupas dubultsaite koordinē vara atomu, ir zināmi un pierādīti ar rentgenstruktūralanalīzes palīdzību.

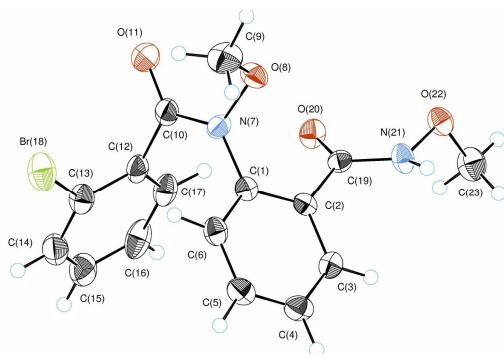
Līdz ar to, pētījumu gaitā tiek parādīts, ka arī starpmolekulārā hidroksāmskābes atvasinājumu *N*-arilēšana vara katalīzes apstākļos ir iespējama. Izstrādāta jauna *O*-alkil-*N*-arilhidroksamātu iegūšanas metode, kas piemērota plašam substrātu klāstam un savietojama ar dažādām funkcionālajām grupām.

Pētījumu turpinājumā iegūtos reakcijas apstākļus (10 mol% CuBr<sub>2</sub>, 20 mol% DMEDA, 1.5 ekvivalenti jodbenzola, 2 ekvivalenti K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 Å MS, toluols, 80 °C) izmantojām *ortho*-halogēnaizvietotu hidroksāmskābes atvasinājumu *N*-arilēšanai (17. shēma).



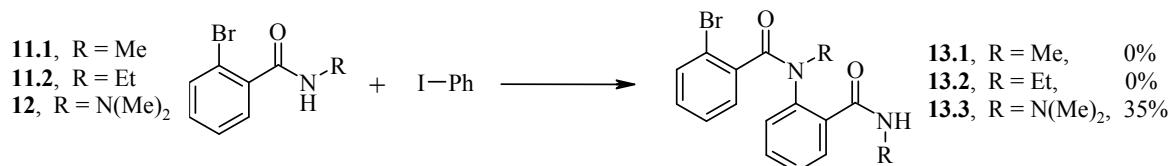
Reakcijas maisījumos šajā gadījumā var notikt divas konkurējošas reakcijas: gan starpmolekulārā, gan iekšmolekulārā *N*-arilēšana. Konstatējām, ka bromaiзвietota

hidroksamāta **1.1** gadījumā starpmolekulārā arilēšana nenotiek, un jau pēc 2 stundām novērojama izejvielas pilna konversija par iekšmolekulārās arilēšanas produktu - indolonu **2.1**. Analogiski, jodaizvietotais hidroksamāts **1.25** ciklizējas par hinolinonu **6**. Savukārt, hlor- un bromhidroksamātu **1.9** un **1.24**, kā arī triflāta **1.10** gadījumā notiek starpmolekulārā arilēšana, un attiecīgie *N*-arilhidroksamskābes atvasinājumi **8.24**, **8.22** un **8.25** veidojas ar labiem iznākumiem (>60%). Veicot reakciju ar 2-brom-*N*-metoksibenzamīdu (**1.26**), jau pēc 2 stundām ar 88% iznākumu izdalījām homosametināšanās produktu **10**. Savienojuma **10** struktūra pierādīta ar rentgenstruktūralizēs palīdzību (4. att.).



4. att. Savienojuma **10** struktūra

Lai pārbaudīt, vai hidroksamātam **1.26** pēc struktūras līdzīgie savienojumi mūsu *N*-arilēšanas aptākļos arī dod homosametināšanās produktus, sintēzei nolēmām izmantot 2-brom-*N*-alkilbenzamīdus **11.1** un **11.2**, kā arī hidrazīdu **12** (18. shēma).



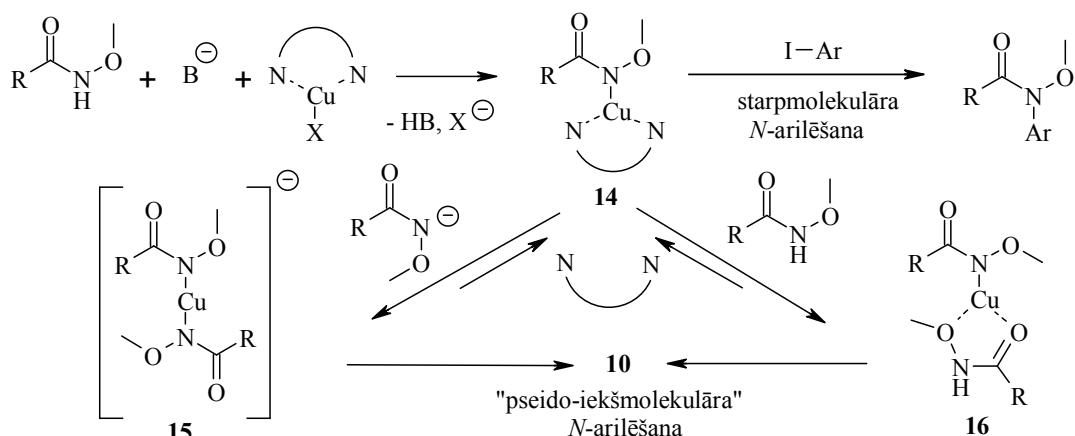
*Reakcijas apstākļi:* Cu<sub>2</sub>O (10 mol%), DMEDA (20 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekv.), PhI (1.5 ekv.), 3 Å M, toluols, 80 °C, 18 st.

18. shēma

Veicot reakcijas ar benzamīdiem **11.1** un **11.2**, reakcijas maisījumos konstatētas tikai attiecīgās izejvielas. Savukārt, lietojot hidrazīdu **12**, analogiski kā *N*-metoksibenzamīda **1.26** gadījumā (17. shēma), ar iznākumu 35% iegūts homosametināšanās produkts **13.3** (18. shēma).

Starpolekulāra hidroksamātu reakcija ar ariljodīdiem notiek 18 stundās, ar arilbromīdiem reakcija nenotiek vispār, bet savienojums **10** veidojas 2 stundu laikā, līdzīgi kā bromaizvietoto 2-aryl-*N*-alkoksiacetamīdu ciklizācijas gadījumā par indoloniem. Tāpēc varētu pieņemt, ka divas hidroksamāta **1.26** molekulas reakcijas gaitā atrodas ļoti tuvu viena un homosametināšanās notiek „pseido-iekšmolekulārā” veidā.

Vara katalizētās *N*-arilēšanas reakcijas mehānisms nav vēl līdz galam izpētīts, bet ir pieņemts, ka amīdu *N*-arilēšana sākas ar vara amidātu **14** veidošanās (19. shēma). Amīda deprotoonēšanas ātrumam jābūt samērojamam ar starpsavienojuma **14** arilēšanas reakcijas ātrumu. Ja tas ir lielāks, deprotoonētais amīds uzkrājas reakcijas vidē, un rodas neaktīvs kuprāta komplekss **15**. Hidroksamāti ir stiprākas N-H skābes nekā attiecīgie amīdi vai hidrazīdi ( $\text{AcNHOMe}$   $\text{pH}_{\text{HA}} = 17$ ,  $\text{AcNHMe}$   $\text{pH}_{\text{HA}} = 25$ ,  $\text{BzNHNMe}_2$   $\text{pH}_{\text{HA}} = 20$ ), līdz ar to deprotoonēta amīda koncentrācija reakcijas vidē var būt augstāka, un līdzsvars varētu būt nobīdīts uz kuprāta **15** pusi (19. shēma). Ir arī zināmi, un ar rengēstruktūras analīzes metodi pierādīti, daži varu saturoši kompleksi, kuros abi skābekļa atomi no  $\alpha$ -alkoksikarbonilgrupas veido koordinatīvās saites ar vara jonu. Tāpēc nevar izslēgt, ka arī hidroksamāta funkcija līdzīgā veidā helatē varu un reakcijas gaitā veidojas divas hidroksamāta molekulas saturošs koplekss **16**.

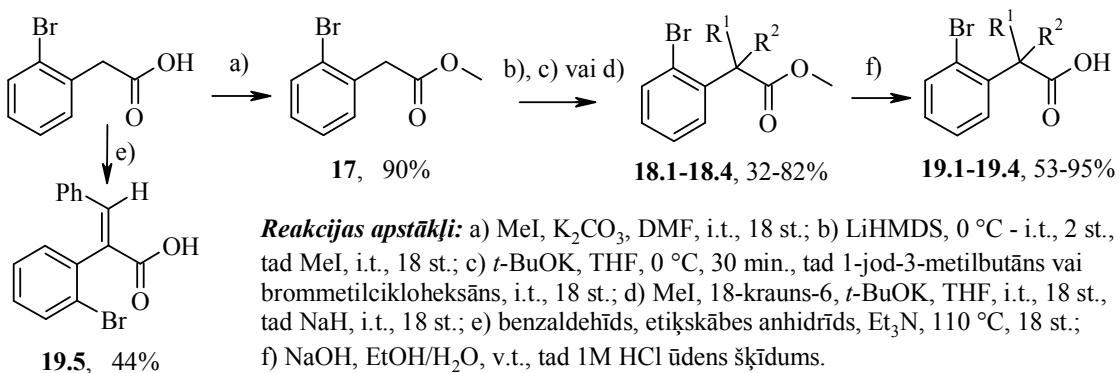


19. shēma

Savienojumiem **15** vai **16** disociējot par vara amidātiem **14**, notiek strarpmolekulārā sametināšanās reakcija ar ariljodīdiem, bet hidroksamāta **1.26** gadījumā, reakcija notiek ar otro, ļoti tuvu esošo  $\alpha$ -bromatvasinājuma **1.26** molekulu. Vara jona un divu hidroksamāta molekulu saturoši kompleksi varētu būt pamatā arī citu negaidītu, bet darba gaitā novērotu reakciju, piemēram, estera **4** (6. shēma) un bis-indolonu **5.1-5.3** (8. shēma) veidošanās pamatā.

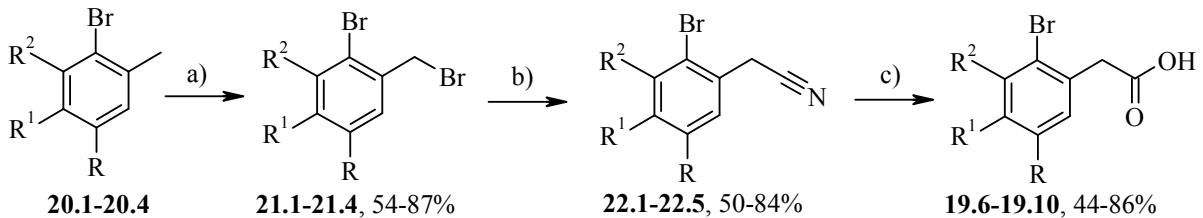
### 3. IZEJVIELU SINTĒZE

$\alpha$ -Pozīcijā aizvietotu karbonskābju atvasinājumu **19.1-19.4** sintēzi veicām trīs stadijās no komerciāli pieejamās 2-(2-bromfenil)-etiķskābes (20.shēma). Fenilakrilskābes atvasinājumu **19.5** ieguvām Perkina kondensācijas reakcijā (20.shēma).



## 20. shēma

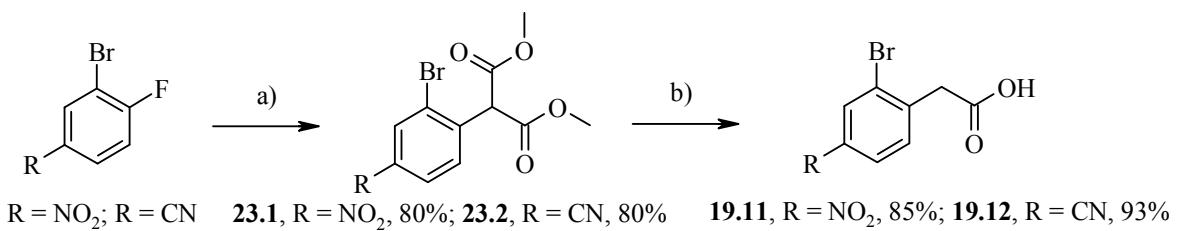
Karbonskābju **19.6-19.10** iegūšanai no komerciāli pieejamiem 2-bromtoluola atvasinājumiem **20.1-20.4** izmantojām trīs stadiju sintēzi (21. shēma).



