

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte
Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

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

Marija SKVORCOVA

Doktora studiju programmas “Ķīmija” doktorante
Doctoral Student of the Study Programme “Chemistry”

**ELEKTROFĪLU INDUCĒTAS CIKLOPROPĀNU
REAKCIJAS AR NUKLEOFĪLIEM**

**ELECTROPHILE-INDUCED CYCLOPROPANE
REACTIONS WITH NUCLEOPHILES**

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

Zinātniskais vadītājs
Scientific supervisor

Profesors *Dr. chem.* A. JIRGENSONS
Professor *Dr. chem.* A. JIRGENSONS

RTU Izdevniecība
RTU Press
Riga 2018

Skvorcova M. Elektrofīlu inducētas ciklopropānu
reakcijas ar nukleofīliem.
Promocijas darba kopsavilkums.
R.: RTU Izdevniecība, 2018. 50 lpp.

Skvorcova M. Electrophile-Induced Cyclopropane
Reactions with Nucleophiles.
Summary of the Doctoral Thesis.
Riga: RTU Press, 2018. 50 p.

Iespiests saskaņā ar RTU promocijas
padomes "P-01" 2018. gada
19. jūnija lēmumu, protokols Nr. 2.

Published in accordance with the decision
of the Promotion Council "P-01" of
19 June 2018, Minutes No. 2.

Vāka attēls no *AdobeStock.com*
Cover picture from *AdobeStock.com*

ISBN 978-9934-22-116-3 (print)
ISBN 978-9934-22-117-0 (pdf)

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

Promocijas darbs ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2018. gada 27. septembrī Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Vadošais pētnieks, profesors *Dr. chem.* Māris Turks,
Rīgas Tehniskā universitāte, Latvija

Vadošais pētnieks, profesors *Dr. chem.* Edgars Sūna,
Latvijas Organiskās sintēzes institūts; Latvijas Universitāte, Latvija

Vadošais pētnieks *Dr. chem.* Pāvels Arsenjans,
Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Latvija

APSTIPRINĀJUMS

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

Marija Skvorcova (paraksts)

Datums

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa. Tajā ir kopsavilkums, piecas publikācijas un viens manuskripts. Publikācijas uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot elektroniski pieejamo informāciju, ir 715 lpp.

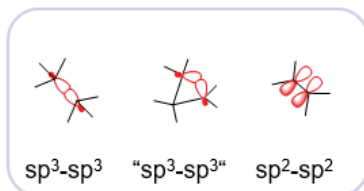
SATURS

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	5
Tēmas aktualitāte.....	5
Pētījuma mērķis un uzdevumi	7
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti	7
Darba struktūra un apjoms.....	8
Darba aprobācija un publikācijas	8
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	10
Neklasiskā ciklopropilmetilkatjona aminēšana	10
Protolītiska ciklopropānu C-C saites uzšķelšana.....	18
SECINĀJUMI	25
LITERATŪRAS SARAKSTS	26
PIELIKUMI	51

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

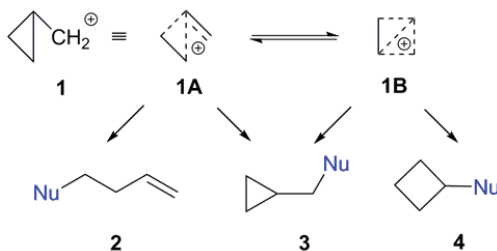
Ciklopropāns ir visvienkāršākais cikloalkāns, taču tā trīs atomos ir iekodēts augsts derivatizēšanas potenciāls. Tas izriet no C-C sp^3 hibridizēto orbitāļu nepilnīgās pārklāšanās, kas molekulāro orbitāli padara līdzīgāku olefīna π -saitei (1. att.).^{1,2}



1. att. Ciklopropāna C-C saites molekulāro orbitāļu salīdzinājums ar alkāna un olefīna orbitālēm.

Neklasiskā ciklopropilmetilkatjona aminēšana

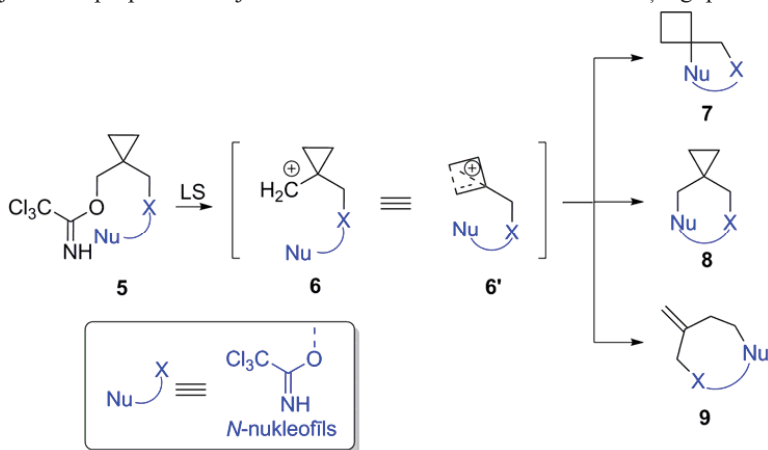
Ciklopropāna C-C saites molekulārās orbitāles pārklāšanās ar blakus esošo kabkatjona vakanto orbitāli nosaka ciklopropilmetilkatjona neklasisko dabu. Olā (*G. A. Olah*) veiktajos pētījumos (*NMR*, *DFT* aprēķini) parādīts, ka ciklopropilmetilkatjons visticamāk pastāv kā $\pi\sigma$ -delokalizēts ciklopropilkarbinilkatjons **1A** līdzsvarā ar neklasisko biciklobutonija jonu **1B** (2. att.).^{3,4}



2. att. Neklasiskais ciklopropilmetilkatjons un tā reakcijas ar nukleofiliem.

Ciklopropilmetilkatjona **1** neklasiskā daba izskaidro tā spēju reaģēt ar nukleofīlu veidojot strukturāli atšķirīgus homoalil-, ciklopropilmetil- un ciklobutilatvasinājumus **2-4**. Lai ciklopropilmetilkatjona reakcijas būtu sintētiski lietderīgas, nepieciešams kontrolēt nukleofīla pievienošanas reģioselektivitāti. Literatūrā ir zināmi vairāki piemēri gan selektīvai, gan neselektīvai produktu **2-4** iegūšanai katjona **1** reakcijā ar skābekļa nukleofīliem un halogēnīdiem, savukārt tā aminēšanas reakcijas ir pētītas ļoti maz.⁵⁻⁷ Līdz ar to, mēs savā darbā pievērsāties neklasiskā katjona **1** ģenerēšanai un tā reģioselektīvas aminēšanas izpētei. Šim nolūkam kā substrātu izvēlējamies *bis*-trihloracetimidātu **5**, kas satur gan labu aizejošo grupu (imidāta funkcija,

ko var aktivēt, kompleksējot ar Luisa skābi), lai veidotu katjonu **6**, gan iekšmolekulāro trihloracetimidāta funkciju kā *N*-nukleofilu (3. att.). Atkarībā no nukleofila uzbrukuma virziena neklasiskajam ciklopropilmetilkatjonam **6'** var veidoties trīs strukturāli atšķirīgi produkti **7–9**.



3. att. Ciklopropilmetilkatjona reakcija ar iekšmolekulāro *N*-nukleofilu.

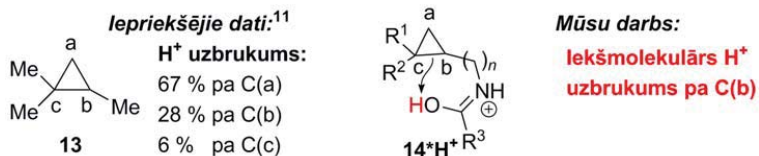
Protolītiska ciklopropānu C-C saites uzšķelšana

Otrais pētījuma virziens ietvēra protolītisku ciklopropāna C-C saites šķelšanas izpēti. Cikla sprieguma dēļ relatīvi vājā C-C saite ciklopropānā pakļaujas šķelšanai ar elektrofilu, veidojot funkcionalizētus savienojumus **11** un **12** (4. att.).^{8–10} Ciklopropānu uzšķelšanas galvenā problēma ir panākt reģioselektīvu elektrofila uzbrukumu.¹¹



4. att. Elektrofilu inducēta ciklopropāna C-C saites uzšķelšana.

Ciklopropānu protolīzes reģioselektivitāte pakļaujas modificētam Markovņikova likumam, kas nosaka, ka cikla uzšķelšana pamatā notiks starp oglekļa atomiem, kas satur vislielāko un vismazāko aizvietotāju skaitu. Tomēr protolīzes selektivitāte ir samērā zema, kā tas tika nodemonstrēts *Wiberg* un *Kass* pētījumā (5. att.).¹¹



5. att. Ciklopropānu protolīzes reģioselektivitāte.

Mēs savā darbā pievērsāmies reģioselektīvas ciklopropāna C-C saites uzšķelšanas reakcijas pētījumiem, balstoties uz iekšmolekulāru protona pārnesei no protonēta amīda **14*H⁺**.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir jaunu sintēzes metožu izveidošana, balstoties uz neklasiskā ciklopropilmetilkatjona unikālo reaģētspēju un ciklopropāna C-C saites reģioselektīvu protolītisku uzšķelšanu.

Darba mērķa īstenošanai izvirzīti šādi uzdevumi:

- 1) izpētīt ciklopropilmetilkatjona aminēšanas virzienu atkarībā no aizvietotāja dabas un atrašanās vietas izejvielā;
- 2) demonstrēt ciklopropilmetilkatjonu aminēšanas produktu izmantošanas iespējas, tos transformējot par būvblokiem ar augstu derivatizēšanas potenciālu;
- 3) izpētīt ciklopropānu protolīzi, izmantojot protonētu amīdu kā iekšmolekulāru protona donoru;
- 4) nodemonstrēt ciklopropānu protolīzē ģenerēto karbkatjonu iekšmolekulāru un starpmolekulāru aminēšanu.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Pētījumu rezultātā izstrādātas metodes homoalilamīna, 1-amino-1-ciklobutylkarbinolu un 1-amino-1-ciklobutānkarbonskābju atvasinājumu sintēzei, kas balstītas uz neklasiskā ciklopropilmetilkatjona iekšmolekulāru aminēšanas reakciju, ģenerējot katjonu *in situ* no bis-trihloracetimidātiem. Demonstrēta ciklopropilgrupu saturošu heterociklu sintēze, selektīvā ciklopropil-ciklopropil- pārgrupēšanās reakcijā no 1,2-diaizvietotiem ciklopropāniem. Izstrādāta reģioselektīva ciklopropāna C-C saites protolītiska uzšķelšanas metode, izmantojot protonētu amīdu kā iekšmolekulāro protona donoru. Atrastas arī vairākas citas funkcionālās grupas, kas spēj veikt reģioselektīvu iekšmolekulāru protona pārnesei uz ciklopropāna C-C saiti, tādas kā ketoni, esteri, diimīdi, urīnvielas, karboksamīdi un karbamāti. Demonstrēta ciklopropāna uzšķelšanā ģenerētā karbkatjona iekšmolekulāra un starpmolekulāra aminēšana, veidojot strukturāli atšķirīgus produktus.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa par neklasiskā ciklopropilmetilkatjona aminēšanas reakcijām, iegūto produktu atvasināšanas iespējām un ciklopropānu reģioselektīvo protolīzi ar tai sekojošu karbkatjona aminēšanu.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti apkopoti četrās zinātniskajās oriģinālpublikācijās, vienā oriģinālpublikācijas manuskriptā, kā arī ir sagatavots viens apskatraksts. Pētījuma rezultāti prezentēti septiņās konferencēs.

