

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE
Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte
Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts
Bioloģiski aktīvo savienojumu ķīmijas tehnoloģijas katedra

Tatjana KUKOŠA
Ķīmijas doktora programmas doktorante

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

Promocijas darbs

Zinātniskie vadītāji

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

Rīga 2013

**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 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, literatūras apskatu, rezultātu izvērtējumu, eksperimentālo daļu, secinājumus, literatūras sarakstu, 6 pielikumus, kopā 119 lappuses. Literatūras sarakstā ir 180 literatūras avoti.

ANOTĀCIJA

HIDROKSĀMSKĀBES, *N*-ARILĒŠANA, VARA KATALĪZE, *N*-ALKOKSIINDOL-2-ONI

Promocijas darbā izpētītas *O*-alkilhidroksamātu iekšmolekulārās un starpmolekulārās *N*-arilēšanas iespējas vara katalīzes apstākļos. Literatūras apskatā apkopoti un analizēti jaunākie dati par hidroksilamīnu un hidrazīnu atvasinājumu, ka arī sēra-slāpekļa saiti saturošo savienojumu *N*-arilēšanu pārejas metālu katalizētās sametināšanas reakcijās un informācija par ciklisko *N*-alkoksi-*N*-arilamīdu sintēzi.

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

Promocijas darbs uzrakstīts latviešu valodā, apjoms ir 119 lpp. Darbs satur 12 attēlus, 16 tabulas, 49 shēmas, un tajā izmantoti 180 literatūras avoti.

ANNOTATION

HYDROXAMIC ACIDS, *N*-ARYLATION, COPPER CATALYSIS, *N*-ALKOXYINDOL-2-ONES

This doctoral thesis discloses the research results of copper-catalyzed intramolecular and intermolecular *N*-arylation of *O*-alkyl hydroxamates. The recent data about transition metal-catalyzed *N*-arylation of the hydroxylamine and hydrazine derivatives, sulfur-nitrogen bond containing compounds as well as the methods for synthesis of cyclic *N*-alkoxy-*N*-arylamides are summarized and analyzed in the literature review.

For the first time the synthesis of *N*-aryl-*O*-alkylhydroxamates under copper-catalysis were achieved and new methods for the synthesis of *N*-alkoxyindol-2-ones and *N*-aryl-*O*-alkylhydroxamic acid derivatives have been developed. It was shown, that elaborated methods are applicable to a broad range of substrates and tolerate various functional groups.

Thesis was written Latvian; it consisted of 119 pages, 49 schemes, 16 tables, 12 pictures and 180 references

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Å	angstrēms
Ac	acetyl-
AIMS	augstas izšķirtspējas masspektrometrija
Alk	alkyl-
All	allyl-
Ar	aryl-
B	bāze
BINAP	(±)-2,2'-bis(difenilfosfīno)-1,1'-binaftil
Boc	<i>tert</i> -butiloksikarbonil-
Bn	benzil-
Bu	<i>n</i> -butil-
Bz	benzoil-
Cy	cikloheksil-
DABCO	1,4-diazabicyklo[2,2,2]oktāns
dba	dibenzilidēnacetons
DCE	1,2-dihloretāns
DMEDA	<i>N,N'</i> -dimetiletilēndiamīns
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamīds
DMG	<i>N,N</i> -dimetilglicīna hidroģēnhlorīds
DMSO	dimetilsulfoksīds
dppf	1,1'-bis(difenilfosfīno)ferrocēns
EA	elementanalīze
EAG	elektronakceptora grupa
EDC	1-[3-(dimetilamīno)propil]-3-etilkarbodiimīda hidroģēnhlorīds
EDG	elektrondonora grupa
ekv.	ekvivalents
Et	etil-
GH	gāzu hromatogrāfija-masspektrometrija
Hex	<i>n</i> -heksil-
HMBC	heteronukleāra daudzkārsšo saišu korelācijas spektroskopija (<i>heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy</i>)
<i>i</i> -Pr	<i>iso</i> -propil-

i.t.	istabas temperatūra
KMR	kodolmagnētiskā rezonanse
k.t.	kušanas temperatūra
L	ligands
Me	metil-
min	minūtes
MS	molekulārie sieti
MW	sildīšana mikroviļņu apstākļos
NBS	<i>N</i> -bromsukcinimīds
ND	nanodaļiņas
NMP	1-metil-2-pirolidons
PE	heksānu maisījums
Ph	fenil-
Phen	1,10-fenantrolīns
Py	piridīns
st.	stundas
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butil-
TFA	trifluoretiķskābe
TBAF	tetrabutilamonija fluorīds
TBDMS	<i>tert</i> -butildimetilsilil-
TMHD	2,2,6,6-tetrametilheptān-3,5-dions
THF	tetrahidrofurāns
THP	tetrahidropirānil-
TMEDA	<i>N,N,N',N'</i> -tetrametiletilēndiamīns
TMS	trimetilsilil-
Ts	tozil-
v.t.	viršanas temperatūra
Xantphos	4,5-bis(difenilfosfīno)-9,9'-dimetilksantēns

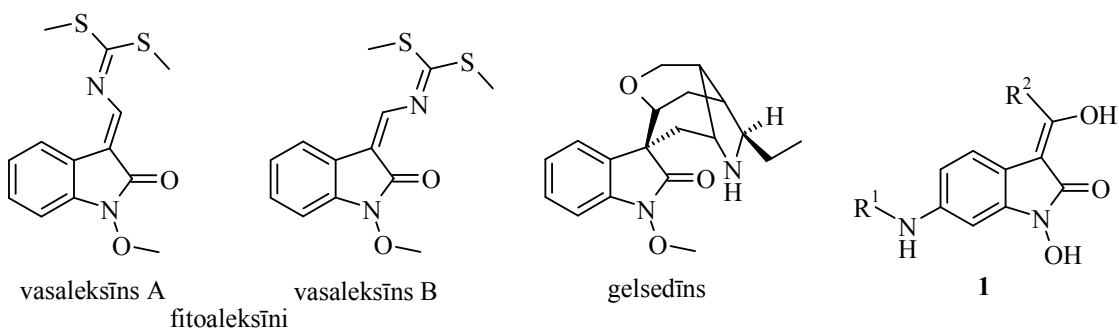
SATURS

LIETOTIE SAĪSINĀJUMI	3
IEVADS	7
LITERATŪRAS APSKATS	9
1. Ciklisko <i>N</i> -alkoksi- <i>N</i> -arilamīdu iegūšanas metodes	9
1.1. 2-Nitrofenilkarbonskābes atvasinājumu reducējoša ciklizācija	9
1.2. Ciklisko amīnu oksidēšana	10
1.3. Hidroksamāti kā izejvielas ciklisko <i>N</i> -alkoksi- <i>N</i> -arilamīdu sintēzē	11
2. Slāpekli saturošo savienojumu <i>N</i> -arilēšana	15
2.1. Hidroksilamīna atvasinājumu arilēšana	16
2.2. Sulfīnamīdu, sulfonamīdu, sulfamīdu, sulfonamīdamīdu un sulfoksimīnu arilēšana	17
2.3. Hidrazīnu, hidrazīdu un hidrazonu arilēšana	22
REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS	28
1. Hidroksamātu iekšmolekulārā <i>N</i> -arilēšana	28
1.1. Reakcijas apstākļu pārbaude	28
1.2. Ciklisko <i>N</i> -alkoksi- <i>N</i> -arilamīdu sintēze	32
2. <i>N</i> -Alkoksiamīdu starpmolekulārā <i>N</i> -arilēšana	43
2.1. Reakcijas apstākļu pārbaude	43
2.2. <i>N</i> -Alkoksi- <i>N</i> -arilamīdu sintēze	46
3. Izejvielu sintēze	60
EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA	66
1. Hidroksamātu iekšmolekulārā <i>N</i> -arilēšana	66
1.1. Reakcijas parametru pārbaude	66
1.2. <i>N</i> -Alkoksiindolonu atvasinājumu sintēze	67
2. Hidroksamātu starpmolekulārā <i>N</i> -arilēšana	73
2.1. Reakcijas parametru pārbaude	73
2.2. <i>N</i> -Alkoksi- <i>N</i> -arilamīdu sintēze	73
3. Izejvielu sintēze	87
SECINĀJUMI	110
CONCLUSIONS	111
LITERATŪRA	112
PIELIKUMI	120

IEVADS

Tēmas būtība un aktualitāte

N-Alkoksiindolin-2-onu heterocikls ietilpst vairāku augu alkaloīdu pamatstruktūrās,¹⁻⁹ piemēram, notoamīda-tipa alkaloīdos;^{1,2} fitoaleksīnos - antibiotikās, kas rodas augos, kā atbildes reakcija uz ķīmisko vai bioloģisko kairinājumu;³⁻⁶ gelsedīna-tipa alkaloīdos,⁷⁻⁹ kas uzrāda pretsāpju un pretiekaisuma aktivitāti, kā arī citotoksisku darbību pret A431 ādas vēža šūnām.⁷ *N*-Hidroksiindolin-2-onu atvasinājumiem piemīt aktivitāte pret izkaisīto sklerozi,¹⁰ un savienojumi **1** tiek pētīti kā potenciāli pretgripas preparāti.¹¹



Organiskajā sintēzē *N*-alkoksiindolin-2-onus izmanto kā izejvielas indolu atvasinājumu iegūšanai, jo to karbonilgrupu var reducēt¹² vai pārvērst par triflātu un veikt dažādas sametināšanas reakcijas,¹³ bet *N*-oksi funkcija kalpo kā indola NH aizsarggrupa, kuru noņem reducējošos apstākļos.¹⁴

Savukārt, *N*-arilhidroksāmskābes medicīnas ķīmijā pazīstamas kā *N,O*-aciltransferāzes substrāti,¹⁵⁻¹⁷ tās atvasinājumi pētīti kā glioksalāzes inhibitori,¹⁸ kā arī uzrāda pretiekaisuma,^{19,20} pretvīrusu,²¹ antioksidatīvās²² un citostatiskās²¹ īpašības.

Organiskajā ķīmijā *N*-arilhidroksāmskābes plaši izmanto slāpekli saturošo heterociklu sintēzē,²³⁻⁴⁵ 2-aminofenolu,⁴⁶ tiohidroksāmskābes⁴⁷ un hirālo *N*-arilaziridīnu iegūšanā,⁴⁸⁻⁵⁰ kā arī pielieto kā substrātus enantioselektīvā Dilsa-Aldera reakcijā.^{51,52} *N*-Arlhidroksāmskābes atvasinājumi ir N-OH mediātori biokatalitiskajos procesos,^{53,54} un to kompleksus ar volframu, molibdēnu un vanādiju lieto kā katalizatorus dažādās oksidēšanas reakcijās.⁵⁵⁻⁵⁷

Sagatavojot apskatu par hidroksilamīnu un hidroksāmskābju izmantošanu heterociklisko savienojumu sintēzē,⁵⁸ mēs konstatējām, ka nav neviena 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^2-N saites veidošanai līdz šim nav izmantotas hidroksamātu *N*-arilēšanā.

Tāpēc promocijas **darba mērķis** ir izpētīt *N*-arilhidroksāmskābju atvasinājumu sintēzes iespējas pārejas metālu katalīzes apstākļos.

Lai realizētu nosprausto mērķi, tiek izvirzīti sekojoši **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) Attīstīt iegūtās metodes starmolekulāro versiju un pielietot to dažādu *O*-alkil-*N*-arilhidroksamātu sintēzei.

Pateicība

Šī darba izstrādāšana nebūtu iespējama bez daudzu citu cilvēku līdzdalības. Es gribētu izteikt savu pateicību un atzinību visiem tiem, kas palīdzēja man izstrādājot šo darbu.

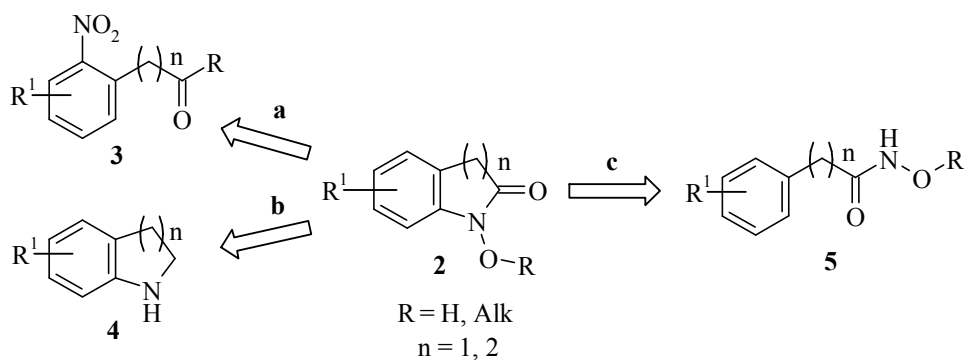
Izsaku dziļu pateicību darba vadītājam Mārtiņam Katkevičam par darba vadīšanu, kā arī par sniegtajiem padomiem un zinātniskajām idejām. Es augsti novērtēju viņa palīdzību un ieteikumus. Liels paldies Dr. habil. ķīm. prof. Edvardam Liepiņam un Dr. ķīm. Ivaram Turovskim par palīdzību savienojumu KMR spektru analīzē, pētniekiem Dr. fiz. Sergejam Beļakovam par monokristālu rentgēnstruktūranalīzes veikšanu, Dr. ķīm. Solveigai Grīnbergai par augstās izšķirspējas masspektrometrijas analīzēm, Emmai Sarulei par EA veikšanu. Par morālo atbalstu un palīdzību darba noformēšanas jautājumos pateicos kursa biedriem Dmitrijam un Irinai, kā arī Marinai un Anastasijai. Esmu pateicīga esošajiem un bijušajiem BASS laboratorijas darbiniekiem par laipnību un palīdzību, kad bija nepieciešams padoms, kā arī par patīkamo kompāniju.

LITERATŪRAS APSKATS

Apskata mērķis ir dot ieskatu par ciklisko *N*-alkoksiamīdu sintēzes metodēm, kā arī apkopot un analizēt datus par slāpekli saturošo savienojumu *N*-arilēšanu pārejas metālu katalīzes apstākļos, akcentējot jaunākos piemērus.

1. CIKLISKO *N*-ALKOKSI-*N*-ARILAMĪDU IEGŪŠANAS METODES

N-Alkoksiamīdu **2** iegūšanas metodes var klasificēt atkarībā no sintēzei izmantoto savienojumu klases. Mērķsavienojumus var iegūt reducējošā ciklizācijā no 2-nitrofenilkarbonskābēm vai to esteriem **3**,⁵⁹⁻⁶³ oksidējot cikliskos amīnus **4**,^{64,65} vai izmantojot kā izejvielas hidroksāmskābes **5** atvasinājumus^{58,66} (skat. 1. att.).



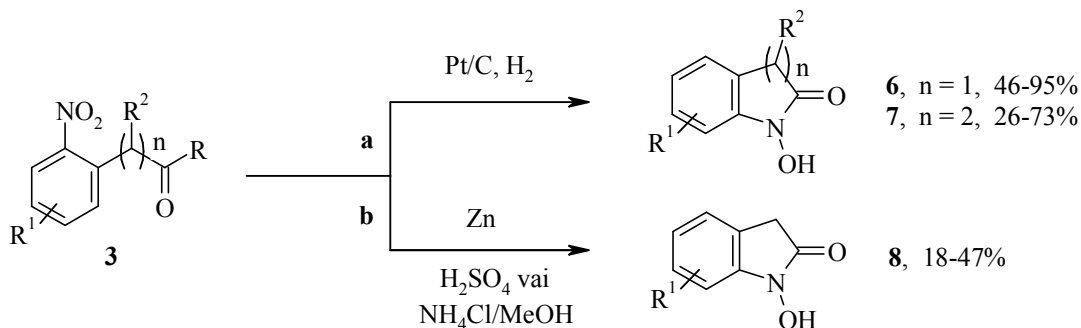
1. att. Ciklisko *N*-alkoksi-*N*-arilamīdu sintēze

Mūsdienās daudz plašāk tiek lietotas sintēzes metodes, kurās *N*-alkoksi-*N*-arilamīdus **2** iegūst no hidroksamātiem **5** (1. att., c). Izmantojot šo savienojumu klasi, produktu **2** sintēzei var lietot iekšmolekulāro elektrofilo aromātisko aizvietošanās reakciju (S_EAr),⁶⁶ vai pārejas metālu katalizēto C–H saites aktivāciju.^{58,67-69} Ciklisko *N*-alkoksiamīdu **2** sintēze no hidroksāmskābes **5** atvasinājumiem ir detalizēti analizēta apskatrakstos,^{58,66} tāpēc šajā nodaļā to apskatīsim īsi.

1.1. 2-Nitrofenilkarbonskābes atvasinājumu reducējoša ciklizācija

Cikliskas hidroksāmskābes **6-8** iegūst, ciklizējot 2-nitrofenilkarbonskābes atvasinājumus **3** ūdeņraža plūsmā platīna katalizatora klātienē (1. shēma, a)⁵⁹⁻⁶¹ vai izmantojot kā reducējošo agentu cinku (1. shēma, b).^{62,63}

Jāatzīmē, ka veicot reducēšanu cinka klātbūtnē, 1-hidroksiindolonu **8** iznākumi ir zemi un nepārsniedz 50%, jo kā blakusprodukti reakcijas gaitā rodas indol-2-ona atvasinājumi. Šīs metodes nav piemērotas savienojumiem ar reducēties spējīgām funkcionālajām grupām.

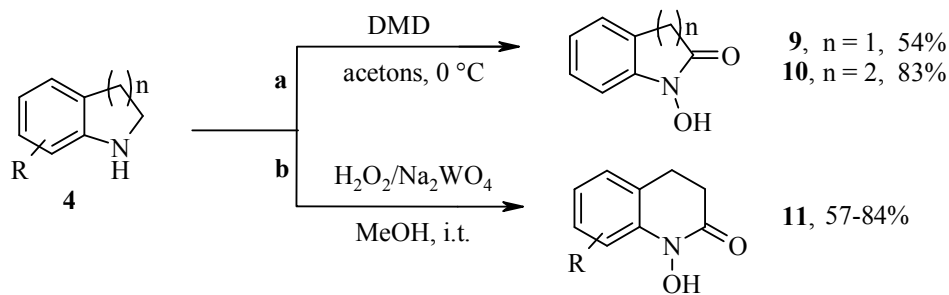


Reakcijas apstākļi: a) $\text{R} = \text{OH}$, Pt/C, H_2 , DMSO/EtOH ($n = 1$) vai MeOH/HCl ($n = 2$);
b) $\text{R} = \text{OH, COOH}$, $\text{Zn/H}_2\text{SO}_4$; $\text{R} = \text{OMe}$, $\text{Zn/NH}_4\text{Cl/MeOH}$

1. shēma

1.2. Ciklisko amīnu oksidēšana

Indolinoni **9** un hinolinoni **10**, **11** ir iegūti, oksidējot cikliskos amīnus **4** ar 3,3-dimetildioksirānu (DMD) (2. shēma, a)⁶⁴ vai $\text{Na}_2\text{WO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ (2. shēma, b).⁶⁵



$\text{R} = \text{H, Me, OMe, AcNH, Cl, Br, COMe, CN}$

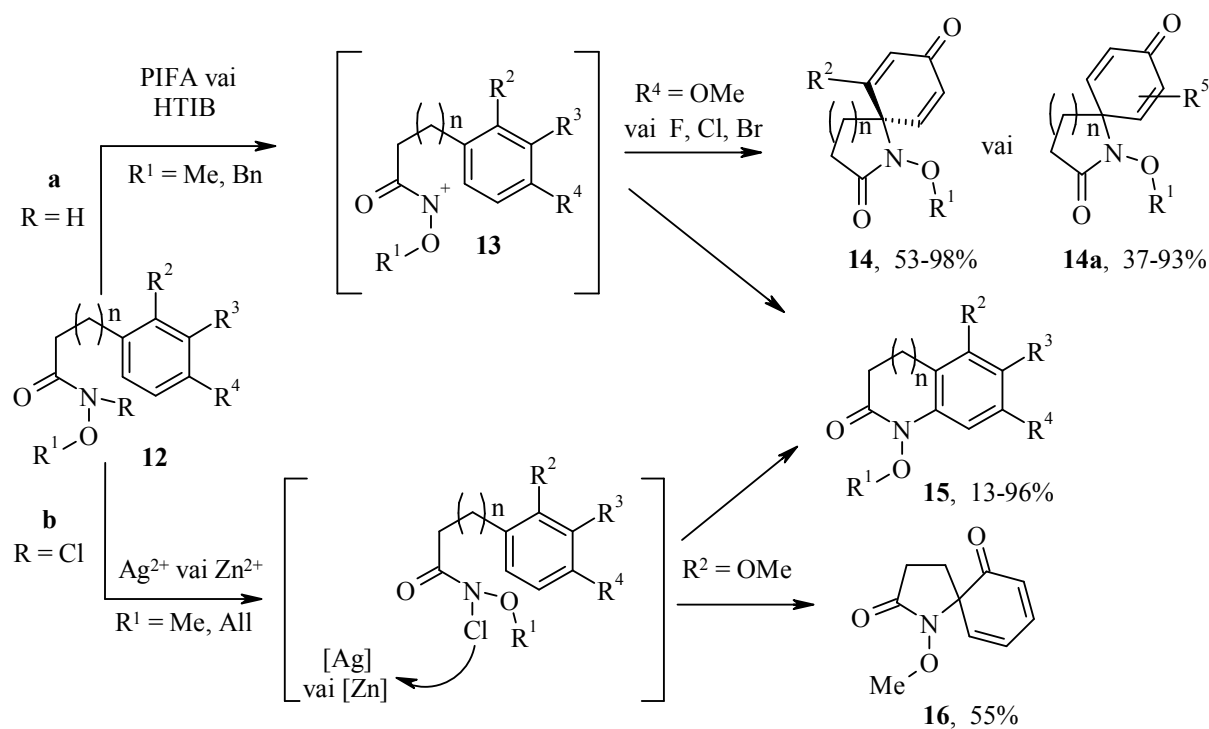
2. shēma

Kā blakusprodukti reakcijas gaitā rodas attiecīgie indoli ($n = 1$) vai hinolīna atvasinājumi ($n = 2$). Metodes nav savietojamas ar oksidēties spējīgām funkcionālajām grupām.

Mūsdienās 2-nitrofenilkarbonskābju reducējošo ciklizāciju vai ciklisko amīnu oksidēšanu *N*-alkoksi-*N*-arilamīdu **2** iegūšanai praktiski neizmanto, jo pagājušā gadsimta 80-to gadu sākumā Kikugava (*Kikugawa*)⁷⁰ piedāvāja jaunu metodi mērķa savienojumu iegūšanai iekšmolekulārā $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$ reakcijā.

1.3. Hidroksamāti kā izejvielas ciklisko *N*-alkoksi-*N*-arilamīdu sintēzē

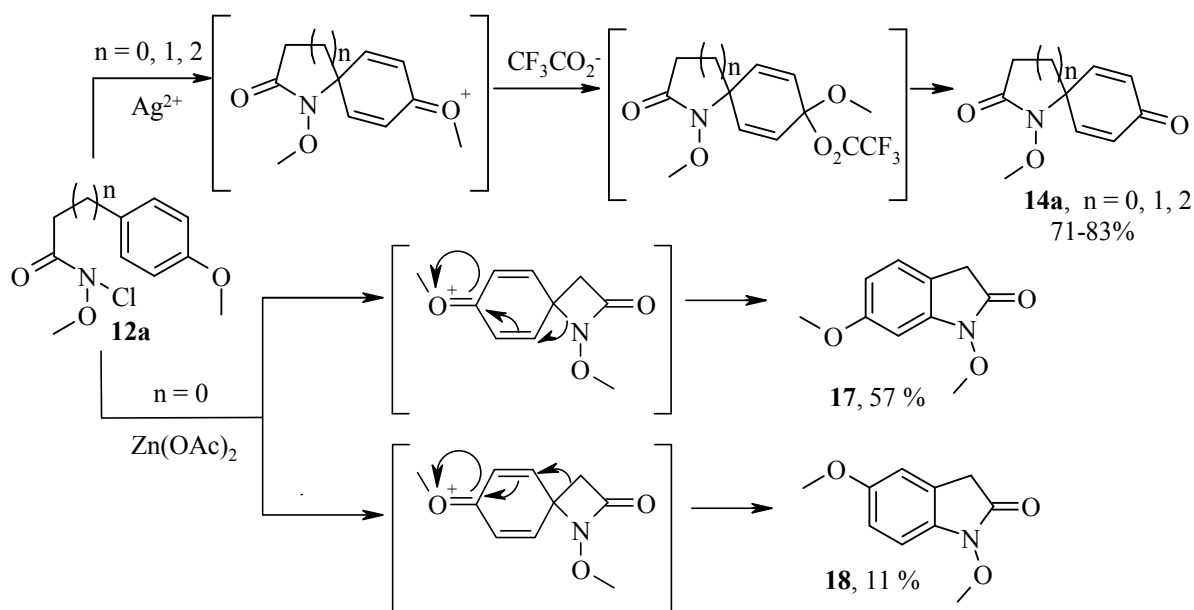
Cikliskie *N*-alkoksi-*N*-arilamīdi **15** veidojas *N*-alkoksi-*N*-acilnitrēnija joniem **13** ciklizējoties iekšmolekulārā S_EAr reakcijā (3. shēma).⁶⁶ *N*-Alkoksi-*N*-acilnitrēnija jonus **13** ģenerē no *N*-alkoksiamīdiem **12** ($R = H$) feniljodonija bistrifluoracetāta (PIFA) klātbūtnē (3. shēma, a), vai no *N*-hlor-*N*-alkoksiamīdiem **12** ($R = Cl$) sudraba vai cinka sāļu klātienē (3. shēma, b). *N*-Hlor-*N*-alkoksiamīdus **12** ($R = Cl$) iegūst no attiecīgiem *N*-alkoksiamīdiem **12** ($R = H$), apstrādājot ar *t*-BuOCl metilēnhlorīdā, un ciklizācijas reakcijā izmanto bez papildus attīrīšanas.



3. shēma

No fenilgredzena aizvietotāju dabas un izvietojuma ir atkarīga gan *N*-alkoksiacilnitrēnija jona kā elektrofilas daļiņas piesaistīšanās vieta, gan produkta iznākums.⁶⁶ Ja izejviela **12** satur elektronakceptorus aizvietotājus, iznākumi ir zemi (13-33%). *orto*- Vai *para*-metoksi-*N*-hlor-*N*-metoksiamīdi PIFA vai sudraba sāļu klātbūtnē TFA šķīdumā ciklizējas par spirodienoniem **14**, **14a** un **16** (3. un 4. shēmas), pie tam, izmantojot PIFA, veidojas *anti*-spiro-laktami **14** (3. shēma). Savukārt, *N*-hlor-*N*-metoksi-2-(4-metoksi-fenil)-acetamīds **12a** ($n = 0$), reaģējot ar $Zn(OAc)_2$ nitrometānā veido divus *N*-metoksi-1,3-

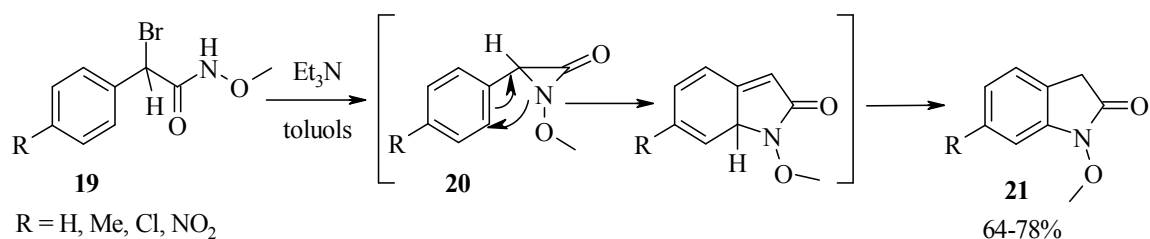
dihidroindol-2-ona atvasinājuma regiostereomērus **17** un **18** (4. shēma). Reakcija notiek ar *ipso*-starpsavienojumu veidošanos, bet, tā kā apstākļi ir relatīvi maigāki, nenotiek metilgrupas nošķelšanās un spiroatvasinājuma veidošanās. Izmantojot *N*-alkoksi-*N*-acilnitrēnija jona ģenerēšanai HTIB [PhI(OH)OTs] un veicot sintēzi trifluoretanolā, spirolaktamus **14a** iegūst no *para*-halogenaizvietotiem *N*-metoksiamīdiem **12** ($R = H$, $n = 2$, $R^4 = F, Cl, Br$).



4. shēma

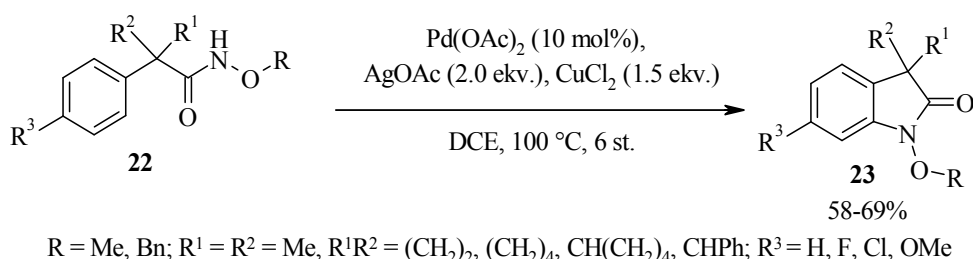
Jāatzīmē, ka reakcijas apstākļi pielietojami tikai substrātiem ar noteiktām *N*-alkoksiaizsarggrupām. Veicot *N*-hlor-*N*-alkoksiacetamīdu ciklizāciju Ag^+/TFA vai $Zn^{2+}/MeNO_2$ klātbūtnē, produkta iegūšanai izmantojami arī *N*-aliloksietvasinājumi **12**, savukārt, *N*-benziloksi- un *N*-metoksietoksimetilgrupu saturošie *N*-hlor-*N*-alkoksiacetamīdi šajos apstākļos nereaģē.⁶⁶ *N*-Benziloksi-1,3-dihidroindol-2-onu **15** ($n = 0$, $R^1 = Bn$, $R^2 = R^3 = R^4 = H$) ar iznākumu 59% iegūst, izmantojot *N*-alkoksi-*N*-acilnitrēnija jona ģenerēšanai PIFA (3. shēma).⁷¹

Ciklisko *N*-alkoksi-*N*-arilamīdu **21** sintēzei var izmantot arī α -bromhidroksāmskābes atvasinājumus **19**.^{58,72} Reakcijas starpprodukti ir aziridīni **20**, kas pārgrupējas par savienojumiem **21** (5. shēma).



5. shēma

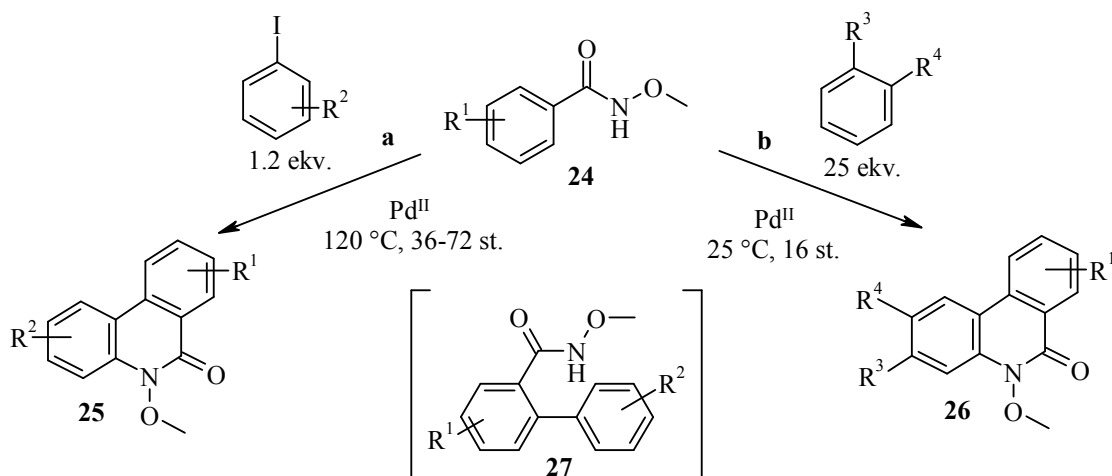
N-Alkoksilaktāmus **23** iegūst no α -vietā diaizvietotiem hidroksamātiem **22**, izmantojot pallādija katalizēto ciklizāciju ar C–H saites aktivāciju (6. shēma).^{58,67} Reakcijas mehānisms ietver pallādija koordinēšanos pie hidroksamāta slāpekļa atoma ar sekojošu Pd(II) ievietošanos fenilgredzena C–H saitē *orto*-vietā. Tālāk CuCl₂ oksidē Pd(II) līdz Pd(IV) un notiek reduktīvā eliminēšanās, veidojot C–N saiti un ģenerējot PdCl₂. Sudraba acetāts kalpo kā acetāta jona avots un reducē Cu(I) par Cu(II). Kā metodes trūkumu var minēt to, ka reakcijas apstākļi piemēroti produktu **23** iegūšanai tikai no α -vietā dialkil- vai benzilidēnaizvietotiem hidroksamātiem **22**. Tiek uzskatīts,⁷³ ka tieši dialkilaizvietotāju leņķa kompresijas efekts (*Thorpe-Ingold effect*) šajā ciklizācijā spēlē būtisku lomu.



6. shēma

N-Metoksifenantridinonu atvasinājumi **25** un **26** sintezēti, benzamīdam **24** reaģējot ar ariljodīdiem (7. shēma, a)⁶⁸ vai arēniem (7. shēma, b).⁶⁹ Reakcijas notiek ar dubulto pallādija katalizēto C–H saites aktivāciju, secīgi veidojot C–C un C–N saites. Reakcijas sākumā notiek C–H aktivācija un izveidojas pieclocēkļu pallādija cikls. Nākamajā solī notiek ariljodīda vai arēna oksidatīva pievienošanās, un, pēc sekojošas reducējošās eliminēšanās, izveidojas Ar–Ar saite (savienojums **27**), savukārt pallādijs(II) iesaistās nākamajā reakcijā, kurā veidojas Ar–N saite.

Čenga (*Cheng*) atrastie apstākļi⁶⁹ ļauj iegūt fenantridinonus **26** ievērojami ātrāk (16 st.) un zemākā temperatūrā (25 °C), pie tam Vanga lietotais oksidētājs - Ag₂O⁶⁸ ticis aizstāts ar lētāko K₂S₂O₈.



Reakcijas apstākļi: **a)** 5 mol% Pd(OAc)₂, 2.0 ekv. Ag₂O, AcOH;
b) 10 mol% Pd(OAc)₂, 2.0 ekv. K₂S₂O₈, 20 ekv. TFA

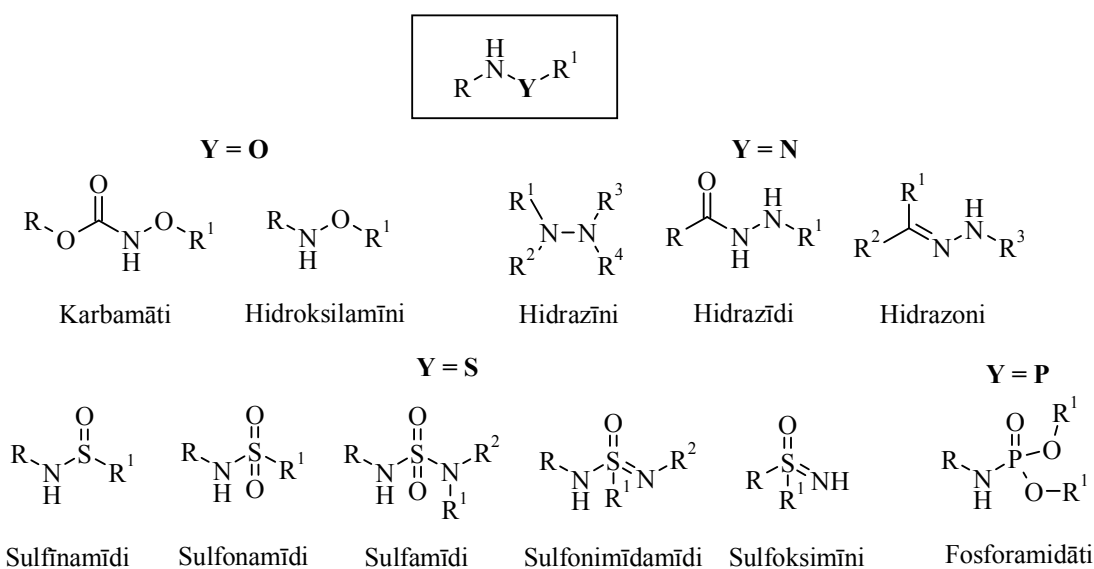
7. shēma

* * *

Izvērtējot literatūras datus var secināt, ka *N*-alkoksiindol-2-onu sintēzes metodes nav vispārīgas, un izejvielu klāsts katrai no tām ir ierobežots. Izmantojot reducēšanas⁵⁹⁻⁶³ un oksidēšanas^{64,65} metodes, rūpīgi jākontrolē reakcijas gaita, jo pastāv liela varbūtība, ka veidosies blakusprodukti, tādi kā indoli, hinolīni, indol-2-oni. Šīs metodes nav savietojamas ar funkcionālajām grupām, kas ir spējīgas oksidēties vai reducēties. *N*-Alkoksiacilnitrēnija jonu elektrofilās ciklizācijas reakcijas iznākumi ir atkarīgi no aizvietotāju dabas un izvietojuma fenilgredzenā, un ir efektīvas tikai substrātiem ar noteiktām *N*-alkoksiaizsarggrupām.^{58,66,71} Pallādija katalizētā C–H aktivācijas metode⁶⁷ nav pielietojama α -vietā neaizvietoto hidroksamātu ciklizācijai, kā arī sintēzei nepieciešams ekvimolārs oksidētāja daudzums.

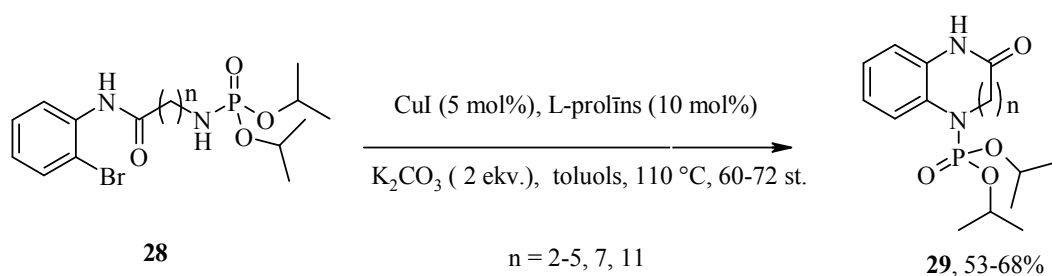
2. SLĀPEKLI SATUROŠO SAVIENOJUMU *N*-ARILĒŠANA

Pēdējos 20 gados Csp^2-N saites veidošanai plaši izmanto pārejas metālu katalīzi. Visplašāk izmantotie katalizatori šī tipa reakcijās ir pallādijs vai vara savienojumi. Līdz 2008. gadam veiktie pētījumi par slāpekli saturošo savienojumu arilēšanas metodēm ir detalizēti aprakstīti apskatrakstos.⁷⁴⁻⁸⁰ Šajā nodaļā apkoposim un analizēsim datus par slāpekli saturošo savienojumu *N*-arilēšanu pārejas metālu katalīzes apstākļos, kas publicēti pēc 2008. gada, pievēršot uzmanību tikai tām savienojumu klasēm, kur slāpekļa atoms saistīts ar citu heteroatomu: skābekli, slāpekli, sēru vai fosforu (2. att.).



2. att. Slāpekli saturošo savienojumu klases, kur slāpekļa atoms saistīts ar heteroatomu

Informācija ir sakārtota pēc reakcijā izmantojamā savienojuma klases. Literatūrā atrodams tikai viens piemērs *N*-arilfosforamidātu iegūšanai Ullmana-Goldbergas reakcijā,⁸¹ tāpēc nolēmām neizcelt to atsevišķā nodaļā. Fosforamidātu **28** iekšmolekulāro *N*-arilēšanu vara katalīzes apstākļos izmanto makrociklu **29** sintēzē (8. shēma).



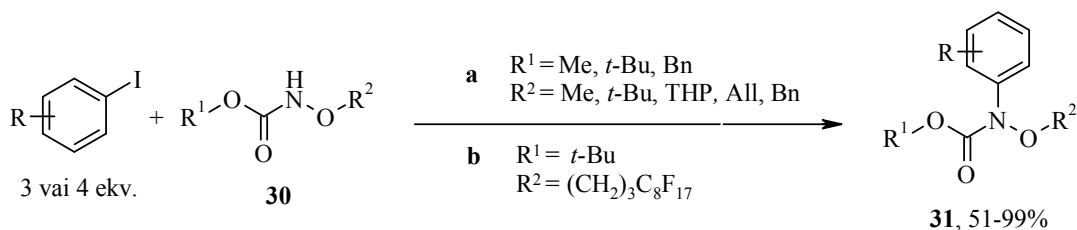
8. shēma

Reakcijas veic toluolā, vara(I) jodīda un L-prolīna klātienē. Rezultātā 60-72 stundu laikā ar vidējiem iznākumiem (53-68%) iegūti slāpekli saturošie heterocikli **29** ar ciklu izmēriem no 7 līdz 10, kā arī 12 un pat 16.