**Reakcijas apstākļi:** a)  $\text{Bz}_2\text{O}_2$ ,  $\text{NBS}$ ,  $\text{CCl}_4$ ,  $70^\circ\text{C}$ , 18 st.; b)  $\text{NaCN}$ ,  $\text{DMSO}$ ,  $90^\circ\text{C} - 50^\circ\text{C}$ , 20 min.; c)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ , v.t., 18 st., tad 1M  $\text{HCl}$  ūdens šķīdums.

## 21. shēma

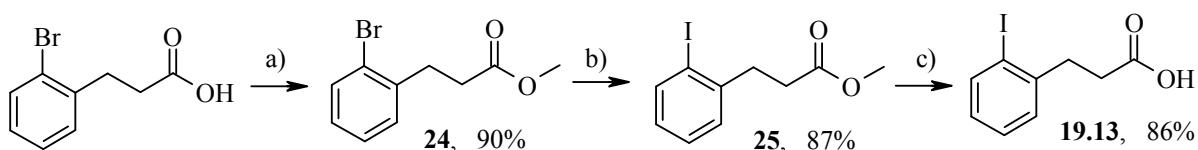
Elektronakceptorās grupas saturošās 2-(2-bromfenil)-etiķskābes **19.11** un **19.12** sintezētas divās stadijās no 2-brom-1-fluor-4-nitrobenzola un 3-brom-4-fluorbenzonitrila, kas ir komerciāli pieejami (22. shēma).



**Reakcijas apstākļi:** a)  $\text{NaH}$ ,  $(\text{COOMe})_2$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C}$  līdz i.t., 18 st., vai  $\text{DMSO}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 18 st.; b) 6M  $\text{HCl}$  ūdens šķīdums,  $100^\circ\text{C}$ , 18 st.

## 22. shēma

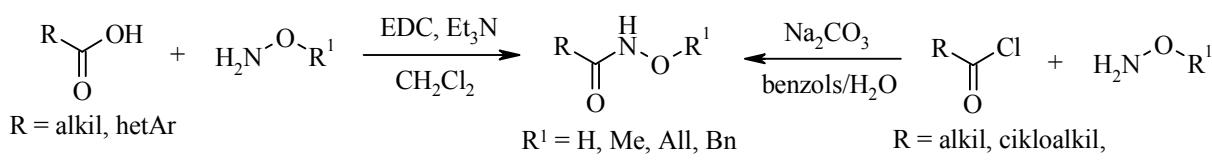
Jodaizvietotā karbonskābe **19.13** iegūta trīs stadijās no komerciāli pieejamās 3-(2-bromfenil)-propionskābes (23. shēma).



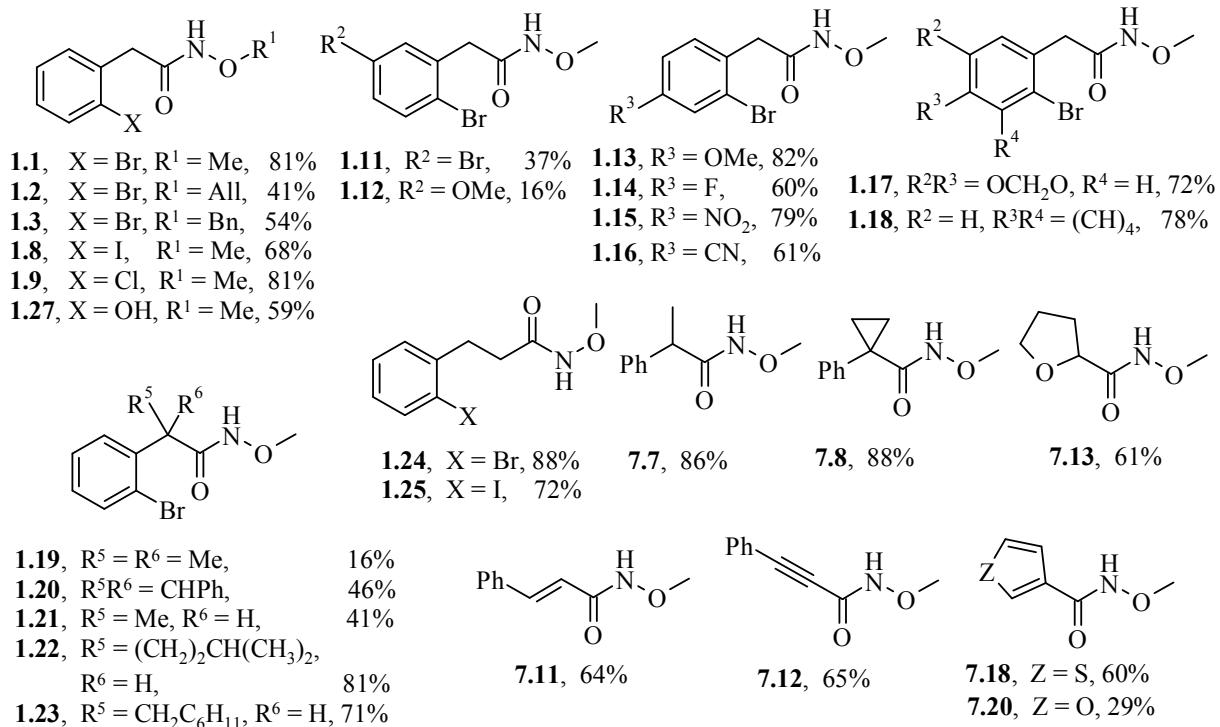
**Reakcijas apstākļi:** a)  $\text{MeI}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMF}$ , i.t., 18 st.; b)  $\text{NaI}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{DMEDA}$ , dioksāns,  $120^\circ\text{C}$ , 36 st.; c)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ , v.t., 2 st., tad 1M  $\text{HCl}$  ūdens šķīdums.

### 23. shēma

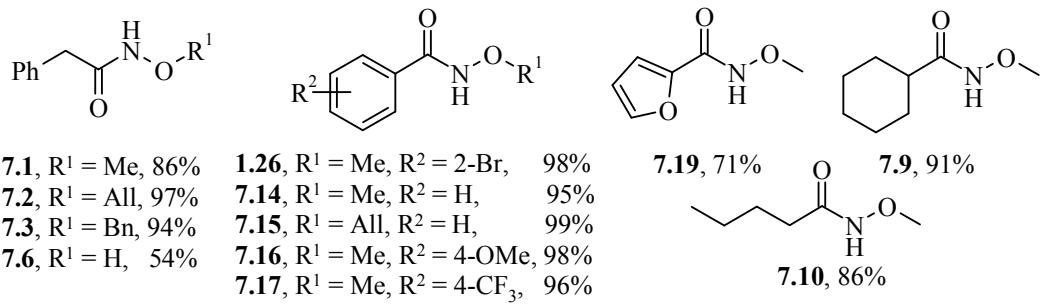
Sintēzei nepieciešamo hidroksamātu iegūšanai izmantojām karbonskābju vai to hloranhidrīdu reakciju ar hidroksilamīna atvasinājumiem (24. shēma). Attiecīgo hidroksamātu struktūras un iznākumi apkopoti 5. un 6. attēlā.



### 24. shēma

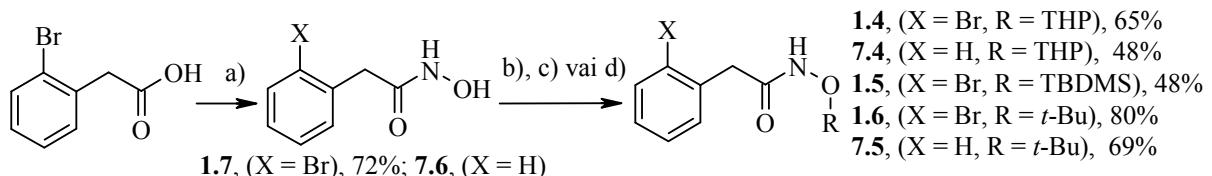


### 5. att. No karbonskābēm sintezēto hidroksamātu struktūras un iznākumi



#### 6. att. No hloranhidrīdiem sintezēto hidroksamātu struktūras un iznākumi

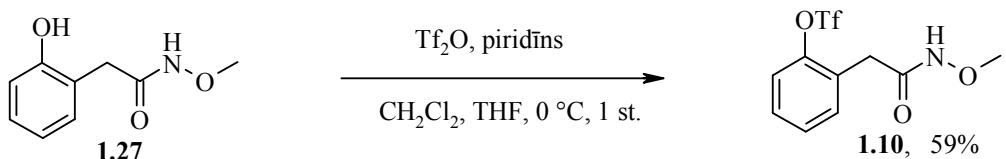
Bromaizvietotā hidroksāmskābe **1.7** sintezēta no 2-(2-bromfenil)-etiķskābes (25. shēma, a), izmantojot oksalilhlorīda/hidroksilamīna metodi. Savienojumu **1.7** un iepriekš iegūto hidroksāmskābi **7.6** (6. att.) pārvērtām *O*-aizvietotus hidroksamātus **1.4-1.6**, kā arī **7.4** un **7.5**, attiecīgi (25. shēma, b, c vai d).



**Reakcijas apstākļi:** a) DMF, (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 40 min., tad NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, THF/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 30 min.; b) TBDMSCl, imidazols, i.t., 18 st.; c) 70% HClO<sub>4</sub> ūdens šķīdums, *t*-BuOAc, dioksāns, i.t., 18 st.; d) *p*-TsOH, 3,4-dihidro-2*H*-pirāns, DMF, i.t., 4 st.

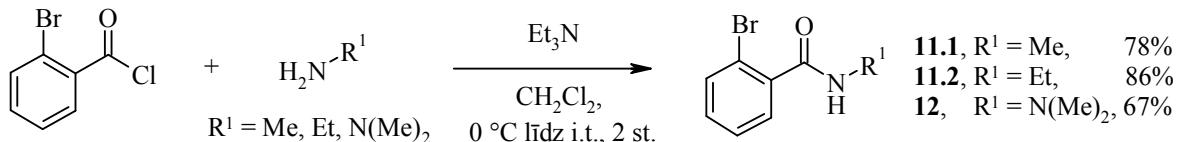
25. shēma

Triflāts **1.10** iegūts no acetamīda **1.27** (26. shēma).



26. shēma

2-Brombenzamīdi **11.1** un **11.2**, kā arī hidrazīds **12** sintezēti no 2-brombenzoilhlorīda un attiecīgiem amiņiem vai *N,N*-dimetilhidrazīna (27. shēma).



27. shēma

## **SECINĀJUMI**

1. Parādīts, ka nav būtisku ierobežojumu hidroksāmskābes atvasinājumu iekš- un starpmolekulārai *N*-arilēšanai vara katalīzes apstākļos, un pirmo reizi *N*-arilhidroksāmskābes atvasinājumi tika iegūti vara katalizētā sametināšanas reakcijā.
2. Pētot 2-(2-bromfenil)-*N*-metoksiacetamīda iekšmolekulāru *N*-arilēšanu, izstrādāta jauna metode ciklisko *N*-arilhidroksamātu iegūšanai. Veicot sintēzi optimizētos apstākļos, iegūta virkne *N*-alkoksiindol-2-ons atvasinājumu. Metode ir piemērota arī hinolīn-2-onu sintēzei.
3. Izstrādāta jauna metode hidroksāmskābes atvasinājumu *N*-arilēšanai starpmolekulāros apstākļos, kas ir pielietojama plašam hidroksamātu klāstam un ir savietojama ar dažādām funkcionālajām grupām.
4. Ciklizējot 2-(2-bromfenil)-*N*-hidroksiacetamīdu, iegūts 1-hidroksiindolin-2-ons, kas kristāliskā stāvoklī eksistē tautomerā *N*-oksīda formā.
5. Konstatēts, ka 3-vietā monoaizvietotie *N*-metoksiindoloni 2-(2-bromfenil)-*N*-alkiloksiacetamīdu ciklizācijas atpstākļos veido 3,3'-dialkil-1,1'-dimetoksi-3,3'-biindolin-2,2'-dionus. Šī blakusreakcija netika novērota ne 3-vietā neaizvietotiem indoloniem, ne acikliskajiem hidroksamātiem.
6. 2-Brom-*N*-metoksibenzamīds atšķirībā no 2-brom-*N*-alkilbenzamīdiem hidroksamātu *N*-arilēšanas apstākļos veido tikai homosametināšanas produktu, iespējams, pseido-iekšmolekulārā reakcijā no vara un divu hidroksamātu molekulu saturoša kompleksa.
7. *O*-Alilhidroksamātu *N*-arilēšanas reakcijas notiek ar augstākiem iznākumiem, salīdzinot ar analogiskiem *O*-metilatvasinājumiem. Iespējams, ka alilgrupas dubultaite papildus koordinējas pie vara atoma, tādējādi stabilizējot vara amīda kompleksu.