Zinātniskās publikācijas

1. **Skvorcova, M.**; Grigorjeva, L.; Jirgensons, A. Tetrahydro-1,3-oxazepines via Intramolecular Amination of Cyclopropylmethyl Cation. *Org. Lett.* **2015**, 17 (12), 2902–2904.
2. **Skvorcova, M.**; Jirgensons, A. Allylic Amination via Acid Catalyzed Leaving Group Activation. *Current Green Chemistry* **2016**, 3 (2), 145–159.
3. **Skvorcova, M.**; Jirgensons, A. Amide group directed protonolysis of cyclopropane. An approach to 2,2-disubstituted pyrrolidines. *Org. Lett.* **2017**, 19 (10), 2478–2481.
4. **Skvorcova, M.**; Jirgensons, A. Intramolecular cyclopropylmethylation via non-classical carbenium ion. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6909–6912.
5. **Skvorcova, M.**; Grigorjeva, L.; Jirgensons, A. 1-Amino-1-hydroxymethyl cyclobutane derivatives via intramolecular amination of nonclassical cyclopropylmethyl cation. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 989–996.
6. **Skvorcova, M.**; Lukasevics, L.; Jirgensons, A. Ritter-type Amination of Carbenium Ions Generated by Directed Protonolysis of Cyclopropane. *Manuskripts*.

Darba rezultāti prezentēti šādās konferencēs

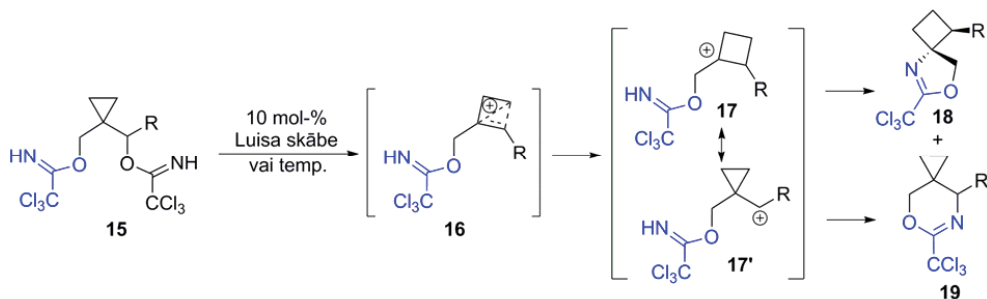
1. **Skvorcova, M.**; Jirgensons A. Amination of cyclopropylmethyl cation. *Paul Walden 9th Symposium on Organic Chemistry*, Riga, Latvia, May 21–22, **2015**.
2. **Skvorcova, M.**; Jirgensons A. Amide Directed Protolytic Cleavage of Cyclopropane C-C Bond. *Proceedings of 9th Biennial Balticum Organicum Syntheticum conference (BOS 2016)*, Riga, Latvia, July 3–6, **2016**.
3. **Skvorcova, M.**; Jirgensons A. Pyrrolidine Derivatives via Protolytic Cleavage of Cyclopropane C-C bond. *Proceedings of 15th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS 2016)*, Antwerp, Belgium, July 10–15, **2016**.

4. **Skvorcova, M.**; Jirgensons A. Amide group directed protonolysis of cyclopropane. *En route to 2,2-disubstituted pyrrolidines. Latvijas Universitātes 75. zinātniskā konference; Ķīmijas sekcija*, Rīga, Latvija, **2017**. gada 10. februāris, 24. lpp.
5. **Skvorcova, M.**; Jirgensons A. Intramolecular Cyclopropylmethylation via Non-Classical Carbenium Ion. *10th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, June 15–16, **2017**.
6. **Skvorcova, M.**; Jirgensons A. Amide group directed protonolysis of cyclopropane. An approach to 2,2-disubstituted pyrrolidines. *Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*. Austria, Linz, August 28–September 2, **2017**.
7. Lukašēvics, L. T.; **Skvorcova, M.**; Jirgensons A. Ritter-type Amination of Carbenium Ions Generated by Directed Protonolysis of Cyclopropane. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2018)*, Tallinn, Estonia, July 1–4, **2018**.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

Neklasiskā ciklopropilmetilkatjona aminēšana

Pakļaujot *bis*-trihloracetimidātus **15** Luisa skābes iniciētai neklasiskā karbkatjona **16** ģenerēšanai, var iegūt spirocikliskus oksazolīnus **18** kā ciklobutilkatjona **17** aminēšanas produktus (6. att.). Neaizvietota imidāta **15a** (R = H) gadījumā reģioselektīvi tika iegūts oksazolīns **18a** ar labu iznākumu (1. tabula). Ievadot substrāta oksimetilķēdē alifātiskus aizvietotājus (*bis*-trihloracetimidāti **15b-g**), reakcijas selektivitāte samazinājās – novērojām ciklobutil- un ciklopropilmetilkatjonu aminēšanas produktu – oksazolīnu **18** un oksazīnu **19** veidošanos. Produktu attiecība bija atkarīga no aizvietotāju lieluma – telpiski lielāku aizvietotāju gadījumā produktu attiecība ievērojami uzlabojās par labu oksazolīnam **18** (ja R = *n*-Pr, tad **18/19** attiecība bija 2:1, savukārt, ja R = *neo*-pentil, tad **18/19** – 11:1). Interesanti atzīmēt, ka aromātiska aizvietotāja gadījumā (R = Ph) reakcijas reģioselektivitāti varēja pilnībā apvērst – no *bis*-trihloracetimidāta **15h** selektīvi ieguvām oksazīnu **19h**, ko var skaidrot ar fenilgrupas spēju stabilizēt karbkatjonu **17'**.



6. att. Oksazolīnu un oksazīnu veidošanās ciklopropilmetilkatjona aminēšanā.

1. tabula

Luisa skābes katalizēta *bis*-imidātu **15** iekšmolekulāra aminēšana

Savienojumi	R	LS	Šķīdinātājs	Produkti 18/19 ^b	Iznākums ^c , %
15-19a	H	AlCl₃	Et₂O	> 99:1	75
15-19b	<i>n</i> -Pr	AlCl ₃	Dioksāns	2:1	75
15-19c	<i>i</i> -Pr			4:1	70
15-19d	<i>c</i> -Hex			3:1	70 ^a
15-19e	<i>neo</i> -Pent	BF₃ · OEt₂	Toluols	11:1	86^a
15-19f	CH ₂ OMe			4:1	55 ^a
15-19g	CH ₂ OBn			3:1	49 ^a
15-19h	Ph	BF ₃ · OEt ₂	DCM	1:>99	75

^a KMR iznākums noteikts, izmantojot 1,4-*bis*(trihlormetil)benzolu kā iekšējo standartu; ^b produktu attiecība **18/19** noteikta, reakcijas maisījumam izmantojot GC-MS; ^c produktu maisījuma **18+19** izdalītais iznākums.

Mēs parādījām, ka šo reakciju var iniciēt arī termiski, karsējot imidātus **15** toluolā bez Luisa skābes klātbūtnes (2. tabula). Arī šajā gadījumā veidojās abi aminēšanas produkti **18** un **19**. Tomēr jāatzīmē, ka metoksimetil- un benziloksimetilaizvietotāju gadījumā (substrāti **15f** un **15g**) termiski iniciētā reakcijā produktu attiecība ievērojami uzlabojās, ļaujot iegūt vēlamos oksazolīnus **18f,g** ar labu iznākumu.

2. tabula

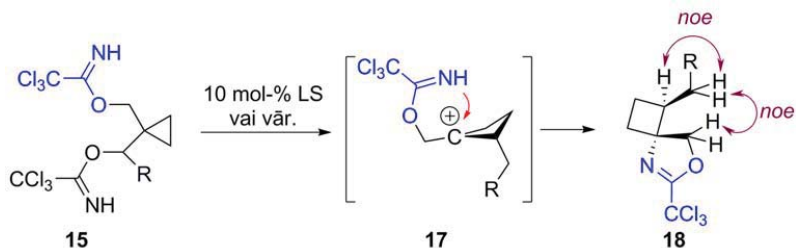
Termiski iniciēta *bis*-imidātu **15** iekšmolekulāra aminēšana

Savienojums	R	Produkti 18/19 ^b	Iznākums ^c , %
15-19b	<i>n</i> -Pr	2:1	64 ^a
15-19c	<i>i</i> -Pr	4:1	88
15-19d	<i>c</i> -Hex	3:1	70 ^a
15-19e	<i>neo</i> -Pent	1:1	60 ^a
15-19f	CH₂OMe	9:1	80
15-19g	CH₂OBn	7:1	85

^a KMR iznākums noteikts, izmantojot 1,4-*bis*(trihlormetil)benzolu kā iekšējo standartu;

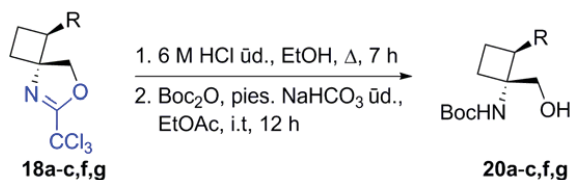
^b produktu attiecība **18/19** noteikta, reakcijas maisījumam izmantojot GC-MS; ^c produktu maisījuma **18+19** izdalītais iznākums.

Vērts pieminēt, ka *bis*-trihloracetimidātu **15** transformācija par ciklobutāna atvasinājumiem notiek ar augstu diastereoselektivitāti – veidojas tikai *trans*-diastereomērs **18** (7. att.). Šādu stereokīmisko iznākumu var skaidrot ar to, ka ciklobutilkarbkatjona **17** aminēšana notiek no stēriski mazāk traucētās puses.



7. att. *Trans*-aizvietota ciklobutāna atvasinājuma veidošanās stereoindukcijas modelis.

Lai demonstrētu metodes izmantošanas iespējas, oksazolīni **18** tika transformēti par ciklobutānu saturošiem *N*-aizsargātiem aminospiertiem **20**, tos hidrolizējot un secīgi pakļaujot reakcijai ar Boc₂O (8. att., 3. tabula).



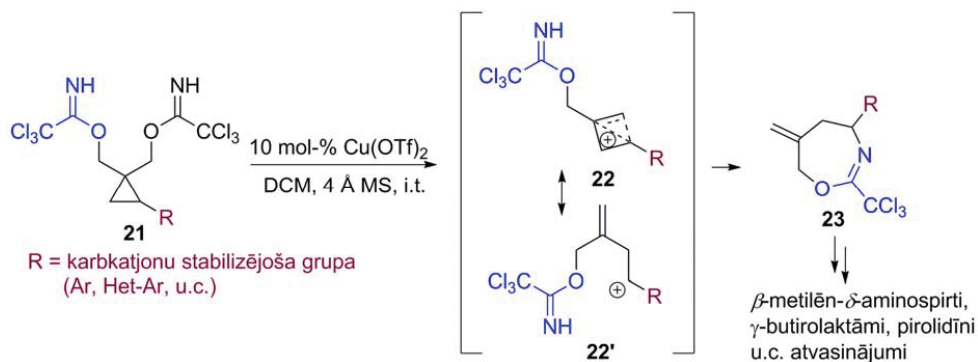
8. att. 1-Aminociklobutāna karbinolu iegūšana.