2.1. Hidroksilamīna atvasinājumu arilēšana

Pārejas metālu katalizētas hidroksilamīnu karbamātu *N*-arilēšanas reakcijas līdz šim aprakstītas tikai četrās publikācijās.⁸²⁻⁸⁵

Pirmie 2008. gadā par *N*-arilhidroksilamīna atvasinājumu **31** sintēzi vara katalizētā sametināšanas reakcijā starp *N*-alkoksikarbamātiem **30** un ariljodīdiem (9. shēma, a) ziņoja Tomkinsona (*Tomkinson*) grupa.⁸² Izmantojot katalītisko sistēmu CuI (5 mol%)/1,10-fenantrolīns (Phen, 50 mol%) un veicot sintēzi DMF, 80 °C temperatūrā, *N*-arilēto produktu **31** iznākumi ir no 51 līdz 99%. Arilbromīdi, triflāti un *orto*-aizvietotie ariljodīdi šajos apstākļos nereaģē.⁸²



Reakcijas apstākļi: a) CuI (5 mol%), Phen (50 mol%), Cs₂CO₃ (1.4 ekv.), PhI (3 ekv.), DMF, 80 °C, 24 st.

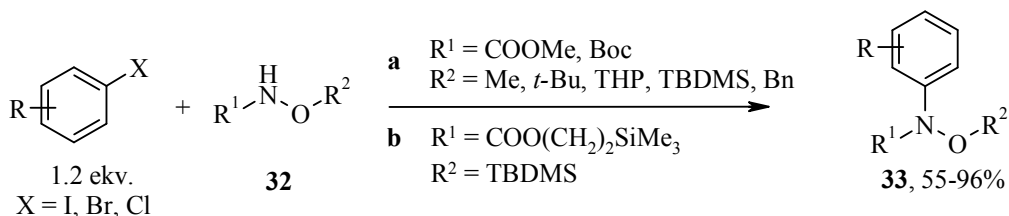
b) CuI (10 mol%), DMEDA (20 mol%), Cs₂CO₃ (1.5 ekv.), PhI (4 ekv.), toluols, 110 °C, 16 st.

9. shēma

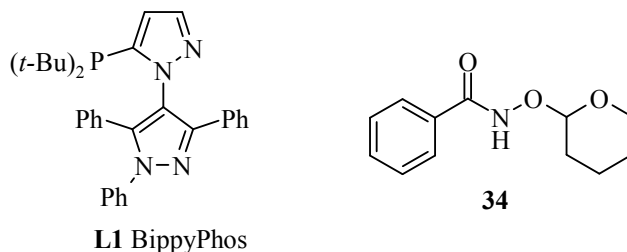
Turpinot pētījumus, pēc gada tā pati grupa piedāvāja pallādijs katalizēto metodi⁸³ *N*-alkoksikarbamātu **32** sametināšanai ne tikai ar ariljodīdiem, bet arī ar bromīdiem un hlorīdiem (10. shēma, a). Izmantojot arilēšanai ariltriflātus, produkta **33** iznākums ir zem 5%. Reakcijas apstākļi piemēroti karbamātu **32** sametināšanai arī ar *orto*-aizvietotiem arilhalogenīdiem, kaut gan sintēzi šajā gadījumā jāveic augstākā temperatūrā (100 °C). Izmantojot kā izejvielas nevis *N*-alkoksikarbamātus **32**, bet hidroksamātus **34**, arilēšana literatūrā⁸³ aprakstītos apstākļos nenotiek.

Vēlāk vēl divas zinātnieku grupas publicē līdzīgus pētījumus par hidroksilamīnu karbamātu *N*-arilēšanas metodēm vara⁸⁴ vai pallādijs⁸⁵ katalīzes apstākļos.

Kristensens (*Kristensen*) ar fluoru aizvietoto hidroksilamīnu karbamātu **30** *N*-arilēšanai ar ariljodīdiem kā katalizatoru lieto CuI (10 mol%) kombinācijā ar diamīna ligandu DMEDA (20 mol%) (9. shēma, b).⁸⁴



Reakcijas apstākļi: Pd(OAc)₂ (**a**) vai Pd₂(dba)₃ (**b**) (2.5 mol%), **L1** (5 mol%), Cs₂CO₃ (2 ekv.), toluols, 80-100 °C, 18 st.



10. shēma

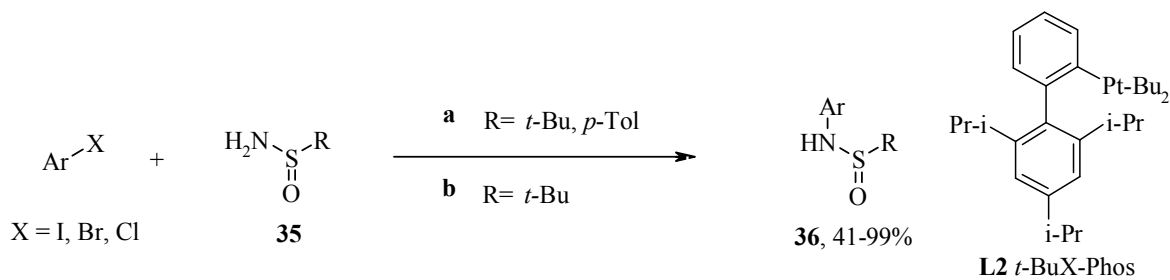
Savukārt, izmantojot Pd₂(dba)₃/BippyPhos **L1**,⁸⁵ var iegūt trimetilsililetoksikarbonil-aizvietotā hidroksilamīna **32** sametināšanas produktus ar ariljodīdiem un bromīdiem (10. shēma, b). Reakcijas apstākļi nav piemēroti karbamātu **32** *N*-arilēšanai ar *ortho*-aizvietotiem jodīdiem. Tādējādi, izmantojot reakcijā *ortho*-metiljodbenzolu, produkta **33** iznākums ir zemāks par 5%.

Jāpiezīmē, ka *N*-aril-*N*-alkoksikarbamātu **31** iegūšanai vara katalīzes apstākļos reakcijas veiktas ar lielu ariljodīdu pārkāpumu: Tomkinsona grupa⁸² izmanto trīs ekvivalentus jodīda, bet Kristensena grupa⁸⁴ – četrus ekvivalentus.

Bez hidroksilamīnu karbamātu atvasinājumiem, kā substrāti pārejas metālu katalizētas *N*-arilēšanas reakcijās tika izmantoti tikai *O*-homoalilhidroksilamīni.⁸⁶⁻⁸⁸ Sintēzi veic pallādija katalizatora klātienē, un metodi izmanto izoksazolidīnu iegūšanai vienā reaktorā, secīgi veidojot C–N un C–C saites.

2.2. Sulfīnamīdu, sulfonamīdu, sulfamīdu, sulfonimīdamīdu un sulfoksimīnu arilēšana

Literatūrā līdz šim minēti tikai divi piemēri sulfīnamīdu **35** *N*-arilēšanai pārejas metālu katalīzes apstākļos (11. shēma).^{89,90}

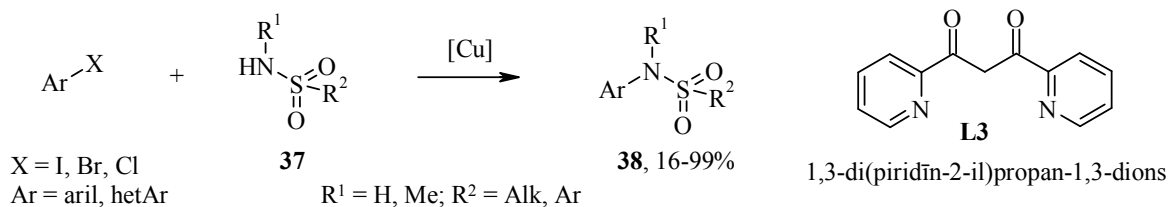


Reakcijas apstākļi: a) $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2 mol%), **L2** (5 mol%), NaOH (2.4 ekv.), toluols, 90 °C, 20 st.
b) $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (3 mol%), Xantphos (6 mol%), Cs_2CO_3 (2 ekv.), dioksāns, 110 °C, 15 st.

11. shēma

Lietojot katalītisko sistēmu $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{L2}$,⁸⁹ *N*-arilsulfīnamīdu **36** sintēzei no sulfīnamīdiem **35** izmantojami pārsvarā arilbromīdi un jodīdi, neaktivēto hlorīdu gadījumā produkta **36** iznākumi nepārsniedz 41%. Savukārt, $\text{Pd}(\text{OAc})_2/\text{Xantphos}$ ⁹⁰ klātbūtnē iegūts plašs arilēto savienojumu **36** klāsts, veicot sametināšanu ar aril- un hetarilhlorīdiem.

Sulfonamīdu **37** *N*-arilēšanai ar arilhalogenīdiem (12. shēma) bieži izmanto varu⁹¹ vai vara(I) jodīdu⁹²⁻⁹⁶ kombinācijā ar slāpekli saturošiem ligandiem: DMEDA,⁹¹⁻⁹³ *N,N'*-dimetilcikloheksān-1,2-diaminu (CyDMEDA),⁹⁴ bipiridīnu **L3**,⁹⁵ ka arī bez ligandu klātbūtnes.⁹⁶



12. shēma

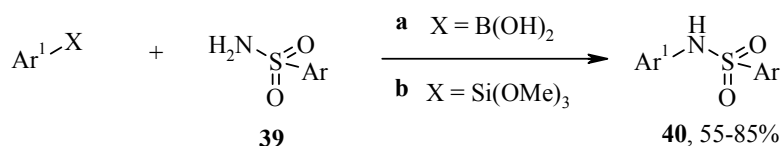
Katalītisko sistēmu Cu (10 mol%)/DMEDA (20 mol%)⁹¹ pielieto izejvielas **37** sametināšanai ar 3-jod-4(1*H*)-hinoloniem. Reakcija notiek toluolā, 135 °C, 48-60 stundas, K_2CO_3 (1.5 ekv.) klātienē. Produktu **38** iznākumi ir 53-65%.

Lietojot CuI (5-20 mol %) kombinācijā ar DMEDA (20-50 mol %),^{92,93} CyDMEDA (30 mol%)⁹⁴ vai **L3** (20 mol %),⁹⁵ ir iespējams veikt sulfonamīdu **37** arilēšanu ar aril- un hetarilhalogenīdiem (jodīdiem un bromīdiem) ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem (62-99%). Izmantojot sintēzei arilhlorīdus, produkta iznākums nepārsniedz 5%.⁹² *orto*-Aizvietotie arilbromīdi literatūrā⁹⁵ aprakstītos apstākļos nereaģē.

Piedāvātas arī vienkāršotas sintēzes procedūras bez liganda, piemēram, vara(I) jodīds (5-10 mol %), Cs_2CO_3 (2 ekv.), DMF, 130 °C, 24 st.⁹⁶ Sametināšana ar ariljodīdiem šādos

apstākļos notiek ar labiem iznākumiem (52-91%), bet, izmantojot arilbromīdus, produktu **38** iznākumi ir zemi (14-16%).

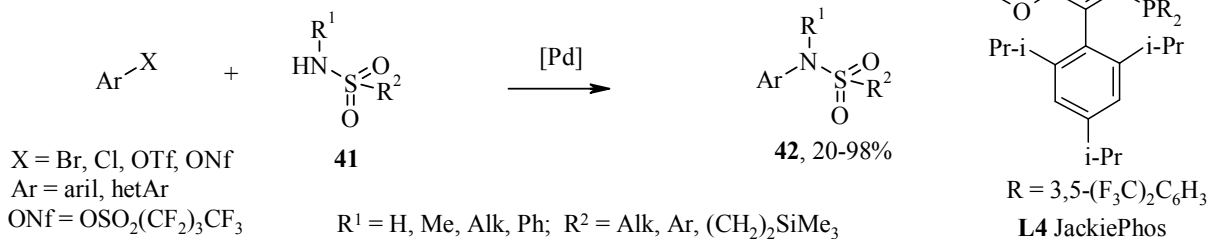
Sulfonamīdu *N*-arilēšanu vara katalīzes apstākļos ir piedāvāts veikt ne tikai ar arilhalogenīdiem, bet arī ar arilborskābēm^{76,97} un silīcijorganiskiem savienojumiem.⁹⁷ Izmantojot *N*-arilsulfonamīdu iegūšanai borskābes, reakcijas parasti notiek gaisā, istabas temperatūrā, amīna (Et₃N vai piridīns) bāzes klātienē, izmantojot ekvimolāro Cu(OAc)₂ daudzumu.⁷⁶ Lai samazinātu vara katalizatora daudzumu no ekvimolāra līdz katalītiskam, lieto papildus oksidantus.⁷⁶ Jaunākajā literatūrā⁹⁷ piedāvāts *N*-arilsulfonamīdu atvasinājumu **40** sintēzi no sulfonamīdiem **39** veikt izopropanolā gaisa klātbūtnē, kā katalizatoru uzmantojot 20 mol% Cu(OAc)₂ (13. shēma).



Reakcijas apstākļi: Cu(OAc)₂ (20 mol%), K₂CO₃ (a) vai TBAF·3H₂O (b) (2 ekv.), *i*-PrOH, 90 °C, gaiss, 12 st.

13. shēma

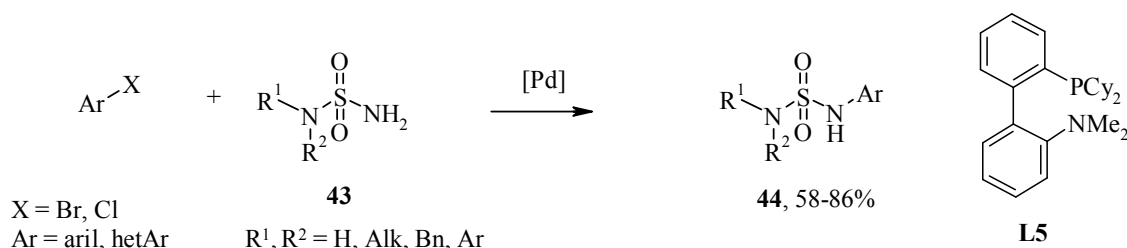
Literatūrā^{74,77,98-101} ir minēti daži piemēri sulfonamīdu *N*-arilēšanai pallādija katalīzes apstākļos (14. shēma). Produktu sintēzei izmanto Pd(OAc)₂,^{74,77,98} Pd₂(dba)₃¹⁰¹ vai [Pd(All)Cl]₂^{99,100} kombinācijā ar fosfīna ligandiem. Tādējādi, *N*-aril-2-(trimetilsilil)etānsulfonamīdus **42** ar augstiem iznākumiem (80-98%) iegūst, lietojot katalītisko sistēmu Pd(OAc)₂/Xantphos.⁹⁸ Produktu iegūšanai izmantoti arilbromīdi un hlorīdi.



14. shēma

Sulfonamīdu **41** sametināšanu ar arilhalogenīdiem un pseidohalogenīdiem (tozilātiem un nonaflātiem) katalizē pallādijs komplekss $[\text{Pd}(\text{All})\text{Cl}]_2$, kas tiek izmantots kombinācijā ar fosfīna ligandiem uz bifenila bāzes: **L2**⁹⁹ un **L4**.¹⁰⁰ Produktu **42** veidošanai no izejvielām **41** un nonaflātiem lieto arī $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{L2}$ katalītisko sistēmu.¹⁰¹

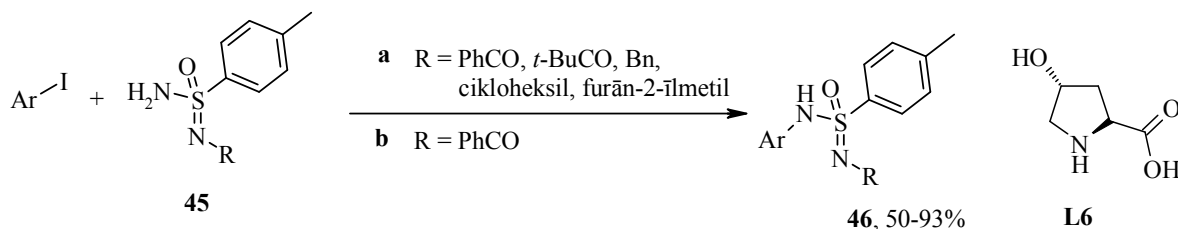
Dati par *N*-arilsulfamīdu **44** iegūšanas iespējām, izmantojot pārejas metālu katalīzi, ir atrodamī divās publikācijās.^{102,103} Sulfamīdu **43** *N*-arilēšanu ar arilbromīdiem vai hlorīdiem veic $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ un fosfīnu ligandu – **L5**¹⁰² vai $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ¹⁰³ klatbūtnē (15. shēma).



Reakcijas apstākļi: $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (2.5 mol%, **a** vai 7.5 mol%, **b**), **L5** (7.5 mol%) (**a**) vai $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ (20 mol%) (**b**), Cs_2CO_3 (1.4 ekv.), dioksāns (**a**) vai toluols (**b**), 80 °C, 18 st.

15. shēma

Literatūrā līdz šim aprakstītas tikai divas metodes sulfonimīdamīdu **45** *N*-arilēšanai pārejas metālu katalīzes apstākļos (16. shēma).^{104,105} Sintēzei izmanto ekvimolāru vara(I) hlorīda¹⁰⁴ vai katalītisku vara(II) sulfāta¹⁰⁵ daudzumu. Arilsulfonamīdamīdus **46** iegūst DMSO, 4-hidroksi-L-prolīna **L6** klātienē, veicot reakciju mikroviļņu apstākļos,¹⁰⁵ vai arī izmantojot parasto sildīšanu.¹⁰⁴ Sametināšana notiek tikai ar ariljodīdiem, bromīdu gadījumā produktu iznākumi nepārsniedz 5%.

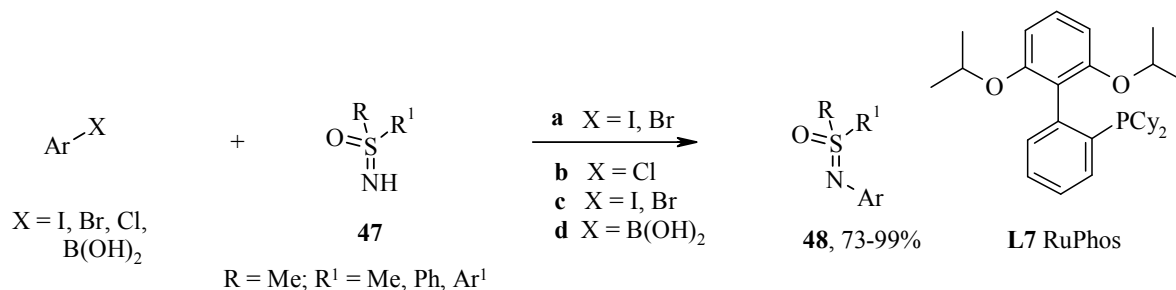


Reakcijas apstākļi: **a**) CuSO_4 (15 mol%), **L6** (30 mol%), K_2CO_3 (2.5 ekv.), DMSO, 170 °C, 10 min., MW; **b**) CuCl (1 ekv.), K_2CO_3 (2.5 ekv.), DMSO, 100 °C, 20 st.

16. shēma

Sulfoksimīnu **47** arilēšanai izmanto dzelzs,¹⁰⁶ vara^{107,108} un pallādijs^{74,77,109} katalizētas metodes (17. shēma).

Bolma grupa ar augstiem iznākumiem (73-96%) ieguva *N*-arilsulfoksimīnus **48**, veicot savienojumu **47** sametināšanu ar ariljodīdiem katalītiskās sistēmas FeCl₃/DMEDA klātienē (17. shēma, a). Izmantojot bromīdus jodīdu vietā, produktu **48** iznākumi ir zemi (9-12%).¹⁰⁶



Reakcijas apstākļi: **a)** FeCl₃ (20 mol%), DMEDA (40 mol%), K₂CO₃ (2 ekv.), toluols, 135 °C, 24 st.
b) Pd₂(dba)₃ vai Pd(OAc)₂ (5-10 mol%), L7 vai BINAP (10 mol%), Cs₂CO₃ (1.4-3.2 ekv.), toluols, 135 °C, 12-48 st. vai MW, 1.5 st.
c) CuI (10 mol%), DMEDA (20 mol%), Cs₂CO₃ (2.5 ekv.), toluols, 110 °C, 18 st.
d) Cu(OAc)₂ (10 mol%), MeOH, i.t., 12 st.

17. shēma

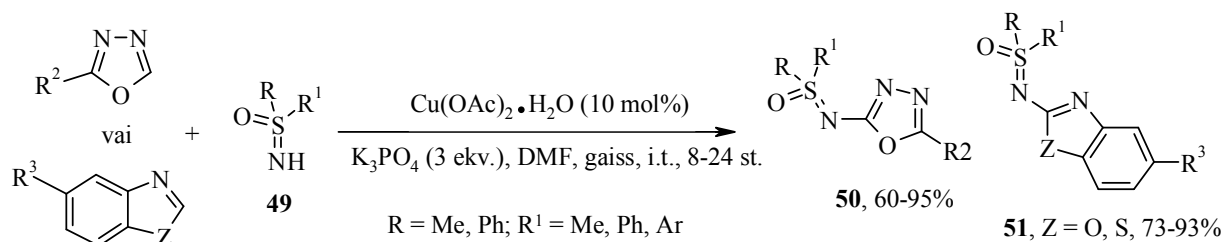
Vēlāk¹¹⁰ tiek parādīts, ka reakcijas ar augstiem iznākumiem notiek, sintēzei izmantojot mazāk tīru (>98%) dzelzs(III) hlorīdu. Savukārt, lietojot ļoti tīru (>99.995%) FeCl₃ katalizatoru, produkti reakcijas maisījumā rodas niecīgā daudzumā. Pievienojot reakcijas videi tikai 5 ppm Cu₂O, *N*-arilētā produkta iznākums atkal pieauga līdz gandrīz kvantitatīvam. Līdzīgi rezultāti iegūti, vispār neizmantojot dzelzs katalizatoru un veicot sintēzi 5 ppm Cu₂O un 20 mol% liganda klātbūtnē. Šādi rezultāti nozīmē, ka reakciju īstenībā katalizē nevis FeCl₃, bet citi pārejas metāli, kas varētu būt piejaukumu veidā >98% tīrajā dzelzs hlorīdā.

Sulfoksimīnu **47** *N*-arilēšanai vara katalīzes apstākļos var izmantot gan arilhalogenīdus (jodīdus un bromīdus),¹⁰⁷ gan arilborskābes¹⁰⁸ (17. shēma, c un d). Jāpiezīmē, kā arilbromīdu gadījumā reakcijai pievienoti 4 ekvivalenti nātrija jodīda, lai veicinātu bromu atomu apmaiņu pret jodu, iegūstot ariljodīdus *in situ*.¹⁰⁷

Savukārt, lietojot katalītiskās sistēmas Pd₂(dba)₃/L7¹⁰⁹ vai Pd(OAc)₂/BINAP,^{74,77} *N*-arilsulfoksimīni **48** ar labiem iznākumiem iegūti, veicot sulfoksimīnu **47** arilēšanu ar arilhlorīdiem (17. shēma, b).

Jaunākajā literatūrā sulfoksimīnu **49** *N*-arilēšanai piedāvāts izmantot C–H saites aktivāciju (18. shēma).¹¹¹ Produkti **50** un **51** iegūti ar augstiem iznākumiem (60-95%)

katalītiska daudzuma (10 mol%) $\text{Cu}(\text{OAc})_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ klātienē, kā sametināšanas substrātus izmantojot 1,3,4-oksadiazolus, benzoksazolus and benzthiazolus.

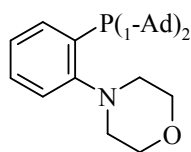
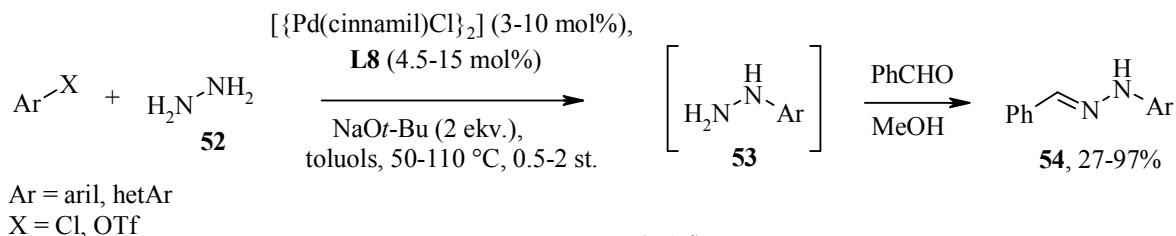


18. shēma

2.3. Hidrazīnu, hidrazīdu un hidrazonu arilēšana

Hidrazīnu atvasinājumu *N*-arilēšanai izmanto gan vara,^{76,112-116} gan pallādija¹¹⁷⁻¹²¹ katalizētas metodes.

Pallādija kompleksu [$\text{Pd}(\text{cinnamil})\text{Cl}$]₂] kombinācijā ar fosfīna ligandu Mor-DalPhos **L8** lieto *N*-arilhidrazonu **54** iegūšanai no neaizvietota hidrazīna **52** (19. shēma).¹²¹



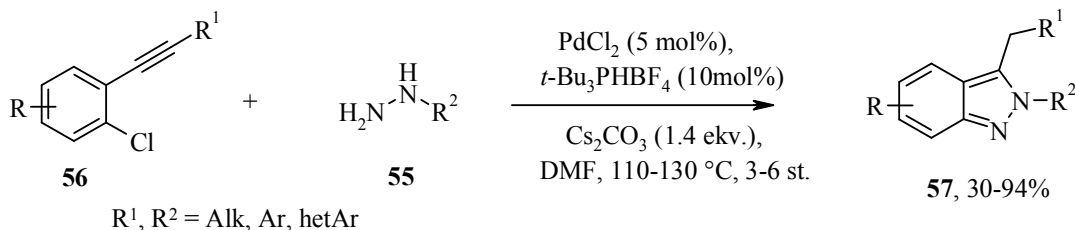
L8 Mor-DalPhos

19. shēma

Sintēze notiek vienā reaktorā divās stadijās, sākotnēji notiek hidrazīna mono-arilēšana, veidojot starpproduktu **53**. Apstrādājot *N*-arilhidrazīnu **53** ar benzaldehīdu, iegūst hidrazona **54** atvasinājumus. Reakcija norisinās ar plašu substrātu klāstu, sintēzei izmantoti aril- un hetarilhlorīdi vai tozīlāti gan ar elektrondonorām, gan ar elektronakceptorām grupām.

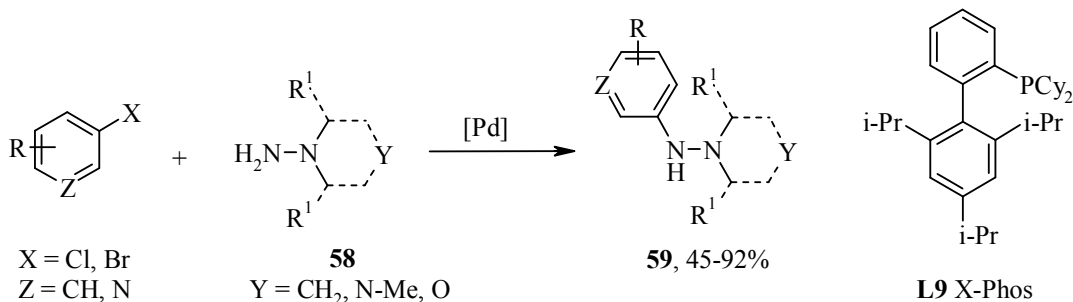
Arilējot monoaizvietotus hidrazīnus **55** ar 2-hlorfenilacetilēniem **56**, notiek tandēma sametināšanas-ciklizācijas reakcija, un veidojas 2*H*-indazola **57** atvasinājumi (20. shēma).¹²⁰

Sintēzei izmantoti daudzveidīgi aizvietoti acetilēni **56** un hidrazīni **55**, alkilaizvietotu hidrazīnu gadījumā iegūto indazolu **57** iznākumi ir zemāki (36-63%).



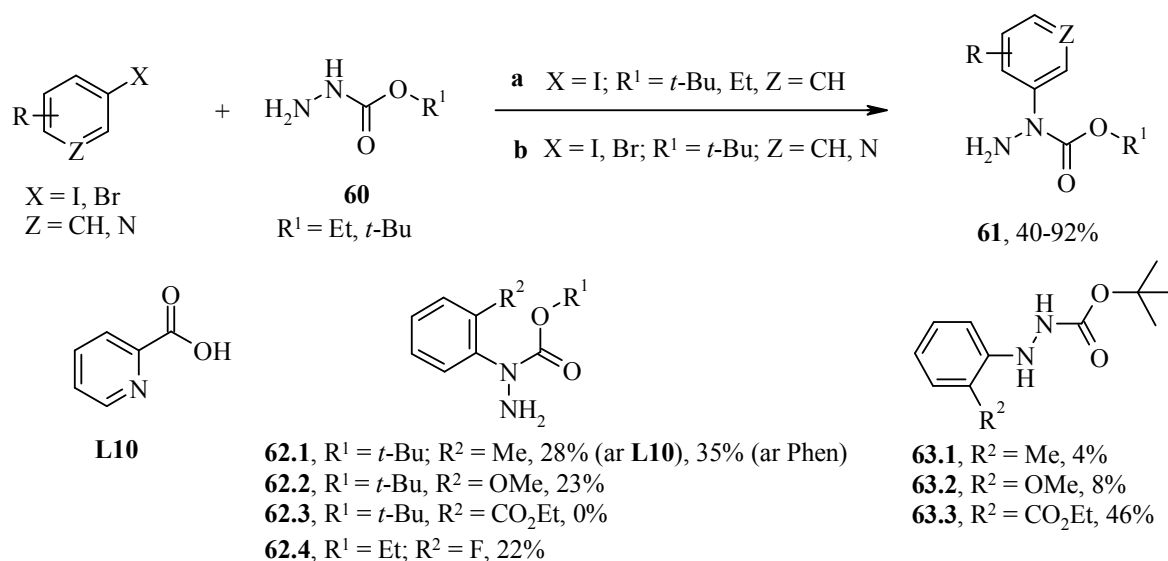
20. shēma

N-Arihidrazīnu **59** (21. shēma) iegūšanai no *N,N*-dialkilaizvietotiem hidrazīniem **58** un arilhalogenīdiem – bromīdiem^{117,118} vai hlorīdiem¹¹⁹ izmanto $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ kombinācijā ar fosfina ligandiem: Xantphos,¹¹⁷ $\text{Pt-Bu}_3\cdot\text{HBF}_4$ ¹¹⁸ vai X-Phos **L9**.¹¹⁹ Lietojot katalītisko sistēmu $\text{Pd}_2(\text{dba})_3/\text{L9}$, sintēzei izmantojami arī hlorpiridīni.¹¹⁹



21. shēma

Savukārt *N*-arilhidrazīnu atvasinājumu **61** sintēzei no hidrazīna karbamātiem **60** un arilhalogenīdiem (22. shēma) kā katalizatoru izmanto vara(I) jodīdu kombinācijā ar slāpekli saturošiem ligandiem: pikoīnskābi **L10**,¹¹² 4-hidroksiprolīnu **L6**¹¹³ vai 1,10-fenantrolīnu (Phen).^{76,114} Tādējādi, lietojot katalītisko sistēmu $\text{CuI}/\text{L10}$ ¹¹² vai Phen^{76,114} (22. shēma, a), ir iegūts plašs *N*-arilhidrazīnu **61** klāsts, sametināšanai izmantojot *meta*- un *para*-aizvietotus ariljodīdus. Reakcijas šajos gadījumos reģioselektīvi notiek pie amīda slāpekļa atoma. Savukārt stēriski apgrūtināto *orto*-aizvietoto jodīdu gadījumā produktu **62.1-62.3**^{76,112} un **62.4**¹¹⁴ iznākumi ir zemi (22-35%), un reakcijas vidē veidojas arī *N'*-arilēšanas produkti **63.1-63.3**.⁷⁶ Lietojot arilēšanai *orto*-EAG-aizvietotu ariljodīdu, reģioselektivitāte ir pilnīgi pretēja, un rodas tikai *N'*-arilēšanas produkts **63.3**.⁷⁶ Pretēja reģioselektivitāte tika novērota arī, izmantojot kā substrātus nevis hidrazīna karbamātus, bet benzoscābes hidrazīdus.

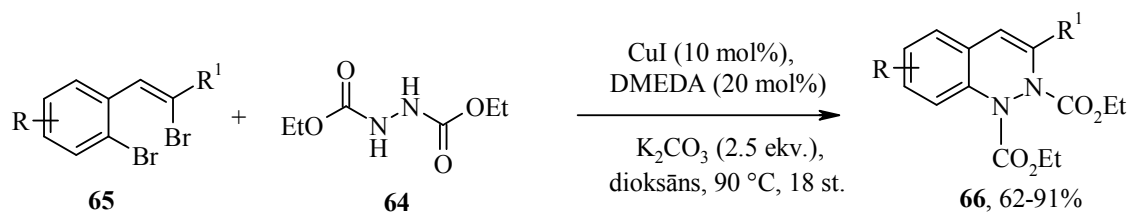


Reakcijas apstākļi: **a**) CuI (5 mol%), **L10** (10 mol%) vai Phen (20 mol%), Cs_2CO_3 (1.4-3 ekv.), DMF, 80 °C, 18 st.
b) CuI (10 mol%), **L6** (20 mol%), Cs_2CO_3 (2 ekv.), DMSO, 50-80 °C, 2.5-24 st.

22. shēma

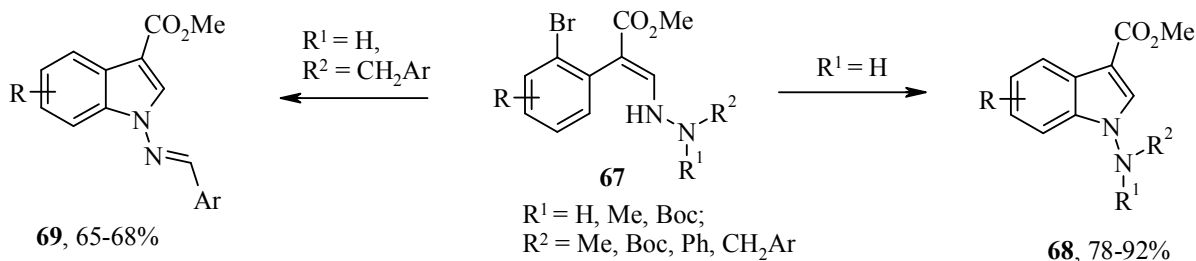
Augsti *N*-aril- un *N*-piridilhidrazīnu **61** iznākumi iegūti, veicot sintēzi CuI (5-10 mol%) un **L6** klātienē (22. shēma, b).¹¹³ Metode ir savietojama ar dažādām funkcionālām grupām (ketoni, esteri, nitrili, brīvas OH un NH₂ grupas), arilēšanai izmantoti gan jodīdi, gan bromīdi, kaut gan arilbromīdu gadījumā reakcijas notiek augstākā temperatūrā (80 °C) un ilgākā laikā (15-24 st.). Lietojot jodīdus, sintēzei nav nepieciešams ligands, un produktus iegūst 2.5-5 stundu laikā. Veicot sametināšanu ar brom aizvietotiem ariljodīdiem, reakcija selektīvi notiek pie joda atoma.

Piedāvāta interesanta metode hidrazīnu dikarbamātu **64** arilēšanai un alkenilēšanai ar dibromīdu **65**.¹¹⁶ Sintēze notiek dioksānā, 90 °C temperatūrā, katalītiskās sistēmas CuI/DMEDA klātienē. Minētajos reakcijas apstākļos iegūts plašs 1,2-dihidrocinnolīn-1,2-dikarboksilātu **66** klāsts ar iznākumiem 62-91% (23. shēma).



23. shēma

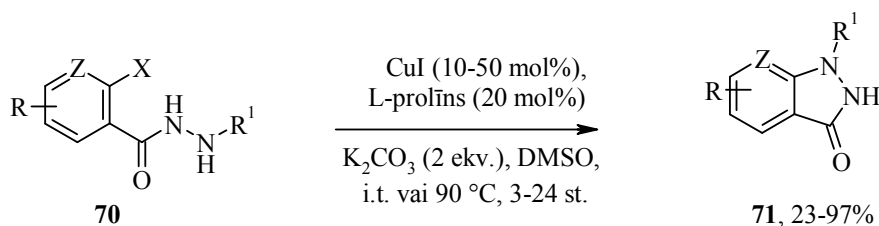
Hidrazīnu atvasinājumu **67** iekšmolekulāro *N*-arilēšanu veic vara(I) jodīda (5 mol%) klātienē (24. shēma).¹¹⁵ Rezultātā ar labiem iznākumiem iegūti *N*-aminoindola atvasinājumi **68** un **69**.



Reakcijas apstākļi: CuI (5 mol%), K_2CO_3 (3 ekv.), DMF, 85 °C, 2-10 st.

24. shēma

Katalītisko sistēmu vara(I) jodīds/L-prolīns lieto 2-halogēnaizvietoto hidrazīdu **70** iekšmolekulārai *N*-arilēšanai, iegūstot indazol-3-ona ($Z = CH$)¹²² vai pirazolo[3,4-*b*]piridīn-3-ona ($Z = N$)¹²³ **71** atvasinājumus (25. shēma).



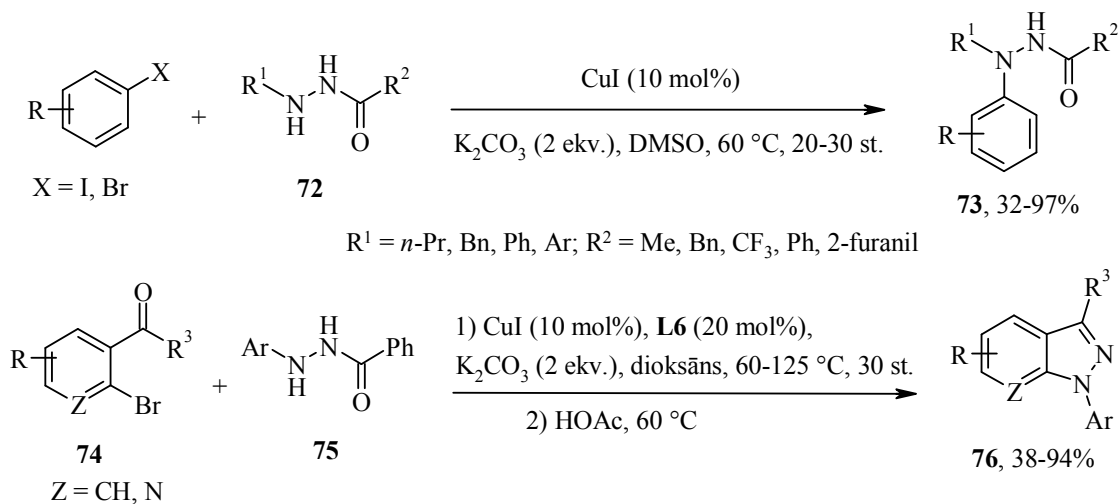
$X = I, Br, Cl$; $Z = CH, N$; $R^1 = Alk, t-Bu, cikloheksil, Ar$

25. shēma

Produktu sintēzei izmantojami *orto*-jod-, brom- un hloraizvietotie hidrazīdi **70**, pie tam ariljodīdu ($X = I$) un bromīdu ($X = Br$) gadījumā reakcija notiek istabas temperatūrā trīs stundu laikā, bet hloraizvietotie ($X = Cl$) reaģē tikai paaugstinātā temperatūrā (90 °C). Indazolonu **71** sintēzei no 2-hloraizvietotiem hidrazīdiem **70** ($X = Cl$) nepieciešams arī lielāks katalizatora daudzums (50 mol%).¹²³ Metode piemērota plašam substrātu klāstam. Fenilgredzena aizvietotāju elektroniskā daba, kā arī aizvietotāji pie slāpekļa atoma produkta iznākumus būtiski neietekmē.

N'-Aizvietoto hidrazīdu **72** un **75** arilēšanai arī izmanto katalītisku CuI daudzumu (26. shēma).¹²⁴ *N'*-Arihidrazīdus **73** ar labiem iznākumiem iegūst sametināšanas reakcijās starp savienojumiem **72** un *orto*-, *meta*- vai *para*-aizvietotiem arilhalogenīdiem (jodīdiem un

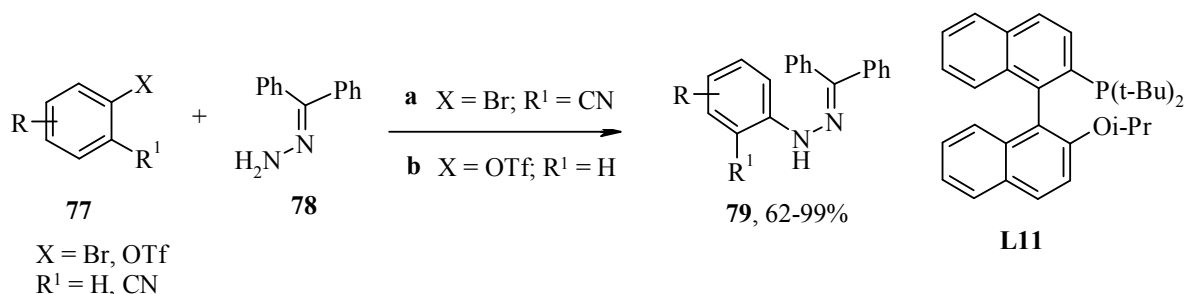
bromīdiem). Arilēšana reģioselektīvi notiek pie *N'* slāpekļa atoma. Reakcijas apstākļi ir savietojami ar dažādām funkcionālām grupām (esteri, ketoni, nitrili, amīdi, brīvas OH un NH₂ grupas), pie tam produktu **73** iegūšanai nav nepieciešami ligandi. Zemāki iznākumi iegūti stēriski apgrūtināto hidrazīdu gadījumā.



26. shēma

Piedāvātā metode piemērota arī 1-aril-1*H*-indazolu **76** sintēzei no 2-bromaizvietotiem karbonilatvasinājumiem **74** un *N'*-arilhidrazīdiem **75**. Reakcijas šajā gadījumā veic 4-hidroksi-L-prolīna **L6** klātbūtnē.