## INTRODUCTION

### **Actuality of investigation**

*N*-Alkoxyindol-2-one appears as a core structure in several types of alkaloids,<sup>1-9</sup> such as notoamide<sup>1,2</sup>; phytoalexins<sup>3-6</sup> – antibiotics that originate in plants as response of chemical or biologic irritation; gelsedines<sup>7-9</sup> that possess analgesic, anti-inflammatory and cytotoxic effect against the A431 human epidermoid carcinoma cell line. *N*-Hydroxyindolin-2-one derivatives have been found to be active against multiple sclerosis,<sup>10</sup> and have also been studied as influenza endonuclease inhibitors.<sup>11</sup> Derivatives of *N*-alkoxy-indol-2-ones are versatile building blocks for the synthesis of indole derivatives by reduction of carbonyl group<sup>12</sup> or by conversion of carbonyl group to triflate followed by cross-coupling reaction.<sup>13</sup> The *N*-hydroxy function in this case serves as *N*-protecting group that can be removed under reductive conditions.<sup>14</sup> *N*-Arylhydroxamic acids are used as *N,O*-acyltransferase substrates,<sup>15-17</sup> possess antiinflammatory,<sup>19,20</sup> antiviral,<sup>21</sup> antioxidant<sup>22</sup> and cytostatic<sup>21</sup> properties and they have been tested as glyoxalase inhibitors.<sup>18</sup> Derivatives of *N*-arylhydroxamic acids are intermediates in the preparation of nitrogen heterocycles,<sup>23-45</sup> 2-aminophenols,<sup>46</sup> thiohydroxamic acids,<sup>47</sup> chiral *N*-arylaziridines,<sup>48-50</sup> as well as being substrates for enantioselective Diels–Alder reactions.<sup>51,52</sup> In addition, their are N–OH mediators for biocatalytical processes,<sup>53,54</sup> and *N*-arylhydroxamic acids complexes with tungsten, molybdenum and vanadium are used as catalysts in various oxidation reactions.<sup>55-57</sup>

During accomplishing review<sup>58</sup> devoted to the application of hydroxylamines and hydroxamic acids in the synthesis of heterocycles we found that transition-metal-catalyzed cross-coupling reaction were not used for the synthesis of *N*-alkoxyindolones from corresponding halophenylacetylhydroxamates. More surprisingly, we can not find any example in literature where transition-metal-catalyzed reaction routinely employed for Csp<sup>2</sup>–N bond formation was applied to the *N*-arylation of hydroxamates.

### **Aim of the work**

In the light of facts mentioned above the main objective of present research was to explore the possibility, scope and limitation of the synthesis of *N*-arylhydroxamic acid derivatives under transition-metal-catalyzed conditions.

### **Tasks:**

In order to reach the aim following research goals were set:

1) To examine intramolecular version of transition-metal-catalyzed *N*-arylation of hydroxamates and to develop a new method for the synthesis of *N*-alkoxyindol-2-ones based on obtained results.

2) To expand *N*-arylation reaction conditions for intermolecular cross-coupling and to apply them for the synthesis of various *N*-aryl-*O*-alkylhydroxamic acid derivatives.

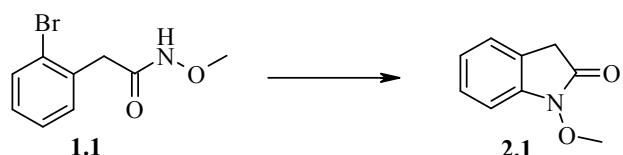
## Scientific novelty and main results

For the first time the synthesis of *N*-aryl-*O*-alkylhydroxamates under copper-catalyzed conditions were achieved and new methods for the synthesis of *N*-alkoxyindol-2-ones and *N*-aryl-*O*-alkylhydroxamic acid derivatives has been developed. It was shown, that elaborated methods are applicable to various types of substrates and tolerates diverse functional groups.

## 1. INTRAMOLECULAR *N*-ARYLATION OF HYDROXAMATES

### 1.1. Optimization of the reaction conditions

To expand the substrate scope for the transition-metal-catalyzed amidation reaction and to create a new method for the synthesis of *N*-alkoxyindolone derivatives, we decided to explore cyclization of 2-(2-bromophenyl)-acetylhydroxamate **1.1** as a model reaction (Scheme 1).



Scheme 1

Initially, we tested several Pd catalyzed reaction conditions that were used for cyclization of 2-(2-bromophenyl)-acetamide derivatives.<sup>61-63</sup> Pd(OAc)<sub>2</sub> in combination with BINAP,<sup>61</sup> X-Phos<sup>62</sup> or DPEPhos<sup>63</sup> ligand as catalyst systems did not afford product **2.1**. Negative results were obtained under reaction conditions (CuI/Phen) used for intermolecular arylation of hydroxylamine carbamate derivatives.<sup>59</sup> However, *N*-methoxybenzolactam **2.1** was isolated in 29% yield, if reaction was carried out in the presence of 10 mol% of CuI, 20 mol% of *N,N'*-dimethylethylenediamine (DMEDA) and 2 equivalents of K<sub>2</sub>CO<sub>2</sub> in toluene<sup>60</sup> at 80 °C for two hours. Addition of molecular sieves to the reaction mixture improved yield of product **2.1** up to 40%. This finding indicated that there are no major limitations for

intramolecular *N*-arylation of hydroxamates and was good starting point for the systematic optimization.

At first, we examined different sources of copper: CuBr<sub>2</sub>, CuCl<sub>2</sub>, Cu(OAc)<sub>2</sub>, CuO, CuO nanoparticles (24 nm average) form, Cu<sub>2</sub>O, CuBr, CuCl and CuI. From copper salts tested as catalyst, CuBr<sub>2</sub> was found to be optimal leading to indolone **2.1** in 91% yield. Without copper reaction did not proceed at all. Although Cu<sub>2</sub>O and CuBr<sub>2</sub> appeared equally efficient, we decided to use CuBr<sub>2</sub> for further experiments due to its lower molar content of copper. Then we also tested several base, solvent and ligand combinations. In the presence of stronger bases, such as *t*-BuOK or Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, or triethylamine reaction did not proceed and the use of K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> afforded product **2.1** only in 22% yield. Toluene appeared superior solvent compared to THF, dioxane, MeCN, DMF and MeOH. Application of other ligands widely used for copper-catalyzed cross-coupling reactions, for instance L-proline, *N,N*-dimethylglycine hydrochloride (DMG), neocuproine or 1,10-phenanthroline, afforded lower yield of indolone **2.1** compared to DMEDA, while use of salicylaldoxime, 2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione (TMHD) or 2-isobutyryl-cyclohexanone did not afford **2.1** at all. It appeared that the latter three oxygen containing ligands even inhibited conversion of **1.1** to **2.1**, since in the absence of the ligand reaction proceeded in 9% yield.

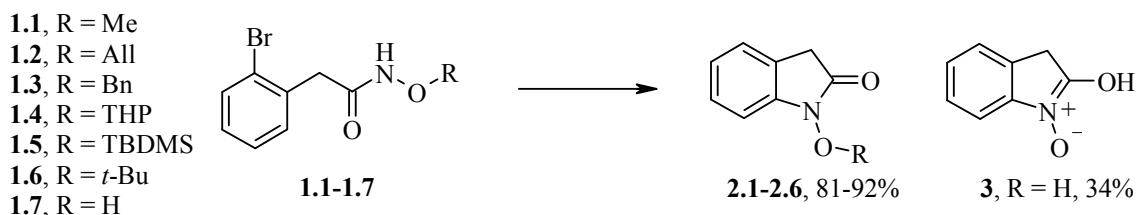
Thus, the best reaction condition for the synthesis of *N*-methoxyindolone **2.1** from 2-(2-bromophenyl)-acetylhydroxamate **1.1** has been identified and are following - 10 mol% CuBr<sub>2</sub>, 20 mol% DMEDA, 2 equivalents of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 Å molecular sieves, in toluene at 80 °C for 2 hours.

## 1.2. Synthesis of cyclic *N*-alkoxy-*N*-arylamides

In order to explore the scope and limitations of the obtained reaction conditions, we applied them to the synthesis of *N*-alkoxyindolone derivatives from various hydroxamates.

Standard hydroxyl protecting groups on the hydroxylamine moiety were well tolerated and indolones **2.1-2.6** were obtained in high yields (67-92%), however, increased temperature to 100 °C was necessary for full conversion of bulkier benzyl, tetrahydropyranyl, *tert*-butyldimethylsilyl and *tert*-butyl hydroxamates (Scheme 2).

The protection of hydroxamic acid is essential, otherwise the reaction proceed only in 34% yield (Scheme 2). Interestingly, according to X-ray crystallographic analysis the product from cyclization of hydroxamic acid **1.7** can be regarded as nitrone derivative **3** rather than the cyclic *N*-hydroxyamide **3.1** in the solid state (Fig. 1 and Scheme 3).



Scheme 2

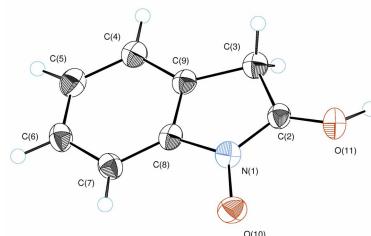
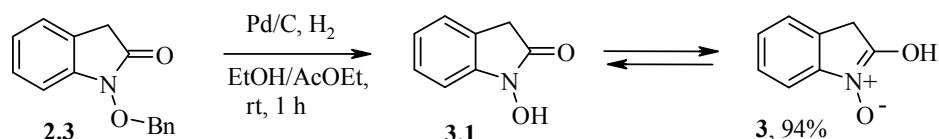


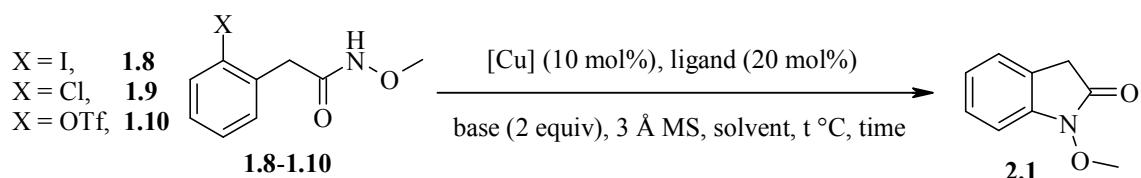
Figure 1. Structure of compound 3

Nevertheless compound **3** can be prepared in two step procedure in 79 % overall yield from **1.3** by arylation and subsequent hydrogenation of in the presence of Pd/C in 94% yield (Scheme 3).



Scheme 3

In order to broaden the scope of the starting materials for the preparation of compound **2.1** we have examined cyclization of the *N*-methoxyphenylacetamide derivatives: 2-(2-iodophenyl)-*N*-methoxyacetamide (**1.8**), 2-(2-chlorophenyl)-*N*-methoxyacetamide (**1.9**) and triflate **1.10** (Scheme 4).