3. tabula

1-Aminociklobutānkarbinolu iegūšanas iznākumi

Nr. p. k.	R	20 , iznākums, %
1.	H	20a , 59
2.	<i>n</i> -Pr	20b , 89
3.	<i>i</i> -Pr	20c , 70
4.	CH ₂ OMe	20f , 73
5.	CH ₂ OBn	20g , 69

Ievietojot ciklopropāna ciklā karbkatjonu stabilizējošu aizvietotāju, *bis*-trihloracetimidāts **21** Luisa skābes Cu(OTf)₂ klātbūtnē reģioselektīvi veidoja tetrahidro-1,3-oksazepīnu **23** kā ciklopropilmetilkatjona **22** homoalil-reakcijas produktu. (9. att., 4. tabula). Šādu reakcijas virzienu var skaidrot ar karbkatjonu stabilizējošas grupas ietekmi uz elektronu blīvumu sadalījumu, novirzot to tuvāk homoalilkatjona mezomērajai struktūrai **22'**.



9. att. Oksazepīnu **23** iegūšana no *bis*-trihloracetimidātiem **21**.

4. tabula

Bis-imidāta **21** aizvietotāji un oksazepīnu **23** iznākumi

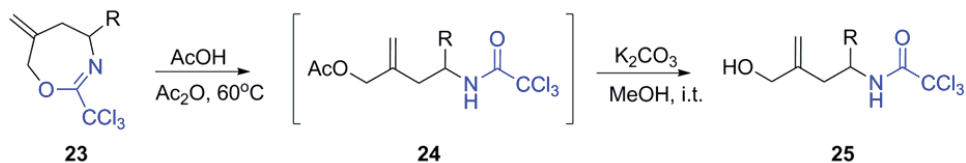
Nr. p. k.	R	23 , iznākums (%)
1.	C ₆ H ₅	23a , 85
2.	4-MeOC ₆ H ₄	23b , 96
3.	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	23c , 87
4.	4-FC ₆ H ₄	23d , 83
5.	1-Naftil	23e , 90
6.	3-(<i>N</i> -Tozil)indolil	23f , 94
7.	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	23g , 96
8.	Vinil	23h , 91
9.	2-Tienil	23i , 89
10.	2-(<i>N</i> -Metil)pirolil	23j , 64 ^a
11.	3-Furil	23k , 79 ^b
12.	Ph(Me) ₂ SiCH ₂	23l , 81
13.	Et	- ^c
14.	C ₆ H ₅ C≡C	- ^c
15.	3,5-(di-Cl)-C ₆ H ₃	- ^c

^a 1 mol-% Cu(OTf)₂; ^b 10 mol-% (CuOTf)₂·C₆H₆; ^c produktu maisījums.

Bis-trihloracetimidāti **21a-k**, kas saturēja tādas karbkatjonu stabilizējošus aizvietotājus kā arilgrupas (4. tabula, 1.–5. aile), heteroarilgrupas (6., 9.–11. aile), vinilgrupas (7. un 8. aile), veidoja oksazepīnus **23a-k** ar augstiem iznākumiem (64–96 %). Arī sililmetilgrupu saturošs aizvietotājs – kā β -karbkatjonu stabilizējoša grupa substrātā **21l** – sekmēja oksazepīna **23l** veidošanos ar ļoti labu iznākumu – 81 % (12. aile). Savukārt *bis*-trihloracetimidāti **21m-o**, kas saturēja alifātiskos un alkinilaizvietotājus vai elektroniem nabadzīgas aromātiskās sistēmas (13.–15. aile), ciklizēšanas

reakcijā veidoja produktu maisījumu, kas visticamāk ir saistīts ar šādu aizvietotāju nepietiekamu spēju stabilizēt karbkatjonu.

Tetrahidro-1,3-oksazepīni **23** ir potenciāli izmantojami kā multifunkcionāli būvbloki kompleksu savienojumu sintēzē. Lai demonstrētu to sintētisko pielietojumu, tika izstrādāta ērta vienas kolbas divu stadiju procedūra nepiesātinātu aminospiertu **25** iegūšanai (10. att., 5. tabula). Tā ietvēra oksazepīna **23** cikla uzšķelšanu ar etiķskābi un sekojošu estera **24** metanolīzi.



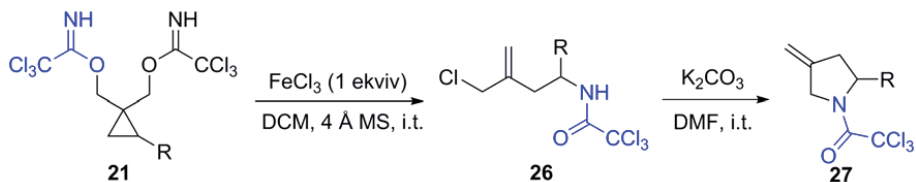
10. att. *N*-Aizsargātu aminospiertu **25** iegūšana no oksazepīniem **23**.

5. tabula

Aminospiertu **25** iznākumi no oksazepīniem **23**

Nr. p. k.	R	25 , iznākums, %
1.	C ₆ H ₅	25a , 94
2.	4-MeOC ₆ H ₄	25b , 96
3.	2-Tienil	25i , 91
4.	Vinil	25h , 89
5.	CH ₂ SiMe ₂ Ph	25l , 89

Mēs arī parādījām, ka no *bis*-trihloracetimidātiem **21g-i**, izmantojot ekvimolāru daudzumu FeCl₃, ar ļoti labiem iznākumiem var iegūt alilhlorīdus **26**, kurus var ciklizēt par 4-*exo*-metilēnpirolidīniem **27** (11. att., 6. tabula).

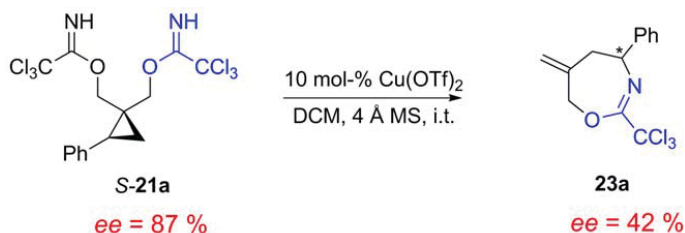


11. att. 4-*exo*-Metilēnpirolidīnu **27** iegūšana.

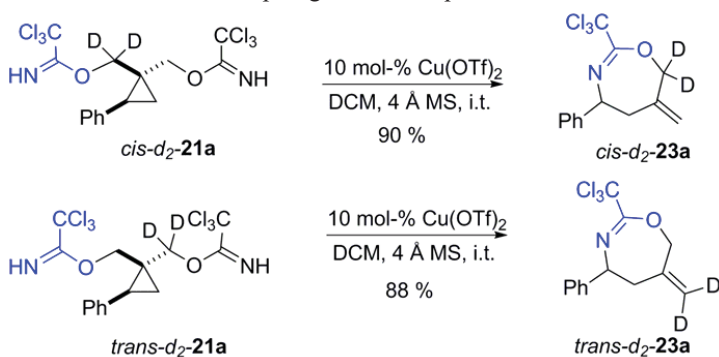
Alilhlorīdu **26** un pirolidīnu **27** iznākumi

Nr. p. k.	R	26 , iznākums (%)	27 , iznākums (%)
1.	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	26g , 87	27g , 89
2.	Vinil	26h , 77	27h , 90
3.	2-Tienil	26i , 86	27i , 93

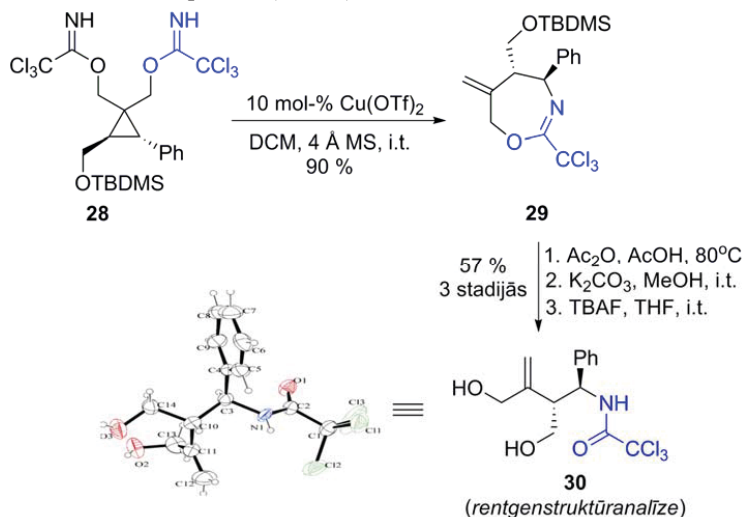
Hiralitātes pārneses pētījumos tika noskaidrots, ka enantiobagātināta *bis*-trihloracetimidāta **S-21a** ciklizēšanā par oksazepīnu **23a** lielā mērā (bet ne pilnībā) notiek hirālā centra racemizācija (12. att.).

12. att. Hiralitātes pārnese no enantiobagātināta *bis*-imidāta **S-21a** uz oksazepīnu **23a**.

Pakļaujot deitērija iezīmes saturošus *cis*- un *trans*-imidātus *d*₂-**21a** Luisa skābes iedarbībai, novērojām selektīvu imidāta grupas eliminēšanos, kas atrodas *trans* pret Ph grupu (13. att.). Tas nozīmē, ka zema hiralitātes pārnese no substrāta **S-21a** uz produktu **23a** nav saistīta ar neselektīvu imidāta funkciju eliminēšanos. Savukārt daļēju hiralitātes saglabāšanos ciklizēšanas reakcijā var izskaidrot ar neklasisko karbkatjonu **22** kā starpproduktu un tā nepilnīgu racemizēšanos, jo planāra homoalilkatjona **22'** veidošanās radītu pilnīgi racēmisku produktu **23a**.

13. att. Selektīva *trans*-imidāta funkcijas eliminēšana *bis*-imidātā **21a**.

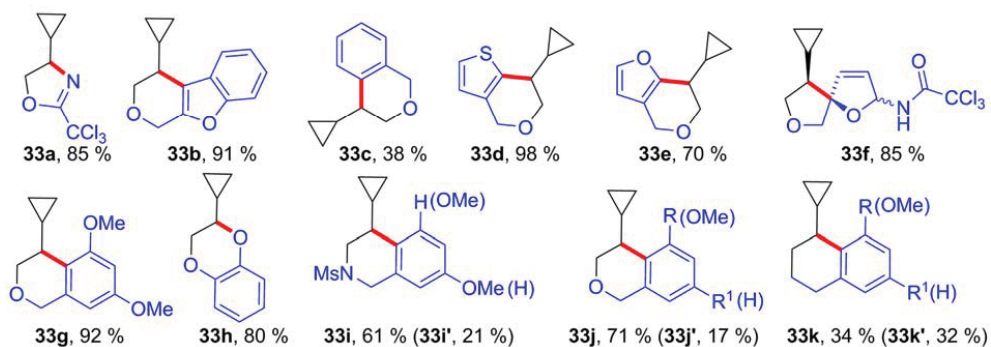
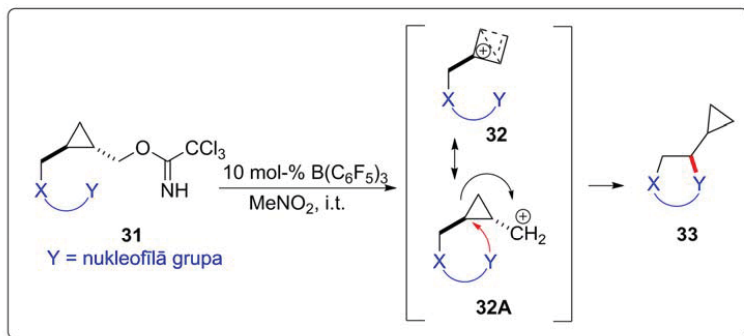
Ievadot papildu aizvietotāju ciklopropāna ciklā **28**, mēs parādījām, ka ciklopropilmetilkatjona **22/22'** aminēšana noris ar augstu diastereoselektivitāti – tika selektīvi iegūts *trans*-aizvietots oksazepīns **29** (14. att.).