N-Arilbenzofenona hidrazonu **79** sintēzei izmanto pallādija katalizētas reakcijas.^{74,125,126} Produktu sintēzei lieto Pd(OAc)₂ kombinācijā ar fosfīna ligandiem (BINAP, dppf, Xantphos).⁷⁴ Tādējādi, no 2-brombenznitriliem **77** (X = Br, R¹ = CN) un hidrazona **78** produktus **79** iegūst ar augstiem iznākumiem (80-99%), pielietojot katalītisko sistēmu Pd(OAc)₂/BINAP (27. shēma, a).¹²⁵

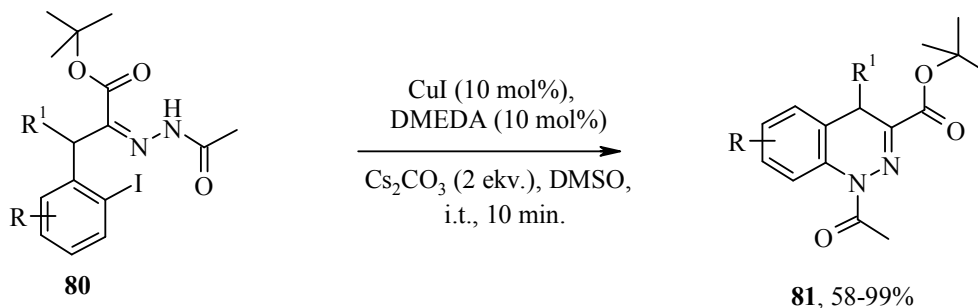


Reakcijas apstākļi: **a)** Pd(OAc)₂ (5 mol%), BINAP (5.5 mol%), Cs₂CO₃ (1.4 ekv.), toluols, 100 °C, 7 st.
b) Pd(OAc)₂ (2 mol%), **L11** (3 mol%), K₃PO₄ (2 ekv.), PhB(OH)₂ (5 mol%), *n*-BuOH, 110 °C, 15 st.

27. shēma

Savukārt, izmantojot $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ kopā ar binaftila ligandu **L11** (27. shēma, b), veic arilhidrazonu **79** sintēzi no substrātiem **78** un triflātiem **77** ($\text{X} = \text{OTf}$, $\text{R}^1 = \text{H}$).¹²⁶

Hidrazonu atvasinājumu **80** iekšmolekulārai *N*-arilēšanai lieto vara(I) jodīda (10 mol%)/DMEDA (10 mol%) katalītisko sistēmu (28. shēma).¹²⁷ Rezultātā ar labiem iznākumiem iegūti cinnolinoni **81**.



28. shēma

* * *

Analizējot literatūras apskatā apkopoto informāciju var secināt, ka, kaut gan pārejas metālu katalizētās reakcijas $\text{N}-\text{Csp}^2$ saites veidošanai izmantojamas plašam savienojumu klāstam (2. att.), tās nav lietotas hidroksāmskābju atvasinājumu *N*-arilēšanā. Pie tam hidroksamātu starpmolekulārā *N*-arilēšana pallādijs katalīzes apstākļos⁸³ bija neveiksmīga.

Jāpiezīmē, ka, veicot sintēzi ar hidroksamātiem pēc struktūras līdzīgiem hidroksilamīnu karbamātiem,^{82,84} *N*-arilēto produktu iegūšanai vara katalīzes apstākļos nepieciešams liels ariljodīda pārākums (trīs vai četri ekvivalenti).

REZULTĀTU IZVĒRTĒJUMS

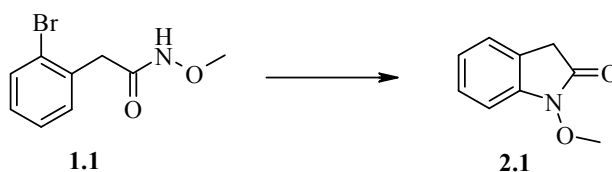
Promocijas darba praktiskā daļa veltīta pārejas metālu katalizētai *N*-alkoksi-*N*-arilamīdu sintēzei. Tiek parādīts, ka nav būtisku ierobežojumu hidroksāmskābes atvasinājumu iekš- un starpmolekulārai *N*-arilēšanai vara katalīzes apstākļos.

Rezultātu izvērtējuma daļā izmantosim no jauna uzsāktu savienojumu numerāciju, lai izvairītos no lielu skaitļu lietošanas. Izejvielu sintēze aprakstīta šīs nodaļas trešajā apakšnodaļā.

1. HIDROKSAMĀTU IEKŠMOLEKULĀRĀ *N*-ARILĒŠANA

1.1. Reakcijas apstākļu pārbaude

Lai pārbaudītu *N*-alkoksiindol-2-onu atvasinājumu iegūšanas iespējas pārejas metālu katalīzes apstākļos, par modeļreakciju izvēlējamies 2-(2-bromfenil)-*N*-metoksiacetamīda (**1.1**) ciklizāciju par indolonu **2.1** (29. shēma).



29. shēma

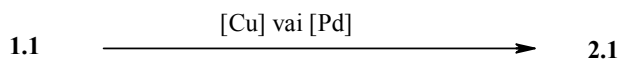
Sākotnēji pārbaudījām dažas no literatūrā aprakstītajām varā^{82,128} un pallādija katalizētām¹²⁹⁻¹³¹ amīdu un hidroksilamīnu karbamātu *N*-arilēšanas metodēm. Rezultāti apkopoti 1. tabulā.

Pallādija katalizētās metodes nav piemērotas indolona **2.1** sintēzei (1. tab., Nr.1-3). Lietojot Pd(OAc)₂ kombinācijā ar fosfīna ligandiem BINAP,¹²⁹ X-Phos¹³⁰ vai DPEPhos,¹³¹ produkta **2.1** veidošanās reakcijas maisījumā netika konstatēta. Izmantojot reakcijas apstākļus, ar kuriem veikta hidroksilamīnu karbamātu starpmolekulārā *N*-arilēšana (CuI/Phen),⁸² indolons **2.1** arī neveidojās (1. tab., Nr.4). Savukārt, lietojot Klapara un Bakvalda izstrādāto CuI katalizētu metodi amīdu *N*-arilēšanai¹²⁸ (1. tab., Nr.5), savienojums **2.1** ir iegūts ar iznākumu 29% (produkta **2.1** struktūra pierādīta ar rentgenstruktūranalīzes metodi). Kaut gan

indolons **2.1** veidojās ar zemu iznākumu, tas parādīja, ka hidroksamātu iekšmolekulārā *N*-arilēšana vara katalīzes apstākļos ir principiāli iespējama.

1. tabula

Katalizatoru sistēmu pētīšana indolona **2.1** sintēzē



Nr.	Katalizators	Ligands	Bāze	Šķīdinātājs	Laiks, st.	t., °C	Sav. 2.1 Izn., %
1.	Pd(OAc) ₂ , 6%	BINAP, 5%	Cs ₂ CO ₃	dioksāns	18	110	0
2.	Pd(OAc) ₂ , 3.3%	DPEPhos, 6%	Cs ₂ CO ₃	toluols	24	110	0
3.	Pd(OAc) ₂ , 3% PhB(OH) ₂ , 7.5%	X-Phos, 7.5%	K ₂ CO ₃	<i>t</i> -BuOH	3	85	0
4.	CuI, 10%	Phen, 20%	Cs ₂ CO ₃	DMF	24	80	0
5.	CuI, 10%	DMEDA, 20%	K ₂ CO ₃	toluols	2	80	29

Šo metodi izvēlējamies kā izejas punktu tālākai modificēšanai. Dažos gadījumos vara katalizētās sametināšanas reakcijās molekulāro sietu pievienošana reakcijas videi palielina produkta iznākumus.¹³²⁻¹³⁴ Tiešām, veicot sintēzi 3 Å MS klātienē, indolona **2.1** iznākums pieauga līdz 40%. Produkta iznākuma pieaugumu var skaidrot ar to, ka molekulārie sieti adsorbē ūdeni no reakcijas vides, tādējādi novēršot izejvielas **1.1** hidrolīzi, kas ir iespējama bāziskos reakcijas apstākļos. Ūdens reakcijas vidē var rasties, termiski sadaloties kālija hidroģenkarbonātam, kas veidojas pēc *N*-metoksiamīda deprotonēšanas ar K₂CO₃.

Lai neveiktu produkta izdalīšanu katrā eksperimentā, tālākos pētījumos izmantojām izveidotu kvantitatīvās analīzes metodi izejvielas **1.1** un produkta **2.1** noteikšanai reakcijas maisījumā, pielietojot gāzes hromatogrāfiju. Kā iekšējo standartu lietojām C₁₂H₂₆ (*n*-dodekāns).

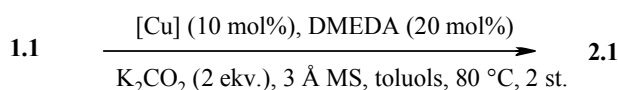
Sākumā pārbaudījām vara avota ietekmi uz reakcijas iznākumu (2. tabula). Ullmana reakcijās C–N saites veidošanai kā katalizatorus lieto gan metālisko varu, gan Cu(I) un Cu(II) sāļus. Izmantojot vara katalizatorus dažādās oksidācijas pakāpēs, reakcijas iznākumi ir apmēram vienādi, pie kam Cu(I) savienojumu klātienē tie ir nedaudz lielāki, jo katalītiskā cikla sākumā ir nepieciešams Cu(I). Ar elektronmikroskopijas palīdzību tika noskaidrots, ka Cu(0) virsma ir pārklāta ar Cu₂O slāni, kurš var kalpot par Cu(I) avotu. Reakcijas vidē Cu(II)

daļēji reducējas līdz Cu(I), kas ir apstiprināts ar elektronu paramagnētisko rezonanses metodi.¹³⁵

Produkta **2.1** sintēzi veicām toluolā, sildot reakcijas maisījumu 80 °C temperatūrā divas stundas, DMEDA (20 mol%) un K₂CO₃ (2 ekvivalenti) klātienē. Augstākie indolona **2.1** iznākumi (90% un 91%) iegūti, izmantojot Cu₂O un CuBr₂ (2.tab., Nr.4 un 7). Darba ietvaros katalizatora daudzuma ietekmes pārbaude uz reakcijas iznākumu netika veikta, bet, ņemot vērā, ka vara(II) bromīdā vara procentuālais saturs ir zemāks nekā Cu₂O, tas tika izmantots tālākajos pētījumos. Izvērtējot rezultātus (2. tab.), konstatējām, ka korelācijas starp vara oksidācijas pakāpi un produkta iznākumu nav. Salīdzinot CuO nanodaļiņu formā (23-37 nm, 25-40 m²/g) ar parasto vara(II) oksīdu, novērots, ka CuO ND katalizatoram ir augstāka efektivitāte (2. tab., Nr.8 un 9), ko var izskaidrot ar lielāku virsmas laukumu, kas atvieglo vara-liganda kompleksa veidošanos. Bez katalizatora indolons **2.1** neveidojās (2. tab., Nr.10). Pagarinot sintēzes laiku, produkta **2.1** iznākums samazinās no 91 līdz 67% (2. tab., Nr.4).

2. tabula

Vara avota ietekme uz indolona **2.1** iznākumu^a



Nr.	Katalizators	Indolona 2.1 GH iznākums, %
1.	CuI	44
2.	CuBr	79
3.	CuCl	9
4.	CuBr ₂	91, 67 ^b
5.	CuCl ₂ ·2H ₂ O	68
6.	Cu(OAc) ₂	77
7.	Cu ₂ O	90
8.	CuO	0
9.	CuO ND	43
10.	-	0

^a izejvielas koncentrācija reakcijas maisījumā 0.1 mmol/ml.

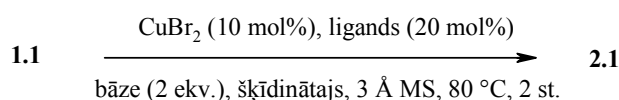
^b 18 st.

Tālākajos pētījumos veicām eksperimentu sēriju, lai noskaidrotu arī citu ligandu, bāzu un šķīdinātāju ietekmi uz produkta **2.1** iznākumu (3. tabula). Lietojot citus slāpekli saturošus

(*N*- un *N,N*-tipa) ligandus, kuri ir plaši izmantojami vara katalizētās sametināšanas reakcijās, piemēram, L-prolīnu,¹³⁶ *N,N*-dimetilglicīna hidroģēnhlorīdu¹³⁷ vai 1,10-fenantrolīnu,^{82,138} indolona **2.1** iznākumi ir vidēji (3. tab., Nr.4-6). Veicot sintēzi skābekli saturošu *O,O*-tipa diketonu ligandu¹³² (3. tab., Nr.1, 2), kā arī *N,O*-tipa liganda salicilaldoksīma^{139,140} (3. tab., Nr.3) klātbūtnē, reakcija nenotiek. Savukārt, neizmantojot ligandu, reakcijas iznākums ir tikai 9% (3. tab., Nr.8). Varam secināt, ka pēdējo trīs skābekli saturošo ligandu izmantošana inhibē hidroksamāta **1.1** konversiju par produktu **2.1**.

3. tabula

Liganda, bāzes un šķīdinātāja ietekme uz indolona **2.1** iznākumu^a



Nr.	Ligands	Bāze	Šķīdinātājs	Indolona 2.1 GH iznākums, %
1.	TMHD	K ₂ CO ₃	toluols	0
2.	2-isobutirilcikloheksanons	K ₂ CO ₃	toluols	0
3.	salicilaldoksīms	K ₂ CO ₃	toluols	0
4.	L-prolīns	K ₂ CO ₃	toluols	32
5.	DMG	K ₂ CO ₃	toluols	42
6.	Phen	K ₂ CO ₃	toluols	72
7.	DMEDA	K ₂ CO ₃	toluols	91
8.	-	K ₂ CO ₃	toluols	9
9.	DMEDA	K ₃ PO ₄	toluols	22
10.	DMEDA	Cs ₂ CO ₃	toluols	0
11.	DMEDA	<i>t</i> -BuOK	toluols	0
12.	DMEDA	Et ₃ N	toluols	0
13.	DMEDA	<i>i</i> -Pr ₂ NEt	toluols	0
14.	DMEDA	K ₂ CO ₃	THF	67
15.	DMEDA	K ₂ CO ₃	dioksāns	18
16.	DMEDA	K ₂ CO ₃	MeCN	64
17.	DMEDA	K ₂ CO ₃	DMF	41
18.	DMEDA	K ₂ CO ₃	MeOH	0

^a izejvielas koncentrācija reakcijas maisījumā 0.1 mmol/ml

Paralēli pārbaudījām arī bāzes. Noskaidrojām, ka izejvielas **1.1** konversija, lietojot K_3PO_4 , ir daļēja un indolona **2.1** iznākums ir tikai 22%. Veicot sintēzi *t*-BuOK klātbūtnē, reakcija nenotiek (3. tab., Nr.11), ko var skaidrot ar neaktīva vara-diamīda kompleksa veidošanos, kas aprakstīts literatūrā.^{128,135,141-144} Vara katalizētā amīdu *N*-arilēšana ar arilhalogenīdiem notiek ar vara amidāta izveidošanos, pie tam amīda deprotonēšanas ātrumam jābūt samērojamam ar *N*-arilēšanas reakcijas ātrumu. Ja deprotonēšanas ātrums ir lielāks, deprotonētais amīds uzkrājas reakcijas vidē, izveidojot neaktīvu kuprāta kompleksu, kas pārtrauc katalītisko ciklu. Iespējams, ka šī paša iemesla dēļ nenotiek produkta veidošanās Cs_2CO_3 klātienē (3. tab., Nr.10).

Kā bāzi izmantojot Et_3N vai *i*-Pr₂NEt (3. tab., Nr.12, 13), produkta klātbūtne reakcijas maisījumā netika novērota. Tam var būt divi iemesli: 1) amīnu bāzes, kā vājas bāzes nevar deprotonēt attiecīgo hidroksamātu; 2) amīnu bāzes var koordinēties pie vara katalizatora, traucējot tam saistīties ar ligandu.

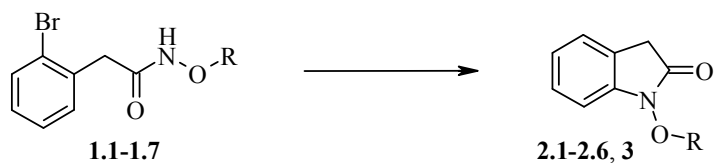
Visaugstākie reakcijas iznākumi ir sasniegti, kā šķīdinātāju lietojot toluolu (3. tab., Nr.7). Izmantojot citus šķīdinātājus (THF, dioksāns, MeCN, DMF, MeOH), produkta iznākumi samazinās (3. tab., Nr.14-18).

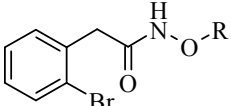
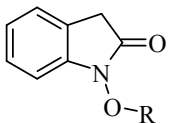
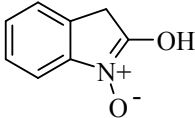
Tātad pētījumu rezultātā tika identificēti reakcijas apstākļi *N*-metoksiindolona **2.1** sintēzei no 2-(2-bromfenil)-*N*-metoksiacetamīda (**1.1**): 10 mol% $CuBr_2$, 20 mol% DMEDA, 2 ekvivalenti K_2CO_3 , 3 Å molekulārie sieti, toluols, 80 °C, reakcijas laiks 2 st.

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 (rezultāti apkopoti 4.-6. tabulās).

Sākotnēji pārbaudījām hidroksilamīnu funkcijas tradicionālās *O*-aizsargrupas (4. tab., Nr.1-6). Noskaidrots, ka tās 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). Konstatējām, ka, 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 tikai ar 34% iznākumu (4. tab., Nr.10).

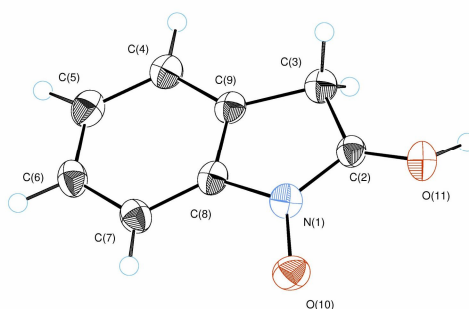
Hidroksamātu iekšmolekulārā *N*-arilēšana^a

Nr.	Hidroksamāts		Produkts		Iznākums, %
1.	1.1	 R = Me		2.1	91
2.	1.2	R = All		2.2	92
3.	1.3	R = Bn		2.3	67, 84 ^b
4.	1.4	R = THP		2.4	83 ^b
5.	1.5	R = TBDMS		2.5	81 ^b
6.	1.6	R = <i>t</i> -Bu		2.6	82 ^b
7.	1.7	R = H		3	34

^a Reakcijas apstākļi: 10 mol% CuBr₂, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 3 Å MS, toluols, 80 °C, 2 st.,
izejvielas koncentrācija reakcijas maisījumā 0.1 mmol/ml, izdalītais iznākums.

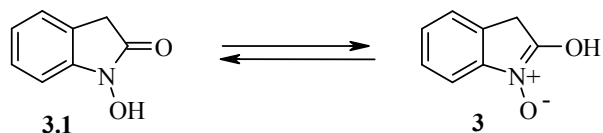
^b 100 °C.

Indolona **3** struktūra pierādīta ar rentgenstruktūranalīzes metodi (3. att.).



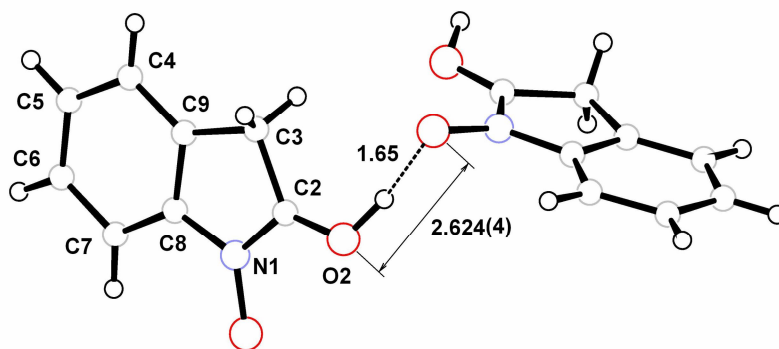
3. att. Savienojuma **3** telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un to termisko svārstību elipsoīdiem

Kristāliskā stāvoklī savienojums **3** eksistē *N*-oksīda, nevis tautomerā cikliska *N*-hidroksiamīda **3.1** formā (30. shēma).



30. shēma

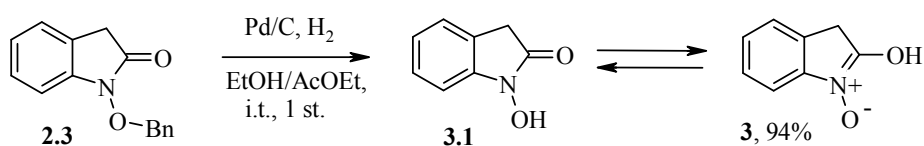
Par to, ka savienojums **3** ir *N*-oksīds, liecina rentgenstruktūras pētījumi, kuri apstiprina stiprās starpmolekulārās ūdeņraža saites C–O–H $\cdots$ O–N veidošanos starp divām *N*-oksīda **3** molekulām (4. att.).



4. att. Starpmolekulārās ūdeņraža saites veidošanās starp divām *N*-oksīda **3** molekulām

Ūdeņraža saites O–H $\cdots$ O garums ir 2.624 Å, bet attiecīgo saišu garumi ir: O–H = 1.01 Å un H $\cdots$ O = 1.65 Å.¹⁴⁵ Pamatojoties uz rentgenstruktūranalīzes datiem, var secināt, ka kustīgais ūdeņraža atoms vairāk lokalizēts pie skābekļa atoma O2, kas ir saistīts ar oglekļa atomu C2 (4. att.). Tas arī pierāda, ka savienojums **3** kristāliskā stāvoklī ir *N*-oksīds.

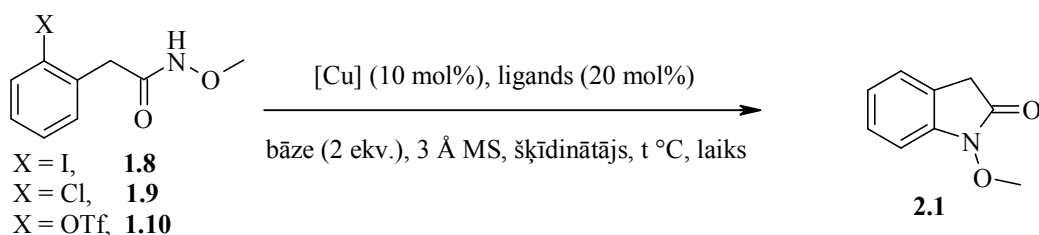
Sakarā ar to, ka, ciklizējot hidroksāmskābi **1.7**, 2-hidroksi-3*H*-indol-1-oksīds (**3**) tiek izolēts ar zemu iznākumu (34%, 4. tab., Nr.7), pārbaudījām iespēju iegūt savienojumu **3**, nošķeļot hidroksilamīna funkcijas skābekļa benzilaizsarggrupu indolonam **2.3** (31. shēma).



31. shēma

Veicot izejvielas **2.3** hidrogenēšanu Pd/C klātbūtnē,¹⁴⁶ indolons **3** tiek izdalīts ar gandrīz kvantitatīvu iznākumu (94%), un produkta **3** kopējais iznākums divās stādijās ir 79%.

Pārbaudījām arī iespēju iegūt savienojumu **2.1** no citiem 2-fenil-*N*-metoksi-acetamīda atvasinājumiem: 2-(2-jodfenil)-*N*-metoksiacetamīda (**1.8**), 2-(2-hlorfenil)-*N*-metoksiacetamīda (**1.9**) un trifluormetānsulfonskābes 2-(metoksikarbamoil-metil)-fenilestera (**1.10**) (32. shēma).



32. shēma

Sākotnēji indolona **2.1** iegūšanai izmantojām iepriekšējos pētījumos iegūtos optimālos reakcijas apstākļus (10 mol% CuBr₂, 20 mol% DMEDA, 2 ekvivalenti K₂CO₃, 3 Å molekulārie sieti, toluols, 80 °C, reakcijas laiks 2 st.). Lietojot ciklizācijā hloracetamīdu **1.9** vai triflātu **1.10**, produkta klātbūtne reakcijas maisījumā netika novērota. Šis rezultāts bija prognozējams, jo ir zināms, ka arilhlorīdu un triflātu reaģētspēja ir zemāka nekā attiecīgiem bromīdiem. Savienojums **2.1** no izejvielām **1.9** un **1.10** neveidojās arī veicot sintēzi augstākā temperatūrā (110 °C) un ilgākā laikā (18 st.). Savukārt jodacetamīds **1.8** reaģē lēnāk, nekā bromacetamīds **1.1**, un šajā gadījumā augstāks produkta **2.1** iznākums (65%) sasniegts, karsējot reakcijas maisījumu 80 °C temperatūrā sešas stundas (veicot sintēzi optimizētos apstākļos, indolona **2.1** iznākums ir tikai 39%). Bakvalds un Klapars, pētot amīdu *N*-arilēšanu vara katalīzes apstākļos ir konstatējuši, ka ariljodīdu amidēšanai kā bāzi ir ieteicams izmantot kālija fosfātu, bet K₂CO₃ klātienē reakcijas ātrums samazinās.¹²⁸ Savukārt mazāk aktīvo arilbromīdu gadījumā labākā bāze ir K₂CO₃, turpretim K₃PO₄ klātbūtnē *N*-arilētie amīdi neveidojas. Tiešām, veicot jodaizvietotā hidroksamāta **1.8** ciklizāciju 2 ekvivalentu kālija fosfāta klātienē, indolona **2.1** iznākums pēc divām stundām ir 61%.

Turpinot pētījumus, veicām eksperimentu sēriju, lai pārbaudītu *N*-metoksiindol-2-ona (**2.1**) iegūšanas iespējas, kā izejvielas izmantojot hlor- vai triflilaizvietotus hidroksamātus **1.9** un **1.10**. Pirmkārt, tika pārbaudīta dažādu šķīdinātāju (DMSO, DMF, THF, MeCN) ietekme uz ciklizācijas norisi, lietojot iepriekš atrastos reakcijas apstākļus (10 mol% CuBr₂, 20 mol% DMEDA, 2 ekvivalenti K₂CO₃, 3 Å molekulārie sieti, 80 °C, reakcijas laiks 2 st.). Acetonitrilā

indolons **2.1** no hloraizvietotas izejvielas **1.9** veidojas ar iznākumu 23%, bet, lietojot pārējos šķīdinātājus, produkta veidošanās reakcijas maisījumā netika konstatēta. Savukārt, izmantojot kā izejvielu triflātu **1.10**, mērķsavienojuma **2.1** veidošanās reakcijas maisījumos visos gadījumos netika novērota.

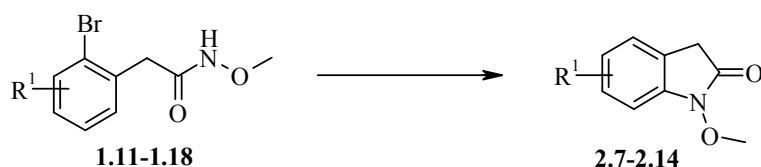
Tālāk pārbaudījām vairākas vara avotu (CuBr, CuI, CuCl, Cu₂O, Cu(OAc)₂ un CuCl₂) un ligandu (L-prolīns, *N,N*-dimetilglicīna hidroģēnhlorīds, 1,10-fenantrolīns) kombinācijas, veicot reakcijas acetonitrilā temperatūras intervalā 65-100 °C un laika posmā no 1 līdz 18 stundām, kā izejvielu izmantojot hloraizvietotu hidroksamātu **1.9**. Augstāko produkta **2.1** iznākumu (43%) sasniedzām CuBr₂ un DMEDA klātbūtnē, karsējot reakcijas maisījumu 100 °C temperatūrā vienu stundu.

Tā kā indolona **2.1** iznākumi, ciklizējot hlora- vai jodaizvietotus hidroksamātus **1.9** un **1.8**, ir zemāki nekā brom aizvietotā hidroksamāta **1.1** gadījumā, bet no triflāta **1.10** produkts vispār netika iegūts, vispiemērotākās izejvielas *N*-alkoksiindol-2-onu sintēzei būtu 2-(2-bromfenil)-*N*-alkoksiacetamīda atvasinājumi.

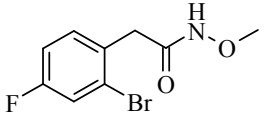
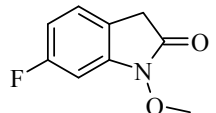
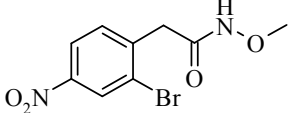
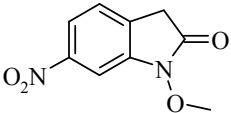
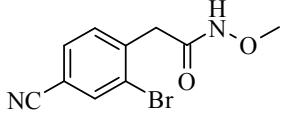
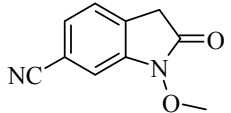
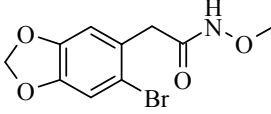
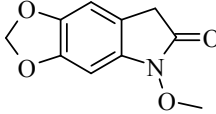
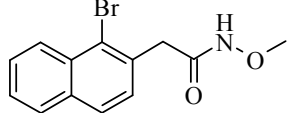
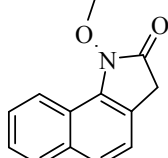
Pētījumu turpinājumā, indolonu iegūšanai nolēmām izmantot arī fenilgredzenā aizvietotus hidroksamātus **1.11-1.18** (5. tabula).

5. tabula

Fenilgredzenā aizvietotu hidroksamātu iekšmolekulārā *N*-arilēšana^a



Nr.	Hidroksamāts		Produkts		Iznākums, %
1.	1.11			2.7	94
2.	1.12			2.8	92
3.	1.13			2.9	68 ^b , 76 ^c

4.	1.14			2.10	72
5.	1.15			2.11	0
6.	1.16			2.12	0
7.	1.17			2.13	45 ^d
8.	1.18			2.14	0

^a Reakcijas apstākļi: 10 mol% CuBr₂, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 3 Å MS, toluols, 80 °C, 2 st., izejvielas koncentrācija reakcijas maisījumā 0.1 mmol/ml, izdalītais iznākums.

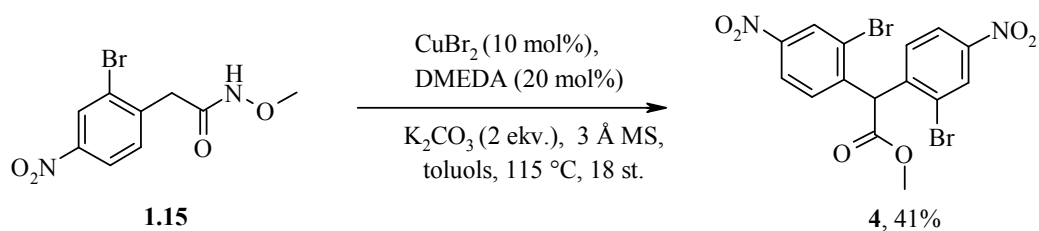
^b 5 st.

^c ar Cu₂O (10 mol %).

^d 18 st.

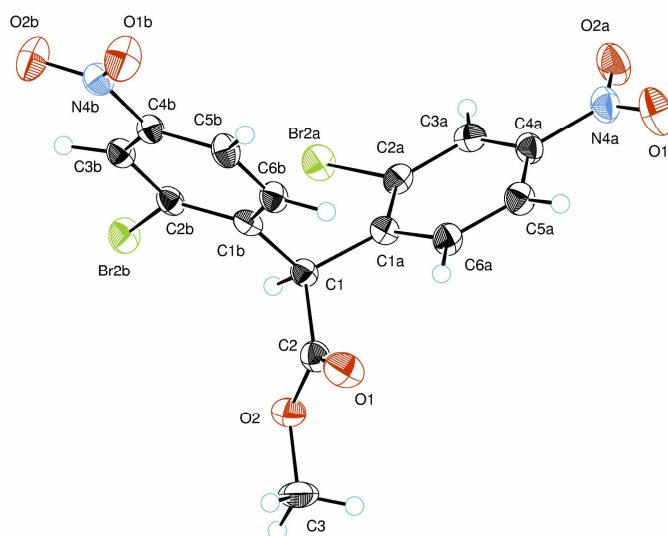
Indol-2-oni **2.7-2.10** iegūti ar labiem iznākumiem (5. tab., Nr.1-4). Jāatzīmē, ka dibromatvasinājuma **1.11** gadījumā reakcija notiek tikai *orto*-vietā, starmolekulārā sametināšanās *para*-vietā netika novērota (5. tab., Nr.1). Ciklizējot hidroksamātu **1.13**, augstāka produkta **2.9** iznākuma sasniegšanai sintēzei nepieciešams ilgāks laiks (5. tab., Nr. 3). Izmantojot indolonu **2.13** un **2.14** iegūšanai fenilgredzenā diaizvietotus hidroksamātus **1.17** un **1.18**, konstatējām, ka *N*-metoksibenzolaktāma **2.13** iznākums ir zems (45%), un pilnīgākai izeivielas konversijas sasniegšanai sintēzi jāveic ilgāku laiku (5. tab., Nr. 7). Savukārt produktu **2.14** no 2-(1-bromnaftalīn-2-il)-*N*-metoksiacetamīda (**1.18**) iegūt vispār neizdevās (5. tab., Nr. 8). Veicot izejvielas **1.18** ciklizāciju optimizētajos apstākļos, pie 80 °C hidroksamāta **1.18** konversija par indolonu **2.14** nenotiek pat 18 stundu laikā, bet, paaugstinot temperatūru līdz 100 °C, izejviela sadalās. Savienojumu **1.17** un **1.18** zemā reaģētspēja var būt skaidrojama ar to, ka saite ogleklis-broms ir deaktivēta aizvietotāju elektrondonoro efektu dēļ.

Lietojot sintēzei EAG-aizvietotus hidroksamātus **1.15** un **1.16**, ciklizācijas produktus iegūt arī neizdevās (5. tab., Nr. 5 un 6). 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*-metoksiamīdu **1.15**, ieguvām produktu, kura analīžu dati neatbilst sagaidāmajai struktūrai **2.11** (33. shēma).



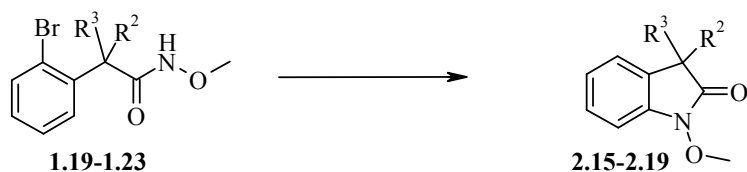
33. shēma

Ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību noskaidrots, ka gaidāmā indolona **2.11** vietā ar 41% iznākumu izdalīts esters **4** (5. att.).



5. att. Savienojuma **4** telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un to termisko svārstību elipsoīdiem

Turpinot noskaidrot metodes izmantošanas robežas, par izejvielām izmantojām α -vietā aizvietotus hidroksamātus **1.19-1.23** (6. tab.). Konstatējām, ka mūsu reakcijas apstākļi piemēroti α -vietā diaizvietotu indolonu iegūšanai. 3,3-Dimetil- un benzilidēnatvasinājumi **2.15** un **2.16** sintezēti ar labiem iznākumiem, kaut gan pilnīgākai izejvielu **1.19** un **1.20** konversijai reakcijas veiktas 18 stundas (6. tab., Nr.1 un 2).

3-Vietā aizvietotu hidroksamātu iekšmolekulārā *N*-arilēšana^a

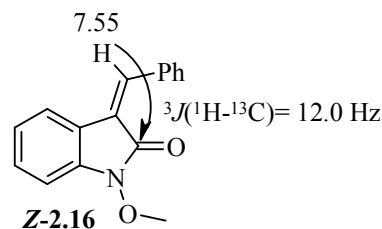
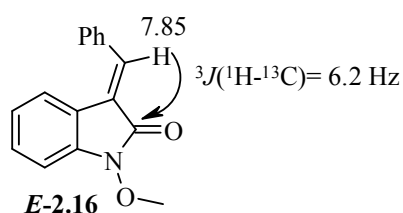
Nr.	Hidroksamāts		Produkts		Iznākums, %
1.	1.19			2.15	82 ^b
2.	1.20			E-2.16 Z-2.16	79 ^b 18 ^b
3.	1.21			2.17	60
4	1.22	R ² = 3-metilbutil		2.18	11, 32 ^c
5	1.23	R ² = cikloheksilmetil		2.19	25

^a Reakcijas apstākļi: 10 mol% CuBr₂, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 3Å MS, toluols, 80 °C, 2 st., izejvielas koncentrācija reakcijas maisījumā 0.1 mmol/ml, izdalītais iznākums.

^b 18 st.

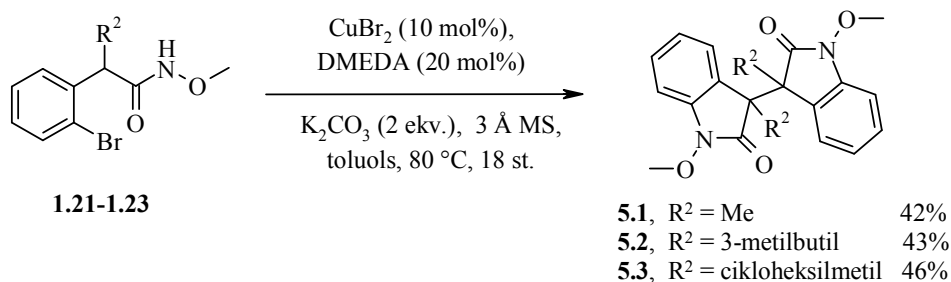
^c 5 st.

Savienojumu **E-2.16** un **Z-2.16** struktūras pierādījām ar 2D HMBC spektriem, kuros ir redzama C2 oglekļa un 1'-CH ūdeņraža atoma sadarbība caur trijām saitēm (6. att.). *E*-Izomēram ¹H-¹³C sadarbības konstante ³*J* ir 6.2 Hz, bet *Z*-izomēram – 12.0 Hz. Arī ¹H KMR spektros karbonilgrupas skābekļa dezekranējošā efekta dēļ, =CHPh grupas protona signāla nobīde indolonam **E-2.16** tiek novērota vājākā laukā (pie 7.85 m.d.). *Z*-Izomēram šis protona signāls atrodas pie 7.55 m.d.



6. att. Savienojumu **E-2.16** un **Z-2.16** ^1H - ^{13}C sadarbība HMBC spektros

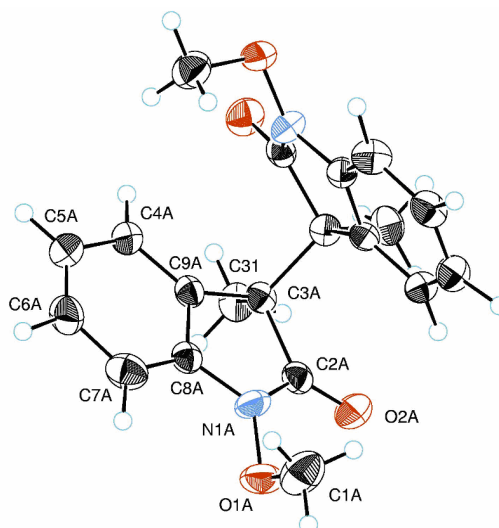
Savukārt, ciklizācijā izmantojot α -vietā monoaizvietotus hidroksamātus **1.21-1.23**, attiecīgo indolonu **2.17-2.19** iznākumi ir zemi līdz vidēji (6. tab., Nr.3-5). Produktu **2.17-2.19** samērā zemie iznākumi ir skaidrojami ar to, ka reakcijas maisījumā jau pēc divām stundām pie nepilnas izejvielu **1.21-1.23** konversijas novēro dimēru **5.1-5.3** veidošanos (34. shēma).



34. shēma

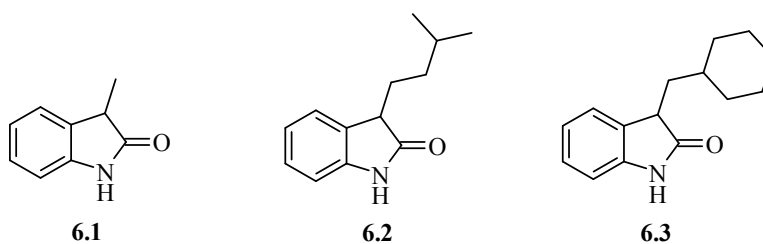
Turpinot sildīšanu 18 stundas, gaidāmo indolonu **2.17-2.19** vietā izdalīti savienojumi **5.1-5.3** ar iznākumiem no 42 līdz 46%. Dimēra **5.1** struktūra pierādīta ar rentgenstruktūras analīzes palīdzību (7. att.).