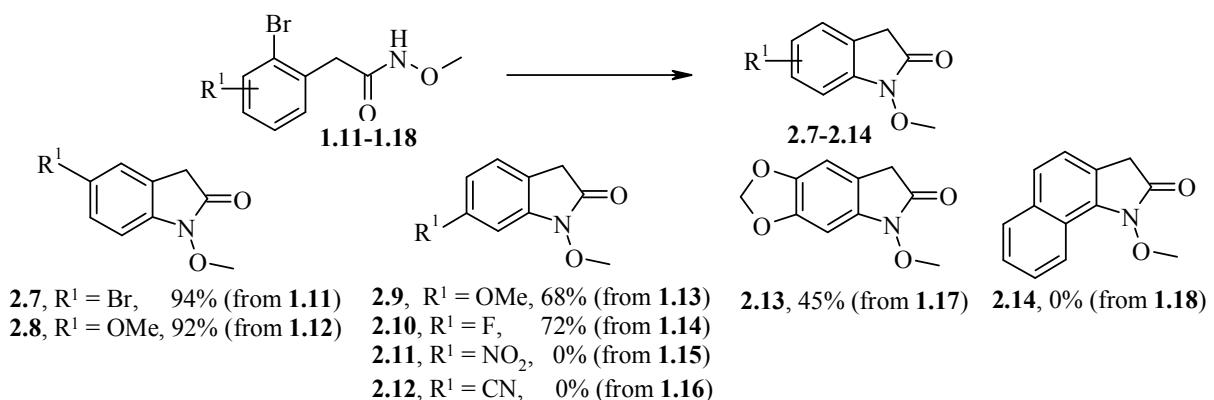


Scheme 4

Iodo hydroxamate **1.8** react slower than corresponding bromo derivative **1.1** and the higher yield of the product **2.1** (65%) was obtained if reaction was carried out at 80 °C for 6 hours. Cyclization of chloro or trifluoromethylsulfonyl derivatives **1.9**, **1.10** did not afford the product **2.1** under the same conditions.

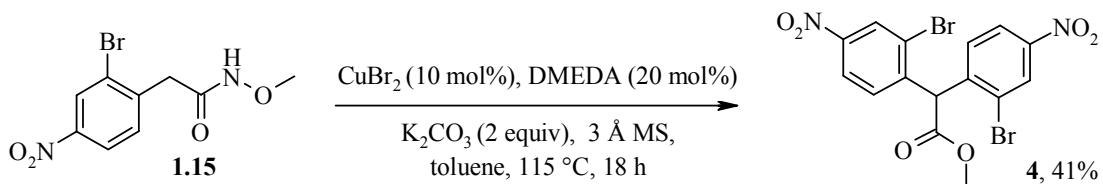
Also chloro derivative **1.9** appeared a problematic substrate. After examination of different copper source, ligand, base and solvent combinations, the highest yield of product **2.1** (43%) from chloro hydroxamate **1.9** was obtained if reaction was carried out for 1 h at 100 °C in acetonitrile in the presence of CuBr<sub>2</sub> and DMEDA. However triflate **1.10** do not react also at these modified conditions.

*N*-Methoxyindolones **2.7-2.10** (Scheme 5) were obtained in moderate to excellent yields, although some reaction time and temperature variations were necessary to achieve optimal outcome. The reaction of dibromo derivative **1.11** takes place exclusively on the bromine at C-2. In the case of disubstituted hydroxamates **1.17** and **1.18** reaction proved to be difficult. Increased reaction time was necessary for full conversion of hydroxamate **1.17**; however, the desired product **2.13** was obtained in low yield (45%). Unfortunately, cyclization of *N*-methoxyacetamide **1.18** to indolone **2.14** did not proceed at all. At prolonged reaction times the starting hydroxamate **1.18** remained almost intact, but at elevated temperature (100 °C) decomposition of the starting material was observed.



Scheme 5

Hydroxamates **1.15** and **1.16** containing electron-accepting substituents in the phenyl ring also did not form cyclization products under our standard conditions (Scheme 5). May be it is due to solubility of starting material **1.15** and **1.16** in toluene, since cyano hydroxamate **1.16** did not completely dissolve in toluene even at 115 °C. Interestingly, that nitro hydroxamate **1.15** affords only ester **4** as sole products albeit it was isolated only in moderate (41%) yield (Scheme 6).



Scheme 6

Structure of ester **4** was determined by X-ray analysis (Fig. 2).

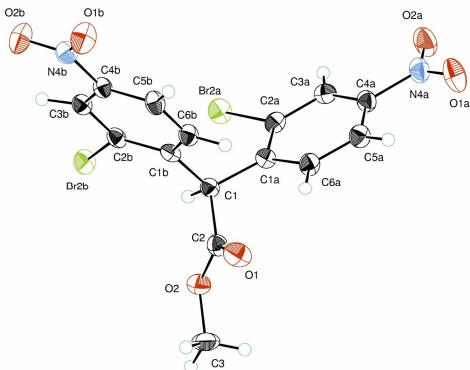
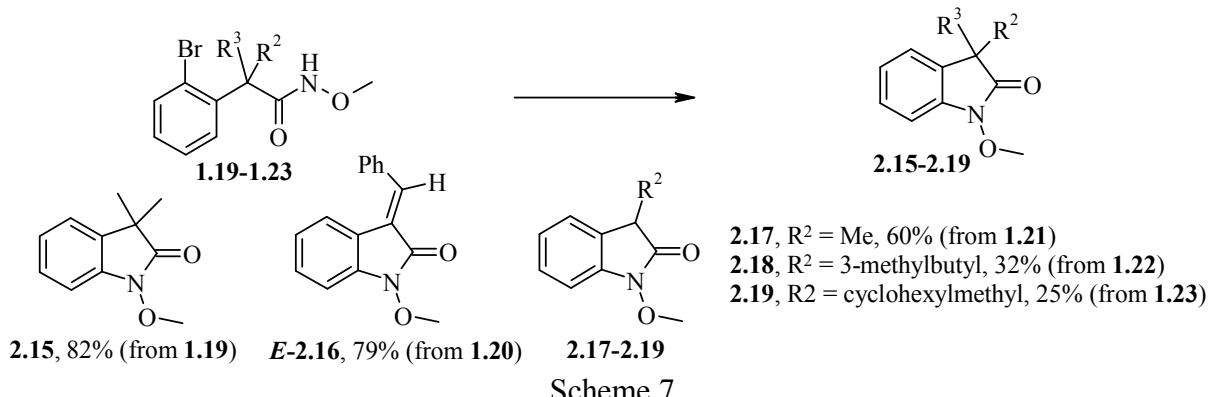


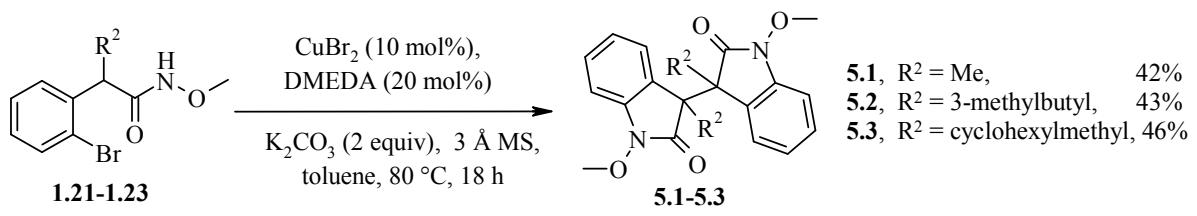
Figure 2. Structure of compound **4**

Hydroxamates **1.19-1.23** containing substituents at 3rd position were also tested in cyclization reaction (Scheme 7). The developed method appeared applicable for the synthesis of 3,3-dimethyl **2.15** and benzylidene **2.16** derivatives of indolones. However, products **2.17-2.19** from hydroxamates **1.21-1.23** monosubstituted at 3rd position were obtained in low to moderate yields.



Scheme 7

The formation of dimerized side products **5.1-5.3** was observed during course of reaction and they were isolated in 42-46% yield when reactions were carried out for 18 h (Scheme 8). Since the yields of side products **5.1-5.3** did not reach 50%, we assumed that half of the starting hydroxamate or *N*-methoxyindolones has been consumed as an internal oxidant and that the side reaction proceeds *via* formation of radical species. The structure of product **5.1** was established with X-ray analysis (Fig. 3).



Scheme 8

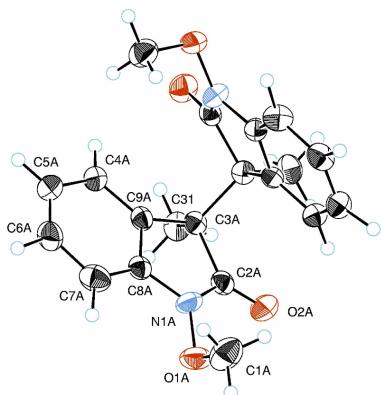
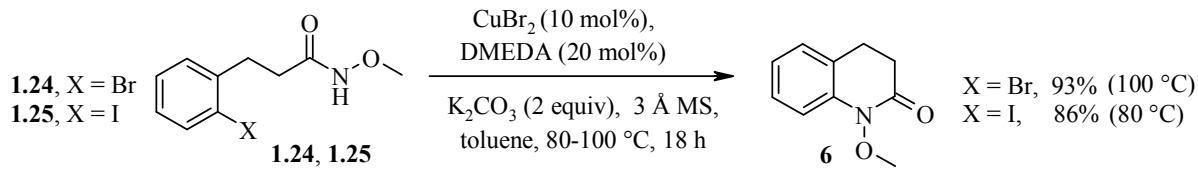


Figure 3. Structure of compound **5.1**

We have also demonstrated that the reaction conditions are suitable for closure of six-membered rings. *N*-Methoxy-quinolin-2-one **6** was obtained in high yield from *ortho*-bromo as well as *ortho*-iodo substituted hydroxamates at 80 °C or 100 °C for 18 h (Scheme 9).



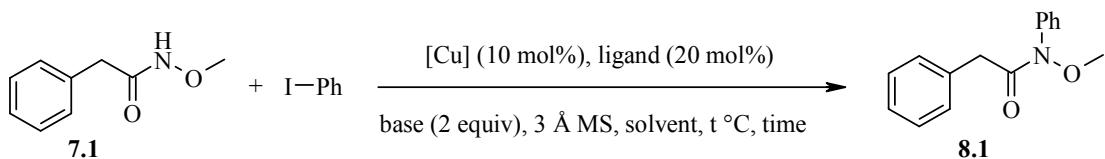
Scheme 9

Thereby intramolecular *N*-arylation of hydroxamic acid by copper catalysis was achieved. Based on this transformation a new method for the synthesis of *N*-alkoxyindol-2-ones from 2-(2-bromoaryl)-acetylhydroxamates has been developed. The elaborated conditions can be used on broad range of substrates and are also applicable for synthesis of quinolin-2-one derivatives.

## 2. INTERAMOLECULAR *N*-ARYLATION OF HYDROXAMATES

### 2.1. Optimization of the reaction conditions

We surmised that the catalytic system that we developed for the synthesis of *N*-alkoxyindol-2-ones might also be suitable for the intermolecular *N*-arylation of hydroxamic acids. Hence, the intramolecular *N*-arylation conditions (10 mol% CuBr<sub>2</sub>, 20 mol% DMEDA, 2 equivalents of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 Å molecular sieves, toluene, at 80 °C for 2 hours) were used as starting point for development of an intermolecular version of this transformation. Cross-coupling of *N*-methoxyacetamide **7.1** with iodobenzene (1.2 equivalents) was selected as a model reaction for preliminary experiments (Scheme 10).



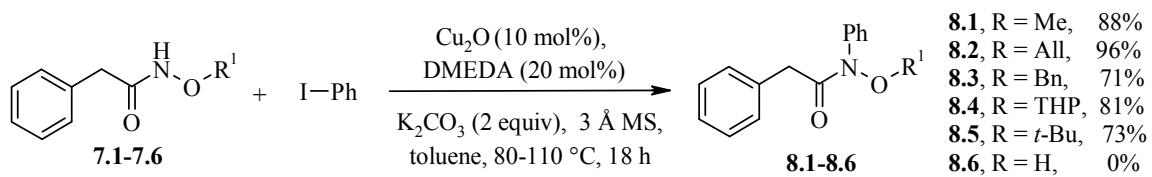
Scheme 10

If reaction conditions developed for intramolecular *N*-arylation were applied, formation of product **8.1** was not observed. However, replacing of Cu(II) bromide with Cu(I) oxide leading to desired product **8.1** in 47% GC-MS yield. Although the GC-MS yield of the derivative **8.1** was moderate, it was indicated that there are no essential limitations for intermolecular *N*-arylation of hydroxamates under copper-catalyzed conditions. Increasing the reaction time to 18 hours and equivalents of iodobenzene to 1.5 improved yield of product **8.1** up to 63% (with  $\text{CuBr}_2$ ) and 89% (with  $\text{Cu}_2\text{O}$ ).