14. att. Diastereoselektīva *bis*-imidāta **28** ciklizēšana un oksazepīnu **29** uzšķelšana.

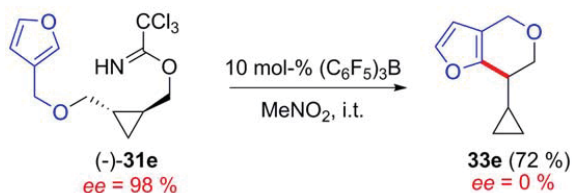
Produkta **29** konfigurācija tika pierādīta, atvasinot to trīs stadijās par diolu **30** un veicot tā rentgenstruktūras analīzi.

No *bis*-trihloracetimidāta **31a**, kas veidots uz 1,2-diaizvietota ciklopropāna bāzes, Luisa skābes ($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$) klātbūtnē realizējās selektīva ciklopropil-ciklopropil- pārgrupēšanās, veidojot oksazolīnu **33a** ar augstu iznākumu. Lai paplašinātu reakcijas izmantošanas iespējas, viena no imidāta funkcijām ciklopropāna atvasinājumā **31** tika aizstāta ar citiem iekšmolekulāriem nukleofīliem (fenols, aromātiskā vai heteroaromātiskā funkcija u. tml.) (15. att.). Šādā veidā no 1,2-diaizvietotiem ciklopropāna substrātiem **31** tika iegūta virkne ciklopropilgrupu saturošu produktu **33a-k**.



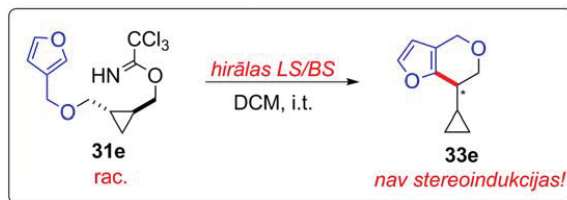
15. att. Iekšmolekulārā nukleofila ciklopropilmetilēšana ciklopropil-ciklopropil- pārgrupēšanās reakcijā.

Lai pārbaudītu, vai reakcija notiek ar hiralitātes pārnesei vai racemizēšanos, tika izmantots enantiobagātināts substrāts (-)-**31e**, kas atrastajos reakcijas apstākļos deva racēmisku produktu **33e** (16. att.).

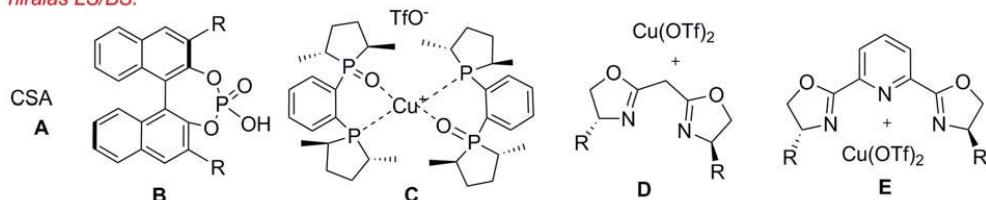


16. att. Ciklopropil-ciklopropil-pārgrupēšanās hiralitātes pārnesei pētījums.

Šie pētījumi parādīja, ka ciklopropilmetilēšanas reakcija nav stereospecifiska, kas rosināja izpētīt katalizatora kontrolētas stereoindukcijas iespējas. Savienojuma **33e** iegūšanai no racēmiska substrāta **31e** tika izmēģinātas vairākas hirālās Brensteda (A,B) un Luisa skābes (C-E) (17. att.), diemžēl stereoindukciju panākt mums neizdevās.



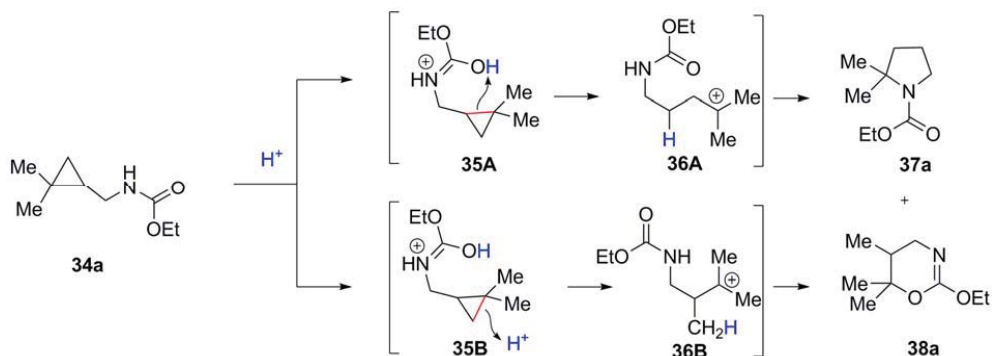
hirālas LS/BS:



17. att. Ciklopropil-ciklopropil-pārgrupēšanās stereoselektivitātes inducēšana ar hirālu katalizatoru.

Protolītiska ciklopropānu C-C saites uzšķelšana

Amīdgrupu saturoša ciklopropāna **34a** iekšmolekulārai C-C saites protolīzei izmēģinājām vairākas Luisa un Brensteda skābes. Tika atklāts, ka TFA ļauj selektīvi iegūt pirolīdīnu **37a**, kas ir rezultāts *anti*-Markovņikova H^+ uzbrukumam (**35A**) un sekojošai katjona **36A** aminēšanai (18. att., 7. tabula). Stiprākas skābes, tādas kā MsOH un TfOH, uzrādīja samazinātu selektivitāti, veidojot arī oksazīnu **38a**. Tas, visticamāk, veidojas no katjona **36B**, kas savukārt rodas konkurējošā starpmolekulāras C-C saites protonolīzes reakcijā (**35B**). Vājākas skābes, tādas kā $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ un $(\text{CuOTf})_2 \cdot \text{C}_6\text{H}_6$, nespēja iniciēt reakciju.



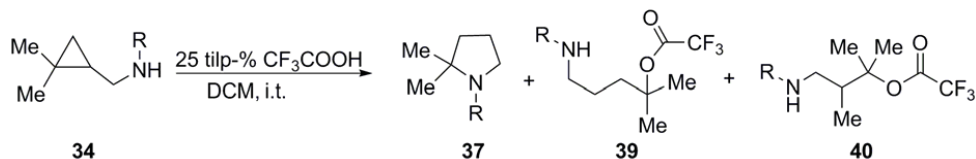
18. att. Ciklopropāna **34a** C-C saites protolīze un sekojoša katjona ciklizēšana.

Skābes veicināta ciklopropānu uzšķelšana

Nr. p. k.	Skābe (šķīdinātājs)	Produkts (iznākums %) ^a
1.	TFA (neatšķ.)	37a (98)
2.	MsOH 1 vol% (DCM)	37a (70), 38a (17)
3.	TfOH 1 vol% (DCM)	37a (47), 38a (25)
4.	Fe(OTf) ₃ 1.0 ekviv (DCM)	37a (61), 38a (17)
5.	BF ₃ ·OEt ₂ 1.0 ekviv (DCM)	nereaģē
6.	(CuOTf) ₂ ·C ₆ H ₆ 1.0 ekviv (DCM)	nereaģē

^a KMR iznākums noteikts, izmantojot 1,4-bis(trihlormetil)benzolu kā iekšējo standartu.

Pētījuma gaitā tika atklāts, ka nozīmīga loma ir arī aizvietotājam, kas substrātā **34** atrodas pie *N*-atoma. Šai funkcijai ir jābūt pietiekami bāziskai, lai veiksmīgi virzītu ciklopropāna C-C saites reģioselektīvu protonolīzi un pietiekami nukleofilai, lai reaģētu ar protolīzē izveidoto katjonu. Karbamāta **34a**, urīnvielas **34b** un vairāki karboksiamīda atvasinājumi **34c-e** veidoja pirolidīnus **37a-e** ar augstiem iznākumiem (19. att., 8. tabula). Trihloracetamīds **34f** veidoja pirolidīna **37f** un acikliska produkta **39f** maisījumu, ko var skaidrot ar samazinātu *N*-atoma nukleofilītāti trihloracetamīdā. Tioamīda **34g**, trifluoracetāta **34i** un sulfonamīda **34j** grupu saturošie substrāti veidoja vairāku produktu maisījumu. Tas, visticamāk, ir saistīts ar šo grupu samazinātu protonēšanās spēju, kā rezultātā tiek veicinātas dažādas blakus reakcijas.



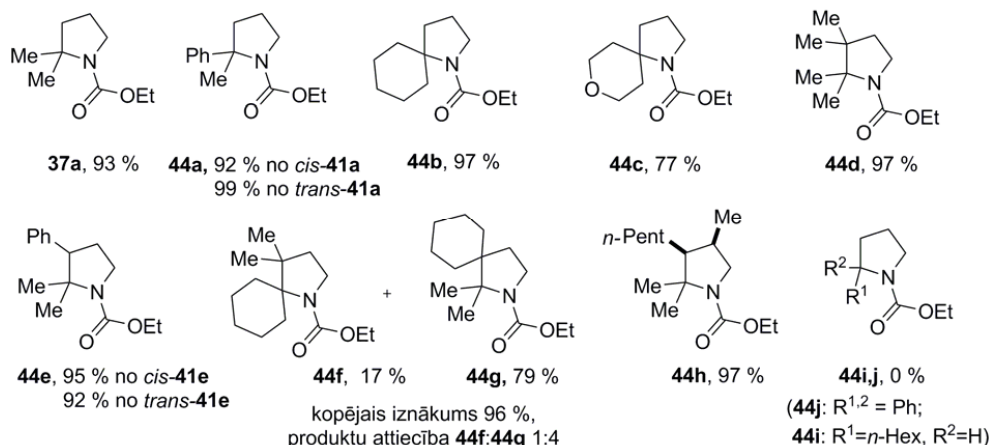
19. att. *N*-Aizvietotāja ietekme uz ciklopropāna protolīzi.