Bis-indolonu **5.1-5.3** iznākumi nepārsniedz 50%. No literatūras¹⁴⁷⁻¹⁵⁴ ir zināms, ka *N*-metoksibenzamīdu N–O saite var kalpot pārejas metālu reoksidēšanai, un sintēzei šajos gadījumos nav nepieciešama papildus oksidantu pievienošana reakcijas videi. Pēc mūsu domām, blakusproduktu **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 radikāļu mehānisma.¹⁵⁵



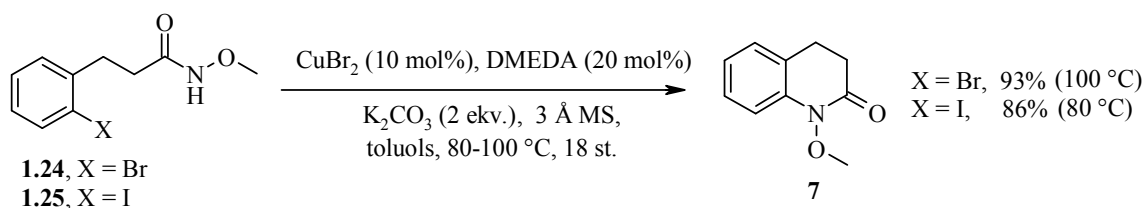
7. att. Savienojuma **5.1** telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un to termisko svārstību elipsoīdiem

Analizējot reakcijas gaitu ar GH-MS, reakcijas maisījumos diezgan lielā daudzumā tiek identificēti cikliskie amīdi **6.1-6.3** (8. att.). Savukārt līdz amīdam reducētās izejvielas klātbūtne reakcijas maisījumos netika konstatēta. Tāpēc varam iedomāties, ka iekšējo oksidantu lomu spēlē tieši ciklizācijas produkti - indoloni **2.17-2.19**. Izmantojot α -vietā neaizvietotus hidroksamātus, dimēru rašanās nav novērota. Tas var būt skaidrojams ar to, ka trešējie radikāļi, kas šajā gadījumā rodas reakcijas gaitā, ir stabilāki par otrējiem.¹⁵⁶



8. att. Blakusproduktu **6.1-6.3** struktūras

Pētījumu gaitā iegūtie reakcijas apstākļi piemēroti arī hinolin-2-onu iegūšanai (35. shēma). *N*-Metoksihinolinons **7** tika sintezēts gan no *orto*-brom-, gan no *orto*-jodaizvietotiem hidroksamātiem **1.24** un **1.25**, kaut gan augstāka produkta **7** iznākuma sasniegšanai sintēzei bija nepieciešams ilgāks laiks (18 stundas).



35. shēma

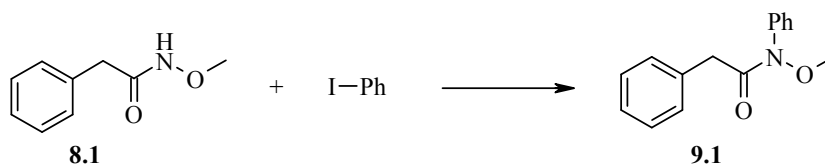
Līdz ar to eksperimentāli tiek parādīts, ka hidroksāmskābes atvasinājumu iekšmolekulārā *N*-arilēšana vara katalīzes apstākļos ir iespējama. Izstrādāta jauna *N*-alkoksiindolonu iegūšanas metode, kas piemērota plašam substrātu klāstam. Iegūtie reakcijas apstākļi ir izmantojami arī hinolinonu atvasinājumu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

Turpmākos pētījumos mēs plānojam attīstīt iegūto metodi, pielietojot atrastos reakcijas apstākļus hidroksamātu starpmolekulārai *N*-arilēšanai.

2. *N*-ALKOKSIAMĪDU STARPMOLEKULĀRĀ *N*-ARILĒŠANA

2.1. Reakcijas apstākļu pārbaude

Lai attīstītu iegūtās metodes starpmolekulāro versiju, par modeļreakciju *N*-arilēto hidroksāmskābes atvasinājumu iegūšanas reakcijas apstākļu pētījumiem izvēlējamies *N*-fenilhidroksamāta **9.1** sintēzi no *N*-metoksiacetamīda **8.1** un jodbenzola (36. shēma).



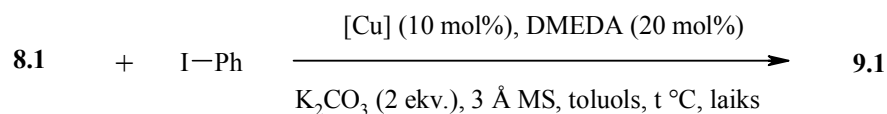
36. shēma

Lai ātri un efektīvi pārbaudītu reakcijas apstākļus, tāpat kā aprakstīts 1.1. nodaļā, izvēlējamies GH metodi produkta un izejvielas satura analīzei reakcijas maisījumā (kā iekšējo standartu izmantojām *n*-dodekānu).

Sākotnēji savienojuma **9.1** sintēzei pārbaudījām reakcijas apstākļus, kas bija iegūti, pētot 2-(2-bromfenil)-*N*-metoksiacetamīda (**1.1**) iekšmolekulāro *N*-arilēšanu (10 mol% CuBr_2 , 20 mol% DMEDA, 2 ekvivalenti K_2CO_3 , 3 Å molekulārie sieti, toluols, 80 °C, reakcijas laiks 2 st.), sintēzei izmantojot 1.2 ekvivalentus jodbenzola (7. tab., Nr.1). Šajos apstākļos produkts **9.1** reakcijas maisījumā netika konstatēts.

Iepriekšējos pētījumos mēs noskaidrojām, ka augstāki indolona **2.1** iznākumi iegūti, veicot ciklizāciju CuBr_2 vai Cu_2O klātienē (1.1 nodaļa, 2. tab., Nr.7 un 4). Aizstājot vara(II) bromīdu ar vara(I) oksīdu, produkta **9.1** iznākums pie nepilnīgas izejvielas **8.1** konversijas sasniedza 47% (7. tab., Nr.2). Kaut gan savienojuma **9.1** GH-MS iznākums bija viduvējs, tas parādīja, ka nav būtisku ierobežojumu hidroksamātu starpmolekulārai *N*-arilēšanai, un *N*-arilhidroksāmskābes atvasinājumus ir iespējams iegūt vara katalizētā sametināšanas reakcijā.

Pagarinot reakcijas laiku līdz 18 stundām, *N*-fenilhidroksamāta **9.1** iznākums pieauga līdz 60% (7. tab., Nr.4). Veicot sintēzi CuBr_2 klātienē, analogiskos apstākļos savienojums **9.1** iegūts ar zemāku iznākumu (51%, 7. tab., Nr.3). Palielinot jodbenzola daudzumu līdz 1.5 ekvivalentiem (7. tab., Nr.3 un 4), produkta **9.1** iznākumi sasniedza 63% (ar CuBr_2) un 89% (ar Cu_2O). Novērots, ka molekulāro sietu pievienošana reakcijas videi palielina hidroksamāta **9.1** iznākumu (7. tab., Nr.4) līdzīgi kā indolonu **2.1** sintēzē, kas aprakstīta 1.1. nodaļā.

Reakcijas apstākļu pētīšana *N*-fenilhidroksamāta **9.1** sintēzē

Nr.	Katalizators	Laiks, st.	t., °C	<i>N</i> -fenilhidroksamāta 9.1 GH iznākums, %
1.	CuBr ₂	2	80	0 ^a
2.	Cu ₂ O	2	80	47 ^a
3.	CuBr ₂	18	80	51 ^a , 63 ^b
4.	Cu ₂ O	18	80	60 ^a , 89 ^b , 67 ^{b,c}
5.	CuO ND	18	80	0 ^b
6.	CuO	18	80	0 ^b
7.	CuBr	18	80	66 ^b
8.	CuCl	18	80	64 ^b
9.	CuI	18	80	57 ^b
10.	CuCl ₂	18	80	61 ^b
11.	Cu(OAc) ₂	18	80	34 ^b
12.	Cu ₂ O	18	100	35 ^b
13.	Cu ₂ O	4	100	41 ^b
14.	Cu ₂ O	18	60	46 ^b

^a 1.2 ekv. jodbenzola.^b 1.5 ekv. jodbenzola.^c sintēze veikta, neizmantojot molekulāros sietus.

Turpinot pētījumus, pārbaudījām vara avota ietekmi uz reakcijas iznākumu (7. tab., Nr.5-11). Vara(I) savienojumi šajā gadījumā ir aktīvāki par vara(II) savienojumiem (7. tab., Nr.4, 7-9 un 3, 5, 6, 10, 11). Pēc mūsu domām, gandrīz optimāla reakcijas temperatūra ir 80 °C. Veicot sintēzi augstākā temperatūrā, produkta **9.1** iznākums samazinājās (7. tab., Nr.12), ko var skaidrot ar to, ka notiek izejvielas reducēšanās līdz fenilacetamīdam **10**, kas arī stājas arilēšanas reakcijā, veidojot citu blakusproduktu – 2,*N*-difēnilacetamīdu **11** (9. att., piemaisījumi identificēti, pētot reakcijas maisījumu ar GH-MS). Savukārt zemākā temperatūrā (60 °C) izejvielas konversija nav pilnīga (7. tab., Nr.14).

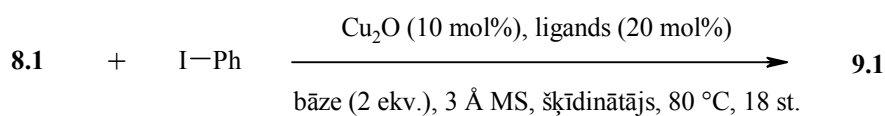


9. att. Blakusproduktu **10** un **11** struktūras

Paralēli veicām eksperimentu sēriju, lai noskaidrotu arī citu ligandu, bāzu un šķīdinātāju ietekmi uz *N*-fenilhidroksamāta **9.1** iznākumu (8. tab.).

8. tabula

Liganda, bāzes un šķīdinātāja ietekme uz *N*-fenilhidroksamāta **9.1** iznākumu^a



Nr.	Ligands	Bāze	Šķīdinātājs	<i>N</i> -fenilhidroksamāta 9.1 GH iznākums, %
1.	CyDMEDA	K ₂ CO ₃	toluols	52
2.	Phen	K ₂ CO ₃	toluols	25
3.	neokuproīns	K ₂ CO ₃	toluols	0
4.	DMG	K ₂ CO ₃	toluols	0
5.	PPh ₃	K ₂ CO ₃	toluols	0
6.	TMHD ^b	K ₂ CO ₃	toluols	0
7.	2-isobutirilcikloheksanons	K ₂ CO ₃	toluols	0
8.	DMEDA	Cs ₂ CO ₃	toluols	20
9.	DMEDA	<i>t</i> -BuOK	toluols	0
10.	DMEDA	K ₃ PO ₄	toluols	22
11.	DMEDA	Na ₂ CO ₃	toluols	19
12.	DMEDA	K ₂ CO ₃	THF	39
13.	DMEDA	K ₂ CO ₃	dioksāns	20
14.	DMEDA	K ₂ CO ₃	MeCN	60
15.	DMEDA	K ₂ CO ₃	DMF	45
16.	DMEDA	K ₂ CO ₃	DMSO	0
17.	DMEDA	K ₂ CO ₃	MeOH	0

^a Reakcijas apstākļi: 10 mol% Cu₂O, 20 mol% liganda, 2.0 ekv. bāzes, 1.5 ekv. jodbenzola, izejvielas koncentrācija reakcijas maisījumā 0.1 mmol/ml

Konstatējām, ka liganda izvēle būtiski ietekmē produkta **9.1** iznākumu. *N,N'*-Dimetilcikloheksān-1,2-diamīna (CyDMEDA) un 1,10-fenantrolīna klātienē savienojums **9.1** ir iegūts ar vidējiem iznākumiem (8. tab., Nr.1 un 2). Izmantojot citus N-, O- vai P-tipa ligandus (8. tab., Nr. 3-7), produkts **9.1** reakcijas maisījumā netika identificēts.

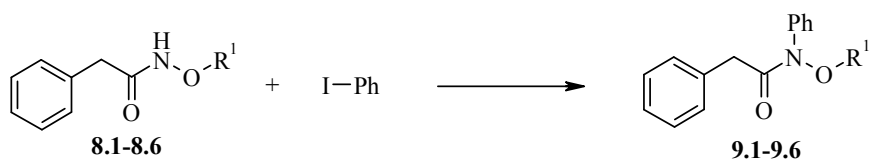
Pārbaudot citu šķīdinātāju un bāzu variācijas (8. tab., Nr. 8-17), *N*-fenilhidroksamāta **9.1** iznākumu uzlabošanu panākt neizdevās.

Izvērtējot reakcijas apstākļu pārbaudes datus, secinājām, ka būtiska atšķirība starp hidroksāmskābes atvasinājumu iekšmolekulārās un starpmolekulārās *N*-arilēšanas metodēm ir katalizatora izvēle. Iekšmolekulārā *N*-arilēšana vienlīdzīgi labi notiek gan CuBr₂, gan Cu₂O 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. Jāatzīmē, ka arilēšanai mēs izmantojām 1.5 ekvivalentus ariljodīda. Savukārt Tomkinsona grupai,⁸² kā aprakstīts literatūras apskatā 2.1 nodaļā, hidroksilamīnu karbamātu veiksmīgai *N*-arilēšanai nepieciešami trīs jodīda ekvivalenti, bet Kristensena grupa⁸⁴ savus pētījumus ir veikusi ar četrkārtīgu ariljodīda pārkāpumu (9. shēma).

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

Pētījumu gaitā identificētos reakcijas apstākļus izmantojām metodes pielietojuma robežu novērtēšanai, veicot *N*-fenilhidroksamātu sintēzi no dažādiem hidroksāmskābes atvasinājumiem un jodbenzola (rezultāti apkopoti 9.-11. tabulās).

Sākotnēji *N*-arilēto produktu iegūšanai pārbaudījām 2-fenil-*N*-alkoksiacetamīdus ar dažādām hidroksilamīna funkcijas skābekļa aizsarggrupām (9. tabula). Hidroksilamīnu tradicionālās *O*-aizsargrupas (9. tab., Nr.1-5) ir stabilas mūsu reakcijas apstākļos. Iegūto produktu **9.1-9.5** iznākumi ir augsti (71-96%), bet, lai sasniegtu pilnīgāku izejvielas konversiju telpiski apjomīga *terc*-butilhidroksamāta **8.5** gadījumā, reakciju jāveic augstākā temperatūrā (110 °C). Savukārt arilējot hidroksāmskābi **8.6**, produkts **9.6**, atšķirībā no 1.2 nodaļā aprakstītās iekšmolekulārās *N*-arilēšanas, vispār netika iegūts (9. tab., Nr.6). Analizējot reakcijas maisījumu ar GH metodi, konstatējām, ka izejviela **8.6** reducējās par acetamīdu **10** (9. att.), kas arī stājās arilēšanas reakcijā, veidojot 2,*N*-difenilacetamīdu **11** (savienojumu **10** un **11** GH iznākumi ir attiecīgi 64 un 36%).

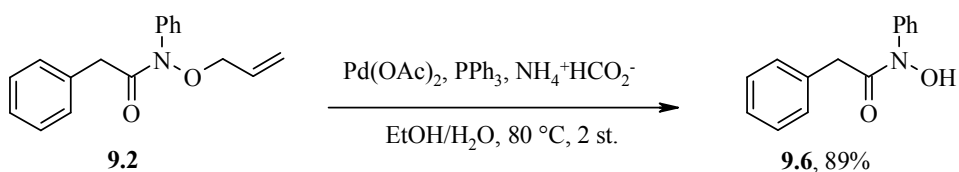
O-Aizvietoto hidroksamātu *N*-arilēšana ar jodbenzolu^a

Nr.	Hidroksamāts		Produkts	Iznākums, %
1.	8.1	 R ¹ = Me	9.1	88
2.	8.2	R ¹ = All	9.2	96
3.	8.3	R ¹ = Bn	9.3	71
4.	8.4	R ¹ = THP	9.4	81
5.	8.5	R ¹ = <i>t</i> -Bu	9.5	73 ^b
6.	8.6	R ¹ = H	9.6	0

^a Reakcijas apstākļi: 1.5 ekv. PhI, 10 mol% Cu₂O, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 3 Å MS, toluols, 80 °C, 18 st., izdalītais iznākums.

^b 110 °C.

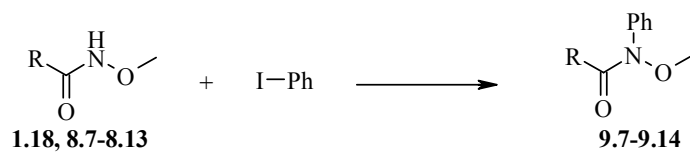
Tā kā arilējot hidroksāmskābi **8.6** *N*-fenilhidroksamāts **9.6** neveidojas (9. tab., Nr.6), pārbaudījām iespēju iegūt savienojumu **9.6**, nošķeļot hidroksilamīna funkcijas skābekļa alilaizsarggrupu *N*-fenilhidroksāmskābes atvasinājumam **9.2** (37. shēma).

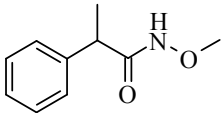
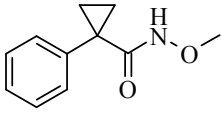
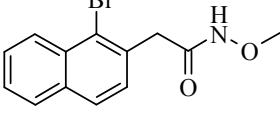
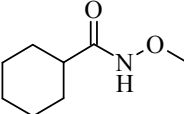
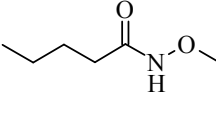
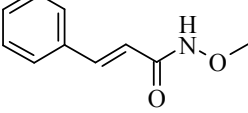
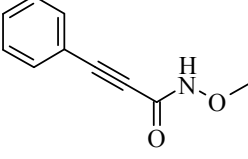
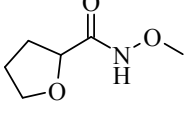


37. shēma

Veicot sintēzi Pd(OAc)₂/PPh₃ un amonija formiāta klātienē,¹⁴ *N*-arilhidroksāmskābe **9.6** tika izdalīta ar 89% iznākumu (produkta **9.6** kopējais iznākums divās stādijās ir 85%).

Turpinot pētījumus, iegūtos reakcijas apstākļus izmantojām vairāku *N*-hidroksāmskābes atvasinājumu *N*-arilēšanai (rezultāti apkopoti 10. tabulā).

Hidroksamātu *N*-arilēšana ar jodbenzolu^a

Nr.	Hidroksamāts		Produkts	Iznākums, %
1.	8.7		9.7	82
2.	8.8		9.8	70 ^b
3.	1.18		9.9	72
4.	8.9		9.10	63
5.	8.10		9.11	61, 95 ^c
6.	8.11		9.12	69, 96 ^c
7.	8.12		9.13	41, 50 ^c
8.	8.13		9.14	27, 41 ^c

^a Reakcijas apstākļi: 1.5 ekv. PhI, 10 mol% Cu₂O, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 3 Å MS, toluols, 80 °C, 18 st., izdalītais iznākums.

^b 110 °C.

^c 36 st.

Mūsu metode piemērota *O*-aizvietotu benzil-, alkil-, alkenil- un alkinilhidroksamātu *N*-arilēšanai, un attiecīgie produkti **9.7-9.14** iegūti ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem (41-96%).

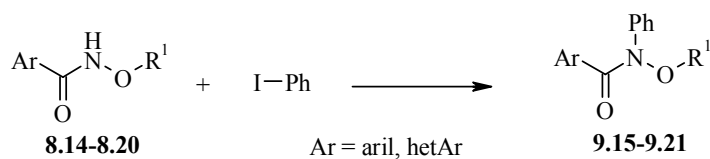
Pētījumu gaitā identificētā metode piemērota α -pozīcijā mono- un diaizvietotu 2-fenilacetilhidroksamātu **8.7** un **8.8** *N*-arilēšanai (10. tab., Nr.1 un 2). Sintezēto produktu **9.7** un **9.8** iznākumi ir augsti, bet pilnīgākai izejvielas konversijas sasniegšanai α -vietā diaizvietotā hidroksamāta **8.8** gadījumā (10. tab., Nr.2) reakcijai nepieciešama augstāka temperatūra (110 °C), iespējams, izejvielas stērisko traucējumu dēļ. Jāatzīmē, ka salīdzinoši ar iekšmolekulāro *N*-arilēšanu (1.2 nodaļa, 34. shēma), sintēzei lietojot α -vietā monoaizvietotu 2-fenil-*N*-metoksipropionamīdu (**8.7**) (10. tab., Nr.1), dimēru veidošanās netika novērota. Tas apstiprināja mūsu hipotēzi, ka bis-indolonu **5.1-5.3** (1.2 nodaļa, 34. shēma) rašanās var būt skaidrojama ar to, ka tieši ciklizācijas gaitā izveidojušies indoloni **2.17-2.19** reakcijas vidē darbojas kā iekšējie oksidanti, oksidējot varu un reducējoties līdz attiecīgiem amīdiem **6.1-6.3** (1.2 nodaļa, 8. att.).

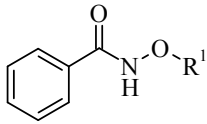
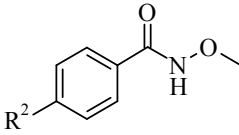
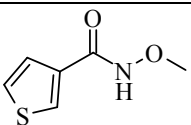
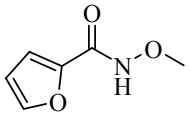
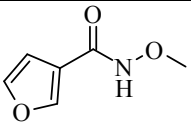
Iegūtie apstākļi izmantojami arī brom aizvietotā hidroksamāta **1.18** *N*-arilēšanai (10. tab., Nr.3), produkta **9.9** iznākumam sasniedzot 72%.

Kaut gan *N*-fenilhidroksamāti **9.10-9.14** (10. tab., Nr.4-8) ar mūsu metodi sintezēti ar vidējiem iznākumiem, tos vairākumā gadījumus izdevās uzlabot, veicot reakciju ilgāku laiku (10. tab., Nr.5-8).

Kā aprakstīts literatūras apskata 2.1 nodaļā, Tomkinsona grupa, pētot hidroksilamīnu karbamātu *N*-arilēšanu pallādijs katalīzes apstākļos,⁸³ ir konstatējusi, ka *N*-alkoksibenzamīdi nav piemērotas izejvielas *N*-alkoksi-*N*-arilbenzamīdu sintēzei sametināšanas reakcijā ar arilhalogenīdiem (10. shēma). Tāpēc pārbaudījām, vai ir iespējams iegūt *N*-aril-*N*-alkoksibenzamīda atvasinājumus, izmantojot *N*-arilēšanai mūsu reakcijas apstākļus (rezultāti apkopoti 11. tabulā).

Konstatējām, ka mūsu metodi var izmantot arī *N*-aril-*N*-alkoksibenzamīdu iegūšanai, kaut gan *N*-arilēto produktu **9.15-9.18** iznākumi ir zemi līdz vidēji (26-60%, 11. tab., Nr.1-4). Novērots, ka veicot sintēzi ar *O*-alilhidroksamātu **8.15**, arilētā produkta iznākums ir augstāks, nekā lietojot reakcijā analogu *O*-metilatvasinājumu **8.14** (11. tab., Nr.2 un 1, attiecīgi 44 un 35%). Sintēzei izmantojami ne tikai *N*-alkoksibenzamīdi **8.14-8.17**, bet arī hetarilhidroksamāti **8.18-8.20** (11. tab., Nr.5-7).

Arilhidroksamātu *N*-arilēšana ar jodbenzolu^a

Nr.	Hidroksamāts		Produkts	Iznākums, %
1.	8.14	 $\text{R}^1 = \text{Me}$	9.15	35
2.	8.15	$\text{R}^1 = \text{All}$	9.16	44
3.	8.16	 $\text{R}^2 = \text{OMe}$	9.17	26
4.	8.17	$\text{R}^2 = \text{CF}_3$	9.18	60
5.	8.18		9.19	43, 64 ^b
6.	8.19		9.20	51
7.	8.20		9.21	72

^a Reakcijas apstākļi: 1.5 ekv. PhI, 10 mol% Cu₂O, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 3 Å MS, toluols, 80 °C, 18 st., izdalītais iznākums.

^b 110 °C.

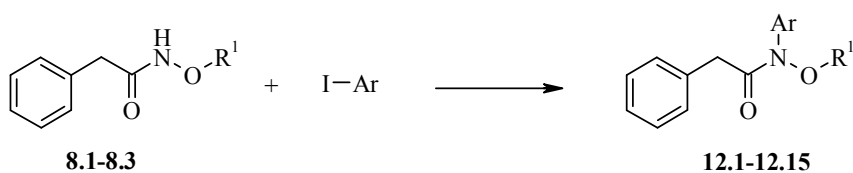
Turpinot noskaidrot metodes izmantošanas robežas, pārbaudījām vairāku arilhalogenīdu reaģētspēju reakcijā ar 2-fenilacetilhidroksamātiem **8.1-8.3** (rezultāti apkopoti 12.-14. tabulās). Sākotnēji pārbaudījām ariljodīdu aizvietotāju elektroniskās dabas ietekmi uz *N*-arilēto produktu iznākumiem (12. tabula).

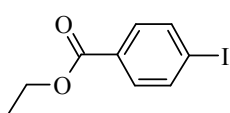
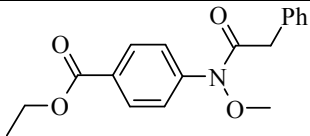
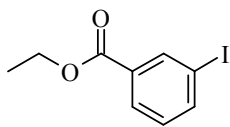
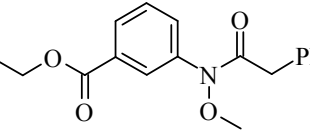
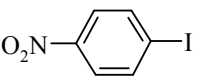
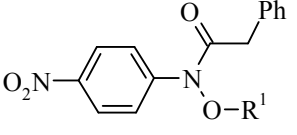
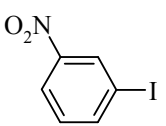
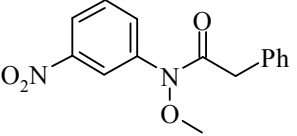
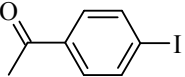
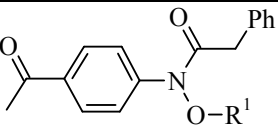
Optimizētos reakcijas apstākļos *N*-arilhidroksamāti **12.1-12.15** iegūti ar augstiem iznākumiem (71-97%). Ariljodīdu aizvietotāju elektroniskā daba reakcijas gaitu būtiski

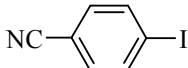
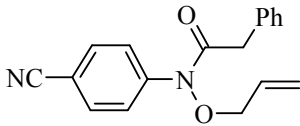
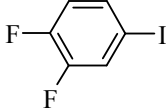
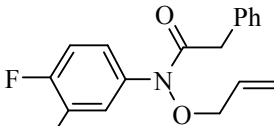
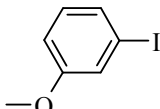
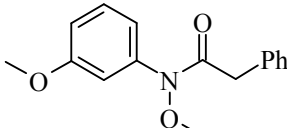
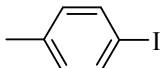
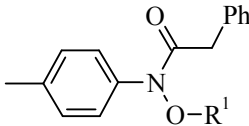
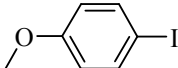
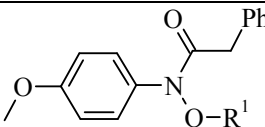
neietekmē un ar labiem iznākumiem reaģē gan elektronakceptoras (12. tab., Nr.1-8), gan elektrondonoras grupas saturošie jodīdi (12. tab., Nr.10-15). Veicot arilēšanu ar EDG-*para*-vietā aizvietotiem jodīdiem, *N*-arilhidroksamātu iznākumi ir tikai nedaudz zemāki (12. tab., Nr.11-14, 71-79%) kā izmantojot *para*-EAG-aizvietotus substrātus (12. tab., Nr.1, 3, 4 un 6-8, 84-92%).

12. tabula

2-Fenilacetilhidroksamātu *N*-arilēšana ar arilhalogenīdiem^a



Nr.	Arilhalogenīds	Produkts	Iznākums, %
1.		 12.1	90
2.		 12.2	92
3.		 12.3 , R ¹ = Me	92
4.		12.4 , R ¹ = All	90
5.		 12.5	82
6.		 12.6 , R ¹ = Me	89
7.		12.7 , R ¹ = All	84

8.		 12.8	90
9.		 12.9	93
10.		 12.10	97
11.		 12.11 , R ¹ = Me	71
12.		12.12 , R ¹ = All	79
13.		12.13 , R ¹ = Bn	79
14.		 12.14 , R ¹ = Me	72
15.		12.15 , R ¹ = Bn	91

^a Reakcijas apstākļi: 1.5 ekv. ArI, 10 mol% Cu₂O, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 3 Å MS, toluols, 80 °C, 18 st., izdalītais iznākums.

Lietojot sintēzei mazāk reaģētspējīgus jodīdus, *N*-arilēto produktu iznākumi *O*-alil- vai *O*-benzilhidroksamātu gadījumā ir augstāki, nekā *O*-metilanalogue (12. tab., Nr.11 un 12, 13; 14 un 15). Jāpiezīmē, ka veicot reakciju starp 1-jod-4-nitrobenzolu un *N*-(aliloksi)-2-fenilacetamīdu (**8.2**), *O*-alilhidroksāmskābes atvasinājums **12.4** iegūts ar augstu iznākumu (90%), un N–O saites šķelšanās, kā minēts literatūrā,⁸² netika novērota.

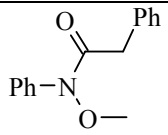
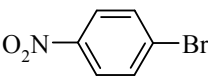
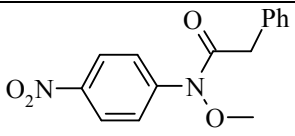
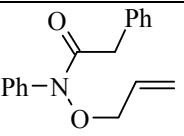
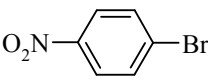
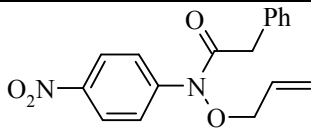
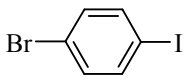
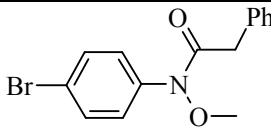
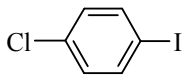
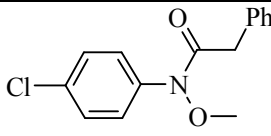
Mūsu metode ir savietojama ar dažādām funkcionālajām grupām ariljodīda molekulā, piemēram, esteriem, ketoniem, nitriliem, nitrogrupu (12. tab., Nr.1-8).

Turpinot pētījumus, pārbaudījām arī iespēju 2-fenil-*N*-alkoksiacetamīdu **8.1** un **8.2** *N*-arilēšanai izmantot arilbromīdus un hlorīdus (13. tabula). Noskaidrojām, ka mūsu reakcijas apstākļos arilbromīdi un hlorīdi nav piemērotas izejvielas *N*-arilhidroksamātu iegūšanai (13. tab., Nr.1-5).

13. tabula

2-Fenilacetilhidroksamātu *N*-arilēšana ar arilhalogenīdiem^a



Nr.	Arilhalogenīds	Produkts	Iznākums, %
1.	Ph-Cl	 9.1	0 ^{b,c}
2.	Ph-Br		0 ^{b,c} , 15 ^d
3.		 12.3	0 ^{b,c}
4.	Ph-Br	 9.2	0 ^{b,c} , 38 ^d
5.		 12.4	0 ^{b,c}
6.		 12.16	75
7.		 12.17	82

8.			88
9.			63
10.			89

^a Reakcijas apstākļi: 1.5 ekv. aril- vai hetarilhalogenīda, 10 mol% Cu₂O, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 3 Å MS, toluols, 80 °C, 18 st., izdalītais iznākums.

^b 110 °C.

^c 36 st.

^d Reakcijas apstākļi: 1.5 ekv. PhBr, 10 mol% Cu₂O, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 1.5 ekv. KI, 3 Å MS, toluols, 80 °C, 18 st., izdalītais iznākums.

Pat paaugstinot reakcijas temperatūru (110 °C) un pagarinot sintēzes laiku (36 st.), kā arī izmantojot ar nitrogrupu aktivētu arilbromīdu, izejvielas **8.1** un **8.2** konversija par produktu nebija novērota (13. tab., Nr.1-5). Tā kā ir zināms, ka varš slāpekli saturoša liganda klātienē katalizē bromu-joda apmaiņu arilbromīdos,¹⁵⁷ pārbaudījām, vai ir iespējama vienlaicīga bromu-joda apmaiņa un hidroksamātu **8.1** un **8.2** *N*-arilēšana. Veicot reakciju 1.5 ekvivalentu kālija jodīda klātienē, *N*-arilhidroksamāti **9.1** un **9.2** tika izolēti ar iznākumiem attiecīgi 15% un 38% (13. tab., Nr.2 un 4). Paaugstinot reakcijas temperatūru līdz 110 °C, kā arī pagarinot sintēzes laiku līdz 36 stundām, produktu **9.1** un **9.2** iznākumus palielināt neizdevās.

Tāpēc likumsakarīgi, ka, sintēzei izmantojot ar hloru un bromu aizvietotus ariljodīdus (13. tab., Nr.6-8), reakcija notiek selektīvi pie joda atoma (produktu **12.16-12.18** iznākumi ir augsti, 75-88%).

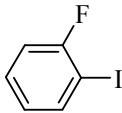
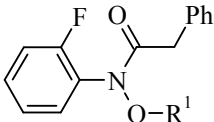
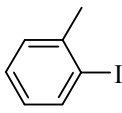
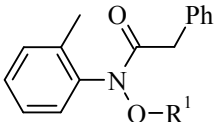
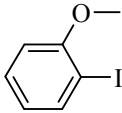
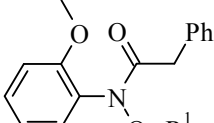
Turpinot noskaidrot metodes izmantošanas robežas, pārbaudījām iespēju iegūt *N*-hetarilhidroksamātus, sintēzei lietojot jodaizvietotus piridīnus (13. tab., Nr.9 un 10). Rezultātā ar labiem iznākumiem (63 un 89%, attiecīgi) tiek iegūti *N*-piridilhidroksamāti **12.19** un **12.20**.

Tomkinsona grupa ir konstatējusi, ka *ortho*-aizvietotie ariljodīdi nav piemēroti substrāti hidroksilamīnu karbamātu *N*-arilēšanai vara katalīzes apstākļos.⁸² Pētījumu turpinājumā mūsu reakcijas apstākļus izmantojām *N*-arilhidroksāmskābes atvasinājumu sintēzei, lietojot *N*-arilēšanai *ortho*-vietā aizvietotus ariljodīdus (rezultāti apkopoti 14. tabulā).

14. tabula

2-Fenilacetilhidroksamātu *N*-arilēšana ar arilhalogenīdiem^a



Nr.	Arilhalogenīds	Produkts	Iznākums, %
1.		 12.21 , R ¹ = Me	38
2.		12.22 , R ¹ = All	63
3.		12.23 , R ¹ = Bn	48
4.		 12.24 , R ¹ = Me	24
5.		12.25 , R ¹ = All	35
6.		 12.26 , R ¹ = Me	0
7.		12.27 , R ¹ = All	38
8.		12.28 , R ¹ = Bn	24

^a Reakcijas apstākļi: 1.5 ekv. ArI, 10 mol% Cu₂O, 20 mol% DMEDA, 2.0 ekv. K₂CO₃, 3 Å MS, toluols, 80 °C, 18 st., izdalītais iznākums.

Secinājām, ka, izmantojot mūsu metodi, *O*-alkil-*N*-arilhidroksamātus reakcijā ar *ortho*-aizvietotiem ariljodīdiem ir iespējams iegūt, kaut gan sintezēto produktu **12.21-12.28** iznākumi ir zemi līdz vidēji (14. tab., 24-63%). Lietojot arilēšanai stēriski traucētu *ortho*-metoksijodbenzolu, produkts **12.26** no *O*-metilhidroksamāta **8.1** netika iegūts, bet, izmantojot

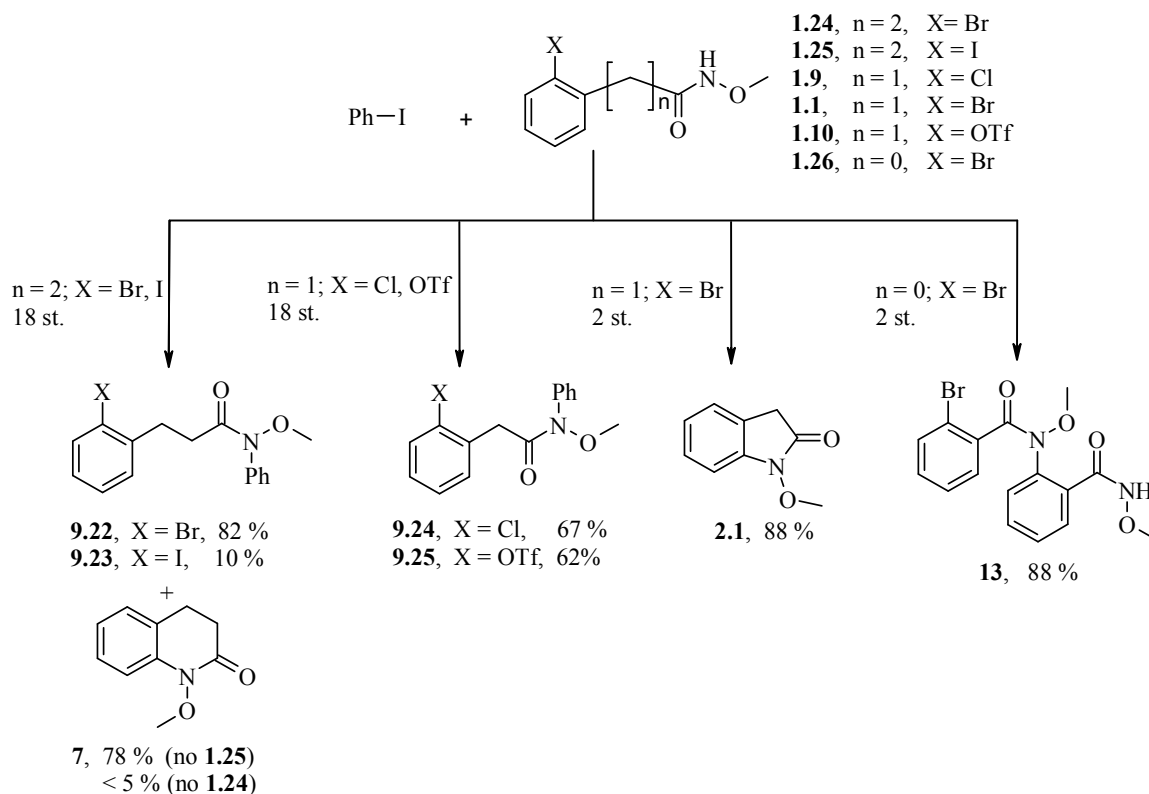
kā izejvielas tos *O*-alil- vai *O*-benzilanalogs **8.2** un **8.3**, attiecīgie *N*-arilhidroksamāti **12.27** un **12.28** tiek izolēti ar iznākumiem 38 un 24%. Arī citu *orto*-aizvietoto ariljodīdu gadījumā novērojām, ka *N*-arilēto produktu iznākumi ir augstāki, veicot sintēzi ar *O*-alil- vai *O*-benzilhidroksamātiem **8.2** un **8.3**, nekā ar *O*-metilanaloga **8.1**.

Izmantojot *N*-arilēšanai mazāk reaģētspējīgus jodīdus, *N*-aril-*O*-alilhidroksamātu iznākumi ir augstāki par attiecīgo *O*-metilatvasinājumu iznākumiem (12. tab., Nr.11 un 12; 14. tab., Nr.1 un 2, 4 un 5, 6 un 7). Analogiski rezultāti iegūti, lietojot kā izejvielas *N*-alkoksibenzamīdus (11. tab., Nr.1 un 2), kas uzskatāmi par problemātiskiem substrātiem sametināšanas reakcijā ar arilhalogenīdiem.⁸³ Pēc mūsu domām, alilgrupas dubultsaite var papildus koordinēt varu,¹⁵⁸⁻¹⁶⁰ tādējādi traucējot katalītiski aktīvam vara amidātam saistīties ar otru deprotonētā amīda molekulu un veidot neaktīvu kuprāta kompleksu.^{128,135,141-144} Kompleksi, kuros alilgrupas dubultsaite koordinē vara atomu, ir zināmi un pierādīti ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību.¹⁵⁸⁻¹⁶⁰

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.

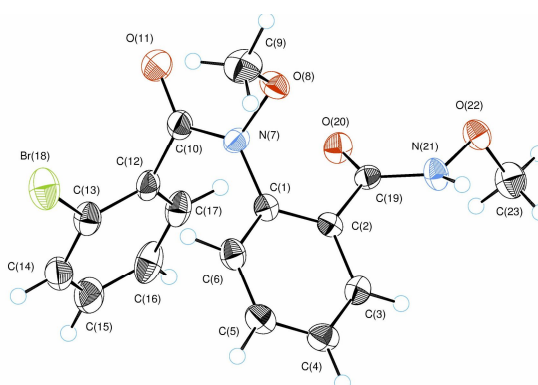
Pētījumu turpinājumā iegūtos reakcijas apstākļus (10 mol% CuBr₂, 20 mol% DMEDA, 1.5 ekvivalenti jodbenzola, 2 ekvivalenti K₂CO₃, 3 Å MS, toluols, 80 °C) izmantojām *orto*-halogēnaizvietotu hidroksāmskābes atvasinājumu *N*-arilēšanai (38. shēma). Reakcijas maisījumos šajā gadījumā var notikt divas konkurējošas reakcijas: gan starpmolekulārā, gan iekšmolekulārā *N*-arilēšana. Rezultātā no attiecīgām izejvielām varētu iegūt vai nu *N*-alkoksi-*N*-arilamīda atvasinājumus, vai arī indol-2-onu **2.1** (n = 1) un hinolin-2-onu **7** (n = 2).