After examining numerous combinations of the copper source ( $\text{CuCl}_2$ ,  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ ,  $\text{CuO}$ ,  $\text{CuO}$  nanoparticles,  $\text{CuBr}$ ,  $\text{CuCl}$  and  $\text{CuI}$ ), ligand (1,10-phenanthroline, neocuproine, DMG, TMHD, 2-isobutyryl-cyclohexanone,  $\text{PPh}_3$ ), bases ( $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ), and solvent (THF, dioxane, DMF, DMSO, MeCN, MeOH) combinations, we found that replacing Cu(II) bromide with Cu(I) oxide was the only modification of the initial reaction conditions that enhanced the yield of the *N*-phenylhydroxamate **8.1**. The reaction temperature 80 °C was found to be optimal, performing reactions at the higher or lower temperatures decrease the yields of **8.1**, but increasing the reaction time to 18 hours was necessary for effective intramolecular *N*-arylation of the hydroxamates.

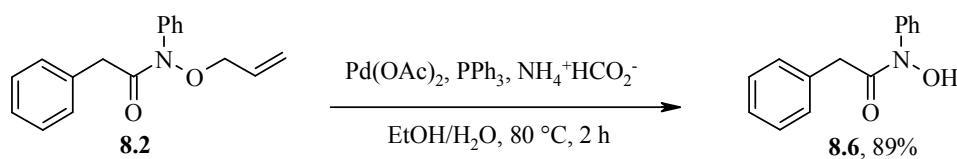
## 2.2. Synthesis of *N*-alkoxy-*N*-arylamides

In order to explore the scope and limitations of the best obtained reaction conditions, we applied developed method to the cross-coupling of various hydroxamates with iodobenzene. Standard hydroxyl protecting groups on the hydroxylamine moiety were well tolerated (Scheme 11) and *N*-arylhydroxamates **8.1-8.5** were obtained in high yields (71-96%).



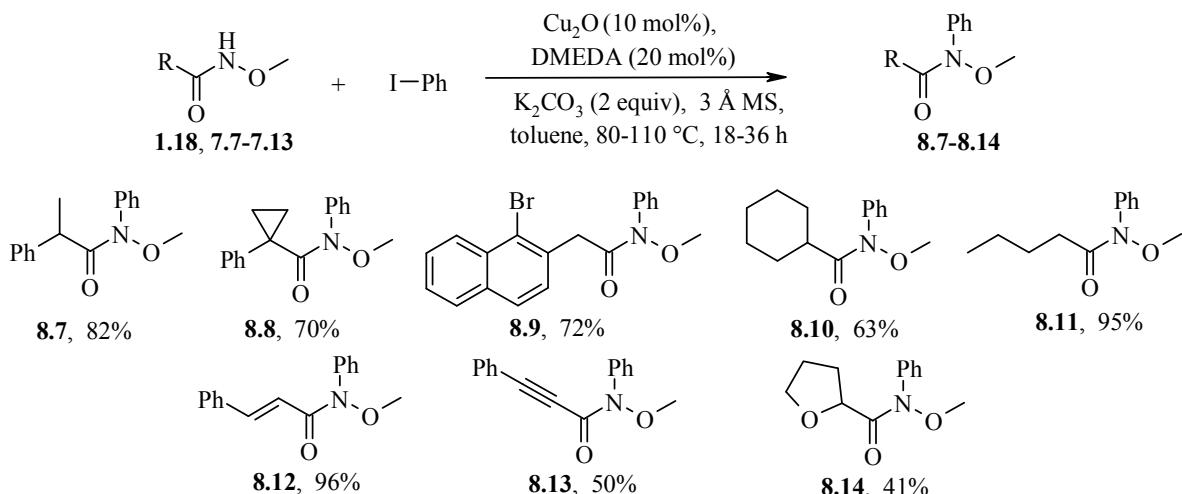
Scheme 11

However, it was necessary to increase the reaction temperature to 110 °C to achieve full conversion of the bulkier *tert*-butyl hydroxamate **8.5**. Protection of hydroxy group on the hydroxylamine moiety was essential. If phenylacetylhydroxamic acid **7.6** was applied, only phenylacetamide and trace amount of its *N*-arylated product were detected in the reaction mixture (GC-MS yields are respectively 64 and 36%). However compound **8.6** can be obtained from **8.2** in 89 % yield by removal of the allyl protecting group with Pd(OAc)<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub> and ammonium formate (Scheme 12).



Scheme 12

Next we tested various *N*-methoxyhydroxamates for *N*-arylation with iodobenzene (Scheme 13).

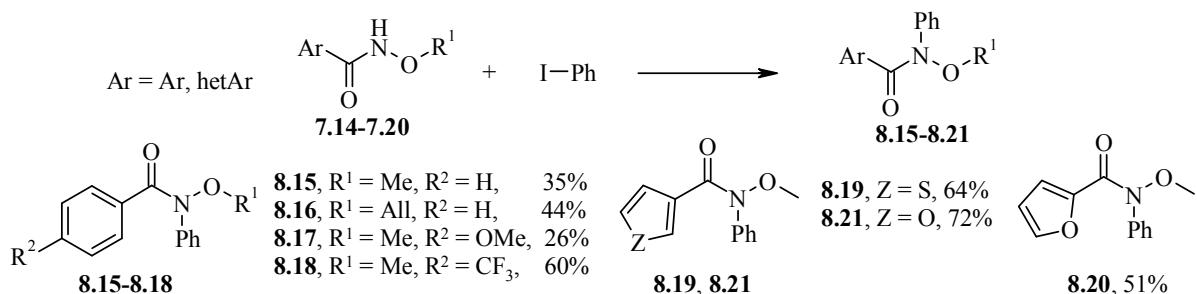


Scheme 13

The method appeared suitable for *N*-arylation of a variety of phenylacetyl-, aliphatic-, phenylacryl- and phenylpropynoilhydroxamates. *N*-Arylhydroxamates **8.7-8.14** were obtained in moderate-to-excellent yields (41-96%). It is worth to mention that in contrary to the intramolecular *N*-arylation (Scheme 8) the formation of dimerized side products from hydroxamate **8.7** monosubstituted at  $\alpha$ -position was not observed. It additionally supports our hypothesis that *N*-methoxyindolones **2.17-2.19** were the actual species capable for oxidation of copper and dimerization at  $\alpha$ -position.

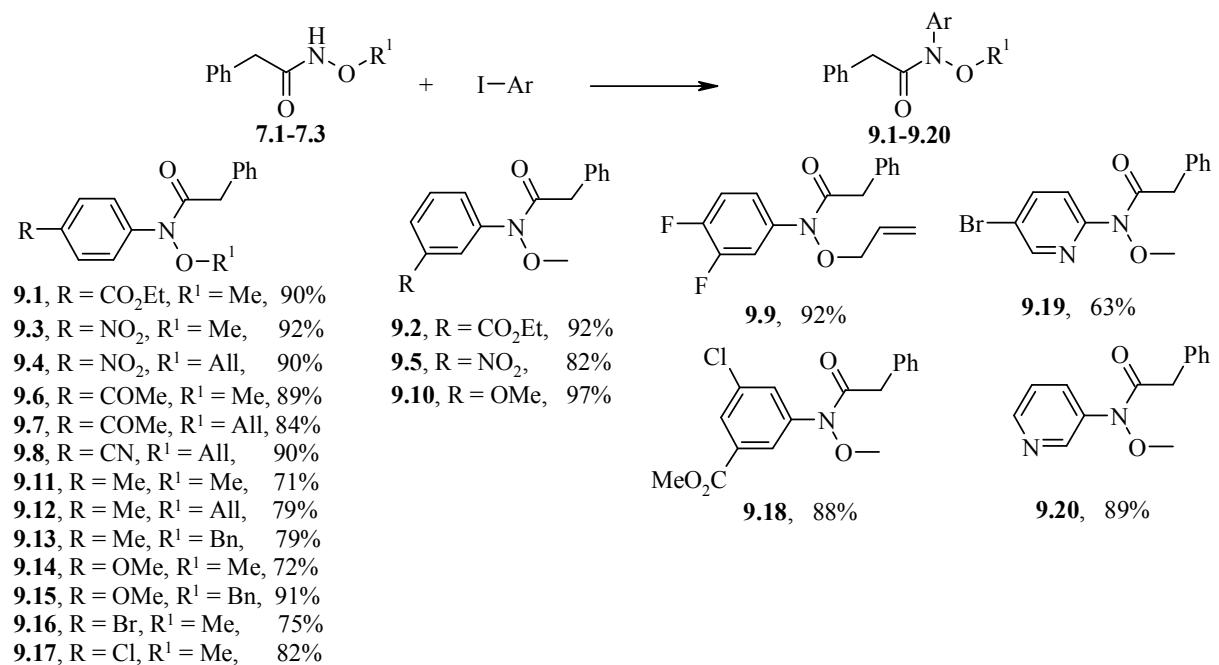
Tomkinson group<sup>64</sup> reported that that *N*-alkoxybenzamide was ineffective coupling partner for palladium catalyzed *N*-arylation. However under our conditions various *N*-phenyl-

*N*-alkoxybenzamides **8.15-8.18** can be obtained from corresponding hydroxamates **7.14-7.17** albeit in moderate (26-60 %) yield (Scheme 14). Several heteroarylhydroxamates **7.18-7.20** also can be arylated with iodobenzene with acceptable yields (Scheme 14).



Scheme 14

After the scope of hydroxamates as coupling partners was evaluated, we examined the efficiency of cross-coupling of various aryl halide components (Scheme 15). The method was efficient for a wide range of aryl iodides, affording products **9.1-9.20** with high-to-excellent yields (71-97%). The arylation conditions are compatible with different functional groups in the substrate including esters, nitro, keto, and nitrile functionalities. The presence of an electron-donating group in the *para*-position with respect to iodine only slightly reduced the yields (71-79%) of the corresponding *N*-arylhydroxamates.

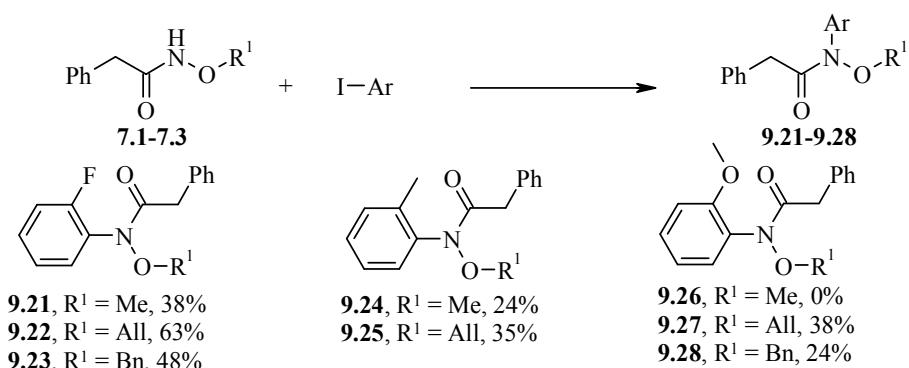


Scheme 15

The developed reaction conditions, however, are not suitable for the *N*-arylation with aryl bromides or chlorides, including activated 4-nitrophenyldibromide. Even at elevated temperatures (110 °C) and with prolonged reaction times (36 h), the starting hydroxamates **7.1** and **7.2** remained almost intact. Performing the reaction in the presence of 1.5 equivalents

of potassium iodide, *N*-aryl-*O*-methyl- and *N*-aryl-*O*-allylhydroxamates **8.1** and **8.2** were isolated in 15 and 38% yields, respectively. As a consequence, bromo- or chloro-substituted iodobenzenes can be used as coupling partners to give the corresponding halogenated *N*-arylhydroxamates **9.16-9.18** in good yields (Scheme 15). Furthermore, the method is not restricted to iodoarenes, as iodopyridines also react to form corresponding *N*-substituted pyridil derivatives **9.19** and **9.20** (Scheme 15).