Aizvietotāji un iznākumi

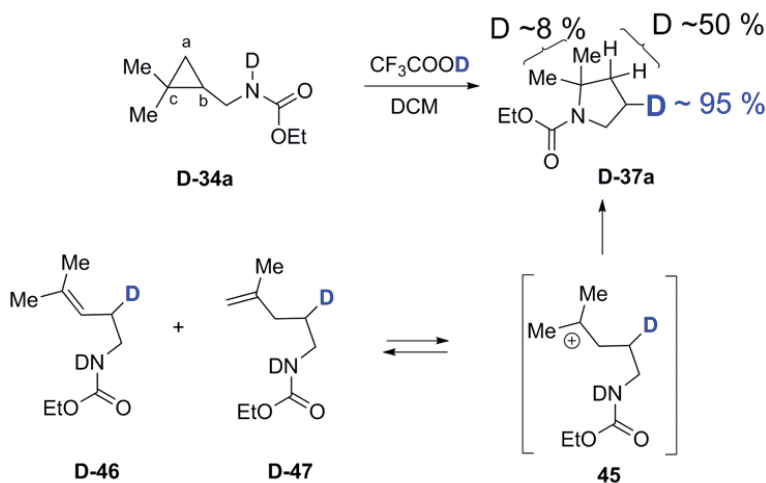
Nr. p. k.	34, R	Produkts (iznākums, %)
1	34a , EtOCO	37a (92)
2	34b , PhNHCO	37b (99)
3	34c , PhCO	37c (99)
4	34d , MeCO	37d (74) ^{a,b}
5	34e , ClCH ₂ CO	37e (99) ^a
6	34f , Cl ₃ CCO	37f : 39f attiecībā 1:1 (97) ^{c, d}
7	34g , MeCS	37g (17) ^c un neidentificēti piemaisījumi
8	34h , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	34h ^c nereaģē
9	34i , CF ₃ CO	produktu 37i , 39i un 40i maisījums
10	34j , PhSO ₂	produktu 37j , 40j un PhSO ₂ NH ₂ maisījums

^a 50 tilp-% TFA dihlormetānā, i. t.; ^b gaistošs produkts; ^c neatšķ. TFA; ^d KMR iznākums noteikts, izmantojot 1,4-bis(trihlormetil)benzolu kā iekšējo standartu.

Substrāta klāsta pētījumos tika parādīts, ka no aizvietotiem *N*-etoksikarbonilaminometilciklopropāniem **34a,41a-h** var selektīvi iegūt pirolidīna atvasinājumus **37a,44a-h** ar labiem iznākumiem (20. att.). Monoalkilaizvietots ciklopropāns **41i** ($R^1 = n\text{-Hex}$, $R^{2-5} = \text{H}$) nereaģēja pat skarbākos reakcijas apstākļos (neatšķ. TFA, vārot ar attēci). Pārsteidzoši, ka difenilaizvietots ciklopropāns **41j** ($R^{1,2} = \text{Ph}$, $R^{3-5} = \text{H}$) arī nedeva vēlamo produktu. Šī substrāta zemā reaģētspēja liecina, ka karbkatjona stabilitāte ir tikai viens no faktoriem, kas veicina ciklopropāna C-C saites protolīzi, jo šajā gadījumā vajadzētu veidoties ļoti stabilam difenilkarbēnija jonam. Visticamāk, C-C saites protolīzi spēcīgi ietekmē arī elektronu blīvums šajā saitē.

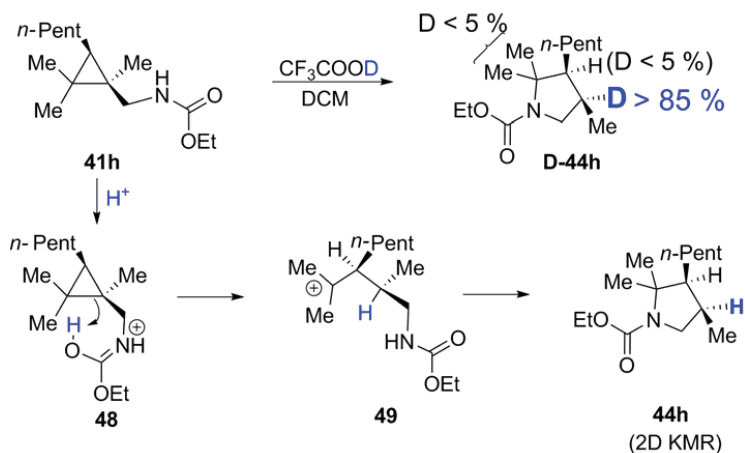


Pakļaujot deitērija iezīmi saturošu substrātu **D-34a** deiterētas trifluoretiķskābes iedarbībai, tika novērtēta gandrīz pilnīgu deitērija ievietošanos pirolidīna 3-CH-pozīcijā, kas atbilst protona uzbrukumam pa C(b) (21. att.). Tika novērots arī neliels deitērija saturs pirolidīna 2-CH-pozīcijā un abās metilgrupās. Tas liecina, ka karbkatjona **45** starpprodukts protonēšanas/deprotonēšanas rezultātā pastāv līdzsvarā ar alkēniem **D-46** un **D-47**.



21. att. Deitērija iezīmi saturošā ciklopropānā **D-34a** protolīze.

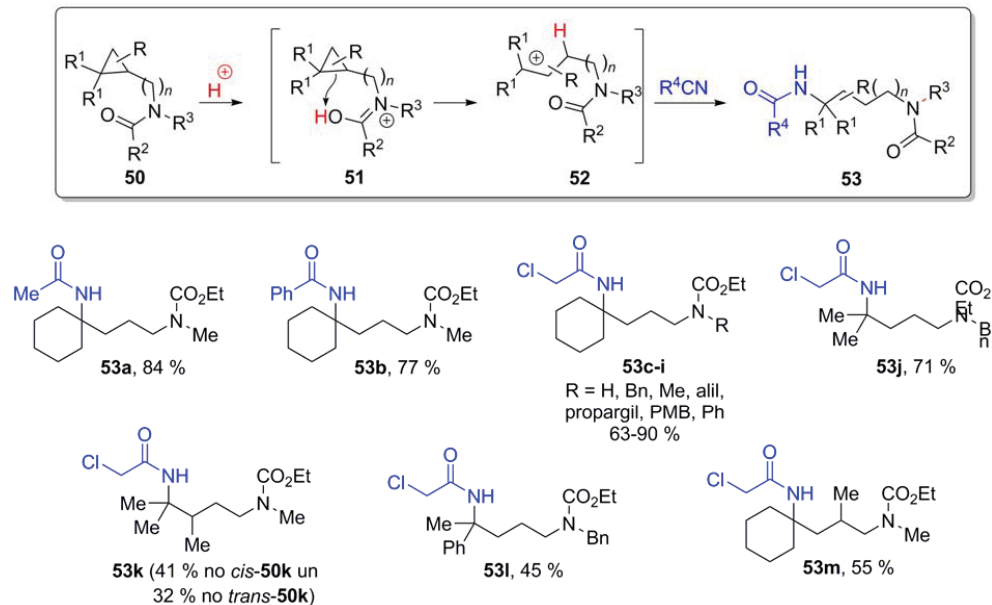
Interesanti atzīmēt, ka substrāta **41h** gadījumā tika novērots relatīvi mazs deitērija saturs pirolidīna **D-44h** 2-CH-pozīcijā un abās metilgrupās, pie tam novērojām arī konfigurācijas saglabāšanos ogleklī, pa kuru notiek protona uzbrukums (22. att.). Šis rezultāts liecina, ka protona pārnese protonētā amīdā **48** notiek pa saites (*edge*) trajektoriju.



22. att. Protona pārnese stereokīmijā ciklopropānā **41h**.

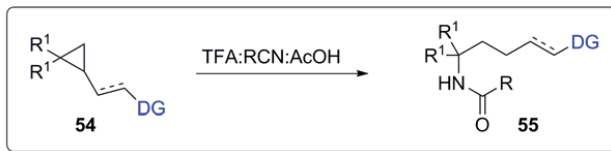
Turpinot pētījumu, nolēmām parādīt metodes iespējas arī starpmolekulārai karbkatjona aminēšanai. Šim nolūkam kā substrātus izmantojām trešajos amīdus **50**, kuros slāpekļa nukleofilitāte ir bloķēta, tādējādi novēršot cikliskā produkta veidošanos. Ciklopropānu **50a-m**

protolizē ģenerētos karbkatjonus **52** sekmīgi aminējām Ritera reakcijas apstākļos, veidojot diamīna atvasinājumus **53a-m** (23. att.).

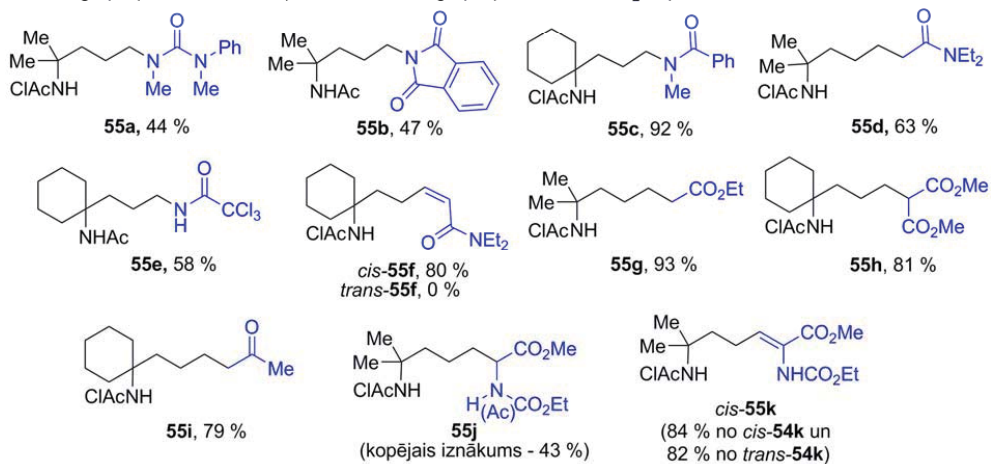


23. att. Ciklopropāna C-C saites protolizē ģenerēta karbkatjona aminēšana Ritera reakcijas apstākļos.

Pētījuma gaitā demonstrējām arī virkni citu virzošo grupu kā ketona, estera, diimīda, urīnvielas, karboksamīdu atvasinājumus, kas spēj nodrošināt augstu ciklopropāna C-C saites šķelšanas selektivitāti Ritera reakcijas apstākļos (24. att.). Rezultātā tika iegūta virkne amīna atvasinājumu **55a-k**.



Ac - acilgrupa (no RCN = MeCN); ClAc - hloracetilgrupa (no RCN = ClCH₂CN).



24. att. Virzošu grupu klāsts ciklopropāna protolīzei un sekojošai karbkatjona aminēšanai Ritiera reakcijā.

Interesanti atzīmēt, ka slāpekli saturoša funkcija selektīvai protona pārnesei nav obligāti nepieciešama, kā liecina Ritiera reakcija ar esteru un ketonu atvasinājumiem **54g-i**, kas ļāva iegūt vēlamos aminēšanas produktus **55g-i** ar augstu iznākumu.