Konstatējām, ka brom aizvietota hidroksamāta **1.1** gadījumā starpmolekulārā arilēšana nenotiek, un jau pēc 2 stundām novērojama izejvielas pilna konversija par iekšmolekulārās arilēšanas produktu - indolonu **2.1** (savienojuma **2.1** izolētais iznākums 88%). Analogiski, jodaizvietotais hidroksamāts **1.25** ar 78% iznākumu ciklizējas par hinolinonu **7**. Savukārt hlor- un bromhidroksamātu **1.9** un **1.24** gadījumā notiek starpmolekulārā arilēšana, un attiecīgie *N*-arilhidroksāmskābes atvasinājumi **9.24** un **9.22** veidojas ar labiem iznākumiem (>65%). Starpmolekulārā reakcija notiek arī, sintēzei izmantojot triflātu **1.10** (savienojums **9.25** izdalīts ar iznākumu 62%).



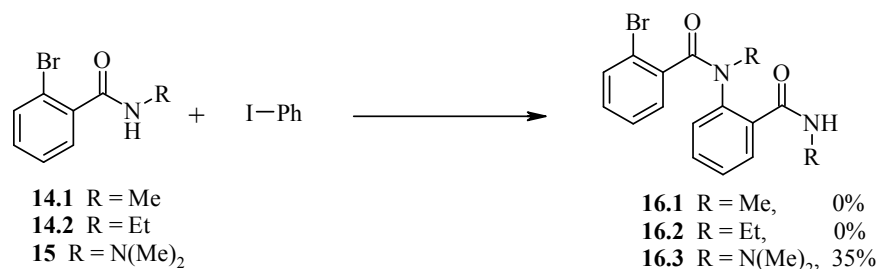
38. shēma

Negaidītu rezultātu ieguvām, veicot reakciju ar 2-brom-*N*-metoksibenzamīdu (**1.26**). Šajā gadījumā jau pēc 2 stundām ar 88% iznākumu izdalījām homosametināšanās produktu **13**. Savienojuma **13** struktūra pierādīta ar rentgenstruktūranalīzes palīdzību (10. att.).



10. att. Savienojuma **13** telpiskais modelis ar atomu apzīmējumiem un to termisko svārstību elipsoīdiem

Lai pārbaudītu, vai hidroksamātam **1.26** pēc struktūras līdzīgie savienojumi mūsu *N*-arilēšanas aptākļos arī dod homosametināšanās produktus, sintēzei nolēmām izmantot 2-brom-*N*-alkilbenzamīdus **14.1** un **14.2**, kā arī hidrazīdu **15** (39. shēma).



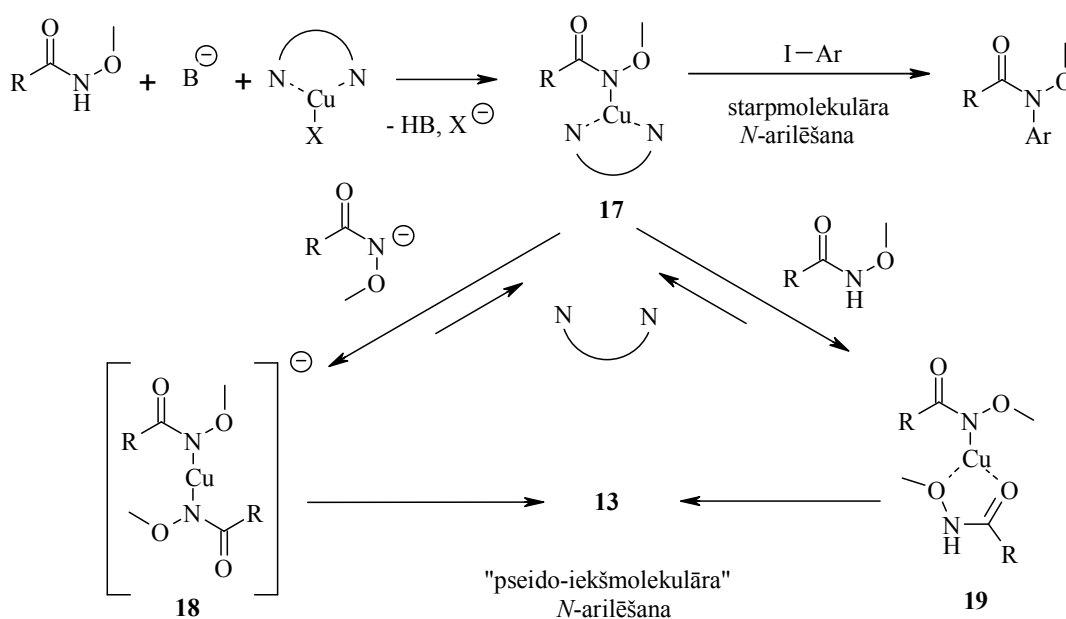
Reakcijas apstākļi: Cu₂O (10 mol%), DMEDA (20 mol%), K₂CO₃ (2 ekv.), PhI (1.5 ekv.), 3 Å MS, toluols, 80 °C, 18 st.

39. shēma

Veicot reakcijas ar benzamīdiem **14.1** un **14.2**, izejvielas konversija nenotiek, un, kontrolējot reakcijas gaitu ar GH metodi, reakcijas maisījumos konstatētas tikai attiecīgās izejvielas. Savukārt, lietojot hidrazīdu **15**, analogiski kā *N*-metoksibenzamīda **1.26** gadījumā (38. shēma), ar zemu iznākumu (35%) iegūts homosametināšanās produkts **16.3** (39. shēma).

Starpmolekulāra hidroksamātu reakcija ar ariljodīdiem notiek 18 stundās, ar arilbromīdiem reakcija nenotiek vispār, bet savienojums **13** veidojas 2 stundu laikā, līdzīgi kā bromaizvietoto 2-aril-*N*-alkoksiacetamīdu ciklizācijas gadījumā par indoloniem. Tāpēc varētu pieņemt, ka divas hidroksamāta **1.26** molekulas reakcijas gaitā atrodas ļoti tuvu viena otrai un homosametināšanās notiek „pseido-iekšmolekulārā” veidā.

Vara katalizētās *N*-arilēšanas reakcijas mehānisms nav vēl līdz galam izpētīts,^{135,141-144} bet ir pieņemts, ka amīdu *N*-arilēšana sākas ar vara amidāta **17** veidošanos (40. shēma).



40. shēma

Amīda deprotonēšanas ātrumam jābūt samērojamam ar starpsavienojuma **17** arilēšanas reakcijas ātrumu. Ja tas ir lielāks, deprotonētais amīds uzkrājas reakcijas vidē, un rodas neaktīvs kuprāta komplekss **18**.¹⁴²

Hidroksamāti ir stiprākas N-H skābes nekā attiecīgie amīdi vai hidrazīdi (AcNHOMe $pH_{HA} = 17$, AcNHMe $pH_{HA} = 25$, BzNHNMe₂ $pH_{HA} = 20$),¹⁶¹ līdz ar to deprotonēta amīda koncentrācija reakcijas vidē var būt augstāka, un līdzsvars varētu būt nobīdīts uz kuprāta **18** pusi (40. shēma). Ir arī zināmi, un ar rengenstruktūras analīzes metodi pierādīti, daži varu saturoši kompleksi, kuros abi skābekļa atomi no α -alkoksikarbonilgrupas veido koordinatīvās saites ar vara jonu.¹⁶²⁻¹⁶⁴ Tāpēc nevar izslēgt, ka arī hidroksamāta funkcija līdzīgā veidā helatē varu un reakcijas gaitā veidojas divas hidroksamāta molekulas saturošs komplekss **19**.

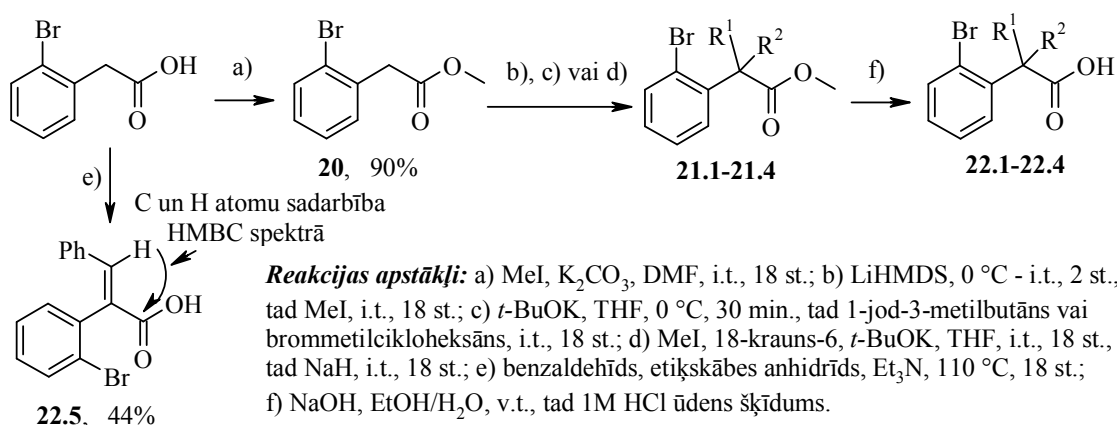
Savienojumiem **18** vai **19** disociējot par vara amidātiem **17**, notiek starpmolekulārā sametināšanās reakcija ar ariljodīdiem, bet hidroksamāta **1.26** gadījumā, reakcija notiek ar otro, ļoti tuvu esošo α -bromatvasinājuma **1.26** molekulu.

Vara jona un divu hidroksamāta molekulu saturoši kompleksi varētu būt pamatā arī citu negaidītu, bet darba gaitā novērotu reakciju, piemēram, estera **4** (33. shēma) un bis-indolonu **5.1-5.3** (34. shēma) veidošanās pamatā.

3. IZEJVIELU SINTĒZE

Sintēzei nepieciešamo hidroksamātu iegūšanai izmantojām literatūrā zināmas metodes: karbonskābju¹⁶⁵ vai to hloranhidrīdu¹⁶⁶ reakcijas ar hidroksilamīna atvasinājumiem.

α -Pozīcijā aizvietotu karbonskābju atvasinājumu **22.1-22.5** sintēzi (skat. 41.shēmu un 15. tabulu) veicām no komerciāli pieejamās 2-(2-bromfenil)-etiķskābes. Vispirms, izmantojot tradicionālu esterificēšanas metodi,¹⁶⁷ pārvērtām to par atbilstošo metilesteri **20**. Tad, α -vietā alkilējot savienojumu **20**, ieguvām esterus **21.1-21.4**,¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ kurus hidrolizējām par attiecīgajām skābēm **22.1-22.4**. Fenilakrilskābes atvasinājuma **22.5** sintēzei izmantojām Perkina kondensāciju saskaņā ar literatūrā¹⁷¹ aprakstīto metodi.



41. shēma

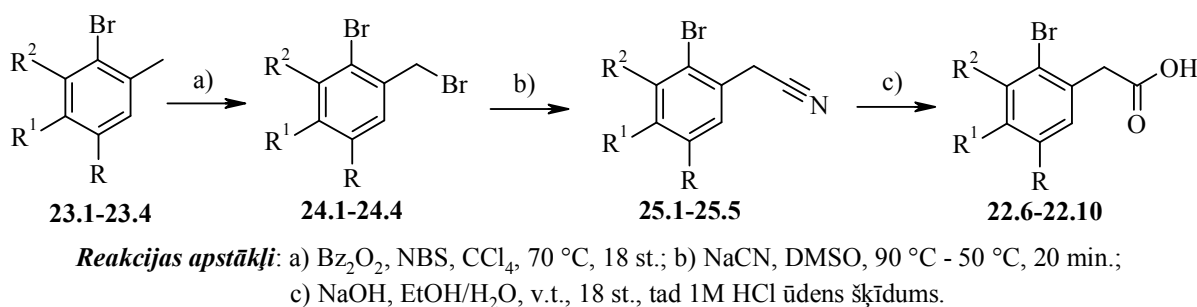
15.tabula

Savienojumu **21.1-21.4** un **22.1-22.4** sintēzes iznākumi

21., 22.	R ¹	R ²	Savienojumu 21. iznākumi, %	Savienojumu 22. iznākumi, %
1	H	Me	48	95
2	Me	Me	32	53
3	H	3-metilbutil	82	82
4	H	cikloheksilmetil	79	94

Savienojumu **22.5** ieguvām kā *E*-izomēru. Skābes **22.5** struktūru pierādījām ar 2D HMBC spektru, kurā ir redzama karbonilgrupas oglekļa un =CHPh ūdeņraža atoma sadarbība caur trijām saitēm (¹H-¹³C sadarbības konstante ³*J* ir 6.2 Hz).

Karbonskābju **22.6-22.10** iegūšanai no komerciāli pieejamiem 2-bromtoluola atvasinājumiem **23.1-23.4** izmantojām trīs stadiju sintēzi (skat. 42. shēmu un 16. tabulu). Vispirms, bromējot savienojuma **23.1-23.4** metilgrupu ar NBS,¹⁶⁸ ieguvām attiecīgos benzilbromīdus **24.1-24.4**. Tad nukleofīlās aizvietošanas reakcijā ar NaCN sintezējām nitrilus **25.1-25.5**.¹⁷² Savienojumu **25.1-25.5** cianogrupas hidrolizējām bāziskās hidrolīzes apstākļos, pārvēršot par skābes atvasinājumiem **22.6-22.10**.



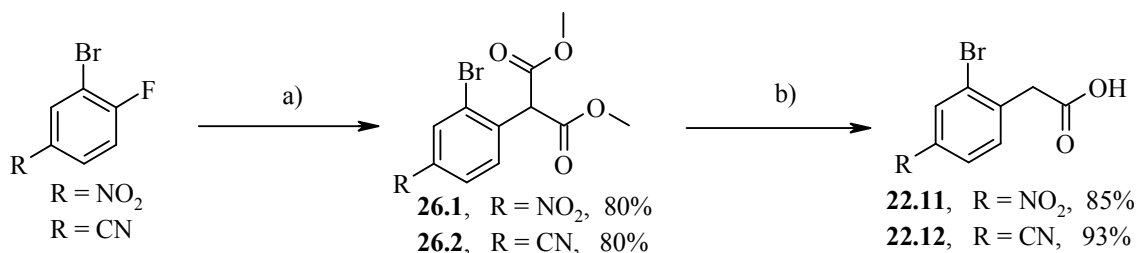
42. shēma

16. tabula

Savienojumu **24.1-24.4**, **25.1-25.5** un **22.6-22.10** sintēzes iznākumi

24., 25.	R	R ¹	R ²	Savienojumu 24. iznākumi, %	Savienojumu 25. iznākumi, %	22.	Savienojumu 22. iznākumi, %
1	OMe	H	H	83	80	6	79
2	Br	H	H	54	84	7	44
3	H	H	F	87	50	8	86
4	H	(CH) ₄		72	72	9	65
5	OCH ₂ O		H	-	78	10	78

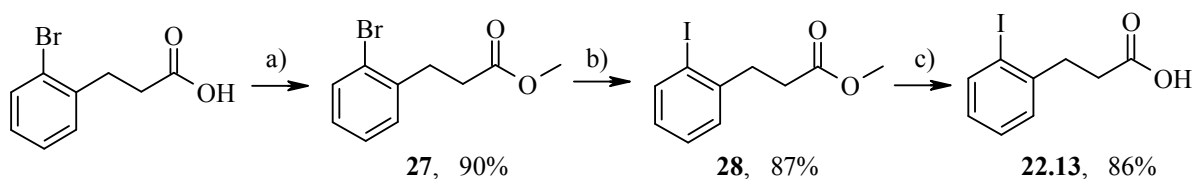
Elektronakceptorās grupas saturošās 2-(2-bromfenil)-etiķskābes **22.11** un **22.12** sintezētas divās stadijās no 2-brom-1-fluor-4-nitrobenzola un 3-brom-4-fluorbenznitrila, kas ir komerciāli pieejami (43. shēma). Vispirms, pēc literatūrā aprakstītās metodes^{173,174} reakcijā ar dimetilmalonātu pārvērtām tās par attiecīgajiem malonskābes esteriem **26.1** un **26.2**, kuri skābās hidrolīzes apstākļos¹⁷⁴ transformējas par karbonskābēm **22.11** un **22.12**.



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

43. shēma

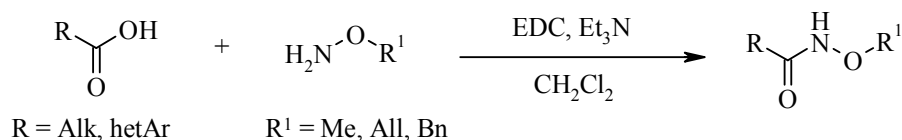
Jodaizvietotā karbonskābe **22.13** iegūta trīs stadijās (44. shēma). Sintēzi sākām no komerciāli pieejamās 3-(2-bromfenil)-propionskābes, pēc jau zināmas esterificēšanas metodes¹⁶⁷ iegūstot esteru **27**. Apmainot bromu atomu savienojumā **27** pret jodu,¹⁵⁷ sintezējām esteru **28**, kurš bāziskās hidrolīzes apstākļos tika pārvērsts par attiecīgo skābi **22.13**.



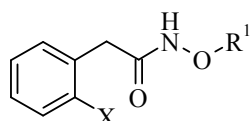
Reakcijas apstākļi: a) MeI, K_2CO_3 , DMF, i.t., 18 st.; b) NaI, CuI, DMEDA, dioksāns, 120 °C, 36 st.; c) NaOH, EtOH/ H_2O , v.t., 2 st., tad 1M HCl ūdens šķīdums.

44. shēma

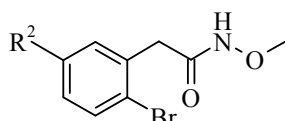
Iegūto karbonskābju **22.1-22.13**, kā arī komerciāli pieejamo skābju reakcijas ar attiecīgiem hidroksilamīnu atvasinājumiem EDC klātbūtnē¹⁶⁵ izmantojām *O*-alkilhidroksamātu sintēzei (45. shēma). Attiecīgo hidroksamātu struktūras un iznākumi apkopoti 11. attēlā.



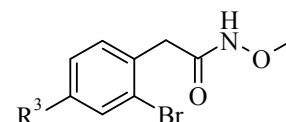
45. shēma



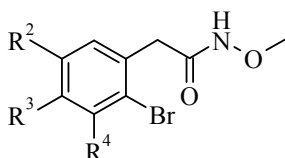
- 1.1**, X = Br, R¹ = Me, 81%
1.2, X = Br, R¹ = All, 41%
1.3, X = Br, R¹ = Bn, 54%
1.8, X = I, R¹ = Me, 68%
1.9, X = Cl, R¹ = Me, 81%
1.27, X = OH, R¹ = Me, 59%



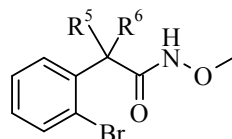
- 1.11**, R² = Br, 37%
1.12, R² = OMe, 16%



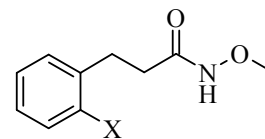
- 1.13**, R³ = OMe, 82%
1.14, R³ = F, 60%
1.15, R³ = NO₂, 79%
1.16, R³ = CN, 61%



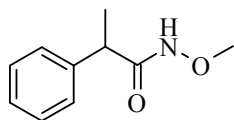
- 1.17**, R²R³ = OCH₂O, R⁴ = H, 72%
1.18, R² = H, R³R⁴ = (CH)₄, 78%



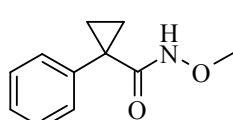
- 1.19**, R⁵ = R⁶ = Me, 16%
1.20, R⁵R⁶ = CHPh, 46%
1.21, R⁵ = Me, R⁶ = H, 41%
1.22, R⁵ = (CH₂)₂CH(CH₃)₂, R⁶ = H, 81%
1.23, R⁵ = CH₂C₆H₁₁, R⁶ = H, 71%



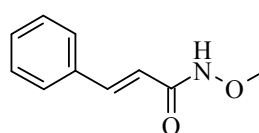
- 1.24**, X = Br, 88%
1.25, X = I, 72%



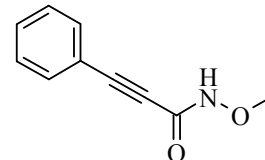
8.7, 86%



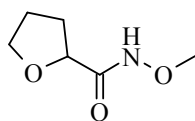
8.8, 88%



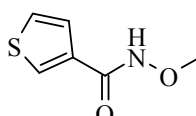
8.11, 64%



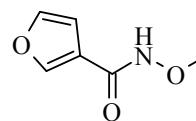
8.12, 65%



8.13, 61%



8.18, 60%

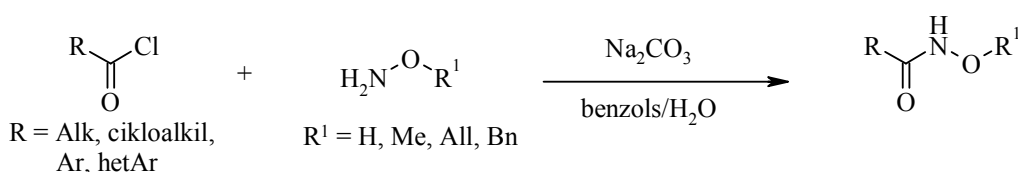


8.20, 29%

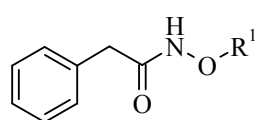
11. att. No karbonskābēm sintezēto hidroksamātu struktūras un izolētie iznākumi

Produktu **1.20** ieguvām kā *E*-izomēru. Savienojuma **1.20** struktūru pierādījām ar 2D HMBC spektru, kurā ir redzama karbonilgrupas oglekļa un =CHPh ūdeņraža atoma sadarbība caur trijām saitēm (¹H-¹³C sadarbības konstante ³*J* ir 6.6 Hz).

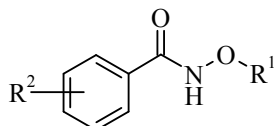
Halogēna atomu nesaturošus hidroksamātu atvasinājumus, kā arī 2-brom-*N*-metoksibenzamīdu (**1.26**) ieguvām no komerciāli pieejamiem karbonskābes hloranhidrīdiem pēc literatūrā zināmas metodes (46. shēma).¹⁶⁶ Sintezēto hidroksamātu struktūras un iznākumi apkopoti 12. attēlā.



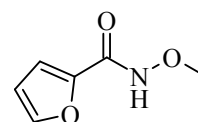
46. shēma



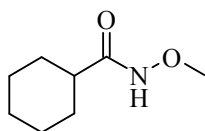
8.1, R¹ = Me, 86%
8.2, R¹ = All, 97%
8.3, R¹ = Bn, 94%
8.6, R¹ = H, 54%



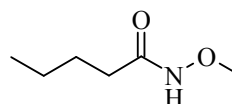
1.26, R¹ = Me, R² = 2-Br, 98%
8.14, R¹ = Me, R² = H, 95%
8.15, R¹ = All, R² = H, 99%
8.16, R¹ = Me, R² = 4-OMe, 98%
8.17, R¹ = Me, R² = 4-CF₃, 96%



8.19, 71%



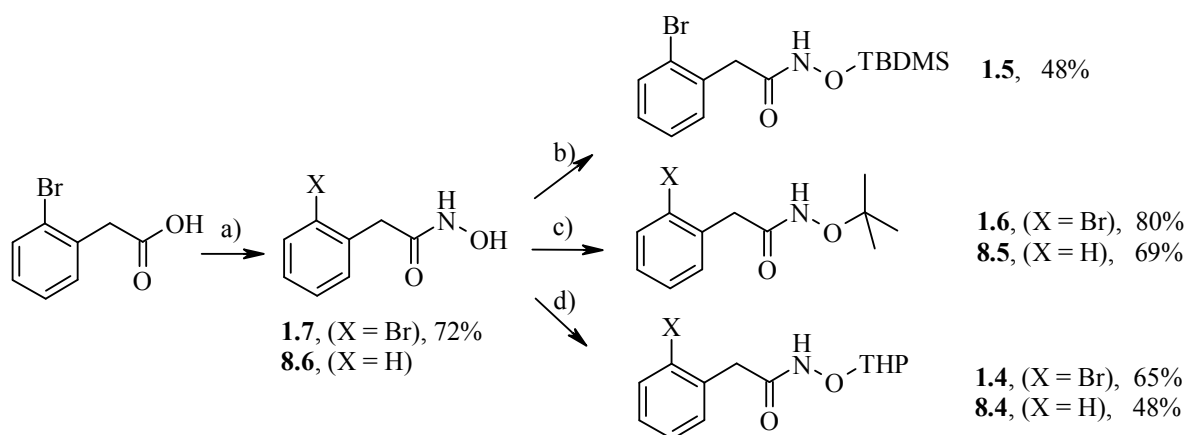
8.9, 91%



8.10, 86%

12. att. No hloranhidrīdiem sintezēto hidroksamātu struktūras un izolētie iznākumi

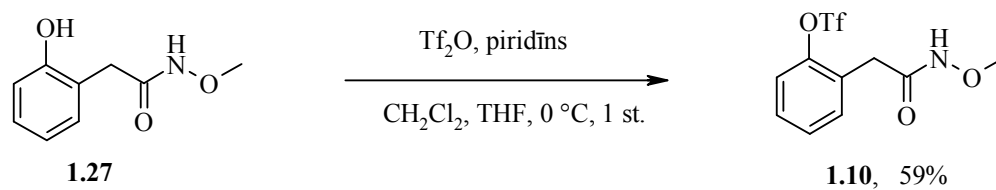
Bromaizvietotā hidroksāmskābe **1.7** sintezēta no 2-(2-bromfenil)-etiķskābes (47. shēma, a), izmantojot oksalilhlorīda/hidroksilamīna metodi.¹⁷⁵ Savienojumu **1.7** un iepriekš iegūto hidroksāmskābi **8.6** (12. att.), izmantojot literatūrā¹⁷⁶⁻¹⁷⁸ zināmus reakcijas apstākļus, pārvērtām par *O*-aizvietotiem hidroksamātiem **1.4-1.6**, kā arī **8.4** un **8.5**, attiecīgi (47. shēma, b, c vai d).



Reakcijas apstākļi: a) DMF, (COCl)₂, CH₂Cl₂, 0 °C, 40 min., tad NH₂OH·HCl, Et₃N, THF/H₂O, 0 °C, 30 min.; b) TBDMSCl, imidazols, i.t., 18 st.; c) 70% HClO₄ ūdens šķīdums, *t*-BuOAc, dioksāns, i.t., 18 st.; d) *p*-TsOH, 3,4-dihidro-2*H*-pirāns, DMF, i.t., 4 st.

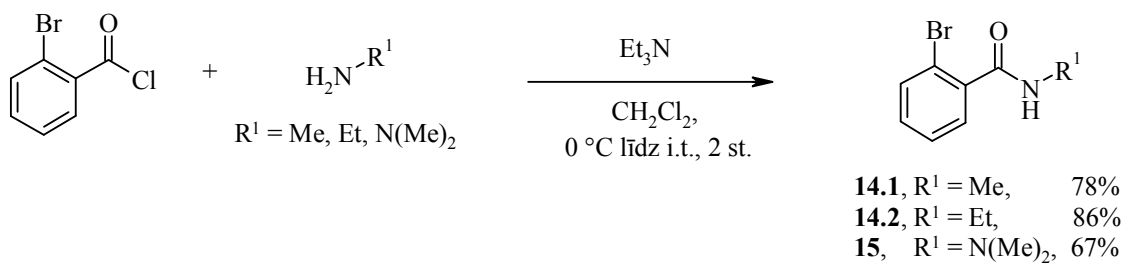
47. shēma

Triflāts **1.10** iegūts no acetamīda **1.27** (48. shēma).¹⁷⁹



48. shēma

2-Brombenzamīdi **14.1** un **14.2**, kā arī hidrazīds **15** sintezēti no 2-brombenzoilhlorīda un attiecīgiem amīniem vai *N,N*-dimetilhidrazīna (49. shēma).¹⁸⁰



49. shēma

EKSPERIMENTĀLĀ DAĻA

KMR spektri (^1H un ^{13}C) iegūti ar spektrometriem VARIAN MERCURY 200, VARIAN MERCURY 400 vai VARIAN UNITY 600 (šķīdinātājs - CDCl_3 vai $\text{DMSO}-d_6$), par iekšējo standartu izmantojot nedeiterēto šķīdinātāju signālus (^1H KMR δ 7.26 CHCl_3 , δ 2.50 DMSO ; ^{13}C KMR δ 77.16 CHCl_3 , δ 39.52 DMSO). Ķīmiskās nobīdes dotas pēc δ skalas, izteiktas miljonās daļās. Multiplicitāte apzīmēta: s-singlets, d-duplets, t-triplets, kv-kvartets, m-multiplets, pl-plats; sadarbības konstantes (J) izteiktas hercos (Hz).

Reakcijas gaitas kontrole veikta ar plānslāņa hromatogrāfijas palīdzību, lietojot MERCK *Silica gel 60 F₂₅₄* plāksnes, vielu detektēšanai izmantots UV starojums (*Cole Parmer* UV lampa, viļņa garums 254 un 365 nm). Kolonnu hromatogrāfijai izmantots firmas *Acros* silikagels (0.060-0.200 mm). Optimizācijas eksperimenti veikti ar GH-MS metodi, izmantojot *Agilent Technologies 7890A* gāzu hromatogrāfu ar selektīvu masas detektoru *inert XL EL/CI 5975C*. AIMS analīzes uzņemtas uz *Acquity UPLC* (Waters) hromatogrāfa ar *Micromass Q-ToF microTM* masspektrometru. Elementanalīzes veiktas ar *Carlo-Erba EA-1108* analizatoru. Vielu kušanas punkti noteikti ar *SRS OptiMelt* aparātu un nav koriģēti. Rentgenstruktūranalīze veikta uz *Bruker-Nonius* aparāta, izmantojot KappaCCD detektoru. Infrasarkanie spektri uzņemti ar *Shimadzu IR Prestige-21* spektrometru.

Nepieciešamie reaģenti iegādāti no *Acros*, *Aldrich*, *Alfa Aesar* un *Apollo Scientific* katalogiem un izmantoti bez turpmākās attīrīšanas. Sintēzēm, kurām ir nepieciešama sausa reakcijas vide, trauki izkarsēti 125 °C temperatūrā un atdzesēti argona plūsmā. Reakcijas veiktas argona atmosfērā.

1. HIDROKSAMĀTU IEKŠMOLEKULĀRĀ N-ARILĒŠANA

1.1. Reakcijas parametru pārbaude:

Mēģenēs iesver acetamīdu **1.1** (49 mg, 0.20 mmol), pievieno attiecīgo katalizatoru (10 mol %), ligandu (20 mol%, ja istabas temperatūrā – cieta viela), bāzi (2.0 ekv.) un 3 Å molekulāros sietus (50 mg). Mēģenes noslēdz ar teflona septu, izpūš ar argonu, pievieno 2 ml attiecīgā šķīdinātāja un ligandu (20 mol%, ja istabas temperatūrā – šķidrums). Reakcijas maisījumu iztur noteiktu laiku noteiktā temperatūrā, tad atšķaida ar EtOAc (5 ml), pievieno 1 ml iekšējā standarta (0.05 M dodekāna $\text{C}_{12}\text{H}_{26}$ šķīdums EtOAc), 40 μl šī maisījuma atšķaida ar 4.96 ml EtOAc, nfiltrē caur celīta slāni un filtrātu analizē ar GH.

1.2. *N*-Alkoksiindolonu atvasinājumu sintēze

Vispārīgā metode A *N*-alkoksiindol-2-onu sintēzei

Izkarsētā MW mēģenē iesver attiecīgo *N*-alkoksiamīda atvasinājumu (0.20 mmol, 1.0 ekv.), CuBr₂ (4.5 mg, 0.020 mmol, 10 mol%), K₂CO₃ (55 mg, 0.40 mmol, 2.0 ekv.) un 3 Å molekulāros sietus (100% no *N*-alkoksiamīda daudzuma). Mēģenes noslēdz ar teflona septu, izpūš ar argonu, pievieno 2 ml sausa toluola un DMEDA (4.3 µl, 0.040 mmol, 20 mol%). Reakcijas maisījumu maisa 2 stundas 80 °C (metode A1) vai 100 °C (metode A2) temperatūrā, atdzesē, filtrē caur celītu, celīta slāni mazgā ar EtOAc (5 ml), šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 5:1).

1-Metoksiindolin-2-ons (2.1)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.1**. Iznākums: 91%; bezkrāsaina kristāliska viela; k.t. = 60-62 °C; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.50 (s, 2H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.5, 141.3, 128.2, 124.9, 123.0, 120.6, 107.3, 63.5, 34.1; IR: (v/cm): 3040, 2941, 1711, 1618, 1466, 1326, 1077, 953, 758, 720, 654; AIMS (ESI) aprēķināts [C₉H₁₀NO₂]⁺: [M+H]⁺: 164.0687; atrasts: 164.0682. Indolona **2.1** kristalogrāfiskie dati deponēti Kembridžas Kristalogrāfijas Datu Centrā ar numuru CCDC-834120.

1-(Aliloksi)indolin-2-ons (2.2)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.2**. Iznākums: 92%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.29 (dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 7.21 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.05 (dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.97 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.10 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.7 Hz, 1H), 5.40 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.34 (dd, *J* = 10.2, 1.2 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 3.50 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.1, 142.2, 131.4, 128.1, 124.7, 122.9, 121.9, 120.5, 107.7, 77.0, 34.0; IR: (v/cm): 3058, 2944, 1728, 1620, 1318, 1245, 1069, 947, 748; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₁H₁₂NO₂]⁺: [M+H]⁺: 190.0868; atrasts: 190.0870.

1-(Benziloksi)indolin-2-ons (2.3)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A2 no acetamīda **1.3**. Iznākums: 84%; iedzeltena kristāliska viela; k.t. = 117-119 °C; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.54-7.48 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 3H), 7.24-7.17 (m, 2H), 7.01 (dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.51 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 170.0, 142.1, 134.2, 129.8, 129.3, 128.7, 128.0,

124.7, 122.8, 120.4, 107.6, 78.1, 34.1; IR: (v/cm): 1715, 1617, 1350, 753; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_{15}H_{13}NO_2Na]^+$: $[M+Na]^+$: 262.0844; atrasts: 262.0846.

1-(Tetrahidro-2*H*-piran-2-iloksi)indolin-2-ons (2.4)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A2 no acetamīda **1.4**. Iznākums: 83%; dzeltena eļļa; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27 (dt, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H, pārklājas ar $CDCl_3$), 7.20 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.04 (dt, $J = 7.4, 0.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.35 (t, $J = 3.1$ Hz, 1H), 4.40-4.32 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 2.02-1.90 (m, 3H), 1.72-1.62 (m, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3, 142.7, 128.0, 124.6, 122.7, 120.7, 107.9, 102.8, 63.4, 34.1, 28.3, 24.9, 18.7; IR: (v/cm): 2946, 1734, 1619, 1466, 1246, 749; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_{13}H_{15}NO_3Na]^+$: $[M+Na]^+$: 256.0950; atrasts: 256.0930.

1-(*tert*-Butildimetilsililoksi)indolin-2-ons (2.5)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A2 no acetamīda **1.5**. Iznākums: 81%; gaiši rozā kristāliska viela; k.t. = 57-59 °C; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (dt, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H, pārklājas ar $CDCl_3$), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (dt, $J = 7.8, 0.8$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.49 (s, 2H), 1.08 (s, 9H), 0.29 (s, 6H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.0, 143.9, 128.0, 124.4, 122.6, 121.0, 107.9, 33.8, 25.8, 18.3, -4.5; IR: (v/cm): 2958, 1730, 1619, 1465, 1253, 1074, 836; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_{14}H_{22}NO_2^{28}Si]^+$: $[M+H]^+$: 264.1420; atrasts: 264.1424.

1-(*tert*-Butoksi)indolin-2-ons (2.6)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A2 no acetamīda **1.6**. Iznākums: 82%; dzeltena eļļa; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.23 (m, 1H, pārklājas ar $CDCl_3$), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.03 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H), 1.45 (s, 9H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 173.5, 145.0, 127.8, 124.4, 122.6, 121.2, 109.2, 86.0, 34.0, 27.8; IR: (v/cm): 2979, 1744, 1617, 1477, 1466, 1369, 1240, 1177, 1066, 749; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_{12}H_{16}NO_2]^+$: $[M+H]^+$: 206.1181; atrasts: 206.1178.

5-Brom-1-metoksiindolin-2-ons (2.7)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.11**. Iznākums: 94%; gaiši brūna kristāliska viela; k.t. = 116-118 °C; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.44 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.50 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 168.9, 140.4, 131.1, 128.2, 122.6, 115.6, 108.7, 63.7, 33.9; IR: (v/cm): 3067, 2954,

1718, 1616, 1476, 1262, 1082, 1020, 948, 819, 800; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_9\text{H}_9^{79}\text{BrNO}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 241.9817; atrasts: 241.9787.

1,5-Dimetoksiindolin-2-ons (2.8)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.12**. Iznākums: 92%; gaiši brūna kristāliska viela; k.t. = 76-78 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.89-6.85 (m, 2H), 6.82 (dd, $J = 8.2$, 2.3 Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 3.47 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 169.3, 156.3, 134.8, 122.1, 112.5, 112.4, 107.8, 63.5, 55.9, 34.3; IR: (v/cm): 2968, 1723, 1607, 1490, 1238, 1136, 1035, 954, 677; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 194.0817; atrasts: 194.0806.

1,6-Dimetoksiindolin-2-ons (2.9)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.13** 5 stundu laikā. Iznākums: 68%; oranži brūna kristāliska viela; k.t. = 119-121 °C; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.17 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.63-6.56 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.49 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.3, 160.3, 142.4, 125.6, 112.1, 107.5, 94.9, 63.6, 55.6, 33.5; IR: (v/cm): 2959, 1729, 1634, 1498, 1257, 1216, 1073, 952, 756, 651; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{NO}_3]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 194.0817; atrasts: 194.0800.

6-Fluor-1-metoksiindolin-2-ons (2.10)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.14**. Iznākums: 72%; balta kristāliska viela; k.t. = 86-87 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.19-7.12 (m, 1H), 6.78-6.69 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.47 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.0, 163.0 (d, $^1J_{\text{C},\text{F}} = 247.2$ Hz), 126.0 (d, $^3J_{\text{C},\text{F}} = 9.3$ Hz), 115.6 (d, $^4J_{\text{C},\text{F}} = 3.1$ Hz), 109.2 (d, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 22.6$ Hz), 96.3 (d, $^2J_{\text{C},\text{F}} = 28.8$ Hz), 63.7, 33.6; IR: (v/cm): 2950, 1714, 1628, 1499, 1185, 952, 831; EA aprēķināts $\text{C}_9\text{H}_8\text{FNO}_2$, %: C, 59.67; H, 4.45; N, 7.73; atrasts, %: C, 59.44; H, 4.41; N, 7.54.

5-Metoksi-5H-[1,3]dioksol[4,5-f]indol-6(7H)-ons (2.13)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.17** 18 stundu laikā. Iznākums: 45%; pelēka kristāliska viela; k.t. = 149-151 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 6.75 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.94 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.41 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.0, 147.4, 143.7, 135.7, 112.1, 106.5, 101.2, 91.5, 63.6, 34.3; IR: (v/cm): 1714, 1473, 1218, 1033, 931, 828, 654; EA aprēķināts $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$, %: C, 57.97; H, 4.38; N, 6.76; atrasts, %: C, 57.77; H, 4.30; N, 6.47.

3,3-Dimetil-1-metoksiindolin-2-ons (2.15)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.19** 18 stundu laikā. Iznākums: 82%; balta kristāliska viela; k.t. = 42-44 °C; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.28 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 1.40 (s, 6H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 175.6, 138.9, 132.2, 127.9, 123.1, 122.6, 107.3, 63.4, 43.0, 24.1; IR: (v/cm): 2971, 1719, 1617, 1460, 1207, 1049, 748; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₁H₁₄NO₂]⁺: [M+H]⁺: 192.1025; atrasts: 192.0997.

(E)-3-Benzilidēn-1-metoksiindolin-2-ons (E-2.16)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.20** 18 stundu laikā. Iznākums: 79%; dzeltenas putas; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.85 (s, 1H), 7.67-7.59 (m, 3H), 7.51-7.41 (m, 3H), 7.29 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 163.8, 140.0, 138.2, 134.7, 130.0, 129.9, 129.3, 128.8, 124.9, 123.0, 122.4, 118.2, 107.4, 63.8. IR: (v/cm): 2937, 1722, 1611, 1460, 1318, 1207, 1062, 774, 698; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₆H₁₄NO₂]⁺: [M+H]⁺: 252.1025; atrasts: 252.1037.

(Z)-3-Benzilidēn-1-metoksiindolin-2-ons (Z-2.16)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.20** 18 stundu laikā. Iznākums: 18%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.32-8.27 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.50-7.40 (m, 3H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.09 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 161.8, 138.4, 138.1, 133.4, 132.0, 130.8, 129.0, 128.4, 123.4, 122.4, 121.0, 119.0, 107.0, 63.6.

3-Metil-1-metoksiindolin-2-ons (2.17)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.21**. Iznākums: 60%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (dt, *J* = 7.8, 0.8 Hz, 1H), 6.98 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.43 (kv, *J* = 7.8 Hz, 1H), 1.50 (d, *J* = 7.8 Hz, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 173.1, 140.2, 128.1, 126.9, 123.9, 123.0, 107.2, 63.5, 39.0, 15.0; IR: (v/cm): 2936, 1718, 1617, 1465, 1323, 1240, 1207, 1099, 962, 748; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₀H₁₂NO₂]⁺: [M+H]⁺: 178.1019; atrasts: 178.0999.

3-Izopentil-1-metoksiindolin-2-ons (2.18)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.22** 5 stundu laikā. Iznākums: 32%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.30 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.08 (t,

$J = 7.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.41 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 2.05-1.88 (m, 2H), 1.54 (septets, $J = 6.7$ Hz, 1H), 1.33-1.23 (m, 1H), 1.22-1.12 (m, 1H), 0.87 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.4, 140.6, 128.0, 125.6, 124.3, 122.9, 107.1, 63.5, 44.1, 34.6, 28.2, 28.1, 22.4; IR: (v/cm): 1735, 1470, 749; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 256.1313; atrasts: 256.1294.