Another class of challenging substrates are the *ortho*-substituted iodoarenes, because it has been reported<sup>59</sup> that copper-catalyzed cross-coupling of hydroxylamine carbamates with 2-iodotoluene does not afford *N*-arylated product. Indeed, the yields of *N*-arylhydroxamates **9.21-9.28** under our reaction conditions were low to moderate (24-63%), and 2-methoxy derivative **9.26** was not formed at all (Scheme 16).



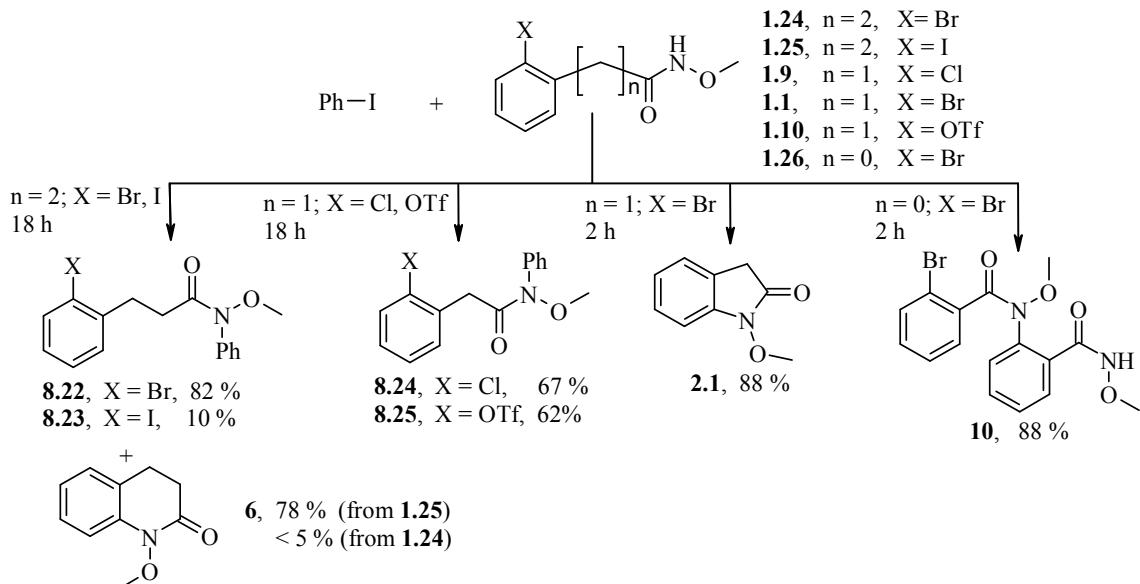
Scheme 16

The yields of *N*-aryl-*O*-allylhydroxamates were higher than those of the corresponding *O*-methyl derivatives, especially; if less reactive aryl iodides or hydroxamates were used (Scheme 14, 15 and 16). We assume that double bond of the allyl group can coordinate to copper, thereby sterically protecting catalytically active copper amide from addition of the second amide anion and as the results from the formation of an unreactive cuprate complex. Complexes, where copper was coordinated by the double bond of the allyl group, were known and its structures were established with X-ray analysis.

So, we have demonstrated that there are no essential limitations for intermolecular *N*-arylation of hydroxamic acid derivatives under copper-catalyzed conditions. The new method for the synthesis of the *N*-alkoxy-*N*-arylhydroxamates has been developed. The elaborated conditions are applicable for different types of hydroxamic acid derivatives and tolerate various functional groups.

Finally, we subjected several derivatives of hydroxamic acid bearing an aryl halogen moiety (which are formally suitable for intramolecular arylation) to the current reaction

condition (10 mol% CuBr<sub>2</sub>, 20 mol% DMEDA, 2 equivalents of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 3 Å molecular sieves, toluene, 80 °C) in the presence of 1.5 equivalents of iodobenzene (Scheme 17).



Scheme 17

As expected, the indolone **2.1** was the sole product in the reaction of bromo hydroxamate **1.1**. An intramolecular reaction with formation of quinolinone **6** also predominated in the case of iodo hydroxamate **1.25**. However, the related chloro- and bromo hydroxamates **1.9** and **1.24**, as well as triflate **1.10**, respectively, gave the corresponding *N*-phenyl derivatives **8.24**, **8.22** and **8.25** (the intermolecular reaction products) in >60% yield.

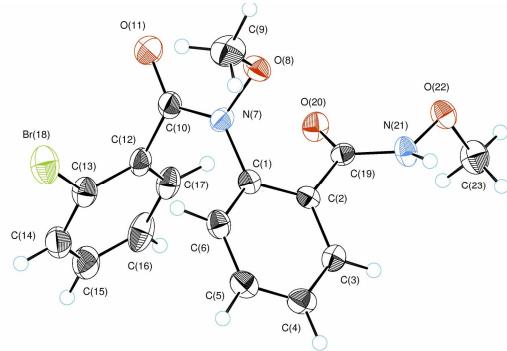
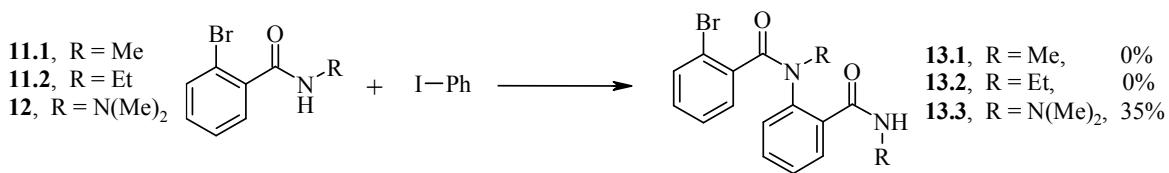


Figure 4. Structure of compound **10**

More surprising was the outcome of the reaction with hydroxamate **1.26**. The homocoupled product **10** (Scheme 17) was isolated exclusively in 88% yield after two hours at 80 °C. Structure of hydroxamate **10** was determined by X-ray analysis (Fig. 4).

In order to explore the influence of *N*-substituent of 2-bromobenzamides to formation of homocoupled products, we synthesized several structurally similar derivatives of 2-bromobenzamide **11.1**, **11.2**, **12** and subjected them to *N*-arylation conditions (Scheme 18).



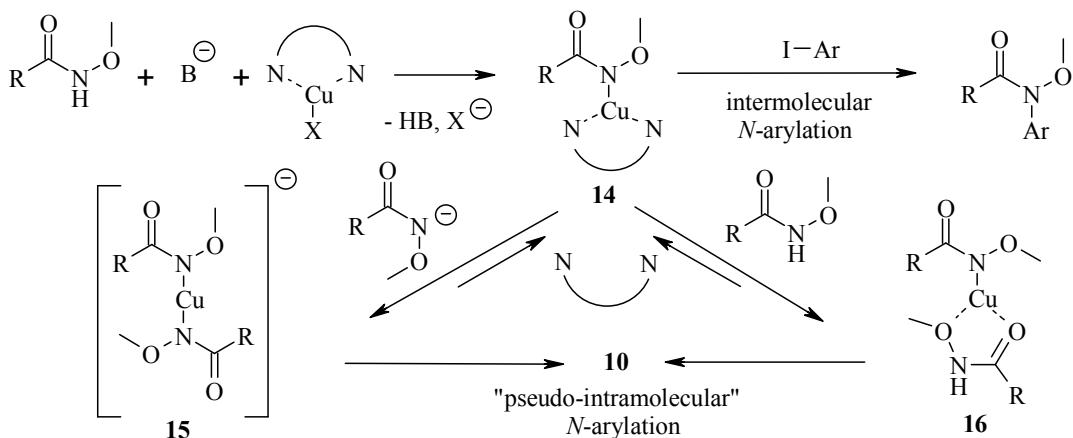
**Reaction conditions:** Cu<sub>2</sub>O (10 mol%), DMEDA (20 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 equiv), PhI (1.5 equiv), 3 Å M, toluene, 80 °C, 18 h

Scheme 18

Benzamides **11.1** and **11.2** did not form neither homocoupled nor *N*-phenyl products, only starting materials were detected in the reaction mixtures. However, if hydrazide **12** was used, the homocoupled product **13.3** was isolated in 35 % yield.

For intermolecular *N*-arylation of hydroxamates with aryl iodides 18 hours were necessary, and aryl bromides were inefficient coupling partner, but compound **10** was formed in two hours like the cyclization of bromo-substituted 2-aryl-*N*-alkoxyacetamides. We therefore assume that two molecules of the hydroxamate **1.26** should be located very close each other during the course of reaction and formation of **10** might proceed in a “pseudo-intramolecular” fashion.

The most widely accepted mechanism of Cu-catalyzed *N*-arylation of amides involves formation of copper amidate intermediate **14** (Scheme 19). The rate of the deprotonation of the amide has to match the rate of the amidation reaction. If an excess of the deprotonated amide is formed, an inactive cuprate complex **15** was produced. Probably, in the case of hydroxamates the equilibrium is shifted to cuprate **15**, because hydroxamates are more acidic than the corresponding amides ( $\text{pH}_{\text{HA}} = 17$  for AcNHOMe,  $\text{pH}_{\text{HA}} = 25$  for AcNHMe,  $\text{pH}_{\text{HA}} = 20$  for BzNHNMe<sub>2</sub>), and as a result concentration of amide anion is higher. On the other hand, complexes, where two oxygen atom of the  $\alpha$ -alkoxycarbonyl group containing compounds forms coordinative bonds with copper ion, were known and its structures were established with X-ray analysis. Therefore copper and two hydroxamate molecules containing complexes like **16** might arise in the reaction medium.

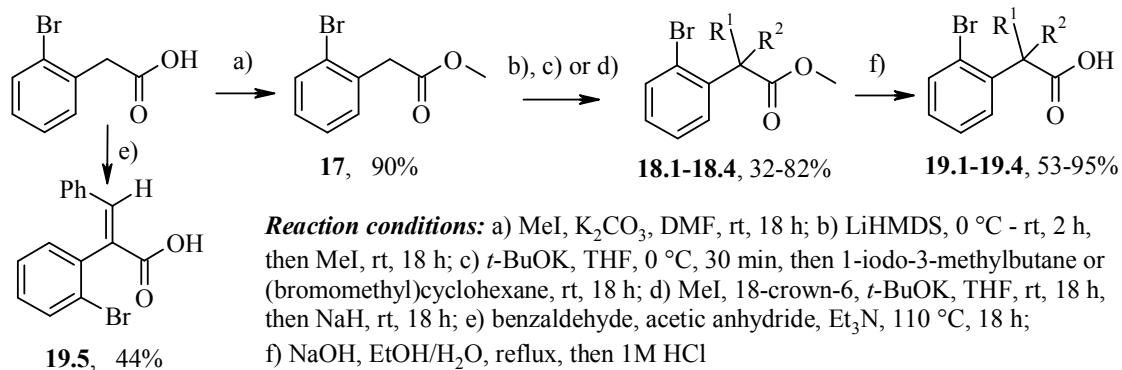


Scheme 19

After dissociation of **15** or **16** to the copper amidate **14** the cross-coupling with aryl iodides takes place. However, in the case of hydroxamate **1.26**, two  $\alpha$ -bromohydroxamate molecules remain in close vicinity and arylation proceeds with the second hydroxamate molecule. The existence of two hydroxamate molecules and copper containing complexes in reaction media can be responsible also for several unexpected but during course of our studies observed reaction, for example, formation of the ester **4** (Scheme 6) and bis-indolones **5.1-5.3** (Scheme 8).