SECINĀJUMI

1. Veidojot neklasisko ciklopropilmetilkatjonu no *bis*-trihloracetimidātiem, atkarībā no aizvietotāja dabas un atrašanās vietas izejvielā, ar augstu selektivitāti var iegūt trīs strukturāli atšķirīgus aminēšanas produktus – ciklopropil-, ciklobutil- vai homoalilavasinājumus.
2. Neklasiskā ciklopropilmetilkatjona aminēšanas produktus – spirocikliskus oksazolīnus un tetrahidro-1,3-oksazepīnus – var ērti transformēt par atbilstošiem aminospiertiem, kas ir potenciāli būvbloki dažādu farmaceitiski nozīmīgu savienojumu sintēzē.
3. 1,2-Diaizvietotu ciklopropānu gadījumā var veiksmīgi realizēt ciklopropil-ciklopropil-pārgrupēšanos selektīvā ciklopropilmetilkatjona reakcijā ar iekšmolekulāro nukleofīlu. Šāda pieeja ļauj aizstāt klasiskās ciklopropilgrupas ievadišanas metodes, kas bieži vien nav savietojamas ar funkcionālajām grupām kompleksās molekulās.
4. Ciklopropānu C-C saiti var selektīvi uzšķelt, izmantojot protonētu amīdu kā iekšmolekulāru protona donoru. Protolīzē izveidotais karbkatjons reaģē ar amīdu kā iekšmolekulāru nukleofīlu, veidojot pirolidīna atvasinājumus. Protona uzbrukuma trajektorija noris no ciklopropāna saites (*edge*) puses, ko pierāda konfigurācijas saglabāšanās ogleklī, pa kuru notiek protona uzbrukums.
5. Ciklopropānu protolīzē ģenerēto karbkatjonu aminēšanu var realizēt arī starpmolekulāri Ritera reakcijas apstākļos, kā virzošās grupas protolīzei izmantojot ketonu, esteru, diimīdu, urīnvielu, karboksamīdu un karbamāta atvasinājumus.

LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Walsh, A. D. *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179.
2. Bernett, W. A. *J. Chem. Ed.* **1967**, *44*, 17.
3. Olah, G. A.; Surya Prakash, G. K.; Rasul, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9168.
4. Olah, G. A., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8016.
5. Rao, W.; Chan, P. W. H. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 10486.
6. Chan, P. W. H, et al. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 10081.
7. Shi, M.; Tian, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8059.
8. Wong, H. N. C. et al. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.
9. DePuy, C. H. *In Three-Membered Rings*; Springer: Berlin, **1973**, pp 73.
10. Wiberg, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312.
11. Wiberg, K. B., Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 988.

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

To be granted the scientific degree of Doctor of Chemical Sciences, the present Doctoral Thesis has been submitted for the defence at the open meeting of RTU Promotion Council on 27 September 2018 at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry of Riga Technical University, 3 Paula Valdena Street, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Senior Researcher, professor *Dr. chem.* Māris Turks
Riga Technical University, Latvia

Senior Researcher, professor *Dr. chem.* Edgars Sūna
Latvian Institute of Organic Synthesis; University of Latvia, Latvia

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

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

I hereby declare that the Doctoral Thesis submitted for the review to Riga Technical University for the promotion to the scientific degree of Doctor of Chemical Sciences is my own. I confirm that this Doctoral Thesis had not been submitted to any other university for the promotion to a scientific degree.

Marija Skvorcova (signature)

Date.....

The Doctoral Thesis has been prepared as a thematically united collection of scientific publications. It consists of a summary, five scientific publications and a manuscript of a scientific publication. Publications have been written in English. The total number of pages is 715, including electronically available data.

CONTENTS

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	29
Introduction	29
Aims and objectives.....	31
Scientific novelty and main results.....	31
Structure of the thesis	32
Publications and approbation of the thesis	32
MAIN RESULTS OF THE THESIS	34
Amination of nonclassical cyclopropylmethyl cation	34
Protolytic cleavage of cyclopropane C-C bond	42
CONCLUSIONS	49
REFERENCES	50
PUBLICATIONS	51

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

Cyclopropane is the simplest cyclic hydrocarbon. All three cyclopropane carbon atoms have a high derivatization potential. In cyclopropane the overlap of C-C bond forming electrons is less efficient which makes the character of the molecular orbital more similar to π -bond (Fig. 1).^{1,2}

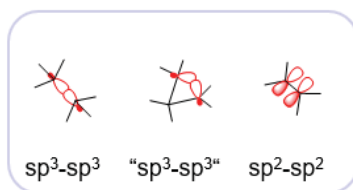


Fig. 1. Molecular orbital of cyclopropane C-C bond vs orbitals of alkane and alkene.

Nonclassical cyclopropylmethyl cation amination

Overlapping of molecular orbital of cyclopropane C-C bond with the neighbouring vacant orbital of cation determines the non-classical nature of cyclopropylmethyl cation. Studies by Olah (NMR, DFT calculations) have shown that cyclopropylmethyl cation most likely exists as a $\pi\sigma$ -delocalized cyclopropyl carbinyl cation **1A** in equilibrium with non-classical bicyclobutonium ion **1B** (Fig. 2).^{3,4}

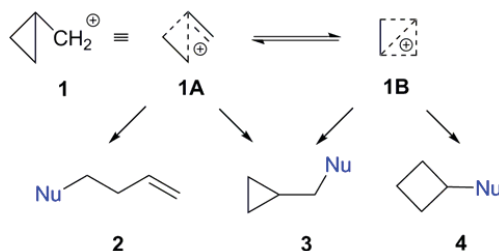


Fig. 2. Nonclassical cyclopropylmethyl cation nature and reactivity with nucleophiles.

Non-classical nature of cyclopropylmethyl cation **1** explains its ability to form structurally different homoallyl-, cyclopropylmethyl- and cyclobutyl derivatives **2–4** in reaction with nucleophile. Several examples in literature are known for selective, as well as non-selective formation of **2–4** in cation **1** reaction with *O*-nucleophiles and halogenides. Although, only few amination reactions have been studied.^{5–7} It encouraged us to examine regioselective generation and subsequent amination of non-classical cation **1**. For this purpose, *bis*-trichloroacetimidate **5** was used. In substrate **5**, imidate function can act as a leaving group when activated with Lewis acid. This would generate carbenium ion **6**, which will be trapped with other imidate as *N*-

nucleophile (Fig. 3). In this reaction three structurally different products **7–9** can be formed, depending on the regioselectivity of intramolecular imidate attack to the carbenium ion **6'**.

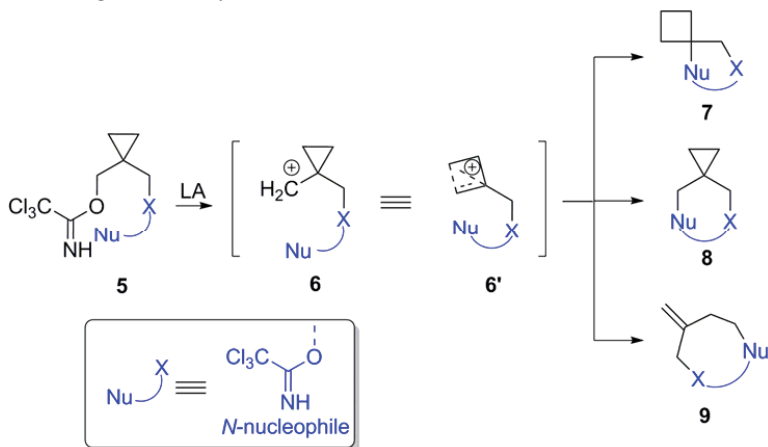


Fig. 3. Reaction of cyclopropyl methyl cation with intramolecular *N*-nucleophile.

Protolytic cleavage of cyclopropane C-C bond

The second part of the research includes protolytic cleavage studies of cyclopropane C-C bond. Due to the ring strain, bonds between the carbon atoms are considerably weaker than in typical alkane and can undergo C-C bond cleavage leading to functionalized compounds **11** and **12** when exposed to strong electrophilic reagents (Fig. 4).⁸⁻¹⁰ The challenge is to achieve regioselective electrophilic attack to cyclopropane.

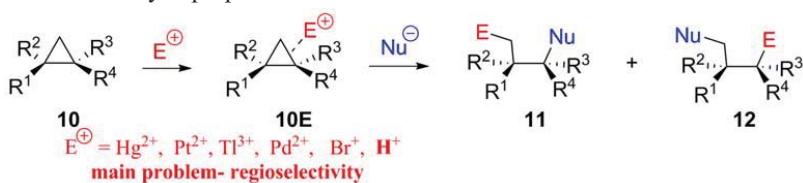


Fig. 4. Electrophilic cleavage of cyclopropane C-C bond.

Regioselectivity in the cyclopropane protonolysis tends to follow modified Markovnikov's rule, which predicts that preferential ring opening will occur between carbons bearing the largest and the smallest number of substituents. However, typically the selectivity is modest, as demonstrated by Wiberg and Kass systematic studies (Fig. 5).¹¹

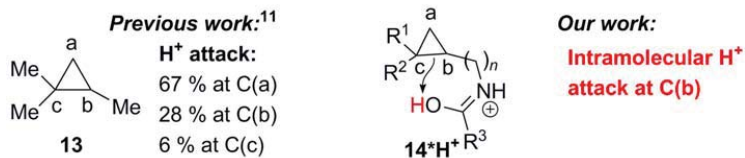


Fig. 5. Regioselectivity in protonolysis of cyclopropanes.

In our work, we focused attention on regioselective cleavage of cyclopropane C-C bond using protonated amide **14*H⁺** as intramolecular proton donor.

Aims and objectives

The aim of the Thesis is to develop new synthetic methods based on unique reactivity of cyclopropylmethyl cation and regioselective cleavage of cyclopropane C-C bond.

The following tasks were set:

- 1) to investigate cyclopropylmethyl cation amination reaction depending on the nature of substituents and their position in the substrate;
- 2) to demonstrate the utility of cyclopropylmethyl cation amination products by transforming them into building blocks with high derivatization potential;
- 3) to investigate protonolysis of cyclopropanes using protonated amide as internal proton donor;
- 4) to demonstrate the intramolecular and intermolecular amination of carbenium ions generated by protonolysis of cyclopropane.

Scientific novelty and main results

As the result of the Thesis, several methods based on intramolecular amination of nonclassical cyclopropylmethyl cation for synthesis of homoallylamine, 1-amino-1-cyclobutylcarbinol and 1-amino-1-cyclobutane carboxylic acid derivatives were developed. Synthesis of cyclopropyl-containing heterocycles from 1,2-disubstituted cyclopropanes was demonstrated based on selective cyclopropyl-cyclopropyl rearrangement. Regioselective protonolysis of cyclopropane C-C bond using protonated amide as internal proton donor was developed. Directing groups such as carbamate, carboxamide, urea, ester and ketone were found efficient for regioselective *anti*-Markovnikov cleavage of cyclopropane. An intramolecular and an intermolecular amination of carbenium ions generated by directed regioselective protonolysis of cyclopropane were demonstrated.

Structure of the Thesis

The thesis is a collection of scientific publications focused on the amination of nonclassical cyclopropylmethyl cation, derivatization of obtained products and regioselective protonolysis of cyclopropane with subsequent amination of formed carbenium ion.

Publications and approbation of the Thesis

Main results of the thesis were summarized in four scientific publications, a manuscript of a scientific publication, and a review article. Results of the research were presented at seven conferences.

Scientific publications:

1. **Skvorcova, M.**, Grigorjeva, L., Jirgensons, A. Tetrahydro-1,3-oxazepines via Intramolecular Amination of Cyclopropylmethyl Cation. *Org. Lett.* **2015**, 17 (12), 2902–2904.
2. **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Allylic Amination via Acid Catalyzed Leaving Group Activation. *Current Green Chemistry.* **2016**, 3 (2), 145–159.
3. **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Amide group directed protonolysis of cyclopropane. An approach to 2,2-disubstituted pyrrolidines. *Org. Lett.* **2017**, 19 (10), 2478–2481.
4. **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Intramolecular cyclopropylmethylation via non-classical carbenium ion. *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6909–6912.
5. **Skvorcova, M.**, Grigorjeva, L., Jirgensons, A. 1-Amino-1-hydroxymethyl cyclobutane derivatives via intramolecular amination of nonclassical cyclopropylmethyl cation. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2017**, 53, 989–996.
6. **Skvorcova, M.**, Lukasevics, L., Jirgensons, A. Ritter-type Amination of Carbenium Ions Generated by Directed Protonolysis of Cyclopropane. *Manuscript*.