3-(Cikloheksilmetil)-1-metoksiindolin-2-ons (2.19)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.23**. Iznākums: 25%; dzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.30 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.06 (dt, $J = 7.8$, 1.2 Hz, 1H), 6.98 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.01 (s, 3H), 3.47 (t, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.95-1.83 (m, 1H), 1.82-1.62 (m, 7H), 1.32-1.10 (m, 3H), 1.04-0.91 (m, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.9, 140.4, 128.0, 126.1, 124.5, 122.8, 107.2, 63.4, 41.6, 38.2, 34.7, 33.6, 32.8, 26.5, 26.2, 26.1; IR: (v/cm): 2921, 2850, 1725, 1616, 1464, 1321, 1248, 1072, 956, 747; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{NO}_2\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 282.1470; atrasts: 282.1457.

2-Hidroksi-3*H*-indol-1-oksīds (3)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.7**. Iznākums: 34%; iedzeltena kristāliska viela; k.t. = 171-173 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.5-10.2 (pl s, 1H), 7.34 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.09 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.52 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 128.4, 124.4, 123.4, 108.6, 33.3; IR: (v/cm): 2952, 2923, 2854, 1457, 1377, 749; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_8\text{H}_8\text{NO}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 150.0555; atrasts: 150.0586. Savienojuma **3** kristalogrāfiskie dati deponēti Kembridžas Kristalogrāfijas Datu Centrā ar numuru CCDC-827122.

2,2'-bis(2-Brom-4-nitrofenil)-etiķskābes metilesteris (4)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A2 no acetamīda **1.15** 18 stundu laikā un 115 °C temperatūrā. Iznākums: 41%; bezkrāsaina kristāliska viela; k.t. = 125-127 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.18 (dd, $J = 8.6$, 2.3 Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.84 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 172.0, 154.1, 149.9, 130.4, 128.6, 127.3, 122.7, 56.8, 51.2.

3,3'-Dimetil-1,1'-dimetoksi-3,3'-biindolin-2,2'-dions (5.1)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.21** 18 stundu laikā. Iznākums: 42%; bezkrāsaina kristāliska viela; k.t. = 125-127 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.27 (d, $J =$

7.4 Hz, 2H, pārklājas ar CDCl₃), 7.09 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 2H), 6.90 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.67 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.97 (s, 6H), 1.78 (s, 6H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.4, 138.8, 128.6, 127.3, 123.9, 122.7, 106.7, 63.4, 49.7, 16.8; IR: (ν/cm): 3011, 1718, 1616, 1466, 1327, 1039, 751; AIMS (ESI) aprēķināts [C₂₀H₂₁N₂O₄]⁺: [M+H]⁺: 353.1501; atrasts: 353.1476.

3,3'-Diizopentil-1,1'-dimetoksi-3,3'-biindolin-2,2'-dions (5.2)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.22** 18 stundu laikā. Iznākums: 43%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (600 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (dd, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 2H), 7.07 (dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 2H), 6.89 (dt, $J = 7.7, 1.1$ Hz, 2H), 6.61 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 3.96 (s, 6H), 2.76 (dt, $J = 13.2, 4.1$ Hz, 2H), 2.31 (dt, $J = 12.9, 4.4$ Hz, 2H), 1.52-1.44 (m, 2H), 0.79 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.77 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H), 0.75-0.69 (m, 2H), 0.41-0.34 (m, 2H); ¹³C KMR (150 MHz, CDCl₃): δ 171.7, 139.6, 128.3, 125.2, 123.9, 122.5, 106.3, 63.3, 54.9, 33.0, 28.2, 26.9, 22.7, 22.2; IR: (ν/cm): 2956, 2870, 1732, 1615, 1464, 1328, 1228, 965, 750; AIMS (ESI) aprēķināts [C₂₈H₃₇N₂O₄]⁺: [M+H]⁺: 465.2753; atrasts: 465.2755.

3,3'-bis(Cikloheksilmetil)-1,1'-dimetoksi-3,3'-biindolin-2,2'-dions (5.3)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no acetamīda **1.23** 18 stundu laikā. Iznākums: 46%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.19 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.06 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.88 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 6.57 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 3.94 (s, 6H), 2.88 (dd, $J = 14.1, 4.3$ Hz, 2H), 2.15 (dd, $J = 14.1, 7.4$ Hz, 2H), 1.54-1.38 (m, 6H), 1.37-1.21 (m, 4H), 1.07-0.94 (m, 2H), 0.93-0.77 (m, 8H), 0.76-0.64 (m, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 172.2, 139.5, 128.4, 124.8, 124.7, 122.2, 106.3, 63.0, 54.7, 35.4, 34.60, 34.57, 33.5, 26.2, 26.1, 26.0; IR: (ν/cm): 2929, 2851, 1719, 1617, 1465, 750; AIMS (ESI) aprēķināts [C₃₂H₄₁N₂O₄]⁺: [M+H]⁺: 517.3066; atrasts: 517.3059.

3,4-Dihidro-1-metoksihinolīn-2(1H)-ons (7)

Iegūts pēc vispārīgās metodes A2 no bromaizvietotā propionamīda **1.24** 18 stundu laikā. Iznākums: 93%. Iegūts pēc vispārīgās metodes A1 no jodaizvietotā propionamīda **1.25** 18 stundu laikā. Iznākums: 86%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.32-7.26 (m, 1H, pārklājas ar CDCl₃), 7.23 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.04 (dt, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 2.95-2.89 (m, 2H), 2.74-2.68 (m, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 165.8, 137.8, 127.8, 127.7, 124.4, 123.6, 112.3, 65.6, 31.5, 24.9; IR: (ν/cm): 1696, 1461, 1354, 1192, 1065, 754; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₀H₁₁NO₂Na]⁺: [M+Na]⁺: 200.0687; atrasts: 200.0711.

Hidroksilamīna funkcijas skābekļa benzilaizsarggrupas nošķelšana

2-Hidroksi-3*H*-indol-1-oksīds (3)

Kolbā iesver 1-(benziloksi)indolinonu **2.3** (110 mg, 0.46 mmol), izšķīdina etilspirta-etilacetāta maisījumā (5 ml un 5 ml), pievieno pallādiju uz ogles (11 mg, 10% no indolinona **2.3** masas), uzliek septu, reakcijas maisījumu 1 stundu maisa H₂ atmosfērā. Nofiltrē caur celīta slāni, mazgā ar EtOAc (20 ml), šķīdinātāju ietvaicē (pie pazemināta spiediena). Iznākums: 94%; iedzeltena kristāliska viela, k.t. = 171-173 °C. Savienojuma **3** analītiskie dati sakrīt ar iepriekš dotajiem.

2. HIDROKSAMĀTU STARPMOLEKULĀRĀ *N*-ARILĒŠANA

2.1. Reakcijas parametru pārbaude:

Mēģenēs iesver acetamīdu **8.1** (33 mg, 0.20 mmol), pievieno attiecīgo katalizatoru (10 mol%), ligandu (20 mol%, ja istabas temperatūrā – cieta viela) un bāzi (2.0 ekv.). Mēģenes noslēdz ar teflona septu, izpūš ar argonu, pievieno 2 ml attiecīga šķīdinātāja, ligandu (20 mol%, ja istabas temperatūrā – šķidrums) un jodbenzolu (34 µl, 0.30 mmol). Reakcijas maisījumu iztur noteiktu laiku noteiktā temperatūrā, tad atšķaida ar EtOAc (5 ml), pievieno 1 ml iekšējā standarta (0.05 M dodekāna šķīdums EtOAc), 40 µl šī maisījuma atšķaida ar 4.96 ml EtOAc, nofiltrē caur celīta slāni un filtrātu analizē ar GH.

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

Vispārīga metode B *N*-alkoksi-*N*-arilamīdu sintēzei

Izkarsētā MW mēģenē iesver attiecīgo hidroksamātu (0.20 mmol), Cu₂O (2.9 mg, 0.020 mmol, 10 mol%), K₂CO₃ (55 mg, 0.40 mmol, 2.0 ekv.), ariljodīda atvasinājumu (0.30 mmol, 1.5 ekv., ja istabas temperatūrā – cieta viela) un 3Å molekulāros sietus. Mēģenes noslēdz ar teflona septu, izpūš ar argonu un pievieno 2 ml sausā toluola, DMEDA (4.3 µl, 0.040 mmol, 20 mol%) un ariljodīda atvasinājumu (0.30 mmol, 1.5 ekv., ja istabas temperatūrā – šķidrums). Reakcijas maisījumu iztur 18 stundas 80 °C temperatūrā, atdzesē, filtrē caur celītu, celīta slāni mazgā ar EtOAc (5 ml), šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 5:1).

N,2-Difenil-*N*-metoksiacetamīds (9.1)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un jodbenzola. Iznākums: 88%; baltas putas; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.49-7.40 (m, 4H), 7.36-7.22 (m, 6H), 3.91 (s, 2H),

3.68 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 170.2, 138.1, 134.6, 129.4, 128.9, 128.6, 126.9, 123.2, 61.8, 40.9; IR: (v/cm): 3030, 2937, 1675, 1594, 1493, 1362, 1277, 1065, 979, 756, 726, 695; EA aprēķināts $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, %: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.80; atrasts, %: C, 74.40; H, 6.25; N, 5.70.

***N*-(Aliloksi)-*N*,2-difenilacetamīds (9.2)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.2** un jodbenzola. Iznākums: 96%; dzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.48-7.40 (m, 4H), 7.35-7.22 (m, 6H), 6.00 (ddt, $J = 17.2, 10.3, 6.3$ Hz, 1H), 5.39 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.33 (dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.6, 134.6, 131.1, 129.4, 128.9, 128.5, 126.9, 120.9, 75.1, 41.0; IR: (v/cm): 3030, 2928, 1680, 1493, 1361, 757, 694; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{NO}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 268.1338; atrasts: 268.1358.

***N*-(Benziloksi)-*N*,2-difenilacetamīds (9.3)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.3** un jodbenzola. Iznākums: 71%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45-7.37 (m, 4H), 7.34-7.18 (m, 6H), 5.05-4.98 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 1.79-1.61, (m, 3H), 1.58-1.41 (m, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 134.7, 129.4, 128.9, 128.4, 126.7, 102.3, 63.3, 40.8, 28.6, 25.0, 19.3; IR: (v/cm): 2947, 2854, 1683, 1492, 1356, 1034, 696; EA aprēķināts $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, %: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50; atrasts, %: C, 73.29; H, 6.84; N, 4.42.

***N*,2-Difenil-*N*-(tetrahidro-2*H*-pirān-2-iloksi)-acetamīds (9.4)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.4** un jodbenzola. Iznākums: 81%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.45-7.37 (m, 4H), 7.34-7.18 (m, 6H), 5.05-4.98 (m, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.70-3.59 (m, 1H), 3.38-3.32 (m, 1H), 1.79-1.61 (m, 3H), 1.58-1.41 (m, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 140.2, 134.7, 129.4, 128.9, 128.4, 126.7, 102.3, 63.3, 40.8, 28.6, 25.0, 19.3; IR: (v/cm): 2947, 2854, 1683, 1492, 1356, 1034, 696; EA aprēķināts $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NO}_3$, %: C, 73.29; H, 6.80; N, 4.50; atrasts, %: C, 73.29; H, 6.84; N, 4.42.

***N*-(*terc*-Butoksi)-*N*,2-difenilacetamīds (9.5)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.5** un jodbenzola 110 °C temperatūrā. Iznākums: 73%; balta kristāliska viela; k.t. = 78-80 °C; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.42-7.35 (m, 4H), 7.32-7.16 (m, 6H), 3.86 (s, 2H), 1.20 (s, 9H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 143.4, 134.8, 129.4, 128.5, 128.4, 126.8, 126.7, 125.1, 84.3, 40.6, 27.8; IR: (v/cm):

2979, 1685, 1491, 1367, 1180, 695; EA aprēķināts $C_{18}H_{21}NO_2$, %: C, 76.30; H, 7.47; N, 4.94; atrasts, %: C, 75.90; H, 7.39; N, 4.91. Savienojuma **9.5** kristalogrāfiskie dati deponēti Kembridžas Kristalogrāfijas Datu Centrā ar numuru CCDC-868894.

***N*,2-Difenil-*N*-metoksipropionamīds (9.7)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.7** un jodbenzola. Iznākums: 82%; bezkrāsaina eļļa; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.50-7.15 (m, 10H), 4.46-3.93 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 1.38 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 173.3, 141.7, 138.2, 128.8, 128.7, 127.7, 126.9, 123.0, 61.6, 43.5, 19.8; IR: (v/cm): 2974, 2934, 1678, 1593, 1489, 1454, 1375, 1360, 1275, 1057, 754, 696, 546; EA aprēķināts $C_{16}H_{17}NO_2$, %: C, 75.27; H, 6.71; N, 5.49; atrasts, %: C, 75.02; H, 6.65; N, 5.39.

***N*,1-Difenil-*N*-metoksiciklopropānkarboksamīds (9.8)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.8** un jodbenzola 110 °C temperatūrā. Iznākums: 70%; bezkrāsaina eļļa; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39-7.33 (m, 2H), 7.31-7.23 (m, 5H), 7.22-7.15 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 1.45-1.40 (m, 2H), 1.16-1.11 (m, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.1, 140.6, 138.8, 128.7, 128.3, 127.7, 126.9, 126.4, 124.5, 60.6, 30.8, 14.1; IR: (v/cm): 3060, 3009, 2936, 1674, 1668, 1495, 1489, 1350, 759, 695, 537; EA aprēķināts $C_{17}H_{17}NO_2$, %: C, 76.38; H, 6.41; N, 5.24; atrasts, %: C, 76.18; H, 6.40; N, 5.22.

2-(1-Bromnaftalīn-2-il)-*N*-fenil-*N*-metoksiacetamīds (9.9)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **1.18** un jodbenzola. Iznākums: 72%; gaiši brūna kristāliska viela; k.t. = 109-110 °C; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.33 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.62-7.57 (m, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.47 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.43-7.36 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H, pārklājas ar $CDCl_3$), 4.33 (s, 2H), 3.74 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 169.3, 138.0, 133.7, 133.0, 132.6, 128.9, 128.4, 128.1, 127.7, 127.5, 126.5, 126.4, 125.1, 122.8, 62.0, 42.5; IR: (v/cm): 1680, 1491, 1362, 1280, 1063, 982, 757, 692; EA aprēķināts $C_{19}H_{16}BrNO_2$, %: C, 61.64; H, 4.36; N, 3.78; atrasts, %: C, 61.64; H, 4.40; N, 3.77.

***N*-Fenil-*N*-metoksicikloheksānkarboksamīds (9.10)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.9** un jodbenzola. Iznākums: 63%; dzeltena eļļa; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53-7.42 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 2H), 7.28-7.20 (m, 1H,

pārklājas ar CDCl_3), 3.71 (s, 3H), 2.90-2.51 (m, 1H), 1.97-1.74 (m, 4H), 1.73-1.63 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 2H), 1.39-1.17 (m, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 138.6, 128.8, 126.6, 123.5, 62.0, 41.3, 29.1, 25.8, 25.7; IR: (v/cm): 2931, 2855, 1679, 1492, 1379, 1341, 1273, 755, 692; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{NO}_2\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 256.1313; atrasts: 256.1311.

***N*-Fenil-*N*-metoksipentānamīds (9.11)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.10** un jodbenzola 36 stundu laikā. Iznākums: 95%; dzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.51-7.44 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H, pārklājas ar CDCl_3), 3.71 (s, 3H), 2.63-2.44 (m, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 2H), 0.94 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.5, 138.4, 128.8, 126.4, 123.1, 61.7, 33.1, 26.7, 22.4, 13.8; IR: (v/cm): 2959, 2935, 2873, 1682, 1594, 1493, 1379, 1279, 1066, 980, 755, 693; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NO}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 208.1338; atrasts: 208.1347.

***N*-Fenil-*N*-metoksi-(3-fenil)-akrilamīds (9.12)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.11** un jodbenzola 36 stundu laikā. Iznākums: 96%; iedzeltena kristāliska viela; k.t. = 178-180 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.63-7.53 (m, 4H), 7.47-7.35 (m, 5H), 7.31-7.27 (m, 1H), 7.15-6.96 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 144.1, 138.3, 135.1, 130.0, 128.9, 128.8, 128.1, 126.6, 123.1, 116.9, 62.4; IR: (v/cm): 2935, 1663, 1617, 1490, 1358, 982, 755, 692; EA aprēķināts $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, %: C, 75.87; H, 5.97; N, 5.53; atrasts, %: C, 75.58; H, 5.85; N, 5.43.

***N*,3-Difenil-*N*-metoksipropiolamīds (9.13)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.12** un jodbenzola 36 stundu laikā. Iznākums: 50%; iedzeltena kristāliska viela; k.t. = 195-197 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.72-7.50 (m, 3H), 7.51-7.28 (m, 6H), 7.27-7.13 (m, 1H, pārklājas ar CDCl_3), 3.90 (s, 3H), ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 137.6, 132.7, 130.3, 128.9, 128.5, 126.7, 121.5, 120.3, 91.1, 81.5, 62.6; IR: (v/cm): 2935, 2215, 1649, 1490, 1359, 757, 689; EA aprēķināts $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, %: C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57; atrasts, %: C, 76.08; H, 5.07; N, 5.49.

***N*-Fenil-*N*-metoksitetrahydrofurān-2-karboksamīds (9.14)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.13** un jodbenzola 36 stundu laikā. Iznākums: 41%; dzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.56-7.46 (m, 2H), 7.44-7.35 (m, 2H),

7.28-7.19 (m, 1H, pārklājas ar CDCl_3), 5.03-4.69 (m, 1H), 4.08 (kv, $J = 7.0$ Hz, 1H), 4.01-3.92 (m, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.36-2.18 (m, 1H), 2.17-2.07 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 1H), 1.97-1.85 (m, 1H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 137.8, 128.9, 126.6, 122.3, 76.0, 69.6, 61.9, 29.7, 25.5; IR: (v/cm): 2973, 2875, 1695, 1593, 1489, 1382, 1287, 1079, 1062, 758, 693; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 244.0950; atrasts: 244.0966.

***N*-Fenil-*N*-metoksibenzamīds (9.15)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.14** un jodbenzola. Iznākums: 35%; iedzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.47-7.32 (m, 7H), 7.28-7.22 (m, 1H, pārklājas ar CDCl_3), 3.70 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.1, 139.2, 134.6, 130.6, 128.9, 128.4, 128.0, 127.0, 124.4, 61.6; IR: (v/cm): 3061, 1666, 1489, 1352, 694; EA aprēķināts $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}_2$, %: C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16; atrasts, %: C, 73.82; H, 5.72; N, 6.01.

***N*-(Aliloksi)-*N*-fenilbenzamīds (9.16)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.15** un jodbenzola. Iznākums: 44%; iedzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.64-7.59 (m, 2H), 7.49-7.44 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 5H), 7.26-7.20 (m, 1H, pārklājas ar CDCl_3), 5.86-5.73 (m, 1H), 5.28-5.19 (m, 2H), 4.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.4, 139.8, 134.8, 131.4, 130.6, 129.0, 128.7, 127.9, 127.0, 124.4, 120.8, 75.3; IR: (v/cm): 3063, 1665, 1490, 1352, 1306, 761, 694; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{NO}_2\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 276.1000; atrasts: 276.0978.

***N*-Fenil-*N*,4-dimetoksibenzamīds (9.17)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.16** un jodbenzola. Iznākums: 26%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.67-7.60 (m, 2H), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H, pārklājas ar CDCl_3), 6.87-6.81 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.6, 161.6, 139.8, 130.8, 129.9, 126.9, 126.5, 124.5, 113.3, 61.6, 55.3; IR: (v/cm): 3065, 2969, 2839, 1654, 1649, 1607, 1490, 1348, 1305, 1256, 1176, 1030, 840, 753, 695, 609; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_3\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 280.0950; atrasts: 280.0967.

***N*-Fenil-*N*-metoksi-4-(trifluormetil)benzamīds (9.18)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.17** un jodbenzola. Iznākums: 60%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.78-7.71 (m, 2H), 7.67-7.60 (m, 2H), 7.51-7.45 (m, 2H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz,

CDCl₃) δ 166.8, 138.5, 138.1, 132.7 (kv, $^2J_{C,F}$ = 31.5 Hz), 129.1, 128.7, 127.4, 125.1 (d, $^3J_{C,F}$ = 3.2 Hz), 124.1, 122.3, 61.8; IR: (v/cm): 3067, 2938, 1668, 1492, 1361, 1332, 1318, 1169, 1128, 1067, 1017, 860, 841, 760, 693; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₅H₁₃¹⁹F₃NO₂]⁺: [M+H]⁺: 296.0898; atrasts: 296.0892.

***N*-Fenil-*N*-metoksitiofēn-3-karboksamīds (9.19)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.18** un jodbenzola 36 stundu laikā. Iznākums: 64%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.18-8.14 (m, 1H), 7.60-7.57 (m, 1H), 7.54-7.49 (m, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.39 (dd, J = 5.1, 1.2 Hz, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 3.68 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 162.2, 139.0, 135.1, 131.3, 129.02, 128.99, 127.1, 124.9, 124.2, 61.8; IR: (v/cm): 3108, 2934, 1638, 1592, 1051, 970, 838; EA aprēķināts C₁₂H₁₁NO₂S, %: C, 61.78; H, 4.75; N, 6.00; atrasts, %: C, 61.39; H, 4.55; N, 5.88.

***N*-Fenil-*N*-metoksifurān-2-karboksamīds (9.20)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.19** un jodbenzola 36 stundu laikā. Iznākums: 51%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.56 (m, 3H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.32-7.26 (m, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 6.54-6.51 (m, 1H), 3.79 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 157.3, 146.0, 145.8, 138.4, 129.1, 127.1, 123.6, 118.1, 111.8, 62.1; IR: (v/cm): 3300, 3119, 2636, 1651, 1468, 1393, 1358, 1022, 758, 694; EA aprēķināts C₁₂H₁₁NO₃, %: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45; atrasts, %: C, 66.42; H, 5.04; N, 6.40.

***N*-Fenil-*N*-metoksifurān-3-karboksamīds (9.21)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.20** un jodbenzola. Iznākums: 72%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.35 (s, 1H), 7.83-7.79 (m, 1H), 7.58-7.53 (m, 2H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.35-7.29 (m, 1H), 6.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 161.4, 146.8, 142.7, 138.4, 129.0, 126.9, 123.5, 120.5, 111.6, 61.8; IR: (v/cm): 1653, 1490, 1388, 1350, 876, 757, 739, 694, 602; EA aprēķināts C₁₂H₁₁NO₃, %: C, 66.35; H, 5.10; N, 6.45; atrasts, %: C, 66.00; H, 5.01; N, 6.32.

3-(2-Bromfenil)-*N*-fenil-*N*-metoksipropionamīds (9.22)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **1.24** un jodbenzola. Iznākums: 82%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.48-7.30 (m, 5H), 7.27-7.20 (m, 2H, pārklājas ar CDCl₃), 7.09 (dt, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.15 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 3.00-2.75 (m, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 140.4, 138.1, 132.9, 131.0, 128.9, 128.0,

127.6, 124.5, 61.8, 33.4, 31.4; IR: (v/cm): 3064, 2936, 1681, 1493, 1376, 1025, 754, 693; EA aprēķināts C₁₆H₁₆BrNO₂, %: C, 57.50; H, 4.83; N, 4.19; atrasts, %: C, 57.68; H, 4.81; N, 3.98.

3-(2-Jodfenil)-N-fenil-N-metoksipropionamīds (9.23)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **1.25** un jodbenzola. Iznākums: 10%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.82 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.56-7.35 (m, 4H), 7.33 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.28 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H, pārklājas ar CDCl₃), 7.26-7.20 (m, 1H, pārklājas ar CDCl₃), 6.91 (dt, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 3.65 (s, 3H), 3.13 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 3.00-2.75 (m, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 143.6, 139.5, 138.1, 130.0, 128.9, 128.5, 128.1, 126.6, 123.1, 100.3, 61.8, 35.8, 33.6; IR: (v/cm): 1680, 1492, 1347, 1011, 753; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₆H₁₇NO₂¹²⁷I]⁺: [M+H]⁺: 382.0304; atrasts: 382.0320.

N-Fenil-2-(2-hlorfenil)-N-metoksiacetamīds (9.24)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **1.9** un jodbenzola. Iznākums: 67%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 3H, pārklājas ar CDCl₃), 4.05 (s, 2H), 3.72 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 169.3, 138.0, 134.5, 133.0, 131.5, 129.5, 128.6, 128.5, 126.9, 122.8, 61.9, 38.5; IR: (v/cm): 3334, 3063, 2937, 1672, 1594, 1491, 1364, 1359, 1269, 1065, 979, 749, 692, 555; EA aprēķināts C₁₅H₁₄ClNO₂, %: C, 65.34; H, 5.12; N, 5.05; atrasts, %: C, 65.20; H, 4.94; N, 5.01.

Trifluormetānsulfonskābes 2-[(metoksifenilkarbamoil)-metil]-fenilesteris (9.25)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **1.10** un jodbenzola 110 °C temperatūrā. Iznākums: 62%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.52-7.44 (m, 3H), 7.43-7.35 (m, 4H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.28-7.22 (m, 1H, pārklājas ar CDCl₃), 4.04 (s, 2H), 3.73 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.2, 137.7, 132.5, 129.1, 128.9, 128.4, 127.9, 121.4, 120.2, 117.0, 113.8, 61.9, 35.2; IR: (v/cm): 2940, 1685, 1594, 1492, 1420, 1369, 1217, 1139, 1079, 892, 757; EA aprēķināts C₁₆H₁₄F₃NO₅S, %: C, 49.36; H, 3.64; N, 3.60; atrasts, %: C, 49.36; H, 3.58; N, 3.52.

4-(2-Fenilacetamīdo-N-metoksi)-benzoscābes etilesteris (12.1)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 4-jod-benzoscābes etilestera. Iznākums: 90%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04-7.92 (m, 2H), 7.70-7.64 (m, 2H), 7.38-7.22 (m, 5H), 4.31 (kv, *J* = 7.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 166.0, 141.9, 134.2, 130.3, 129.5, 128.7,

127.5, 127.1, 120.8, 62.3, 61.0, 41.1, 14.4; IR: (v/cm): 2980, 1714, 1688, 1605, 1505, 1350, 1275, 1175, 1107, 1071, 856, 770, 729, 697; EA aprēķināts C₁₈H₁₉NO₄, %: C, 69.00; H, 6.11; N, 4.47; atrasts, %: C, 68.66; H, 6.10; N, 4.42.

3-(2-Fenilacetamīdo-*N*-metoksi)-benzoscābes etilesteris (12.2)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 3-jod-benzoscābes etilestera. Iznākums: 92%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08-8.04 (m, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.59 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.37-7.22 (m, 5H), 4.33 (kv, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 1.32 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.7, 166.0, 138.3, 134.4, 131.4, 129.4, 128.8, 128.6, 127.5, 127.0, 123.4, 62.1, 61.3, 40.9, 14.3; IR: (v/cm): 2980, 1719, 1684, 1586, 1445, 1367, 1285, 1107, 757, 704; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₈H₂₀NO₄]⁺: [M+H]⁺: 314.1392; atrasts: 314.1410.

2-Fenil-*N*-metoksi-*N*-(4-nitrofenil)-acetamīds (12.3)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-jod-4-nitrobenzola. Iznākums: 92%; oranža kristāliska viela; k.t. = 73-74 °C; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.28-8.21 (m, 2H), 7.80-7.74 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 5H), 4.01 (s, 2H), 3.69 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.3, 144.5, 143.6, 133.7, 129.5, 128.8, 127.3, 124.6, 120.4, 62.7, 41.1; IR: (v/cm): 1694, 1592, 1517, 1491, 1341, 1274, 1112, 854, 750, 731, 694; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₅H₁₄N₂O₄Na]⁺: [M+Na]⁺: 309.0851; atrasts: 309.0860.

***N*-(Aliloksi)-2-fenil-*N*-(4-nitrofenil)-acetamīds (12.4)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.2** un 1-jod-4-nitrobenzola. Iznākums: 90%; dzeltena kristāliska viela; k.t. = 68-69 °C; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27-8.21 (m, 2H), 7.80-7.73 (m, 2H), 7.40-7.27 (m, 5H), 6.01-5.89 (m, 1H), 5.44-5.36 (m, 2H), 4.29 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.6, 144.6, 144.2, 133.7, 130.1, 129.5, 128.7, 127.3, 124.5, 121.9, 120.8, 76.2, 41.2; IR: (v/cm): 3030, 2931, 1692, 1592, 1517, 1341, 1274, 1178, 1112, 942, 853, 751; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₇H₁₆N₂O₄Na]⁺: [M+Na]⁺: 335.1008; atrasts: 335.0987.

2-Fenil-*N*-metoksi-*N*-(3-nitrofenil)-acetamīds (12.5)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-jod-3-nitrobenzola. Iznākums: 82%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.42-8.39 (m, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.2, 2.0 Hz, 1H), 7.96-7.92 (m, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 5H), 4.00 (s, 2H), 3.67 (s,

3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.3, 148.6, 139.4, 133.8, 129.6, 129.4, 128.7, 127.4, 127.3, 120.4, 116.0, 62.6, 40.9; IR: (v/cm): 1687, 1528, 1348, 737, 703; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_4]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 287.1032; atrasts: 287.1040.

***N*-(4-Acetilfenil)-2-fenil-*N*-metoksiacetamīds (12.6)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-(4-jodfenil)etanona. Iznākums: 89%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.01-7.95 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.39-7.27 (m, 5H), 3.98 (s, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.59 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.0, 170.9, 142.2, 134.2, 134.1, 129.4, 129.2, 128.7, 127.1, 120.8, 62.4, 41.1, 26.6; IR: (v/cm): 3341, 1683, 1599, 1499, 1359, 1267, 1179, 839, 708; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_3\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 306.1106; atrasts: 306.1133.

***N*-(4-Acetilfenil)-*N*-(aliloksi)-2-fenilacetamīds (12.7)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.2** un 1-(4-jodfenil)etanona. Iznākums: 84%; dzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.00-7.94 (m, 2H), 7.69-7.63 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 5H), 6.02-5.87 (m, 1H), 5.41-5.32 (m, 2H), 4.26 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 2.59 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 197.0, 171.2, 142.7, 134.3, 134.1, 130.5, 129.5, 129.2, 128.6, 127.1, 121.5, 121.1, 75.7, 41.2, 26.6; IR: (v/cm): 3030, 1681, 1599, 1499, 1416, 1359, 1267, 1179, 959, 839, 707; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 332.1263; atrasts: 332.1286.

***N*-(Aliloksi)-*N*-(4-cianofenil)-2-fenilacetamīds (12.8)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.2** un 4-jodbenzonitrila. Iznākums: 90%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.73-7.68 (m, 2H), 7.67-7.63 (m, 2H), 7.38-7.27 (m, 5H), 6.00-5.87 (m, 1H), 5.43-5.33 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.4, 142.5, 133.8, 132.9, 130.2, 129.4, 128.7, 127.3, 121.8, 121.3, 118.6, 108.8, 76.0, 41.1; IR: (v/cm): 2227, 1689, 1602, 1497, 1348, 1277, 1176, 840, 711; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 315.1109; atrasts: 315.1108.

***N*-(Aliloksi)-2-fenil-*N*-(3,4-difluorfenil)-acetamīds (12.9)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.2** un 1,2-difluor-4-jodbenzola. Iznākums: 93%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.61-7.46 (m, 2H), 7.36-7.22 (m, 6H), 6.02 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.42 (dd, $J = 17.2, 1.5$ Hz, 1H), 5.34 (dd, $J = 10.4, 1.5$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.94 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ

171.1, 151.3 (d, $^2J_{C,F} = 13.6$ Hz), 148.8 (d, $^2J_{C,F} = 13.6$ Hz), 135.0, 134.2, 130.6, 129.4, 128.6, 127.1, 121.4, 118.8, 117.1 (d, $^2J_{C,F} = 13.6$ Hz), 112.3, 75.6, 40.9; IR: (v/cm): 3031, 2931, 1684, 1611, 1511, 1425, 1360, 1261, 1209, 966, 939, 866, 816, 778, 720, 545; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_{17}H_{16}^{19}F_2NO_2]^+$: $[M+H]^+$: 304.1149; atrasts: 304.1144.

2-Fenil-*N*-metoksi-*N*-(3-metoksifenil)-acetamīds (12.10)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-jod-3-metoksibenzola. Iznākums: 97%; dzeltena kristāliska viela; k.t. = 56-58 °C; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37-7.21 (m, 6H), 7.07-7.02 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.2, 160.0, 139.2, 134.6, 129.5, 129.4, 128.6, 126.9, 115.3, 112.6, 108.4, 62.0, 55.4, 41.0; IR: (v/cm): 2938, 1679, 1603, 1487, 1358, 1043, 778, 719, 695; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_{16}H_{17}NO_3Na]^+$: $[M+Na]^+$: 294.1106; atrasts: 294.1093. Savienojuma **12.10** kristalogrāfiskie dati deponēti Kembridžas Kristalogrāfijas Datu Centrā ar numuru CCDC-868893.

2-Fenil-*N*-metoksi-*N*-(4-tolil)-acetamīds (12.11)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-jod-4-metilbenzola. Iznākums: 71%; bezkrāsaina eļļa; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39-7.17 (m, 9H), 4.0-3.8 (pl s, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 134.7, 129.5, 129.3, 128.5, 126.8, 61.6, 40.8, 21.1; IR: (v/cm): 3030, 2935, 1676, 1507, 1362, 1278, 1069, 980, 818, 717; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_{16}H_{18}NO_2]^+$: $[M+H]^+$: 256.1338; atrasts: 256.1352.

***N*-(Aliloksi)-2-fenil-*N*-(4-tolil)-acetamīds (12.12)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.2** un 1-jod-4-metilbenzola. Iznākums: 79%; dzeltena eļļa; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.36-7.20 (m, 9H), 6.01 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.37 (dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.31 (dd, $J = 10.6, 1.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.9-3.7 (br s, 2H), 2.31 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 134.8, 131.4, 129.5, 129.4, 128.5, 126.8, 120.8, 74.9, 40.9, 21.1; IR: (v/cm): 3030, 2923, 1674, 1506, 1362, 818, 720, 696; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_{18}H_{20}NO_2]^+$: $[M+H]^+$: 282.1494; atrasts: 282.1523.

***N*-(Benziloksi)-2-fenil-*N*-(4-tolil)-acetamīds (12.13)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.3** un 1-jod-4-metilbenzola. Iznākums: 79%; bezkrāsaina eļļa; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.44-7.27 (m, 9H), 7.26-7.17 (m, 5H), 4.76 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.38 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 170.6, 135.9, 134.7, 134.3,

129.5, 129.3, 128.9, 128.6, 128.4, 126.8, 123.7, 75.9, 40.6, 21.1; IR: (v/cm¹): 3063, 3031, 2922, 1674, 1506, 1362, 1277, 818, 754, 719, 700; AIMS (ESI) aprēķināts [C₂₂H₂₂NO₂]⁺: [M+H]⁺: 332.1651; atrasts: 332.1661.

2-Fenil-*N*-metoksi-*N*-(4-metoksifenil)-acetamīds (12.14)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-jod-4-metoksibenzola. Iznākums: 72%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37-7.18 (m, 7H), 7.02-6.95 (m, 2H), 4.0-3.7 (pl s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.62 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 134.8, 129.3, 128.5, 126.8, 114.2, 61.4, 55.5, 40.8; IR: (v/cm): 1674, 1506, 1368, 1249, 1031, 832; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₆H₁₈NO₃]⁺: [M+H]⁺: 272.1287; atrasts: 272.1276.

***N*-(Benziloksi)-2-fenil-*N*-(4-metoksifenil)-acetamīds (12.15)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.3** un 1-jod-4-metoksibenzola. Iznākums: 91%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.26 (m, 9H, pārklājas ar CDCl₃), 7.25-7.07 (m, 3H), 6.98-6.83 (m, 2H), 4.9-4.5 (pl s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.9-3.5 (pl s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.8, 157.8, 134.5, 133.6, 130.3, 129.6, 129.3, 129.1, 128.7, 128.4, 126.8, 125.3, 113.8, 75.5, 55.4, 40.4; IR: (v/cm): 1668, 1605, 1506, 1368, 1249, 1031, 832, 754, 722, 697; AIMS (ESI) aprēķināts [C₂₂H₂₁NO₃Na]⁺: [M+Na]⁺: 370.1419; atrasts: 370.1432.

***N*-(4-Bromfenil)-2-fenil-*N*-metoksiacetamīds (12.16)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-brom-4-jodbenzola. Iznākums: 75%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.65-7.58 (m, 2H), 7.48-7.41 (m, 2H), 7.37-7.21 (m, 5H), 3.94 (s, 2H), 3.70 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 137.2, 134.3, 131.9, 129.4, 128.6, 127.0, 124.1, 62.1, 40.9; IR: (v/cm): 3030, 2936, 1684, 1484, 1356, 1275, 1070, 978, 826, 730, 698; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₅H₁₅⁷⁹BrNO₂]⁺: [M+H]⁺: 320.0286; atrasts: 320.0292.

2-Fenil-*N*-(4-hlorfenil)-*N*-metoksiacetamīds (12.17)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-hlor-4-jodbenzola. Iznākums: 82%; dzeltena eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.55-7.45 (m, 4H), 7.37-7.21 (m, 5H), 3.94 (s, 2H), 3.70 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 170.5, 136.6, 134.4, 129.4, 128.9, 128.6, 127.0, 123.9, 62.0, 40.8; IR: (v/cm): 2937, 1895, 1682, 1488, 1356, 1275, 1094, 1069, 979, 829, 736; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₅H₁₅³⁵ClNO₂]⁺: [M+H]⁺: 276.0791; atrasts: 276.0775.

5-(2-Fenilacetamīdo-*N*-metoksi)-3-hlor-benzoskābes metileteris (12.18)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 3-hlor-5-jod-benzoskābes metilestera. Iznākums: 88%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.08-8.05 (m, 1H), 7.86-7.84 (m, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.39-7.35 (m, 1H), 7.35-7.27 (m, 4H), 3.96 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.0, 165.4, 139.5, 134.8, 134.0, 132.2, 129.4, 128.7, 127.2, 127.0, 126.0, 120.6, 62.5, 52.6, 40.1; IR: (v/cm): 2951, 1729, 1688, 1582, 1453, 1433, 1349, 1294, 974, 768, 702; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{17}\text{H}_{16}^{35}\text{ClNO}_4\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 356.0666; atrasts: 356.0674.

N-(5-Brompiridīn-2-il)-2-fenil-*N*-metoksiacetamīds (12.19)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 5-brom-2-jodpiridīna. Iznākums: 63%; oranža eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.52 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.80 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.39-7.26 (m, 5H), 4.03 (s, 2H), 3.79 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.2, 149.7, 148.9, 140.4, 133.9, 129.5, 128.6, 127.1, 118.4, 116.7, 63.5, 41.4; IR: (v/cm): 3030, 2936, 1690, 1686, 1570, 1456, 1350, 1271, 1096, 736, 704; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{14}\text{H}_{14}^{79}\text{BrN}_2\text{O}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 321.0239; atrasts: 321.0232.

2-Fenil-*N*-metoksi-*N*-(piridīn-3-il)-acetamīds (12.20)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 3-jodpiridīna. Iznākums: 89%; brūna kristāliska viela; k.t. = 76-78 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.27-8.28 (m, 2H), 7.90 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44-7.26 (m, 6H), 3.96 (s, 2H), 3.65 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 147.0, 143.1, 134.0, 129.4, 129.2, 128.6, 127.1, 123.9, 62.4, 40.7; IR: (v/cm): 3030, 2938, 1684, 1477, 1360, 1316, 1282, 1077, 976, 805, 731, 701; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 243.1134; atrasts: 243.1151.

2-Fenil-*N*-(2-fluorfenil)-*N*-metoksiacetamīds (12.21)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-fluor-2-jodbenzola. Iznākums: 38%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.56-7.43 (m, 2H), 7.42-7.18 (m, 7H), 4.1-3.7 (pl s, 2H), 3.65 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 157.9 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 253.8$ Hz), 134.4 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 7.4$ Hz), 130.6 (d, $^3J_{\text{C,F}} = 6.2$ Hz), 129.3, 128.5, 126.9, 124.6 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 2.3$ Hz), 116.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 20.2$ Hz), 61.9, 40.4; IR: (v/cm): 3030, 2936, 1685, 1591, 1497, 1454, 1369, 1266, 759, 725; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{15}\text{H}_{14}^{19}\text{FNO}_2\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 282.0906; atrasts: 282.0919.

***N*-(Aliloksi)-2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-acetamīds (12.22)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.2** un 1-fluor-2-jodbenzola. Iznākums: 63%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53-7.43 (m, 2H), 7.39-7.18 (m, 7H), 5.93 (ddt, $J = 17.2, 10.4, 6.3$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 17.2, 1.2$ Hz, 1H), 5.28 (dd, $J = 10.4, 1.2$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.1-3.7 (pl s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 158.8 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 253.8$ Hz), 134.4, 131.3, 130.5, 129.3, 128.5, 126.9, 124.6 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.5$ Hz), 120.9, 116.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 20.2$ Hz), 75.6, 40.4; IR: (v/cm): 3030, 2928, 1684, 1611, 1497, 1454, 1368, 759; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{17}\text{H}_{17}^{19}\text{FNO}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 286.1243; atrasts: 286.1242.