### 3. SYNTHESIS OF STARTING MATERIALS

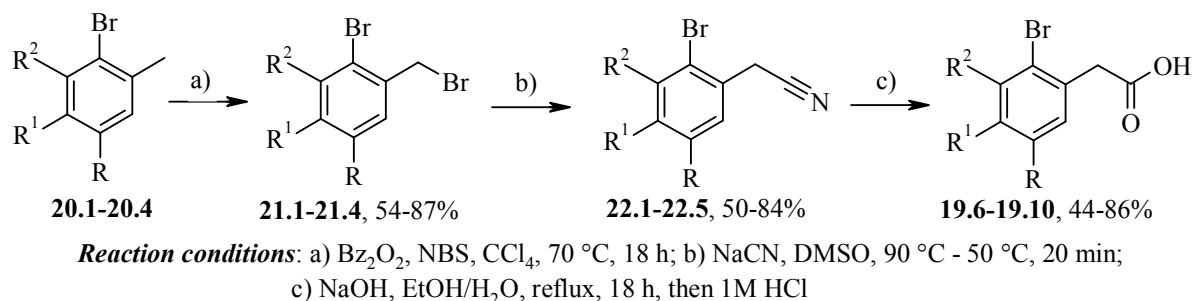
Derivatives of carboxylic acid **19.1-19.4** substituted at the  $\alpha$ -position were obtained in 3 steps from commercially available 2-(2-bromophenyl)acetic acid (Scheme 20). Phenyl acrylic acid **19.5** was synthesized by Perkin condensation reaction (Scheme 20).



**Reaction conditions:** a) MeI,  $K_2CO_3$ , DMF, rt, 18 h; b) LiHMDS,  $0\text{ }^\circ C$  - rt, 2 h, then MeI, rt, 18 h; c) *t*-BuOK, THF,  $0\text{ }^\circ C$ , 30 min, then 1-iodo-3-methylbutane or (bromomethyl)cyclohexane, rt, 18 h; d) MeI, 18-crown-6, *t*-BuOK, THF, rt, 18 h, then NaH, rt, 18 h; e) benzaldehyde, acetic anhydride,  $Et_3N$ ,  $110\text{ }^\circ C$ , 18 h; f) NaOH,  $EtOH/H_2O$ , reflux, then 1M HCl

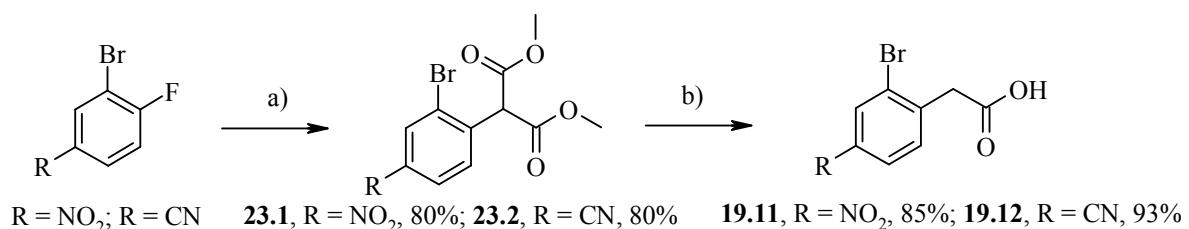
Scheme 20

Carboxylic acids **19.6-19.10** were obtained from commercially available 2-bromotoluene derivatives by 3 step synthesis (Scheme 21).



Scheme 21

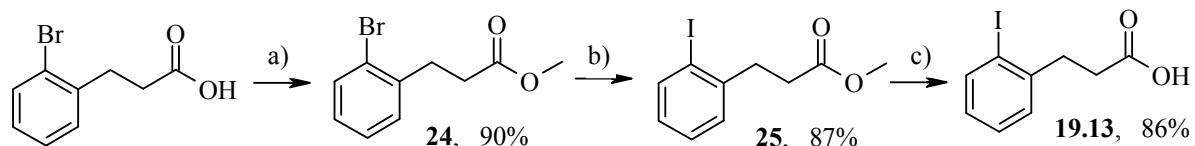
Electron-accepting group containing 2-(2-bromophenyl)acetic acids **19.11** and **19.12** were synthesized in 2 steps from commercially available 2-bromo-1-fluoro-4-nitrobenzene or 3-bromo-4-fluoro-benzonitrile (Scheme 22).



**Reaction conditions:** a)  $\text{NaH}$ ,  $(\text{COOMe})_2$ ,  $\text{THF}$ ,  $0^\circ\text{C} - \text{rt}$ , 18 h, or  $\text{DMSO}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 18 h;  
b) 6M  $\text{HCl}$ ,  $100^\circ\text{C}$ , 18 h

Scheme 22

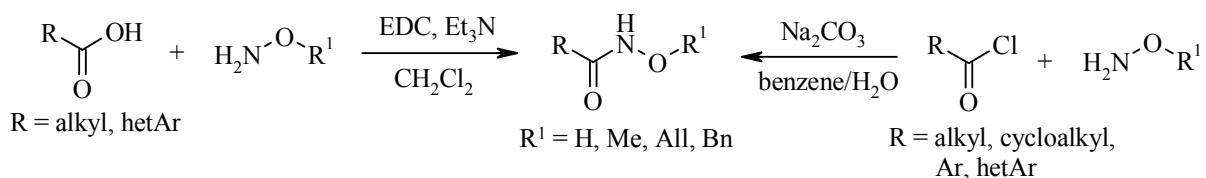
2-(2-Iodophenyl)propanoic acid **19.13** was prepared in 3 steps from commercially available 2-(2-bromophenyl)propanoic acid (Scheme 23).



**Reaction conditions:** a)  $\text{MeI}$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{DMF}$ , rt, 18 h; b)  $\text{NaI}$ ,  $\text{CuI}$ ,  $\text{DMEDA}$ , dioxane,  $120^\circ\text{C}$ , 36 h; c)  $\text{NaOH}$ ,  $\text{EtOH}/\text{H}_2\text{O}$ , reflux, 2 h, then 1M  $\text{HCl}$

Scheme 23

Starting hydroxamates were synthesized from carboxylic acids or acid chlorides by the reaction with hydroxylamine derivatives (Scheme 24). Structures and isolated yields of obtained hydroxamates are shown in Fig. 5 and 6.



Scheme 24

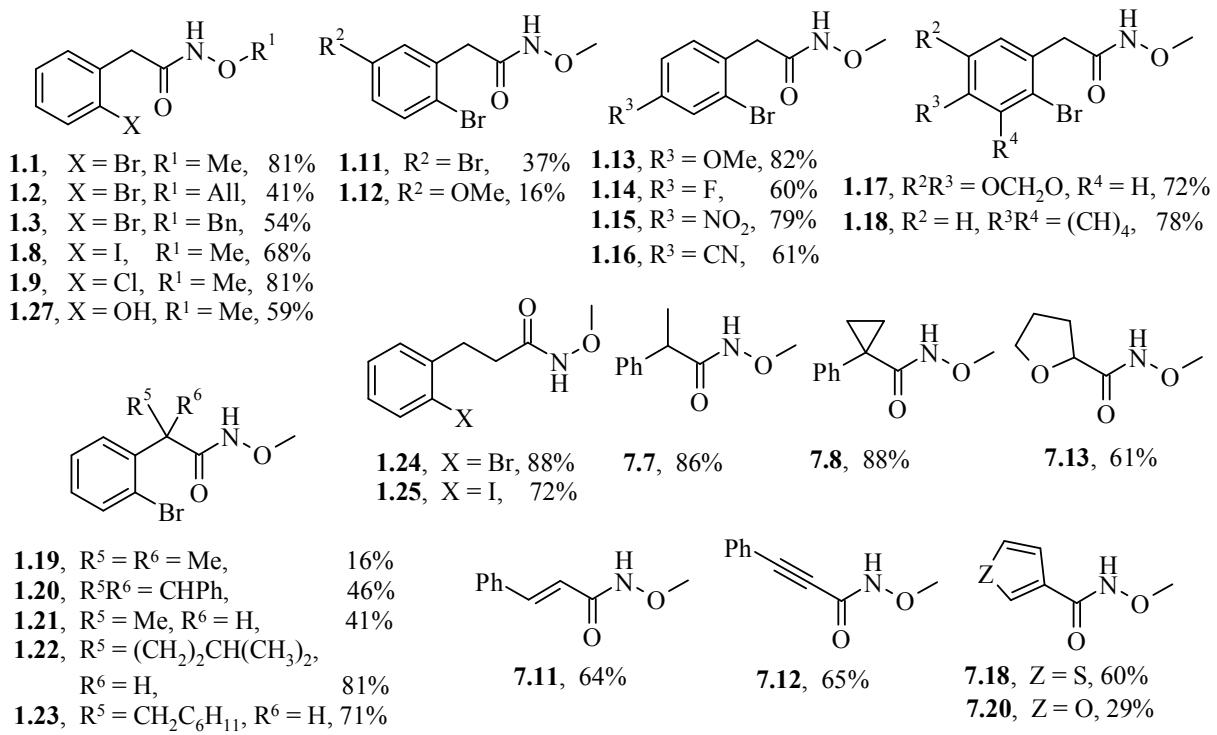


Figure 5. Structures and isolated yields of hydroxamates obtained from carboxylic acid derivatives

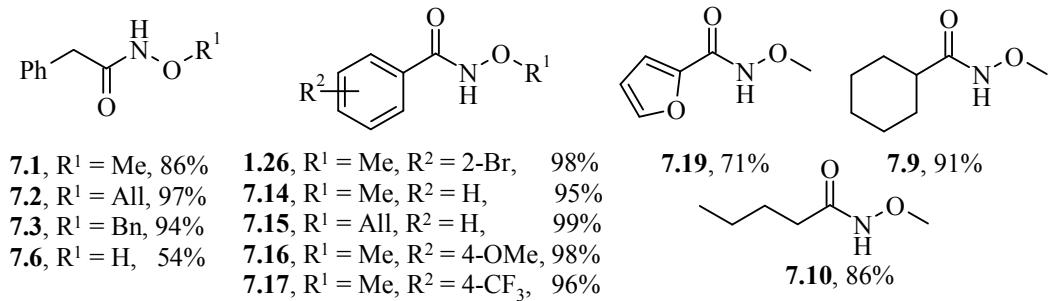
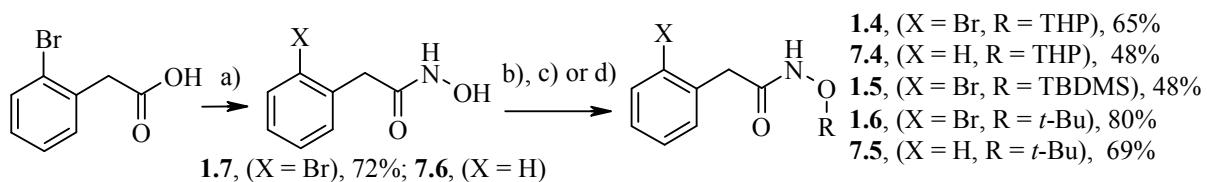


Figure 6. Structures and isolated yields of hydroxamates obtained from acid chloride derivatives

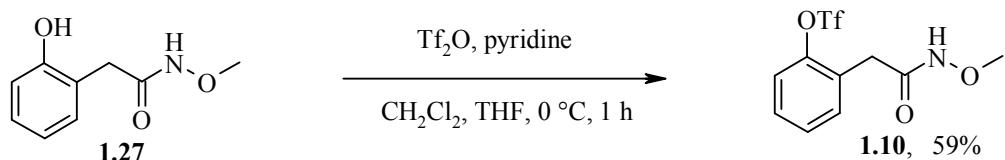
Bromo-derived hydroxamic acid **1.7** was prepared from 2-(2-bromophenyl)acetic acids (Scheme 25, a) according to a known oxalyl chloride/hydroxylamine procedure. The obtained derivative **1.7** and the above synthesized hydroxamic acid **7.6** (Fig. 6) were converted to the *O*-protected hydroxamates **1.4-1.6**, as well as **7.4** and **7.5**, respectively (Scheme 25, b, c or d).