Results of the thesis were presented at the following conferences:

1. **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Amination of cyclopropylmethyl cation. *Paul Walden 9th Symposium on Organic Chemistry*, Riga, 21–22 May **2015**.
2. **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Amide Directed Protolytic Cleavage of Cyclopropane C-C Bond. *Proceedings of 9th Biennial Balticum Organicum Syntheticum conference (BOS 2016)*, Riga, Latvia, 3–6 July **2016**.
3. **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Pyrrolidine Derivatives via Protolytic Cleavage of Cyclopropane C-C bond. *Proceedings of 15th Belgian Organic Synthesis Symposium (BOSS 2016)*, Antwerp, Belgium, 10–15 July **2016**.

4. **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Amide group directed protonolysis of cyclopropane. *En route to 2,2-disubstituted pyrrolidines. Latvian University 75th International Scientific Conference: Section: Chemistry*. Riga, Latvia, 10 February **2017**.
5. **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Intramolecular Cyclopropylmethylation via Non-Classical Carbenium Ion. *10th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*. Riga, Latvia, 15–16 June **2017**.
6. **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Amide group directed protonolysis of cyclopropane. An approach to 2,2-disubstituted pyrrolidines. *Blue Danube Symposium on Heterocyclic Chemistry*. Austria, Linz, 28 August – 2 September **2017**.
7. Lukasevics, L. T., **Skvorcova, M.**, Jirgensons, A. Ritter-type Amination of Carbenium Ions Generated by Directed Protonolysis of Cyclopropane. *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2018)*, Tallinn, Estonia, 1–4 July **2018**.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

Amination of non-classical cyclopropylmethyl cation

Bis-trichloroacetimidates **15** provided spirocyclic oxazolines **18** as intramolecular amination products of intermediate cyclobutyl carbenium ion **17** when exposed to Lewis acid catalyst (Fig. 6). Using unsubstituted imidate **15a** ($R = H$) (Table 1) regioselectively oxazoline **18a** was obtained. Using substrate bearing aliphatic substituent in the oxymethyl group (*bis*-imidates **15b-g**) selectivity of the reaction decreased. Formation of cyclobutyl carbenium ion and cyclopropylmethyl carbenium ion amination products were observed. Ratio of both amination products depended primarily on the size of the substrate substituent in alkoxyethyl group. In the case of bulky substituents (if $R = n\text{-Pr}$, ratio of **18/19** was 2:1; if $R = \textit{neo}$ -pentyl, ratio of **18/19** was 11:1) oxazoline **18** formed as a major product. It is interesting that using substrate bearing aromatic substituent ($R = \text{Ph}$) regioselectivity of the reaction was reversed – selectively oxazine **19h** was obtained. It could be explained by stabilizing effect of phenyl group on the carbenium ion that induced electron distribution in the favour to cyclopropylmethyl carbenium ion **17'**.

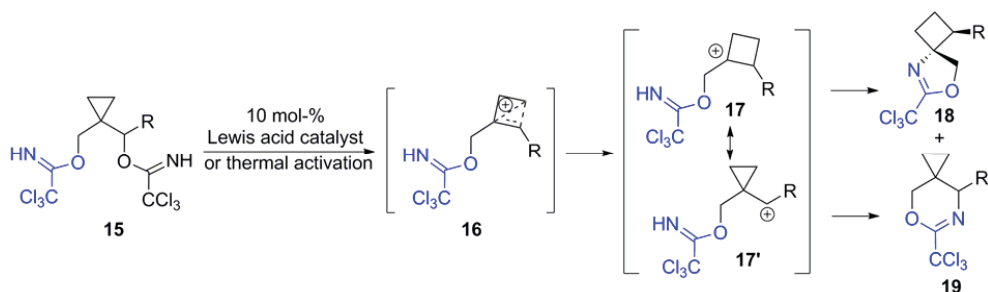


Fig. 6. Oxazoline vs oxazine formation via amination of cyclopropylmethyl cation.

Table 1

Lewis Acid Catalysed Intramolecular Amination of <i>Bis</i> -imide 15					
Compound	R	LA	Solvent	Ratio of 18/19 ^b	Yield ^c , %
15–19a	H	AlCl₃	Et₂O	>99:1	75
15–19b	<i>n</i> -Pr	AlCl ₃	Dioxane	2:1	75
15–19c	<i>i</i> -Pr			4:1	70
15–19d	<i>c</i> -Hex			3:1	70 ^a
15–19e	<i>neo</i> -Pent	BF₃ · OEt₂	PhMe	11:1	86^a
15–19f	CH ₂ OMe			4:1	55 ^a
15–19g	CH ₂ OBn			3:1	49 ^a
15–19h	Ph	BF ₃ · OEt ₂	DCM	1:>99	75

^a NMR yield, determined using 1,4-bis(trichloromethyl)benzene as an internal standard; ^b ratio of **18/19**, determined using GC-MS; ^c Isolated yield for mixture of products **18** and **19**.

It was demonstrated that the reaction can be initiated in thermal ionization conditions by refluxing imidates **15** in toluene without Lewis acid catalyst (Table 2). In this case, both amination products **18** and **19** were formed. However, it should be noted that using methoxymethyl- and benzyloxymethyl substituents (substrates **15f** and **15g**), the thermal activation significantly improved the yield of desired oxazoline **18f**, **g**.

Table 2

Thermal Ionization of <i>Bis</i> -imide 15			
Compound	R	Ratio of 18/19 ^b	Yield ^c , %
15–19b	<i>n</i> -Pr	2:1	64 ^a
15–19c	<i>i</i> -Pr	4:1	88
15–19d	<i>c</i> -Hex	3:1	70 ^a
15–19e	<i>neo</i> -Pent	1:1	60 ^a
15–19f	CH₂OMe	9:1	80
15–19g	CH₂OBn	7:1	85

^a NMR yield, determined using 1,4-bis(trichloromethyl)benzene as an internal standard; ^b ratio of **18/19**, determined using GC-MS; ^c isolated yield for mixture of products **18** and **19**.

It is noteworthy that *bis*-imides **15** provided oxazolines **18** as a single diastereomers with *trans* configuration. Such a stereochemical outcome could be explained by stereoinduction model where the amination takes place from the sterically less hindered face of close-to-planar cyclobutyl carbenium ion **17** (Fig. 7).

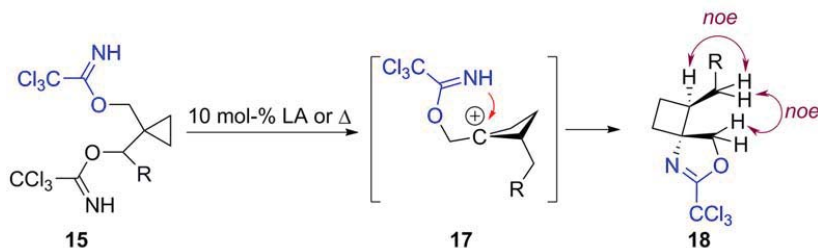


Fig. 7. Stereinduction model for the formation of oxazolines **18** as *trans*-isomers.

In order to demonstrate the utility of oxazolines **18**, products were transformed to *Boc*-protected cyclobutane-based amino alcohols **20** in moderate to good yields (Fig. 8), (Table 3). For this purpose, oxazolines **18** were hydrolysed in acidic conditions and the resulting amino alcohols were treated with Boc_2O under basic conditions.

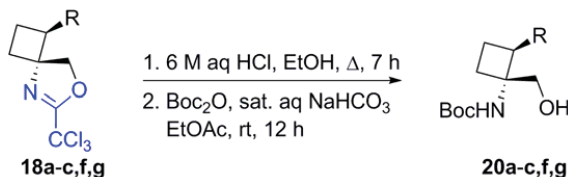


Fig. 8. Synthesis of 1-aminocyclobutylcarbinols.

Table 3

Yields of 1-aminocyclobutylcarbinols		
Entry	R	20 , yield, %
1	H	20a , 59
2	<i>n</i> -Pr	20b , 89
3	<i>i</i> -Pr	20c , 70
4	CH_2OMe	20f , 73
5	CH_2OBn	20g , 69

Bis-trichloroacetimidate **21** bearing carbocation stabilizing group efficiently provided tetrahydro-1,3-oxazepine **23** as homoallyl amination product of cyclopropylmethyl cation **22** when exposed to Lewis acid catalyst (Fig. 9), (Table 4). Such a direction of the reaction can be explained by the effect of carbocation-stabilizing group inducing electron distribution in favour of the classical homoallylcation **22'**.

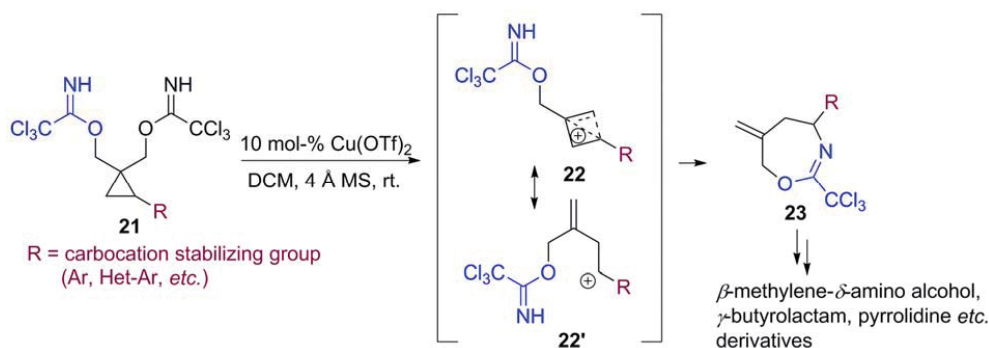


Fig. 9. The cyclization of bis-imidates **21** to tetrahydro-1,3-oxazepines **23**.

Table 4

Substrate Scope for the Cyclization of Bis-imidates **21** to Tetrahydro-1,3-oxazepines **23**

Entry	R	23 , yield (%)
1	C ₆ H ₅	23a , 85
2	4-MeOC ₆ H ₄	23b , 96
3	4-Me ₂ NC ₆ H ₄	23c , 87
4	4-FC ₆ H ₄	23d , 83
5	1-Naphthyl	23e , 90
6	3-(<i>N</i> -Tosyl)indolyl	23f , 94
7	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	23g , 96
8	Vinyl	23h , 91
9	2-Thienyl	23i , 89
10	2-(<i>N</i> -Methyl)pyrrolyl	23j , 64 ^a
11	3-Furyl	23k , 79 ^b
12	Ph(Me) ₂ SiCH ₂	23l , 81
13	Et	- ^c
14	C ₆ H ₅ C≡C	- ^c
15	3,5-(di-Cl)-C ₆ H ₃	- ^c

^a 1 mol-% Cu(OTf)₂; ^b 10 mol-% (CuOTf)₂·C₆H₆; ^c mixture of products.