***N*-(Benziloksi)-2-fenil-*N*-(2-fluorfenil)-acetamīds (12.23)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.3** un 1-fluor-2-jodbenzola. Iznākums: 48%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.53-7.43 (m, 2H), 7.41-7.11 (m, 12H), 4.90 (s, 2H), 3.9-3.7 (pl s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.1, 157.7 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 253.8$ Hz), 130.4, 134.3, 129.5, 129.3, 128.9, 128.55, 128.47, 126.9, 124.6 (d, $^4J_{\text{C,F}} = 3.9$ Hz), 116.6 (d, $^2J_{\text{C,F}} = 20.2$ Hz), 76.7, 40.2; IR: (v/cm): 3064, 3031, 1684, 1496, 1369, 758, 727, 697; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{21}\text{H}_{18}^{19}\text{FNO}_2\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 358.1219; atrasts: 358.1219.

2-Fenil-*N*-metoksi-*N*-(2-metilfenil)-acetamīds (12.24)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.1** un 1-jod-3-metilbenzola. Iznākums: 24%; dzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49-7.18 (m, 9H), 4.3-3.7 (pl s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.10 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.3, 136.9, 136.3, 135.1, 130.7, 129.4, 129.0, 128.8, 128.2, 127.6, 126.5, 61.3, 17.4; IR: (v/cm): 3029, 1670, 1491, 1374, 1369, 721; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{NO}_2\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 278.1157; atrasts: 278.1176.

***N*-(Aliloksi)-2-fenil-*N*-(2-metilfenil)-acetamīds (12.25)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.2** un 1-jod-3-metilbenzola. Iznākums: 35%; dzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.46-7.15 (m, 9H), 5.92 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.33 (d, $J = 17.2$ Hz, 1H), 5.26 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.38-4.22 (m, 2H), 4.1-3.8 (pl s, 2H), 2.10 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 170.6, 137.6, 136.1, 135.0, 132.1, 130.7, 129.4, 128.7, 128.6, 128.2, 127.5, 126.6, 120.5, 74.6, 17.5; IR: (v/cm): 3029, 1676, 1490, 1369, 1364, 723; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{NO}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 282.1494; atrasts: 282.1519.

***N*-(Aliloksi)-2-fenil-*N*-(2-metoksifenil)-acetamīds (12.27)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.2** un 1-jod-3-metoksibenzola. Iznākums: 38%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.51-7.39 (m, 1H), 7.38-7.07 (m, 7H), 7.05-6.95 (m, 1H), 5.90 (ddt, *J* = 17.2, 10.5, 6.3 Hz, 1H), 5.32 (d, *J* = 17.2 Hz, 1H), 5.23 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 4.44-4.26 (m, 2H), 4.1-3.5 (pl s, 2H), 3.75 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.7, 134.9, 131.0, 129.3, 128.3, 126.6, 120.7, 120.1, 112.2, 75.3, 55.7, 40.6; IR: (v/cm): 3029, 2940, 1685, 1597, 1497, 1368, 1281, 1257, 1023, 756, 726; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₈H₂₀NO₃]⁺: [M+H]⁺: 298.1443; atrasts: 298.1434.

***N*-(Benziloksi)-2-fenil-*N*-(2-metoksifenil)-acetamīds (12.28)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **8.3** un 1-jod-3-metoksibenzola. Iznākums: 24%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.40-7.05 (m, 12H), 7.02 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.75 (s, 3H), 4.0-3.4 (pl s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 155.4, 134.7, 130.8, 129.4, 129.1, 128.4, 128.2, 128.1, 126.5, 120.6, 111.9, 76.1, 55.7, 40.6; IR: (v/cm): 3030, 2940, 1683, 1496, 1454, 1369, 1281, 1024, 755, 726, 697; AIMS (ESI) aprēķināts [C₂₂H₂₁NO₃Na]⁺: [M+Na]⁺: 370.1419; atrasts: 370.1414.

2-Brom-*N*-metoksi-*N*-{2-[(metoksiamīno)karbonil]fenil}-benzamīds (13)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no acetamīda **1.26** 2 stundu laikā. Iznākums: 88%; balta kristāliska viela; k.t. = 145-147 °C; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.7-11.5 (pl s, 1H), 7.79-7.32 (m, 7H), 7.26-7.06 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 3.43 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 166.1, 163.7, 137.4, 134.8, 132.2, 131.2, 131.1, 130.9, 128.7, 128.4, 127.5, 126.8, 118.4, 62.9, 61.6; IR: (v/cm): 3212, 2984, 1668, 1662, 1377, 1024, 760; EA aprēķināts C₁₆H₁₅BrN₂O₄, %: C, 50.68; H, 3.99; N, 7.39; atrasts, %: C, 50.85; H, 3.90; N, 7.13. Savienojuma **13** kristalogrāfiskie dati deponēti Kembridžas Kristalogrāfijas Datu Centrā ar numuru CCDC-868895.

2-Brom-*N*-[2-(2,2-dimetilhidrazīnkarbonil)fenil]-*N'*,*N'*-dimetilbenzohidrazīds (16.3)

Iegūts pēc vispārīgās metodes B no hidrazīda **15** 18 stundu laikā. Iznākums: 35%; balta kristāliska viela; k.t. = 141-143 °C; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.65-7.50 (m, 3H), 7.49-7.42 (pl s, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.26 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H, pārklājas ar CDCl₃), 2.69 (s, 6H), 2.44 (s, 6H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 165.1,

162.7, 141.4, 136.8, 134.2, 132.9, 132.1, 130.0, 129.7, 128.4, 127.5, 126.8, 119.8, 114.4, 47.9, 45.6.

Hidroksilamīna funkcijas skābekļa alilaizsarggrupas nošķelšana

***N*,2-Difenil-*N*-hidroxiacetamīds (9.6)**

Kolbā iesver *N*-(aliloksi)-*N*,2-difenilacetamīdu (9.2) (130 mg, 0.49 mmol), izšķīdina etilspirta-ūdens maisījumā (4 ml un 1 ml), izpūš ar argonu un pievieno amonija formiātu (309 mg, 4.9 mmol, 10.0 ekv.), Pd(OAc)₂ (11 mg, 0.049 mmol, 10 mol%) un PPh₃ (26 mg, 0.098 mmol, 20 mol%). Reakcijas maisījumu iztur 2 stundas 80 °C temperatūrā, atdzesē, filtrē caur celītu, celīta slāni mazgā ar EtOAc (50 ml), šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 2:1). Iznākums: 89%; iedzeltena kristāliska viela, ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.8-10.6 (pl s, 1H), 7.69-7.55 (m, 2H), 7.43-7.20 (m, 7H), 7.20-7.08 (m, 1H), 3.92 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 166.3, 138.1, 134.2, 129.3, 129.0, 128.6, 127.0, 127.9, 121.5, 38.8; M = 227.27; ESI-MS (MeCN): 228 [M+H]⁺; EA aprēķināts C₁₄H₁₃NO₂, %: C, 73.99; H, 5.77; N, 6.16; atrasts, %: C, 73.83; H, 5.64; N, 6.04.

3. IZEJVIELU SINTĒZE

Karbonskābju esterificēšana

2-(2-Bromfenil)-etiķskābes metilesteris (20)

Izkarsētā kolbā iesver 2-(2-bromfenil)-etiķskābi (1.00 g, 4.65 mmol, 1.0 ekv.) un K₂CO₃ (960 mg, 6.98 mmol, 1.5 ekv.), pievieno DMF (20 ml), MeI (0.43 ml, 6.98 mmol, 1.5 ekv.) un maisa 18 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumam pievieno 50 ml ūdens un ekstrahē ar EtOAc (3 × 30 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar ūdeni (100 ml) un piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na₂SO₄, filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Iznākums: 960 mg (90%); dzeltena eļļa; ¹H KMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 7.64-7.55 (m, 1H), 7.44-7.27 (m, 2H), 7.26-7.14 (m, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.60 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 171.1, 134.0, 132.8, 131.4, 128.9, 127.5, 124.9, 52.3, 41.5.

3-(2-Bromfenil)-propionskābes metilesteris (27)

Iegūts analogiski no 3-(2-bromfenil)-propionskābes. Iznākums: 90%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.11-7.05 (m, 1H),

3.68 (s, 3H), 3.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.66 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.9, 139.7, 132.8, 130.4, 128.0, 127.5, 124.3, 51.6, 33.8, 31.4.

Karbonskābju metilesteru alkilēšana α -vietā

2-(2-Bromfenil)-propionskābes metilesteris (21.1)

Izkarsētā kolbā iesver esteru **20** (900 mg, 3.93 mmol, 1.0 ekv.), izšķīdina sausā THF (30 ml) un atdzesē līdz 0 °C (piesātināta NaCl un ledus maisījums). Reakcijas maisījumam ar šļirci 15 min. laikā pievieno LiHMDS 1M šķīdumu THF (3.93 ml, 3.93 mmol 1.0 ekv.), ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un maisa 2 stundas, tad pakāpeniski pievieno MeI (0.29 ml, 4.71 mmol, 1.2 ekv.) un maisa 18 stundas istabas temperatūrā. Reakcijas maisījumu izlej piesātināta NH_4Cl ūdens šķīduma (40 ml) maisījumā ar ledu, maisa līdz ledus izkūst un ekstrahē ar Et_2O (2 $\times$ 25 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar ūdeni (50 ml) un piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na_2SO_4 , filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 10:1). Iznākums: 460 mg (48%); dzeltena eļļa; ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.56 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.20-7.09 (m, 1H), 4.22 (kv, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.49 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.6, 140.1, 132.9, 128.5, 128.4, 127.8, 124.3, 52.2, 44.6, 18.0.

2-(2-Bromfenil)-2-metil-propionskābes metilesteris (21.2)

Izkarsētā kolbā iesver esteru **20** (1.74 g, 7.58 mmol, 1.0 ekv.) un 18-kraunu-6 (120 mg, 0.43 mmol, 5 mol%), izšķīdina sausā THF (50 ml), pievieno MeI (1.42 ml, 22.73 mmol, 3.0 ekv.) un maisa 5 min. istabas temperatūrā. Iegūtajam maisījumam 30 min. laikā pievieno *t*-BuOK (2.55 g, 22.73 mmol, 3.0 ekv.) šķīdumu sausā THF (20 ml) un maisa 18 stundas istabas temperatūrā. Pēc tam argona plūsmā pievieno 60% NaH suspensiju eļļā (454 mg, 11.37 mmol, 1.5 ekv.) un turpina maisīšanu vēl 24 stundas. Reakcijas maisījumam pievieno 300 ml ūdens un ekstrahē ar EtOAc (2 $\times$ 100 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na_2SO_4 , filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 5:1). Iznākums: 610 mg (32%); dzeltena eļļa; ^1H KMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 7.60 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.40 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 7.21 (dt, $J = 7.9, 1.5$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.55 (s, 6H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 177.4, 143.6, 134.5, 128.3, 127.5, 127.2, 123.8, 52.5, 47.9, 26.4.

2-(2-Bromfenil)-5-metil-heksānskābes metilesteris (21.3)

Izkarsētā kolbā iesver esteri **20** (500 mg, 2.18 mmol, 1.0 ekv.), izšķīdina sausā THF (5 ml) un atdzesē līdz 0 °C (piesātināta NaCl un ledus maisījums), tad pievieno *t*-BuOK (218 mg, 2.83 mmol, 1.3 ekv.). Maisa 30 min. 0 °C temperatūrā, tad pakāpeniski pievieno 1-iod-3-metilbutānu (370 µl, 2.83 mmol, 1.3 ekv.), ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un turpina maisīšanu 18 stundas. Reakcijas maisījumam pievieno 20 ml ūdens un ekstrahē ar EtOAc (2 × 30 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na₂SO₄, filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 20:1). Iznākums: 534 mg (82%); bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.63 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.42-7.34 (m, 2H), 7.24-7.19 (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.04-1.92 (m, 1H), 1.78-1.65 (m, 1H), 1.16 (septets, *J* = 6.7 Hz, 1H), 1.21-1.08 (m, 1H), 1.07-0.95 (m, 1H), 0.83 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H), 0.82 (d, *J* = 6.7 Hz, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.1, 138.9, 133.0, 128.7, 128.5, 127.8, 124.9, 52.1, 50.1, 36.5, 31.2, 27.9, 22.50, 22.47; IR: (ν/cm): 2953, 1739, 1471, 1169, 1023, 748.

2-(2-Bromfenil)-3-cikloheksil-propionskābes metilesteris (21.4)

Iegūts analogiski no estera **20** un (brommetil)cikloheksāna. Iznākums: 79%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.25-7.18 (m, 1H), 4.18 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 1.92-1.83 (m, 1H), 1.76-1.51 (m, 6H), 1.18-1.01 (m, 4H), 0.97-0.81 (m, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 174.3, 139.2, 133.0, 128.7, 128.5, 127.8, 124.7, 52.1, 47.3, 41.0, 35.6, 33.4, 33.1, 26.5, 26.2, 26.1; IR: (ν/cm): 2923, 2851, 1737, 1449, 1164, 1023, 749; EA aprēķināts C₁₆H₂₁BrO₂, %: C, 59.09; H, 6.51; atrasts, %: C, 59.11; H, 6.51.

Vispārīgā metode C karbonskābju metilesteru un nitrilu hidrolīzei

Attiecīgo skābes metilesteri vai acetonitrilu (1.0 ekv.) izšķīdina EtOH (10 ml) un pievieno NaOH (5.0 ekv.) šķīdumu ūdenī (2 ml). Reakcijas maisījumu vārot maisa 1 stundu, atdzesē līdz istabas temperatūrai, paskābina ar 1M HCl ūdens šķīdumu līdz pH~2. Izkritušās nogulsnes filtrē, mazgā ar ūdeni (20 ml), pārkristalizē no EtOH/H₂O maisījuma.

2-(2-Bromfenil)-propionskābe (22.1)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no estera **21.1**. Iznākums: 95%; iedzeltena kristāliska viela; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 12.5-12.4 (pl s, 1H), 7.57 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, *J*

= 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.31 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 7.13 (dt, $J = 7.9, 1.2$ Hz, 1H), 4.26 (kv, $J = 7.1$ Hz, 1H), 1.49 (d, $J = 7.1$ Hz, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 180.0, 139.4, 133.0, 128.9, 128.7, 127.8, 124.4, 44.5, 17.5.

2-(2-Bromfenil)-2-metil-propionskābe (22.2)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no estera **21.2**, reakcijas maisījumu vārot 18 stundas. Iznākums: 53%; iedzeltena kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 10.5-10.4 (pl s, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 1.67 (s, 6H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 183.8, 143.2, 134.3, 128.5, 127.5, 127.1, 123.9, 48.1, 26.2.

2-(2-Bromfenil)-5-metil-heksānskābe (22.3)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no estera **21.3**, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (CH_2Cl_2 :MeOH 30:1). Iznākums: 82%; iedzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.58 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.39 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.30 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.17 (t, $J = 7.8$, 1H), 2.13-1.99 (m, 1H), 1.86-1.73 (m, 1H), 1.62-1.48 (m, 1H), 1.31-1.19 (m, 1H), 1.18-1.06 (m, 1H), 0.90-0.86 (m, 6H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 179.3, 138.1, 133.0, 128.7, 127.7, 125.1, 49.9, 36.3, 30.7, 27.9, 22.4, 22.3; IR: (v/cm): 3056, 2956, 2659, 1707, 1471, 1269, 1023, 940, 746.

2-(2-Bromfenil)-3-cikloheksil-propionskābe (22.4)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no estera **21.4**, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (CH_2Cl_2 :MeOH 30:1). Iznākums: 94%; iedzeltena eļļa; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.29 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.12 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 4.34 (t, $J = 7.8$, 1H), 2.01-1.92 (m, 1H), 1.81-1.72 (m, 2H), 1.72-1.58 (m, 4H), 1.28-1.09 (m, 4H), 1.00-0.86 (m, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 179.6, 138.4, 133.1, 128.83, 128.76, 127.8, 125.0, 47.2, 40.6, 35.3, 33.23, 33.21, 26.5, 26.13, 26.08; IR: (v/cm): 3056, 2929, 2852, 1712, 1471, 1449, 1277, 1236, 1023, 745, 668.

2-(2-Brom-5-metoksifenil)-etiķskābe (22.6)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no acetonitrila **25.1**, reakcijas maisījumu vārot 18 stundas. Iznākums: 79%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (200 MHz, CDCl_3): δ 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.69 (dd, $J = 9.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.49 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 176.5, 159.0, 134.3, 133.4, 117.3, 115.5, 114.8, 55.5, 41.5.

2-(2,5-Dibromfenil)-etiķskābe (22.7)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no acetonitrila **25.2**, reakcijas maisījumu vārot 18 stundas. Iznākums: 44%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 12.6-12.5 (pl s, 1H), 7.66 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.8, 2.7$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 174.2, 138.2, 136.8, 135.2, 130.7, 122.7, 119.6, 43.7.

2-(2-Brom-4-fluorfenil)-etiķskābe (22.8)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no acetonitrila **25.3**, reakcijas maisījumu vārot 18 stundas. Iznākums: 86%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 12.7-12.2 (pl s, 1H), 7.57 (dd, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $J = 8.6, 2.4$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 172.1, 164.1, 133.5, 131.5, 126.5, 121.1, 115.1, 44.4.

2-(1-Bromnaftalīn-2-il)-etiķskābe (22.9)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no acetonitrila **25.4**, reakcijas maisījumu vārot 18 stundas. Iznākums: 65%; dzeltena kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) 12.7-12.4 (pl s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.04-7.88 (m, 2H), 7.75-7.49 (m, 3H), 3.98 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 176.8, 139.1, 132.3, 131.7, 127.8, 127.2, 127.0, 126.3, 125.6, 125.3, 123.9, 44.8.

2-(6-Brombenzo[d][1,3]dioksol-5-il)-etiķskābe (22.10)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no acetonitrila **25.5**, reakcijas maisījumu vārot 18 stundas. Iznākums: 78%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 12.6-12.2 (pl s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.06 (s, 2H), 3.61 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 171.6, 147.3, 146.9, 128.1, 114.9, 112.1, 111.7, 102.1, 44.8.

3-(2-Jodfenil)-propionskābe (22.13)

Iegūta pēc vispārīgās metodes C no estera **28**, reakcijas maisījumu vārot 2 stundas. Iznākums: 86%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 11.1-10.0 (pls, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H, pārklājas ar CDCl_3), 6.94-6.89 (m, 1H), 3.07 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 2.70 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 178.5, 142.6, 139.7, 129.5, 128.6, 128.3, 100.2, 35.6, 34.1.

(E)-2-(2-Bromfenil)-3-fenilakrilskābes (22.5) iegūšana: Izkarsētā kolbā argona atmosfērā iesver 2-(2-bromfenil)-etiķskābi (400 mg, 1.86 mmol, 1.0 ekv.), benzaldehīdu (188 µl, 1.86 mmol, 1.0 ekv.), pievieno etiķskābes anhidrīdu (314 µl, 3.35 mmol, 1.8 ekv.) un Et₃N (181 µl, 1.30 mmol, 0.7 ekv.). Reakcijas maisījumu iztur 24 stundas 110 °C temperatūrā, maisot. Atdzesē līdz istabas temperatūrai, pievieno 20 ml ūdens un ekstrahē ar EtOAc (2 × 30 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na₂SO₄, filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Pārkristalizē no EtOH. Iznākums: 245 mg (44%); iedzeltena kristāliska viela; k.t. =157-159 °C; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 13.0-12.6 (pl s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.39 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.30-7.16 (m, 4H), 7.06-7.01 (m, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 171.6, 143.3, 133.9, 136.9, 133.0, 131.2, 130.9, 130.6, 129.9, 129.8, 128.5, 127.9, 124.4; IR: (ν/cm): 2673, 2809, 2632, 2526, 1680, 1616, 1447, 1283, 943, 740, 686; EA aprēķināts C₁₅H₁₁BrO₂, %: C, 59.43; H, 3.66; atrasts, %: C, 59.29; H, 3.75.

Vispārīgā metode D 2-brombenzilbromīdu iegūšanai

Attiecīgo 2-bromtoluola atvasinājumu (1.0 ekv.) izšķīdina CCl₄ (6 ml), pievieno NBS (1.2 ekv.) un Bz₂O₂ (3 mol%), izpūš ar argonu. Reakcijas maisījumu iztur 24 stundas 70 °C temperatūrā, maisot. Atdzesē līdz istabas temperatūrai, filtrē caur celīta slāni, mazgā ar CH₂Cl₂ (50 ml), šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Pārkristalizē no EtOH.

1-Brom-2-brommetil-4-metoksibenzols (24.1)

Iegūts pēc vispārīgās metodes D no 2-bromtoluola **23.1**. Iznākums: 83%; iedzeltena kristāliska viela; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.45 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 6.99 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.8, 2.8 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.80 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 162.1, 136.6, 131.9, 115.7, 115.3, 114.1, 55.7, 31.0.

1,4-Dibrom-2-brommetilbenzols (24.2)

Iegūts pēc vispārīgās metodes D no 2-bromtoluola **23.2**. Iznākums: 58%; dzeltēna kristāliska viela; ¹H KMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 7.91 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 138.9, 136.1, 132.3, 132.2, 122.0, 121.5, 31.7.

2-Brom-1-(brommetil)-4-fluorbenzols (24.3)

Iegūts pēc vispārīgās metodes D no 2-bromtoluola **23.3**. Iznākums: 87%; iedzeltena kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.73-7.68 (m, 1H), 7.68 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.33-7.26 (m, 1H), 4.74 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 167.3, 132.7, 132.1, 125.4, 121.2, 114.5, 30.4.

1-Brom-2-(brommetil)naftalīns (24.4)

Iegūts pēc vispārīgās metodes D no 2-bromtoluola **23.4**. Iznākums: 72%; dzeltēna kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) 8.25 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.03-7.96 (m, 2H), 7.25-7.69 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 1H), 4.99 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 134.9, 134.1, 132.5, 128.3, 128.1, 127.8, 127.7, 127.6, 127.2, 124.9, 34.7.

Vispārīgā metode E 2-brombenzilacetonitrilu iegūšanai

Nātrija cianīda (2.0 ekv.) šķīdumu DMSO (8 ml) uzkarsē līdz 90 °C, tad lēni pievieno attiecīgu dibromīdu (1.0 ekv.). Izslēdz sildīšanu, ļauj atdzesēt līdz 50 °C, un pievieno ūdeni (120 ml). Ekstrahē ar CH_2Cl_2 (3 $\times$ 50 ml), apvienotus organiskos ekstraktus žāvē ar bezūdens Na_2SO_4 , filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 9:1).

2-(2-Brom-5-metoksifenil)-acetonitrils (25.1)

Iegūts pēc vispārīgās metodes E no dibromīda **24.1**. Iznākums: 80%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.47 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 6.79 (dd, $J = 8.8, 3.0$ Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.79 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 159.3, 133.6, 130.8, 116.8, 115.5, 115.3, 113.6, 55.6, 24.9.

2-(2,5-Dibromfenil)-acetonitrils (25.2)

Iegūts pēc vispārīgās metodes E no dibromīda **24.2**. Iznākums: 84%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 7.77 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.5, 2.4$ Hz, 1H), 4.08 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 135.9, 129.1, 129.0, 127.9, 122.7, 119.3, 115.8, 18.4.

2-(2-Brom-4-fluorfenil)-acetonitrils (25.3)

Iegūts pēc vispārīgās metodes E no dibromīda **24.3**. Iznākums: 50%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 7.70 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.6, 6.0$ Hz,

1H), 7.34 (dt, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 4.07 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 161.3, 133.6, 123.6, 123.5, 119.7, 118.5, 113.1, 19.2.

2-(1-Bromnaftalīn-2-il)-acetonitrils (25.4)

Iegūts pēc vispārīgās metodes E no dibromīda **24.4**. Iznākums: 72%; dzeltena kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO-d_6) 8.23 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.08-8.00 (m, 2H), 7.76-7.71 (m, 1H), 7.70-7.63 (m, 2H), 4.33 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ 133.9, 132.3, 126.8, 128.3, 128.2, 127.8, 127.3, 127.2, 126.1, 124.2, 117.2, 25.9.

2-(6-Brombenzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-acetonitrils (25.5)

Iegūts pēc vispārīgās metodes E no 5-brom-6-(brommetil)benzo[*d*][1,3]dioksola. Iznākums: 78%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.30 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 3.93 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 148.3, 147.8, 122.7, 117.0, 114.1, 112.8, 109.5, 102.1, 24.5.

Dimetilmalonātu 26.1 un 26.2 iegūšana

2-(2-Brom-4-nitrofenil)-malonskābes dimetilesteris (26.1)

Nātrija hidrīda (60%, 272 mg, 6.81 mmol, 3.0 ekv.) suspensiju sausā THF (10 ml) atdzesē līdz 0 °C (piesātināta NaCl un ledus maisījums) un 10 min. laikā pievieno dimetilmalonātu (778 μl , 6.81 mmol, 3.0 ekv.). Reakcijas maisījumu iztur 0 °C temperatūrā 20 min un argona atmosfērā pievieno 2-brom-1-fluor-4-nitrobenzolu (500 mg, 2.27 mmol, 1.0 ekv.), ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un turpina maisīšanu 18 stundas. Reakcijas maisījumu izlej piesātinātā NH_4Cl ūdens šķīduma (100 ml) maisījumā ar ledu, maisa līdz ledus izkūst un ekstrahē ar EtOAc (2×50 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar ūdeni (50 ml) un piesātinātu NaCl šķīdumu (20 ml), žāvē ar bezūdens Na_2SO_4 , filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 5:1). Iznākums: 602 mg (80%); balta kristāliska viela; k.t. = 108-110 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.47 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.20 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.73 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 3.81 (s, 6H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 167.0, 147.9, 139.4, 131.3, 127.9, 125.4, 122.5, 55.6, 53.4; IR (v/cm): 3104, 2956, 1745, 1735, 1524, 1436, 1552, 1226, 1155, 735; EA aprēķināts $\text{C}_{11}\text{H}_{10}\text{BrNO}_6$, %: C, 39.78; H, 3.04; N, 4.22; atrasts, %: C, 39.87; H, 2.75; N, 4.10.

2-(2-Brom-4-cianofenil)-malonskābes dimetilesteris (26.2)

Nātrija hidrīda (60%, 300 mg, 7.50 mmol, 3.0 ekv.) suspensiju sausā DMSO (30 ml) atdzesē līdz 0 °C (piesātināta NaCl un ledus maisījums) un 10 min. laikā pievieno dimetilmalonātu (857 µl, 7.50 mmol, 3.0 ekv.). Reakcijas maisījumu uzsilda līdz 100 °C un iztur 1 stundu, ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un pievieno 3-brom-4-fluorbenzonitrilu (500 mg, 2.50 mmol, 1.0 ekv.). Iegūto maisījumu iztur 30 min. istabas temperatūrā, uzsilda līdz 100 °C un turpina sildīšanu 18 stundas. Atdzesē, izlej piesātināta NH₄Cl ūdens šķīduma (100 ml) maisījumā ar ledu, maisa līdz ledus izkūst un ekstrahē ar EtOAc (2 × 50 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar ūdeni (50 ml) un piesātinātu NaCl šķīdumu (20 ml), žāvē ar bezūdens Na₂SO₄, filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Pārkrīstalizē no EtOH. Iznākums: 624 mg (80%); balta kristāliska viela; k.t. = 97-99 °C; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.91-7.88 (m, 1H), 7.65-7.63 (m, 2H), 5.29 (s, 1H), 3.80 (s, 6H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.1, 137.8, 136.0, 131.2, 131.1, 125.5, 116.8, 113.8, 56.7, 53.4; IR (v/cm): 2957, 2234, 1739, 1734, 1436, 1261, 1228, 1197, 1152, 1020; EA aprēķināts C₁₂H₁₀BrNO₄, %: C, 46.18; H, 3.23; N, 4.49; atrasts, %: C, 46.22; H, 3.14; N, 4.42.

Dimetilmalonātu 26.1 un 26.2 hidrolīze un dekarboksilēšana

2-(2-Brom-4-nitrofenil)-etiķskābe (22.11)

Malonātam **26.1** (573 mg, 1.72 mmol) pievieno 6M HCl ūdens šķīdumu (20 ml) un iegūto šķīdumu vārot maisa 24 stundas. Reakcijas maisījumu atdzesē līdz istabas temperatūrai. Izgulsnējušos vielu nofiltrē, mazgā ar ūdeni (10 ml). Pārkrīstalizē no EtOH. Iznākums: 383 mg (85%); balta kristāliska viela; k.t. = 167-168 °C; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.7-9.5 (pl s, 1H), 8.47 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 8.17 (dd, *J* = 8.6, 2.3 Hz, 1H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 174.6, 147.7, 140.5, 132.1, 127.9, 125.4, 122.5, 41.1; EA aprēķināts C₈H₆BrNO₄, %: C, 36.95; H, 2.33; N, 5.39; atrasts, %: C, 36.86; H, 2.21; N, 5.521.

2-(2-Brom-4-cianofenil)-etiķskābe (22.12)

Iegūta analogiski no malonāta **26.2**. Iznākums: 93%; balta kristāliska viela; k.t. = 240-242 °C; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.0-12.3 (pl s, 1H), 8.19 (d, *J* = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (dd, *J* = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 170.6, 141.1, 135.5, 132.9, 131.5, 125.1, 117.4, 111.6, 41.3; IR (v/cm): 2231, 1695, 1238; EA aprēķināts C₉H₆BrNO₂, %: C, 45.03; H, 2.52; N, 5.83; atrasts, %: C, 45.04; H, 2.46; N, 5.62.

3-(2-Jodfenil)-propionskābes metilestera (28) iegūšana: Izkarsētā ampulā iesver esteri **27** (570 mg, 2.35 mmol, 1.0 ekv.), CuI (22 mg, 0.12 mmol, 5 mol%), NaI (704 mg, 4.70 mmol, 2.0 ekv.), uzliek teflona septu, izpūš ar argonu un pievieno dioksānu (4 ml) un DMEDA (25 µl, 0.235 mmol, 10 mol%). Reakcijas maisījumu iztur 36 stundas 110 °C temperatūrā, maisot. Atdzesē, filtrē caur celīta slāni, mazgā ar EtOAc (20 ml). Filtrātu ekstrahē ar NH₄OH (2 × 15 ml) un 0.1M HCl ūdens šķīdumu (20 ml). Organisko slāni mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu (90 ml), žāvē ar bezūdens Na₂SO₄, filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 5:1). Iznākums: 593 mg (87%); bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.37-7.29 (m, 2H), 7.00-6.94 (m, 1H), 3.60 (s, 3H), 2.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.60 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 172.9, 142.9, 139.6, 129.5, 128.5, 128.2, 100.2, 51.7, 35.9, 34.1.

Vispārīga metode F *N*-alkoksiamīdu iegūšanai no karbonskābju atvasinājumiem
Skābes atvasinājumu (1.0 ekv.) izšķīdina CH₂Cl₂ (0.5 mmol/ml), pievieno Et₃N (1.05 ekv.), EDC (1.10 ekv.) un attiecīgu *N*-alkoksihidroksilamīnu (1.15 ekv.). Reakcijas maisījumu iztur 18 stundas istabas temperatūrā, maisot, tad ekstrahē ar 2M HCl ūdens šķīdumu (20 ml). Ūdens slāni ekstrahē ar CH₂Cl₂ (3 × 15 ml). Organiskos ekstraktus apvieno un mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu (90 ml), žāvē ar bezūdens Na₂SO₄, filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu pārkristalizē no EtOAc/PE maisījuma.

2-(2-Bromfenil)-*N*-metoksiacetamīds (1.1)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 2-(2-bromfenil)-etiķskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 81%; balta kristāliska viela; ¹H KMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 11.3-11.2 (pl s, 1H), 7.66-7.56 (m, 1H), 7.42-7.32 (m, 2H), 7.28-7.16 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.49 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.3, 133.6, 133.1, 131.7, 129.3, 128.1, 124.8, 64.5, 41.3; EA aprēķināts C₉H₁₀BrNO₂, %: C, 44.29; H, 4.13; N, 5.74; atrasts, %: C, 44.63; H, 4.33; N, 5.63.

***N*-(Aliloksi)-2-(2-brommetil)-acetamīds (1.2)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 2-(2-bromfenil)-etiķskābes un *O*-alilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 41%; balta kristāliska viela; k.t. = 67-70 °C; ¹H KMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 11.3-11.1 (pl s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.43-7.29 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 1H), 6.08-5.79 (m, 1H), 5.42-5.15 (m, 2H), 4.30 (d, *J* = 5.7 Hz, 2H), 3.47 (s, 2H); ¹³C KMR

(100 MHz, CDCl₃): δ 167.2, 133.7, 133.1, 131.8, 129.3, 128.1, 124.7, 121.1, 77.2, 51.6, 41.4; IR: (v/cm): 3216, 3207, 2991, 2868, 1658, 1515, 1471, 1353, 1029, 1003, 975, 746, 549; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₁H₁₃⁷⁹BrNO₂]⁺: [M+H]⁺: 270.0130; atrasts: 270.0139.

***N*-(Benziloksi)-2-(2-brommetil)-acetamīds (1.3)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 2-(2-bromfenil)-etiķskābes un *O*-benzilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 54%; balta kristāliska viela; k.t. = 125-126 °C; ¹H NMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 11.4-11.1 (pl s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.47-7.29 (m, 7H), 7.26-7.13 (m, 1H), 4.81 (s, 2H), 3.48 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.0, 134.9, 133.6, 133.0, 131.6, 129.4, 129.3, 128.8, 128.6, 128.1, 124.7, 78.3, 41.3; IR: (v/cm): 3217, 2994, 1661, 1512, 1028, 971, 744, 741, 699; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₅H₁₅⁷⁹BrNO₂]⁺: [M+H]⁺: 320.0286; atrasts: 320.0294.

2-(2-Jodfenil)-*N*-metoksiacetamīds (1.8)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 2-(2-jodfenil)-etiķskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 68%; balta kristāliska viela; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.4-11.0 (pl s, 1H), 7.83 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.39-7.28 (m, 2H), 7.00 (dt, *J* = 7.8, 2.0 Hz, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.46 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 165.8, 138.9, 138.5, 131.0, 128.7, 128.2, 101.4, 63.2, 43.7; EA aprēķināts C₉H₁₀INO₂, %: C, 37.14; H, 3.46; N, 4.81; atrasts, %: C, 37.36; H, 3.50; N, 4.64.

2-(2-Hlorfenil)-*N*-metoksiacetamīds (1.9)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 2-(2-hlorfenil)-etiķskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 81%; balta kristāliska viela; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.3-11.2 (pl s, 1H), 7.45-7.40 (m, 1H), 7.39-7.34 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.46 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 165.9, 133.5, 133.3, 132.0, 129.1, 128.6, 127.1, 63.2, 36.8; EA aprēķināts C₉H₁₀ClNO₂, %: C, 54.15; H, 5.05; N, 7.02; atrasts, %: C, 54.28; H, 4.97; N, 6.83.

2-(2,5-Dibromfenil)-*N*-metoksiacetamīds (1.11)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.7** un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 37%; balta kristāliska viela; k.t. = 153-157 °C; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 11.4-11.2 (pl s, 1H), 7.60 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.49 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 166.6, 135.6, 134.4,

134.3, 132.4, 132.0, 123.4, 121.9, 64.7, 40.9; IR: (v/cm): 3157, 2971, 1654, 1028, 811; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_9H_{10}^{79}Br_2NO_2]^+$: $[M+H]^+$: 321.9078; atrasts: 321.9066.

2-(2-Brom-5-metoksifenil)-N-metoksiacetamīds (1.12)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.6** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 16%; balta kristāliska viela; k.t. = 104-105 °C; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.3-8.0 (pl s, 1H), 7.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 9.0, 2.9$ Hz, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.61 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.2, 159.4, 134.4, 133.7, 117.0, 115.4, 114.9, 64.6, 55.6, 41.6; IR: (v/cm): 3220, 3000, 1665, 1477, 1258, 1163, 1067, 875, 812, 603, 554; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_{10}H_{12}^{79}BrNO_3Na]^+$: $[M+Na]^+$: 295.9898; atrasts: 295.9922.

2-(2-Brom-4-metoksifenil)-N-metoksiacetamīds (1.13)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 2-(2-brom-4-metoksifenil)-etiķskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 82%; balta kristāliska viela; k.t. = 121-122 °C; 1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6): δ 11.3-11.1 (pl s, 1H), 7.27 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H), 6.93 (dd, $J = 8.8, 2.6$ Hz, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.59 (s, 3H), 3.39 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 167.7, 159.9, 132.0, 125.3, 125.0, 118.4, 114.2, 64.5, 55.6, 40.6; IR: (v/cm): 3213, 2998, 1661, 1608, 1493, 1252, 1037, 974, 840, 555; EA aprēķināts $C_{10}H_{12}BrNO_3$, %: C, 43.82; H, 4.41; N, 5.11; atrasts, %: C, 44.05; H, 4.41; N, 5.03.

2-(2-Brom-4-fluorfenil)-N-metoksiacetamīds (1.14)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.8** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 60%; balta kristāliska viela; k.t. = 144-145 °C; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.3-11.2 (pl s, 1H), 7.55 (dd, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 1H), 7.23 (dt, $J = 8.6, 2.7$ Hz, 1H), 3.60 (s, 3H), 3.47 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 166.2, 161.2 (d, $^1J_{C,F} = 247.2$ Hz), 132.6 (d, $^3J_{C,F} = 9.3$ Hz), 131.9 (d, $^4J_{C,F} = 3.9$ Hz), 124.8 (d, $^3J_{C,F} = 10.1$ Hz), 119.8 (d, $^2J_{C,F} = 24.5$ Hz), 115.1 (d, $^2J_{C,F} = 21.0$ Hz), 63.6, 38.9; IR: (v/cm): 3152, 2970, 1662, 1486, 864; EA aprēķināts $C_9H_9BrFNO_2$, %: C, 41.25; H, 3.46; N, 5.34; atrasts, %: C, 41.24; H, 3.50; N, 5.13.

2-(2-Brom-4-nitrofenil)-N-metoksiacetamīds (1.15)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.11** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 79%; balta kristāliska viela; k.t. = 167-168 °C; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$): 11.4-

11.3 (pl s, 1H), 8.40 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 8.21 (dd, $J = 8.6, 2.3$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.65 (s, 2H), 3.61 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.8, 147.0, 142.9, 133.0, 126.9, 124.5, 122.5, 63.3, 40.2; IR (v/cm): 3200, 3000, 1662, 1541, 1525, 1347, 733; EA aprēķināts $\text{C}_9\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_4$, %: C, 37.39; H, 3.14; N, 9.69; atrasts, %: C, 37.44; H, 3.04; N, 9.52.

2-(2-Brom-4-cianofenil)-*N*-metoksiacetamīds (1.16)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.12** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 61%; balta kristāliska viela; k.t. = 178-181 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): 11.4-11.2 (pl s, 1H), 8.17 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.83 (dd, $J = 7.8, 1.6$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 3.61 (s, 3H), 3.59 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 165.0, 141.1, 135.5, 132.9, 131.4, 124.8, 117.4, 111.5, 63.2; IR (v/cm): 3205, 2992, 2231, 1658, 1409, 973; EA aprēķināts $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrN}_2\text{O}_2$, %: C, 44.63; H, 3.37; N, 10.41; atrasts, %: C, 44.97; H, 3.32; N, 10.05.

2-(6-Brombenzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-*N*-metoksiacetamīds (1.17)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.10** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 72%; balta kristāliska viela; k.t. = 152-153 °C; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.3-11.0 (pl s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.05 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.37 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.4, 148.1, 147.8, 126.3, 115.1, 112.9, 111.0, 102.0, 64.5, 41.2; IR: (v/cm): 3220, 3005, 1654, 1450, 1476, 1237, 1038, 970, 668; EA aprēķināts $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrNO}_4$, %: C, 41.69; H, 3.50; N, 4.86; atrasts, %: C, 41.77; H, 3.50; N, 4.72.

2-(1-Bromnaftalīn-2-il)-*N*-metoksiacetamīds (1.18)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.9** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 78%; dzeltena kristāliska viela; k.t. = 198-201 °C; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) 11.32 (s, 1H), 8.20 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.71-7.65 (m, 1H), 7.62-7.56 (m, 1H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 3.62 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.8, 133.7, 133.2, 131.6, 129.1, 128.3, 127.9, 127.6, 126.51, 126.46, 123.9, 63.2, 40.5; IR (v/cm): 3192, 1653, 1464, 1377, 1067, 968, 756, 722, 528; EA aprēķināts $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$, %: C, 53.08; H, 4.11; N, 4.76; atrasts, %: C, 53.09; H, 4.09; N, 4.70.

2-(2-Bromfenil)-2-metil-*N*-metoksipropionamīds (1.19)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.2** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 16%; balta kristāliska viela; k.t. = 73-76 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.9-

7.7 (pl s, 1H), 7.61 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.36 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.17 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.73 (s, 3H), 1.66 (s, 6H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 142.3, 135.2, 129.1, 128.1, 128.0, 124.1, 63.9, 47.1, 26.7; IR: (v/cm): 3232, 2975, 1663, 1472, 1021, 752; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{11}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNO}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 272.0286; atrasts: 272.0273.

(E)-2-(2-Bromfenil)-3-fenil-N-metoksiakrilamīds (1.20)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.5** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 1:1). Iznākums: 46%; bezkrāsainas putas; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.1-10.9 (pl s, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.4, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.41-7.31 (m, 2H), 7.25-7.12 (m, 4H), 6.98-6.92 (m, 2H), 3.62 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 164.2, 139.2, 136.1, 134.2, 133.8, 131.8, 130.9, 130.6, 130.2, 129.3, 128.7, 128.4, 124.6, 64.5; IR: (v/cm): 3211, 2977, 2936, 1663, 1468, 1437, 1054, 1021, 942, 892, 750; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{16}\text{H}_{15}^{79}\text{BrNO}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 332.0286; atrasts: 332.0283.