**Reaction conditions:** a) DMF, (COCl)<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C, 40 min, then NH<sub>2</sub>OH·HCl, Et<sub>3</sub>N, THF/H<sub>2</sub>O, 0 °C, 30 min; b) TBDMSCl, imidazole, rt, 18 h; c) 70% HClO<sub>4</sub>, t-BuOAc, dioxane, rt, 18 h; d) *p*-TsOH, 3,4-dihydro-2*H*-pyran, DMF, rt, 4 h

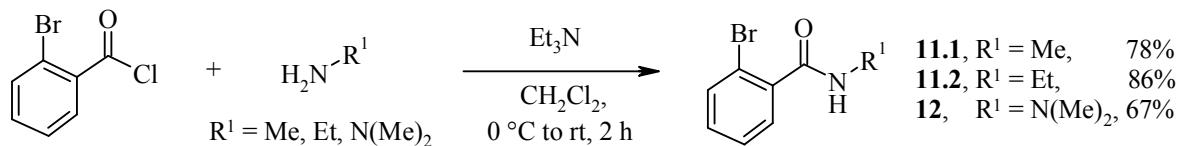
Scheme 25

Triflate **1.10** was synthesized from *N*-methoxyacetamide **1.27** (Scheme 26).



Scheme 26

2-Bromobenzamides **11.1** and **11.2**, as well as 2-bromobenzohydrazide **12** were obtained from 2-bromo-benzoyl chloride by reaction with corresponding amines or *N,N*-dimethylhydrazine (Scheme 27).



Scheme 27

## CONCLUSIONS

1. It was demonstrated that there are no essential limitation for intra- and intermolecular *N*-arylation of hydroxamic acid derivatives under copper-catalysis conditions, and for the first time *N*-aryl-*O*-alkylhydroxamates were synthesized under copper-catalyzed cross-coupling conditions.
2. New method for the synthesis of the cyclic *N*-arylhydroxamic acids was developed during study of intramolecular *N*-arylation of 2-(2-bromophenyl)-*N*-methoxyacetamide. Performing synthesis under optimized conditions a series of *N*-alkoxyindolin-2-ones were obtained. The method is suitable also for synthesis of quinolin-2-one derivatives.
3. New method for the intermolecular *N*-arylation of hydroxamates was elaborated. The reaction conditions are applicable to various types of hydroxamic acid derivatives and tolerate various functional groups.
4. The product from cyclization of 2-(2-bromophenyl)-*N*-hydroxyacetamide can be regarded as nitrone derivative rather then the tautomeric cyclic *N*-hydroxyamide in the solid state.
5. At the 3-position- monosubstituted *N*-methoxyindolones yield 3,3'-dialkyl-1,1'-dimethoxy-3,3'-biindoline-2,2'-diones under cyclization conditions for 2-(2-bromophenyl)-*N*-alkyloxyamides. This side reaction did not observe neither for at 3-position unsusbtituted indolones nor for alicyclic hydroxamates.
6. In contrary to 2-bromo-*N*-alkylbenzamides 2-bromo-*N*-methoxybenzamide gave only homocoupled product under *N*-arylation conditions, most likely in the pseudo-intramolecular reaction *via* copper complex with two hydroxamate molecules.
7. *N*-Arylation of *O*-allylhydroxamates proceeds with higher yields compare to *O*-methoxy derivatives. Probably the double bond of the allyl group coordinates to copper thereby stabilized copper amide complex.

## PUBLIKĀCIJU SARAĶSTS / LIST OF PUBLICATIONS

### Raksti/Publications

1. Katkevics, M.; **Kukosha, T.**; Lukevics, E. The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids, Rappoport, Z.; Liebman, J. F. Wiley-Blackwell: John Wiley & Sons Ltd, **2011**, Vol. 2. Part 1 (Chapter 5), 205-293.
2. **Kukosha, T.**; Trufilkina, N.; Katkevics, M. Synthesis of *N*-Alkoxyindol-2-ones by Copper-catalyzed Intramolecular *N*-Arylation of Hydroxamates. *Synlett*, **2011**, 2525-2528.
3. **Kukosha, T.**; Trufilkina, N.; Belyakov, S.; Katkevics, M. Copper-Catalyzed Cross-Coupling of *O*-Alkyl Hydroxamates with Aryl Iodides. *Synthesis*, **2012**, 2413-2423.

### Konferenču tēzes/Conference theses

1. **Kukosha, T.**; Trufilkina, N.; Katkevics, M. Copper-catalyzed intramolecular *N*-arylation of hydroxamic acids. In *Program and Abstract Book*, International Conference on Organic Synthesis Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2010), June 27 - 30, 2010: Riga, Latvia. PO76, **2010**; 122.
2. **Kukosha, T.**; Trufilkina, N.; Katkevics, M. Copper-catalyzed cross-coupling of *O*-alkyl hydroxamates with aryl iodides. In *Program and Abstract Book*, International Conference on Organic Synthesis Balticum Organicum Syntheticum (BOS-2012), Jule 1 - 4, 2012: Tallinn, Estonia. PO69, **2012**; 116.

## LITERATŪRA / REFERENCES

1. Kato, H.; Yoshida, T.; Tokue, T.; Nojiri, Y.; Hirota, H.; Ohta, T.; Williams, R. M.; Tsukamoto, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2254.
2. Tsukamoto, S.; Kato, H.; Samizo, M.; Nojiri, Y.; Onuki, H.; Hirota, H.; Ohta, T. *J. Nat. Prod.* **2008**, *71*, 2064.
3. Pedras, M. S. C.; Chumala, P. B.; Suchy, M. *Phytochemistry* **2003**, *64*, 949.
4. Pedras, M. S. C.; Suchy, M. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 3526.
5. Pedras, M. S. C.; Jha, M. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1828.
6. Pedras, M. S. C.; Suchy, M.; Ahiahonu, P. W. K. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 691.
7. Kitajima, M.; Nakamura, T.; Kogure, N.; Ogawa, M.; Mitsuno, Y.; Ono, K.; Yano, S.; Aimi, N.; Takayama, H. *J. Nat. Prod.* **2006**, *69*, 715.
8. Zhang, Z.; Di, Y.-T.; Wang, Y.-H.; Znang, Z.; Mu, S.-Z.; Fang, X.; Zhang, Y.; Tan, C.-j.; Zhang, Q.; Guo, J.; Li, C.-S.; Hao, X.-J. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 4551.
9. Ouyang, S.; Wang, L.; Zhang, Q.-W.; Wang, G.-C.; Wang, Y.; Huang, X.-J.; Zhang, X.-Q.; Jiang, R.-W.; Yao, X.-S.; Che, C.-T.; Ye, W.-C. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 4807.
10. Bouerat, L.; Fensholdt, J.; Liang, X.; Havez, S.; Nielsen, S. F.; Hansen, J. R.; Bolvig, S.; Andersson, C. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5412.
11. Parkes, K. E. B.; Ermert, P.; Fässler, J.; Ives, J.; Martin, J. A.; Merrett, J. H.; Obrecht, D.; Williams, G.; Klumpp, K. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 1153.
12. Henmi, T.; Sakamoto, T.; Kikugawa, Y. *Heterocycles* **1997**, *44*, 157.
13. Conway, S. C., Gribble, G. W. *Synth. Comm.* **1992**, *22*, 2987.
14. Kikugawa, Y.; Shimada, M.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **1994**, *37*, 293.
15. Mangold, B. L. K.; Hanna, P. E. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 630.
16. Yeh, H.-m.; Hanna, P. E. *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 842.
17. Marhevka, V. C.; Ebner, N. A.; Sehon, R. D.; Hanna, P. E. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 18.
18. More, S. S.; Vince, R. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 4650.
19. Musser, J. H.; Kubrak, D. M.; Chang, J.; Lewis, A. J. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 1429.
20. Musser, J. H.; Kubrak, D. M.; Chang, J.; DiZio, S. M.; Hite, M.; Hand, J. M.; Lewis, A. J. *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 400.
21. Barbarić, M.; Uršić, S. Pilepić, V.; Zorc, B.; Hergold-Brundić, A.; Nagl, A.; Grdiša, M.; Pavelić, K.; Snoeck, R.; Andrei, G.; Balzarini, J.; De Clercq, E.; Mintas, M. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 884.
22. Končić, M. Z.; Barbarić, M.; Perković, I.; Zorc, B. *Molecules* **2011**, *16*, 6232.
23. Mohri, K.; Oikawa, Y.; Hirao, K.-i.; Yonemitsu, O. *Heterocycles* **1982**, *19*, 515.

24. Mohri, K.; Oikawa, Y.; Hirao, K.-i.; Yonemitsu, O. *Chem. Pharm. Bull.* **1982**, *30*, 3097.
25. Blechert, S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 1547.
26. Martin, P. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 1645.
27. Martin, P. *Helv. Chim. Acta* **1988**, *71*, 344.
28. Martin, P. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1554.
29. Tomioka, Y.; Ohkubo, K.; Maruoka, H. *J. Heterocyclic Chem.* **2007**, *44*, 419.
30. Sato, K.; Kinoto, T.; Sugai, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 1553.
31. Kalkote, U. R.; Goswami, D. D. *Aust. J. Chem.* **1977**, *30*, 1847.
32. Sheradsky, T.; Avramovici-Grisaru, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1980**, *17*, 189.
33. Shi, G.-q. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 2295.
34. Mohri, K.; Oikawa, Y.; Hirao, K.-i.; Yonemitsu, O. *Heterocycles* **1982**, *19*, 521.
35. Sugai, S.; Sato, K.; Ueda, T.; Kataoka, K.; Tomita, K. *Heterocycles* **1983**, *20*, 1123.
36. Tabei, K.; Kawashima, E.; Kato, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1979**, *27*, 1842.
37. Procter, G.; Nally, J.; Ordsmit, N. H. R. *Tetrahedron* **1995**, *51*, 12837.
38. Schmidt, V. A.; Alexanian, E. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4491.
39. Schmidt, V. A.; Alexanian, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11402.
40. Almeida, P. S.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Heterocycles* **1989**, *28*, 653.
41. Wassmundt, F. W.; Babic, G. T. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3585.
42. Fauq, A. H.; Simpson, K.; Maharvi, G. M.; Golde, T.; Das, P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 6392.
43. Geffken, D.; Geisel, S. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 1473.
44. De Amici, M.; Magri, P.; De Micheli, C.; Cateni, F.; Bovara, R.; Carrea, G.; Riva, S.; Casalone, G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2825.
45. Nakamura, I.; Sato, Y.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4198.
46. Kikugawa, Y.; Shimada, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1450.
47. Kakkar, R.; Dua, A.; Zaidi, S. *Spectrochim. Acta A* **2007**, *68*, 1362.
48. Aires-de-Sousa, J.; Lobo, A. M.; Prabhakar, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3183.
49. Aires-de-Sousa, J.; Prabhakar, S.; Lobo, A. M.; Rosa, A. M.; Gomes, M. J. S.; Corvo, M. C.; Williams, D. J.; White, A. J. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3349.
50. Murugan, E.; Siva, A. *Synthesis* **2005**, 2022.
51. Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1731.
52. Corminboeuf, O.; Renaud, P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1735.
53. Kulys, J.; Deussen, H.-J.; Krikstopaitis, K.; Lolck, R.; Schneider, P.; Ziemys, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 3475.

54. Xu, F.; Deussen, H.-J. W.; Lopez, B.; Lam, L.; Li, K. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 4169.
55. Si, T. K.; Chowdhury, K.; Mukherjee, M.; Bera, D. C.; Bhattacharyya, R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *219*, 241.
56. Maiti, S. K.; Malik, K. M. A.; Gupta, S.; Chakraborty, S.; Ganguli, A. K.; Mukherjee, A. K.; Bhattacharyya, R. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 9843.
57. Maiti, S. K.; Dinda, S.; Banerjee, S.; Mukherjee, A. K.; Bhattacharyya, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 2038.
58. Katkevics, M.; Kukosha, T.; Lukevics, E. The Chemistry of Hydroxylamines, Oximes and Hydroxamic Acids, Rappoport, Z.; Lieberman, J. F. Wiley-Blackwell: John Wiley & Sons Ltd. **2011**, Vol. 2. Part I (Chapter 5), 205-293.
59. Jones, K. L.; Porzelle, A.; Hall, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 797.
60. Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
61. Xing, X.; Wu, J.; Luo, J.; Dai, W.-M. *Synlett* **2006**, 2099.
62. Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35.
63. van den Hoogenband, A.; den Hartog, J. A. J.; Lange, J. H. M.; Terpstra, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8535.
64. Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 233.