2-(2-Bromfenil)-N-metoksipropionamīds (1.21)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.1** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 41%; balta kristāliska viela; k.t. = 136-138 °C; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.43-11.2 (pl s, 1H), 7.60 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.19 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.78 (kv, $J = 7.0$ Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 171.1, 139.4, 133.0, 129.0, 128.7, 128.3, 124.2, 64.5, 42.7, 17.5; IR: (v/cm): 3189, 2975, 1663, 1472, 1021, 752; EA aprēķināts $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$, %: C, 46.53; H, 4.69; N, 5.43; atrasts, %: C, 46.42; H, 4.55; N, 5.17.

2-(2-Bromfenil)-5-metil-N-metoksiheksānamīds (1.22)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.3** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 1:1). Iznākums: 81%; bezkrāsaina eļļa; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.4-11.3 (pl s, 1H), 7.64-7.54 (m, 2H), 7.36 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.18 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 3.66-3.59 (m, 1H), 3.55 (s, 3H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 2H), 1.21-1.03 (m, 2H), 0.84 (d, $J = 6.7$ Hz, 6H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 170.6, 138.2, 132.8, 128.9, 128.8, 128.2, 124.5, 64.5, 48.2, 36.4, 30.4, 27.9, 22.5, 22.4; IR: (v/cm): 3164, 2955, 1662, 1470, 1065, 1022, 749; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{14}\text{H}_{21}^{79}\text{BrNO}_2]^+$: $[\text{M}+\text{H}]^+$: 314.0756; atrasts: 314.0764.

2-(2-Bromfenil)-3-cikloheksil-*N*-metoksipropionamīds (1.23)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.4** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 1:1). Iznākums: 71%; bezkrāsaina eļļa; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.4-11.3 (pl s, 1H), 7.62-7.53 (m, 2H), 7.35 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.87-3.75 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 1.89-1.72 (m, 2H), 1.71-1.53 (m, 4H), 1.50-1.38 (m, 1H), 1.19-1.06 (m, 4H), 0.97-0.82 (m, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.9, 139.7, 133.1, 129.2, 129.1, 128.3, 124.1, 63.4, 44.8, 41.2, 35.7, 33.4, 32.6, 26.4, 26.09, 26.07; IR: (v/cm): 3163, 2922, 2360, 1662, 1472, 1021, 749; AIMS (ESI) aprēķināts [C₁₆H₂₃⁷⁹BrNO₂]⁺: [M+H]⁺: 340.0912; atrasts: 340.0913.

3-(2-Bromfenil)-*N*-metoksipropionamīds (1.24)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 3-(2-bromfenil)-propionskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 88%; balta kristāliska viela; k.t. = 78-80 °C; ¹H KMR (200 MHz, DMSO-*d*₆): δ 11.1-10.9 (pl s, 1H), 7.64-7.55 (m, 1H), 7.37-7.28 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 1H), 3.55 (m, 3H), 2.99-2.85 (m, 2H), 2.34-2.19 (m, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 169.7, 139.4, 132.9, 130.9, 128.3, 127.7, 124.2, 64.6, 33.1, 31.8; IR: (v/cm): 3179, 2978, 1664, 1515, 1471, 1439, 1072, 1025, 753, 656; EA aprēķināts C₁₀H₁₂BrNO₂, %: C, 46.53; H, 4.69; N, 5.43; atrasts, %: C, 46.76; H, 4.67; N, 5.49.

3-(2-Jodfenil)-*N*-metoksipropionamīds (1.25)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no skābes **22.13** un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 72%; balta kristāliska viela; k.t. = 76-78 °C; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.00 (s, 1H), 7.83 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 6.96 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ 167.7, 143.0, 139.1, 129.5, 128.5, 128.4, 100.7, 63.1, 35.5, 32.4; IR: (v/cm): , 2996, 1653, 1466, 1436, 1071, 1012, 750; EA aprēķināts C₁₀H₁₂INO₂, %: C, 39.37; H, 3.96; N, 4.59; atrasts, %: C, 39.52; H, 3.76; N, 4.48.

2-(2-Hidroksifenil)-*N*-metoksiacetamīds (1.27)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 2-(2-hidroksifenil)-etiķskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 59%; balta kristāliska viela; k.t. = 98-99 °C; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.5-10.5 (pl s, 1H), 9.8-9.0 (br s, 1H), 7.11-7.00 (m, 2H), 6.78 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.73 (dt, *J* = 7.4, 0.8 Hz, 1H), 3.58 (s, 3H), 3.24 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.5, 155.3, 130.6, 127.7, 121.8, 118.8, 114.9, 63.1, 33.8; IR (v/cm): 3224, 2917, 1664,

1457, 1377; EA aprēķināts $C_9H_{11}NO_3$, %: C, 59.49; H, 6.00; N, 7.60; atrasts, %: C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73.

2-Fenil-*N*-metoksipropionamīds (8.7)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 2-fenilpropionskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 1:1). Iznākums: 86%; bezkrāsaina eļļa; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.3-11.1 (pl s, 1H), 7.34-7.27 (m, 4H), 7.27-7.19 (m, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.38 (kv, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.33 (d, $J = 7.0$ Hz, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 172.0, 140.3, 128.9, 127.5, 127.4, 64.3, 44.3, 18.4; IR: (v/cm): 3167, 2974, 1659, 1495, 1042, 698; EA aprēķināts $C_{10}H_{13}NO_2$, %: C, 67.02; H, 7.31; N, 7.82; atrasts, %: C, 66.99; H, 7.35; N, 7.61.

1-Fenil-*N*-metoksiciklopropānkarboksamīds (8.8)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 1-fenilciklopropānkarbonskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 88%; balta kristāliska viela; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.4-10.3 (pl s, 1H), 7.36-7.22 (m, 5H), 3.49 (s, 3H), 1.33-1.28 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 169.6, 139.3, 129.7, 128.4, 127.1, 62.7, 28.7, 14.2; EA aprēķināts $C_{11}H_{13}NO_2$, %: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32; atrasts, %: C, 69.22; H, 6.83; N, 7.29.

(*E*)-3-Fenil-*N*-metoksiakrilamīds (8.11)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no *E*- β -fenilakrilskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 1:1). Iznākums: 64%; balta kristāliska viela; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.7-8.1 (pl s, 1H), 7.77 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 7.62-7.44 (m, 2H), 7.43-7.30 (m, 3H), 6.49 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 142.2, 134.6, 130.0, 128.8, 128.0, 116.6, 64.7; EA aprēķināts $C_{10}H_{11}NO_2$, %: C, 67.78; H, 6.26; N, 7.90; atrasts, %: C, 67.87; H, 6.20; N, 7.88.

3-Fenil-*N*-metoksipropiolamīds (8.12)

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no 3-fenilpropīnskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 1:1). Iznākums: 65%; dzeltena eļļa; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.5-8.2 (pl s, 1H), 7.62-7.48 (m, 2H), 7.48-7.42 (m, 1H), 7.41-7.33 (m, 2H), 3.86 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 133.1, 132.6, 130.5, 128.6, 119.6, 79.8, 64.8; IR: (v/cm $^{-1}$): 3168, 2214, 1643, 1491, 1304,

1065, 972, 935, 758, 689; EA aprēķināts $C_{10}H_9NO_2$, %: C, 68.56; H, 5.18; N, 8.00; atrasts, %: C, 68.50; H, 5.08; N, 7.77.

***N*-Metoksitetrahidrofurān-2-karboksamīds (8.13)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no tetrahidrofurān-2-karbonskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 1:1). Iznākums: 61%; bezkrāsaina eļļa; 1H KMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.2-8.9 (pl s, 1H), 4.46-4.35 (m, 1H), 3.96-3.80 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.35-2.22 (m, 1H), 2.17-2.05 (m, 1H), 1.96-1.83 (m, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 170.3, 78.1, 69.6, 64.6, 30.2, 25.4; IR: (v/cm^{-1}): 3226, 2979, 1670, 1486, 1078; AIMS (ESI) aprēķināts $[C_6H_{11}NO_3Na]^+$: $[M+Na]^+$: 168.0637; atrasts: 168.0636.

***N*-Metoksitiofēn-3-karboksamīds (8.18)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no tiofēn-3-karbonskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 60%; balta kristāliska viela; k.t. = 85-88 °C; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.7-11.5 (pl s, 1H), 8.10-8.06 (m, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.44-7.39 (m, 1H), 3.69 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 160.1, 134.7, 129.1, 127.1, 126.2, 63.4; IR: (v/cm): 3237, 3088, 2919, 1648, 1458, 1377, 1293, 1029, 845, 826, 749; EA aprēķināts $C_6H_7NO_2S$, %: C, 45.85; H, 4.49; N, 8.91; atrasts, %: C, 45.94; H, 4.27; N, 8.61.

***N*-Metoksifurān-3-karboksamīds (8.20)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes F no furān-3-karbonskābes un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 29%; balta kristāliska viela; k.t. = 72-74 °C; 1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 11.6-11.2 (pl s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.78-7.72 (m, 1H), 6.76 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ 159.7, 145.2, 144.2, 119.8, 108.5, 63.5; IR: (v/cm): 3189, 2906, 1636, 1514, 1457, 1375, 1155, 1050, 829, 749, 604; EA aprēķināts $C_6H_7NO_3$, %: C, 51.07; H, 5.00; N, 9.92; atrasts, %: C, 51.17; H, 4.96; N, 9.78.

Vispārīgā metode G *N*-alkoksiamīdu iegūšanai no karbonskābes hloranhidrīdu atvasinājumiem

Izkarsētā kolbā iesver *N*-alkoksihidroksilamīna atvasinājumu (1.1 ekv.) un Na_2CO_3 (2.0 ekv.), argona atmosfērā izšķīdina benzola/ūdens maisījumā 1/1 (0.5 mmol/ml) un atdziest līdz 0 °C (piesātināta NaCl un ledus maisījums). Reakcijas maisījumam pievieno attiecīgu karbonskābes hloranhidrīdu (1.0 ekv.), ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai un maisa 18

stundas, ekstrahē ar EtOAc (3 × 30 ml). Organiskos ekstraktus apvieno un mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na₂SO₄, filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu pārkristalizē no EtOAc/PE maisījumā.

2-Brom-*N*-metoksibenzamīds (1.26)

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no 3-brombenzoilhlorīda un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 98%; balta kristāliska viela; k.t. = 115-117 °C; ¹H KMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.8-8.6 (pl s, 1H), 7.58 (dd, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 1H), 7.35 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dt, *J* = 7.8, 1.2 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 165.4, 134.6, 133.4, 131.9, 129.9, 127.6, 119.8, 64.7; IR: (v/cm): 3137, 2958, 2819, 1645, 1054, 1032, 887, 765; AIMS (ESI) aprēķināts [C₈H₉⁷⁹BrNO₂]⁺: [M+H]⁺: 229.9817; atrasts: 229.9840.

2-Fenil-*N*-metoksiacetamīds (8.1)

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no 2-fenilacetilhlorīda un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 86%; balta kristāliska viela; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.3-11.2 (pl s, 1H), 7.35-7.27 (m, 2H), 7.27-7.19 (m, 3H), 3.58 (s, 3H), 3.28 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 166.9, 135.5, 128.9, 128.3, 126.5, 63.2, 39.2.

***N*-(Aliloksi)-2-fenilacetamīds (8.2)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no 2-fenilacetilhlorīda un *O*-alilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 97%; balta kristāliska viela; k.t. = 72-74 °C; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.3-11.1 (pl s, 1H), 7.33-7.20 (m, 5H), 6.00-5.84 (m, 1H), 5.34-5.18 (m, 2H), 4.23 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃) δ 167.0, 135.6, 133.1, 128.9, 128.3, 126.5, 119.2, 75.9, 39.2; IR: (v/cm): 3176, 2921, 1668, 1457, 1377, 1078, 722; EA aprēķināts C₁₁H₁₃NO₂, %: C, 69.09; H, 6.85; N, 7.32; atrasts, %: C, 69.00; H, 6.89; N, 7.30.

***N*-(Benziloksi)-2-fenilacetamīds (8.3)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no 2-fenilacetilhlorīda un *O*-benzilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 94%; balta kristāliska viela; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.4-11.1 (pl s, 1H), 7.48-7.14 (m, 10H), 4.78 (s, 2H), 3.29 (s, 2H); ¹³C KMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ 167.1, 135.9, 135.6, 128.9, 128.8, 128.3, 128.2, 126.5, 76.7, 39.3.

2-Fenil-*N*-hidroksiacetamīds (8.6)

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no 2-fenilacetilhlorīda un hidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 54%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.7-10.6 (pl s, 1H), 8.9-8.7 (pl s, 1H), 7.35-7.17 (m, 5H), 3.28 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 167.0, 136.1, 128.9, 128.2, 126.4, 39.4.

Cikloheksān-*N*-metoksi-karboksamīds (8.9)

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no cikloheksānkarbonilhlorīda un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 91%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 11.1-10.8 (pl s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.02-1.80 (m, 1H), 1.75-1.48 (m, 5H), 1.44-1.03 (s, 5H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 172.1, 63.0, 41.1, 28.8, 25.3, 25.1; EA aprēķināts $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{NO}_2$, %: C, 61.12; H, 9.62; N, 8.91; atrasts, %: C, 61.25; H, 9.81; N, 8.88.

***N*-Metoksipentānamīds (8.10)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no pentanoilhlorīda un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda, produktu attīra ar kolonnas hromatogrāfijas palīdzību (PE:EtOAc 1:1). Iznākums: 86%; iedzeltena eļļa; ^1H KMR (200 MHz, DMSO- d_6) δ 11.1-10.8 (pl s, 1H), 3.56 (s, 3H), 1.92 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.55-1.36 (m, 2H), 1.35-1.14 (m, 2H), 0.85 (t, $J = 7.3$ Hz, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 169.1, 63.1, 31.9, 27.0, 21.6, 13.6.

***N*-Metoksibenzamīds (8.14)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no benzoilhlorīda un *O*-metilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 95%; iedzeltena kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.8-11.7 (pl s, 1H), 7.77-7.71 (m, 2H), 7.58-7.51 (m, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 3.71 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 164.1, 132.3, 131.6, 128.5, 127.0, 63.2.

***N*-(Aliloksi)benzamīds (8.15)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no benzoilhlorīda un *O*-alilhidroksilamīna hidrogēnhlorīda. Iznākums: 99%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.8-11.5 (pl s, 1H), 7.80-7.69 (m, 2H), 7.60-7.50 (m, 1H), 7.50-7.41 (m, 2H), 5.91 (ddt, $J = 17.2, 10.6, 6.3$ Hz, 1H), 5.35 (dd, $J = 17.6, 1.6$ Hz, 1H), 5.26 (dd, $J = 10.6, 1.6$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 164.3, 133.2, 132.3, 131.6, 128.4, 127.0, 119.2, 76.0.

***N*,4-Dimetoksibenzamīds (8.16)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no 4-metoksibenzoilhlorīda un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 98%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.1-8.9 (pl s, 1H), 7.78-7.66 (m, 2H), 6.94-6.84 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 166.1, 162.3, 128.8, 123.9, 113.7, 64.4, 55.4.

***N*-Metoksi-4-(trifluormetil)benzamīds (8.17)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no 4-trifluormetilbenzoilhlorīda un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 96%; balta kristāliska viela; k.t. = 126-128 °C; ^1H KMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.8-9.4 (pl s, 1H), 7.98-7.80 (m, 2H), 7.72-7.56 (m, 2H), 3.85 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 162.8, 136.1, 131.3, 128.0, 125.5 (q, $^3J_{\text{C,F}} = 3.9$ Hz), 123.8 (d, $^1J_{\text{C,F}} = 272.1$ Hz), 63.3; IR: (ν/cm): 3227, 2980, 1662, 1653, 1530, 1497, 1341, 1117, 858, 600; EA aprēķināts $\text{C}_9\text{H}_8\text{F}_3\text{NO}_2$, %: C, 49.32; H, 3.68; N, 6.39; atrasts, %: C, 49.39; H, 3.53; N, 6.27.

***N*-Metoksifurān-2-karboksamīds (8.19)**

Iegūts pēc vispārīgās metodes G no furān-2-karbonilhlorīda un *O*-metilhidroksilamīna hidroģēnhlorīda. Iznākums: 71%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.8-11.6 (pl s, 1H), 7.85 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.09 (d, $J = 3.5$ Hz, 1H), 6.65-6.61 (m, 1H), 3.67 (s, 3H); ^{13}C KMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 155.9, 145.6, 145.5, 114.1, 111.7, 63.5.

2-(2-Bromfenil)-*N*-hidroksiacetamīda (1.7) iegūšana:

Oksalilhlorīdu (1.9 ml, 22.5 mmol, 2.25 ekv.) -5 °C temperatūrā 30 min. laikā argona atmosfērā pievieno 2-(2-bromfenil)-etiķskābes (2.15 g, 10.00 mmol, 1.0 ekv.) un DMF (770 μl , 10.00 mmol, 1.0 ekv.) šķīdumam bezūdens CH_2Cl_2 (50 ml). Maisa 40 min. -5 °C temperatūrā, tad pievieno hidroksilamīna hidroģēnhlorīda (2.80 g, 40.00 mmol, 4.0 ekv.) un Et_3N (8.3 ml, 60.00 mmol, 6.0 ekv.) šķīdumu THF (40 ml)/ H_2O (6 ml) maisījumā. Reakcijas maisījumu iztur 30 min. -5 °C temperatūrā, izlej 2M HCl ūdens šķīduma (40 ml) maisījumā ar ledu, maisa līdz ledus izkūst un ekstrahē ar CH_2Cl_2 (2 $\times$ 25 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar ūdeni (50 ml) un piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na_2SO_4 , filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Pārkristalizē no EtOH. Iznākums: 1.65 g (72%); balta kristāliska viela; k.t. = 169-171 °C; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 10.7-10.5 (pl s, 1H), 8.9-8.8 (pl s, 1H), 7.58 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.39-7.29 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 1H), 3.47 (s, 2H); ^{13}C KMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 166.6, 136.2, 133.0, 132.5, 129.4,

128.3, 124.9, 39.9; IR: (v/cm): 3197, 2925, 2855, 1634, 1466, 1377, 1050, 1023, 976, 744, 1025, 753, 544; EA aprēķināts C₈H₈BrNO₂, %: C, 41.77; H, 3.50; N, 6.09; atrasts, %: C, 41.93; H, 3.39; N, 5.88.

O-Aizsargāto hidroksamātu 1.4-1.6 un 8.4, 8.5 iegūšana no hidroksāmskābēm 1.7 un 8.6

2-(2-Bromfenil)-N-(*terc*-butildimetilsililoksi)-acetamīds (1.5)

Hidroksāmskābes **1.7** (350 mg, 1.52 mmol, 1.0 ekv.) šķīdumam DMF (3 ml) pievieno imidazolu (135 mg, 1.98 mmol, 1.3 ekv.) un TBDMSCl (219 mg, 1.45 mmol, 0.95 ekv.). Iegūto šķīdumu maisa 18 stundas istabas temperatūrā, atšķaida ar ūdeni (10 ml), ekstrahē ar EtOAc (3 × 20 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na₂SO₄, filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Pārkristalizē no EtOH. Iznākums: 251 mg (48%); balta kristāliska viela; k.t. = 102-104 °C; ¹H KMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 11.0-10.6 (pl s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.41-7.27 (m, 2H), 7.27-7.12 (m, 1H), 3.50 (s, 2H), 0.91 (s, 9H), 0.10 (s, 6H); ¹³C KMR (100 MHz, CDCl₃): δ 167.8, 133.9, 133.0, 131.7, 129.3, 128.1, 41.4, 25.8, 18.1, -5.7; IR: (v/cm): 3188, 3002, 2928, 2858, 1648, 1471, 1249, 1054, 980, 838, 784, 746, 661, 538; EA aprēķināts C₁₄H₂₂BrNO₂Si, %: C, 48.84; H, 6.44; N, 4.07; atrasts, %: C, 49.00; H, 6.23; N, 4.01.

2-(2-Bromfenil)-N-(*terc*-butoksi)-acetamīds (1.6)

Hidroksāmskābes **1.7** (350 mg, 1.52 mmol, 1.0 ekv.) un *terc*-butilacetāta (2.04 ml, 15.20 mmol, 10.0 equiv) šķīdumam dioksānā (15 ml) pievieno 70% HClO₄ ūdens šķīdumu (0.1 ml). Iegūto šķīdumu maisa 18 stundas istabas temperatūrā, dioksānu ietvaicē pazeminātā spiedienā. Atlikumu atšķaida ar CH₂Cl₂ (20 ml), mazgā ar 10% NaHCO₃ ūdens šķīdumu (50 ml), piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na₂SO₄, filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Pārkristalizē no EtOH. Iznākums: 349 mg (80%); balta kristāliska viela; k.t. = 108-111 °C; ¹H KMR (200 MHz, DMSO-d₆): δ 10.7-10.5 (pl s, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.41-7.28 (m, 2H), 7.26-7.12 (m, 1H), 3.52 (s, 2H), 1.16 (s, 9H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 168.3, 134.0, 133.1, 131.6, 129.3, 128.1, 124.6, 82.6, 41.7, 26.2; IR: (v/cm): 3197, 2980, 2975, 1663, 1471, 1367, 1187, 1029, 975, 855, 748; EA aprēķināts C₁₂H₁₆BrNO₂, %: C, 50.37; H, 5.64; N, 4.89; atrasts, %: C, 50.05; H, 5.47; N, 4.81.

N-(*terc*-Butoksi)-2-fenilacetamīds (8.5)

Iegūts analogiski no hidroksāmskābes **8.6**. Iznākums: 69%; balta kristāliska viela; ¹H KMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.6-10.5 (pl s, 1H), 7.35-7.18 (m, 5H), 3.32 (s, 2H), 1.13 (s, 9H);

^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 136.1, 128.9, 128.2, 126.4, 80.5, 26.3; EA aprēķināts $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{NO}_2$, %: C, 69.54; H, 8.27; N, 6.76; atrasts, %: C, 69.43; H, 8.30; N, 6.70.

2-(2-Bromfenil)-N-(tetrahidro-2H-pirān-2-iloksi)-acetamīds (1.4)

Hidroksāmskābes **1.7** (200 mg, 0.87 mmol, 1.0 ekv.) šķīdumam DMF (2 ml) pievieno *p*-TsOH (8 mg, 0.044 mmol, 5 mol%) un 3,4-dihidro-2H-pirānu (160 μl , 1.74 mmol, 2.0 ekv.). Iegūto šķīdumu maisa 4 stundas istabas temperatūrā, atšķaida ar EtOAc (50 ml), mazgā ar ūdeni (100 ml), piesātinātu NaCl šķīdumu (50 ml), žāvē ar bezūdens Na_2SO_4 , filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Pārkristalizē no EtOH. Iznākums: 178 mg (65%); balta kristāliska viela; k.t. = 139-141 °C; ^1H KMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ 11.3-11.2 (pl s, 1H), 7.59 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 2H), 7.25-7.14 (m, 1H), 4.90-4.81 (m, 1H), 4.03-3.78 (m, 1H), 3.60-3.45 (m, 3H), 1.75-1.41 (m, 6H); ^{13}C KMR (100 MHz, CDCl_3): δ 167.0, 133.7, 133.0, 131.6, 129.2, 128.0, 124.7, 102.6, 62.7, 41.3, 28.0, 25.0, 18.6; IR: (v/cm): 3206, 2946, 1662, 1471, 1441, 1205, 1115, 1037, 1027, 896, 874, 746; AIMS (ESI) aprēķināts $[\text{C}_{13}\text{H}_{16}^{79}\text{BrNO}_3\text{Na}]^+$: $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 336.0211; atrasts: 336.0180.

2-Fenil-N-(tetrahidro-2H-pirān-2-iloksi)-acetamīds (8.4)

Iegūts analogiski no hidroksāmskābes **8.6**. Iznākums: 48%; balta kristāliska viela; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.3-11.1 (pl s, 1H), 7.37-7.18 (m, 5H), 4.87-4.76 (m, 1H), 3.99-3.86 (m, 1H), 3.56-3.47 (m, 1H), 3.33 (s, 2H), 1.73-1.58 (m, 3H), 1.57-1.43 (m, 3H); ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 168.2, 133.8, 129.2, 128.9, 127.4, 102.6, 62.6, 41.1, 28.0, 25.0, 18.6.

Trifluormetānsulfonskābes 2-(metoksikarbamoil-metil)-fenilestera (1.10)

iegūšana:

Acetamīda **1.27** (500 mg, 2.76 mmol, 1.0 ekv.) un piridīna (480 μl , 5.52 mmol, 2.0 ekv.) šķīdumu CH_2Cl_2 (25 ml) atdzesē līdz 0 °C (piesātināta NaCl un ledus maisījums), pievieno TF_2O (550 μl , 3.31 mmol, 1.2 ekv.). Reakcijas maisījumu iztur 1 stundu pie 0 °C, izlej ūdens (40 ml) maisījumā ar ledu, maisa līdz ledus izkūst un ekstrahē ar CH_2Cl_2 (2 $\times$ 20 ml). Apvienotus organiskos ekstraktus mazgā ar 0.1M HCl ūdens šķīdumu (100 ml), piesātinātiem NaHCO_3 (200 ml) un NaCl šķīdumiem (100 ml), žāvē ar bezūdens Na_2SO_4 , filtrē, šķīdinātāju ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Pārkristalizē no EtOAc/PE maisījuma. Iznākums: 510 mg (59%); balta kristāliska viela; k.t. = 121-123 °C; ^1H KMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.4-11.3 (pl s, 1H), 7.54-7.38 (m, 4H), 3.60 (s, 3H), 3.47 (s, 2H); ^{13}C NMR (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 165.2, 147.9, 132.8, 129.3, 128.7, 128.0, 121.1, 119.6, 63.2, 33.3; IR (v/cm): 3116, 2952,

2852, 1663, 1457, 1415, 1377, 1206, 1145, 1082, 900, 759; EA aprēķināts $C_{10}H_{10}F_3NO_5S$, %: C, 38.34; H, 3.22; N, 4.47; atrasts, %: C, 38.47; H, 3.28; N, 4.43.

2-Bromaizvietotu benzamīdu 14.1 un 14.2, kā arī hidrazīda 15 iegūšana

2-Brom-*N*-metilbenzamīds (14.1)

2-Brombenzoilhlorīdu (158 μ l, 1.2 mmol, 1.0 ekv.) izšķīdina CH_2Cl_2 (2.0 ml/mmol), atdzesē līdz 0 °C (piesātināta NaCl un ledus maisījums), pievieno metilamīna hidrogēnhlorīdu (115 mg, 1.7 mmol, 1.4 ekv.) un Et_3N (168 μ l, 1.2 mmol, 1.0 ekv.). Reakcijas maisījumu iztur divas stundas istabas temperatūrā, tad ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Atlikumu šķīdina etilacetātā (5 ml/mmol), pievieno 0.1M HCl ūdens šķīdumu (5 ml/mmol) un ekstrahē. Organisko slāni atdala un mazgā ar ūdeni (20 ml), $NaHCO_3$ un NaCl piesātinātiem šķīdumiem (20 ml), žāvē ar bezūdens Na_2SO_4 , filtrē, ietvaicē (pazeminātā spiedienā). Produktu pārkristalizē no EtOH. Iznākums: 78%; balta kristāliska viela. 1H -KMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.4-8.2 (pl s, 1H), 7.63-7.58 (m, 1H), 7.41-7.27 (m, 3H), 2.74 (d, 3H, $J=4.6$ Hz); ^{13}C -KMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 168.1, 139.7, 133.1, 131.2, 129.2, 128.0, 119.3, 26.4.

2-Brom-*N*-etilbenzamīds (14.2)

Iegūts analogiski no 2-brombenzoilhlorīda un etilamīna. Iznākums: 86%; balta kristāliska viela. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.26 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, pārklājas ar $CDCl_3$), 6.0-5.8 (pl s, 1H), 3.51 (kv, $J = 7.8, 2H$), 1.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H); ^{13}C -KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 167.7, 136.7, 134.2, 131.7, 129.7, 129.5, 119.8, 34.8, 16.1.

2-Brom-*N',N'*-dimetilbenzohidrazīds (15)

Iegūts analogiski no 2-brombenzoilhlorīda un *N',N'*-dimetilhidrazīna. Iznākums: 67%; balta kristāliska viela. 1H -KMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 7.57 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.35 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.28 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H, pārklājas ar $CDCl_3$), 6.6-6.5 (pl s, 1H), 2.74 (s, 6H); ^{13}C -KMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 165.5, 136.6, 133.1, 131.4, 129.7, 127.5, 119.4, 47.4.

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-ona 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 atpēstākļos 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 atpēstākļos 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 dubultsaite papildus koordinējās pie vara atoma, tādējādi stabilizējot vara amīda kompleksu.

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*-alkoxyindolil-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 nitron derivative rather than 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 unsubstituted indolones nor for acyclic 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 amidate complex.

LITERATŪRA

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.; Zang, 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.; Ordsmith, 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. *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.; Liebman, J. F. Wiley-Blackwell: John Wiley & Sons Ltd. **2011**, Vol. 2. Part 1 (Chapter 5), 205-293.
59. Kende, A. S.; Thurston, J. *Synth. Commun.* **1990**, 20, 2133.
60. Davis, A. L.; Chambers, W. H.; Kelley, D. H.; Fell, D. A.; Haynes, J. R.; Hulme, K. L.; Gage, L. D.; McCord, T. J. *J. Med. Chem.* **1975**, 18, 752.
61. McCord, T. J.; DuBose, C. E.; Shafer, P. L.; Davis, A. L. *J. Heterocyclic Chem.* **1984**, 21, 643.
62. Wright, W. B.; Collins, K. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 221.
63. Somei, M.; Sato, H.; Kaneko, C. *Heterocycles* **1983**, 20, 1797.
64. Neset, S. M.; Benneche, T.; Undheim, K. *Acta Chem. Scand.* **1993**, 47, 1141.
65. Murahashi, S.-I.; Oda, T.; Sugahara, T.; Masui, Y. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 1744.
66. Kikugawa, Y. *Heterocycles* **2009**, 78, 571.
67. Wasa, M.; Yu, J.-Q. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14058.
68. Wang, G.-W.; Yuan, T.-T.; Li, D.-D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1380.
69. Karthikeyan, J.; Cheng, C.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9880.
70. Kikugawa, Y.; Kawase, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5728.
71. Chu, J. C.; Liu, D. Z.; Guo, H. S.; Zhao, K. *Chin. Chem. Lett.* **2005**, 16, 1593.
72. Boukhris, S.; Souizi, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7455.
73. Lyons, T. W.; Sanford, M. S. *Chem. Rev.* **2010**, 110, 1147.
74. Muci, A. R.; Buchwald, S. L. *Top. Curr. Chem.* **2002**, 219, 131.
75. Kunz, K.; Scholz, U.; Ganzer, D. *Synlett* **2003**, 2428.
76. Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5400.

77. Jiang, L.; Buchwald, S. L. *Metall-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd Edition; de Meijere, A.; Diederich, F. Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2004**, Vol. 2 (Chapter 13), 699-760.
78. Beletskaya, I. P.; Cheprakov, A. V. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2337.
79. Evano, G.; Blanchard, N.; Toumi, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3054.
80. Surry, D. S.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6338.
81. Yang, T.; Lin, C.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4781.
82. Jones, K. L.; Porzelle, A.; Hall, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 797.
83. Porzelle, A.; Woodrow, M. D.; Tomkinson, N. C. O. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 233.
84. Nielsen, S. D.; Smith, G.; Begtrup, M.; Kristensen, J. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3704.
85. Beaudoin, D.; Wuest, J. D. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2221.
86. Dongol, K. G.; Tay, B. Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 927.
87. Peng, J.; Lin, W.; Yuan, S.; Chen, Y. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3145.
88. Peng, J.; Jiang, D.; Lin, W.; Chen, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1391.
89. Prakash, A.; Dibakar, M.; Selvakumar, K.; Ruckmani, K.; Sivakumar, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 5625.
90. Sun, X.; Tu, X.; Dai, C.; Zhang, X.; Zhang, B.; Zeng, Q. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4454.
91. Audisio, D.; Messaoudi, S.; Peyrat, J.-F.; Brion, J.-D.; Alami, M. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4995.
92. Wang, X.; Guram, A.; Ronk, M.; Milne, J. E.; Tedrow, J. S.; Faul, M. M. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 7.
93. Hosseinzahed, R.; Tajbakhsh, M.; Mohadjerani, M.; Alikarami, M. *J. Chem. Sci.* **2010**, *122*, 143.
94. Baffoe, J.; Hoe, M. Y.; Toure, B. B. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1532.
95. Han, X. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 360.
96. Teo, Y.-C.; Yong, F.-F. *Synlett* **2011**, 837.
97. Pan, C.; Cheng, J.; Wu, H.; Ding, J.; Liu, M. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 2082.
98. Anjanappa, P.; Mullick, D.; Selvakumara, K.; Sivakumar, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4585.
99. Rosen, B. R.; Ruble, J. C.; Beauchamp, T. J.; Navarro, A. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2564.
100. Hicks, J. D.; Hyde, A. M.; Martinez Cuezva, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16720.

101. Shekhar, S.; Dunn, T. B.; Kotecki, B. J.; Montavon, D. K.; Cullen, S. C. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4552.
102. Alcaraz, L.; Bennion, C.; Morris, J.; Meghani, P.; Thom, S. M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2705.
103. Muniz, K.; Nieger, M. *Synlett* **2005**, 149.
104. Worch, C.; Bolm, C. *Synthesis* **2008**, 739.
105. Azzaro, S.; Desage-El Murr, M.; Fensterbank, L.; Lacôte, E.; Malacria, M. *Synlett* **2011**, 849.
106. Correa, A.; Bolm, C. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 391.
107. Sedelmeier, J.; Bolm, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6904.
108. Moessner, C.; Bolm, C. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2667.
109. Yongpruksa, N.; Calkins, N. L.; Harmata, M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7665.
110. Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5586.
111. Miyasaka, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Kowalczyk, R.; Bolm, C.; Miura, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 359.
112. Lam, M. S.; Lee, H. W.; Chan, A. S. C.; Kwong, F. Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6192.
113. Jiang, L.; Lu, X.; Zhang, H.; Jiang, Y.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4542.
114. Nilsson, J.; Gidlöf, R.; Østergaard Nielsen, E.; Liljefors, T.; Nielsen, M.; Sterner, O. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 111.
115. Melkonyan, F.; Topolyan, A.; Yurovskaya, M.; Karchava, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5952.
116. Ball, C. J.; Gilmore, J.; Willis, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5718.
117. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Licandro, E.; Maiorana, S.; Perdicchia, D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1497.
118. Liu, X.; Barry, M.; Tsou, H.-R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 8409.
119. Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A.; Sgalla, S. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 453.
120. Halland, N.; Nazaré, M.; R'kyek, O.; Alonso, J.; Urmann, M.; Lindenschmidt, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6879.
121. Lundgren, R. J.; Stradiotto, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 8686.
122. Tanimori, S.; Ozaki, Y.; Iesaki, Y.; Kirihata, M. *Synlett* **2008**, 1973.
123. Tanimori, S.; Kobayashi, Y.; Iesaki, Y.; Ozaki, Y.; Kirihata, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1381.
124. Xiong, X.; Jiang, Y.; Ma, D. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2552.
125. Lefebvre, V.; Cailly, T.; Fabis, F.; Rault, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2730.
126. Xie, X.; Ni, G.; Ma, F.; Ding, L.; Xu, S.; Zhang, Z. *Synlett* **2011**, 955.

127. Hasegawa, K.; Kimura, N.; Arai, S.; Nishida, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6363.
128. Klapars, A.; Huang, X.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 7421.
129. Xing, X.; Wu, J.; Luo, J.; Dai, W.-M. *Synlett* **2006**, 2099.
130. Yang, B. H.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35.
131. van den Hoogenband, A.; den Hartog, J. A. J.; Lange, J. H. M.; Terpstra, J. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8535.
132. Cristau, H.-J.; Cellier, P. P.; Spindler, J.-F.; Taillefer, M. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 5607.
133. Shen, Y.; Li, M.; Wang, S.; Zhan, T.; Tan, Z.; Guo, C.-C. *Chem. Commun.* **2009**, 953.
134. Yao, B.; Zhang, Y.; Li, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4554.
135. Strieter, E. R.; Bhayana, B.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 78.
136. Ma, D.; Cai, Q.; Zhang, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2453.
137. Zhang, H.; Cai, Q.; Ma, D. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5164.
138. Hosseinzadeh, R.; Tajbakhsh, M.; Mohadjerani, M.; Mehdinejad, H. *Synlett* **2004**, 1517.
139. Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 643.
140. de Lange, B.; Lambers-Verstappen, M. H.; Schmieder-van de Vondervoot, L.; Sereinig, N.; de Rijk, R.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G. *Synlett* **2006**, 3105.
141. Strieter, E. R.; Blackmond, D. G.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4120.
142. Tye, J. W.; Weng, Z.; Johns, A. M.; Incarvito, C. D.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9971.
143. Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954.
144. Jones, G. O.; Liu, P.; Houk, K. N.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6205.
145. Allen, F. H.; Kennard, O.; Watson, D. G. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II* **1987**, S1-S19.
146. Katkevichs, M.; Korchagova, E.; Ivanova, T.; Slavinska, V.; Lukevics, E. *Chem. Heterocycl. Comp.* **2006**, *42*, 872.
147. Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908.
148. Patureau, F. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1977.
149. Ackerman, L.; Fenner, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6548.
150. Rakshit, S.; Grohmann, C.; Besset, T.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2350.
151. Guimond, N.; Gorelsky, S. I.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449.
152. Wang, H.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7318.
153. Zhu, C.; Wang, R.; Falck, J. R. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 1502.
154. Li, B.; Ma, J.; Wang, N.; Feng, H.; Xu, S.; Wang, B. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 736.
155. Klusmann, M.; Sureshkumar, D. *Synthesis* **2011**, 353.
156. Smith, M.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry. Reactions, Mechanisms, and*

- Structure, 6nd Edition; Wiley-Interscience, John Wiley & Sons, Inc. **2007**, 266-278.
157. Klapars, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14844.
 158. Vakulka, A. A.; Filinchuk, Ya. E.; Mys'kiv, M. G. *Russ. J. Coord. Chem. (Engl. Transl.)* **2007**, *33*, 809.
 159. Fukushima, K.; Kobayashi, A.; Miyamoto, T.; Sasaki, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1976**, *143*.
 160. Nelson, S. M.; Lavery, A.; Drew, M. G. B. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1986**, *9*.
 161. Bordwell, F. G., Fried H. E., Hughes, D. L., Lynch T. Y., Satish, A. V., Wang, Y. E. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3330.
 162. Evans, D. A.; Kozlowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S.; Campos, K. R.; Connell, B. T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669.
 163. Hegedus, L. S.; Sundermann, M. J.; Dorhout, P. K. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 4346.
 164. Nishinaga, T.; Aono, T.; Isomura, E.; Watanabe, S.; Miyake, Y.; Miyazaki, A.; Enoki, T.; Miyasaka, H.; Otani, H.; Iyoda, M. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 2293.
 165. Wardrop, D. J.; Burge, M. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 10271.
 166. Guimond, N.; Gouliaras, C.; Fagnou, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6908.
 167. Salerno, C. P.; Magde, D.; Patron, A. P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3971.
 168. Chaumontet, M.; Piccardi, R.; Audic, N.; Hitce, J.; Peglion, J.-L.; Clot, E.; Baudoin, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15157.
 169. Crich, D.; Yao, Q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 3566.
 170. Kubota, K.; Kurebayashi, H.; Miyachi, H.; Tobe, M.; Onishi, M.; Isobe, Y. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 3005.
 171. Solladié, G.; Pasturel-Jacopé, Y.; Maignan, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3315.
 172. Severin, R.; Mujahidin, D.; Reimer, J.; Doye, S. *Heterocycles* **2007**, *74*, 683.
 173. Selvakumar, N.; Reddy, B. Y.; Kumar, G. S.; Iqbal, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8395.
 174. Sun, L.; Tran, N.; Tang, F.; App, H.; Hirth, P.; McMahon, G.; Tang, C. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 2588.
 175. Summers, J. B.; Kim, K. H.; Mazdiasni, H.; Holms, J. H.; Ratajczyk, J. D.; Stewart, A. O.; Dyer, R. D.; Carter, G. W. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 992.
 176. Miller, M. J.; Zhao, G.; Vakulenko, S.; Franzblau, S.; Möllmann, U. *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 4178.
 177. Kikugawa, Y.; Shimada, M.; Kato, M.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2192.
 178. Margulies, D.; Felder, C. E.; Melman, G.; Shanzer, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 347.

179. Dodo, K.; Aoyama, A.; Noguchi-Yachide, T.; Makishima, M.; Miyachi, H.; Hashimoto, Y. *Biorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 4272.
180. Zhang, G.; Zhao, X.; Yan, Y.; Ding, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 669.

PIELIKUMI

1. T. Kukošas publikāciju saraksts
2. T. Kukošas konferenču tēžu saraksts
3. **Kukosha, T.**; Trufilkina, N.; Katkevics, M. Synthesis of *N*-Alkoxyindol-2-ones by Copper-Catalyzed Intramolecular *N*-Arylation of Hydroxamates. *Synlett*, **2011**, 2525-2528
4. **Kukosha, T.**; Trufilkina, N.; Belyakov, S.; Katkevics, M. Copper-Catalyzed Cross-Coupling of *O*-Alkyl Hydroxamates with Aryl Iodides. *Synthesis*, **2012**, 2413-2423
5. Katkevics, M.; **Kukosha, T.**; Lukevics, E. Heterocycles from hydroxylamines and hydroxamic acids. 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 (titullapa un saturs)
6. Referāti tēžu krājumos