Bis-trichloroacetimidates **21a-k** bearing carbocation stabilizing groups as aryl (Table 4, Entry 1–5), electron-rich heteroaryl (Table 4, Entry 6, 9–11) and vinyl substituents (Table 4, Entry 7, 8) selectively formed oxazepines **23a-k** with high yields (64–96 %). Substrate **21l** containing silyl group as a β-cation-stabilizing substituent afforded oxazepine **23l** in very good yield – 81 % (Table 4, Entry 12). Notably, substrates **21m-o** containing groups with lower carbenium ion stabilizing

ability such as ethyl-, alkynyl- or electron poor aryl group led to the formation of product mixture (Table 4, Entry 13–15).

Tetrahydro-1,3-oxazepines **23** are potentially used as multifunctional building blocks for the synthesis of complex compounds. In order to demonstrate the synthetic utility of oxazepines **23**, these were transformed to unsaturated amino alcohol derivatives **25** via one pot two step procedure, which involves cleavage of cyclic imidate function with acetic acid followed by methanolysis of the intermediate **24** (Fig. 10), (Table 5).

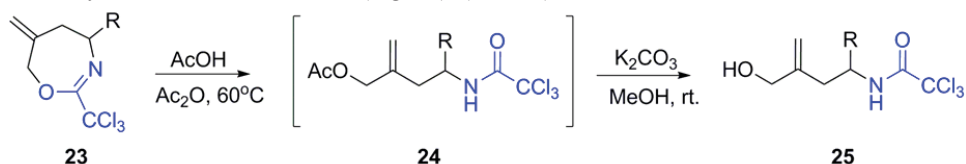


Fig. 10. Transformation of tetrahydro-1,3-oxazepines **23** to amino alcohols **25**.

Table 5

Reaction Yields		
Entry	R	25 , yield, %
1	C ₆ H ₅	25a , 94
2	4-MeOC ₆ H ₄	25b , 96
3	2-Thienyl	25i , 91
4	Vinyl	25h , 89
5	CH ₂ SiMe ₂ Ph	25l , 89

It can be seen that allylchlorides **26** can be easily obtained from *bis*-trichloracetimidates **21g-i** when exposed to stoichiometric amount of FeCl₃ (Fig. 11), (Table 6). Further, these can be cyclized to 4-*exo*-methylene-pyrrolidines **27**.

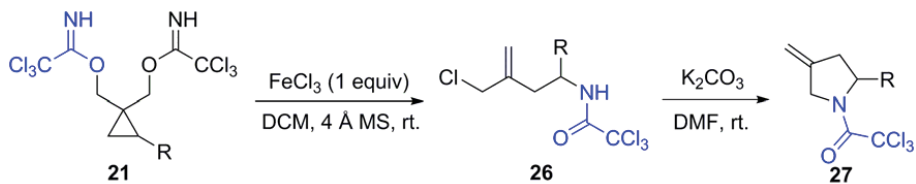


Fig. 11. Synthesis of allylchlorides **26** and 4-*exo*-methylene-pyrrolidines **27**.

Table 6

Entry	R	26 , yield (%)	27 , yield (%)
1	(<i>E</i>)-C ₆ H ₅ CH=CH	26g , 87	27g , 89
2	Vinyl	26h , 77	27h , 90
3	2-Thienyl	26i , 86	27i , 93

The cyclization studies using enantioenriched *bis*-imide **S-21a** showed that formation of tetrahydro-1,3-oxazepine **23a** proceeds with considerable degree of racemization (Fig. 12).

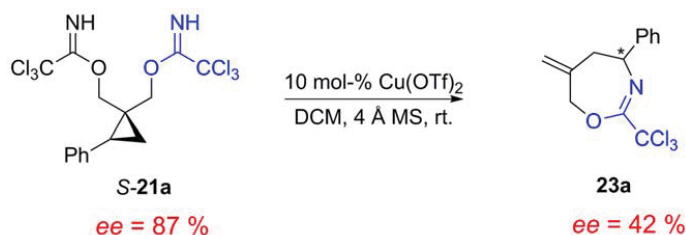


Fig. 12. Chirality transfer in cyclization of enantioenriched *bis*-imide **S-21a** to oxazepine **23a**.

To investigate if the racemization is associated with unselective abstraction of imide group in *bis*-imide, substrates *cis*-*d*₂-**21a** and *trans*-*d*₂-**21a** with deuterium labelling at methylene groups were prepared (Fig. 13). In both substrates, the imide group situated *trans* to the phenyl group was abstracted selectively to give the corresponding deuterium labeled regioisomers *cis*-*d*₂-**23** and *trans*-*d*₂-**23**, respectively. Having established that abstraction of the imide is selective, the partial loss of enantioselectivity in the product **23a** formation could be linked to partial nature of non-classical carbenium ion intermediate **22** as the planar homoallyl carbenium ion **22'** would lead to completely racemic product **23a**.

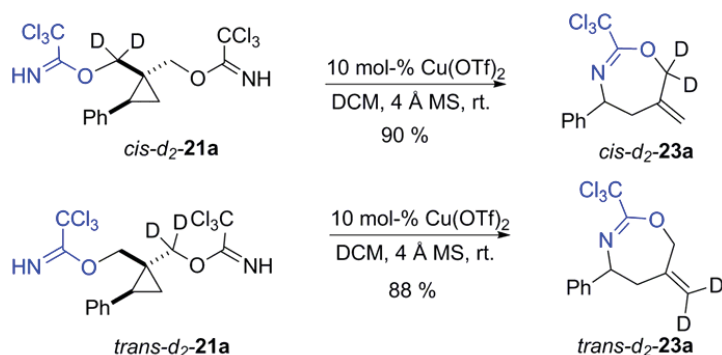


Fig. 13. Selective abstraction of *trans*-imideate function in deuterium-labeled *bis*-imideate **21a**.

Diastereoselective amination of carbenium ion **22/22'** bearing additional substituent next to the reaction centre was explored. Exposure of *bis*-imideate **28** to Lewis acid catalyst provided *trans*-substituted tetrahydrooxazepine **29** as the only detectable isomer (Fig. 14). To prove the configuration, the reaction product **129** was transformed to diol **30** that could be analysed by X-ray spectroscopy.

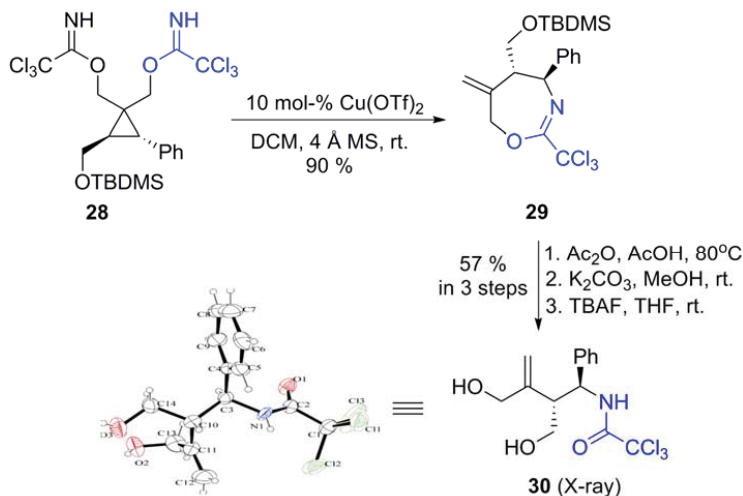


Fig. 14. Diastereoselective cyclization of *bis*-imideate **28** and cleavage of oxazepine **29**.

The cyclopropyl-cyclopropyl rearrangement selectively can be achieved from the *bis*-trichloroacetimidate **31a**, based on the 1,2-disubstituted cyclopropane base. Catalytic amount of the Lewis acid ($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$) promoted amination of CPM ions and provided oxazoline **33a** in high yield. In order to extend the application of the reaction, one of the imideate functions in the cyclopropane derivative **31** was replaced by other intramolecular nucleophiles (phenol, aromatic

or heteroaromatic function, etc.) (Fig. 15). This way, a series of cyclopropyl-containing products **33a-k** were obtained from 1,2-disubstituted cyclopropane derivatives **31**.

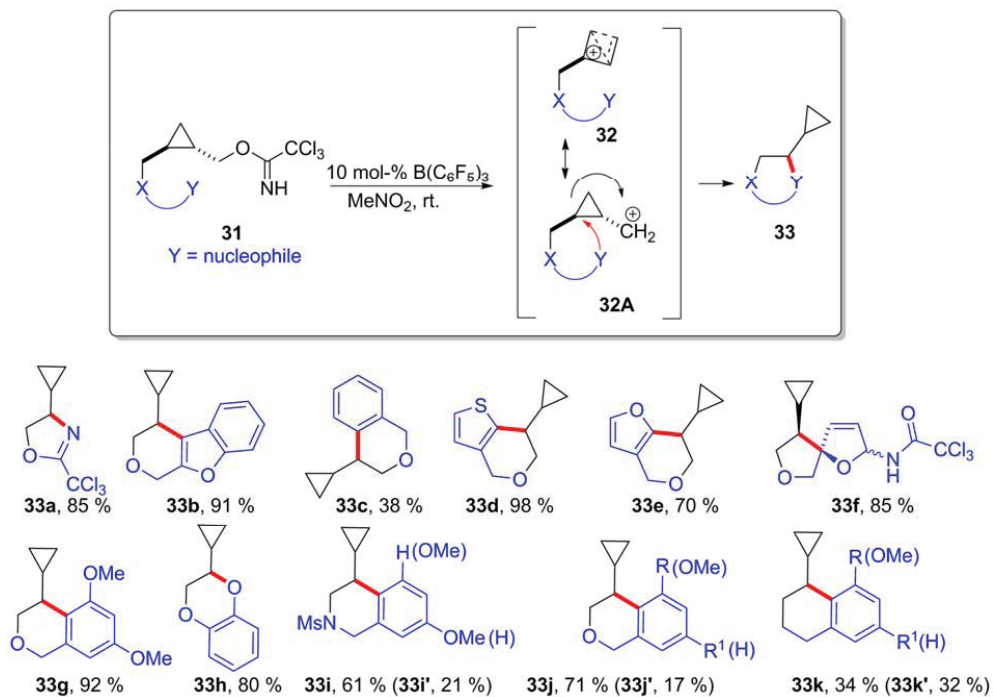


Fig. 15. Substrate scope for intramolecular cyclopropylmethylation.

In order to find whether the reaction proceeds with chirality transfer or racemization, the enantioenriched substrate (-)-**31e** was used. Under the given reaction conditions, racemic product **33e** was formed (Fig. 16).

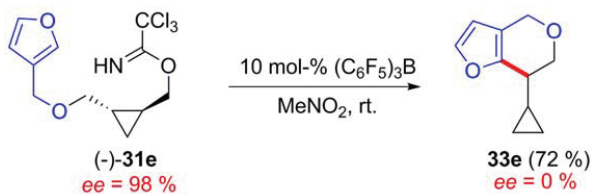


Fig. 16. Investigation of chirality transfer from enantioenriched substrate (-)-**31e**.

This investigation has shown that cyclopropylmethylation is not a stereospecific transformation. It led to exploring catalyst-controlled stereinduction capabilities. Unfortunately, it was not possible to obtain chiral compound **33e** from racemic **31e** using several chiral Lewis (Fig. 17, C–E) or Brønsted acids (Fig. 17, A, B).

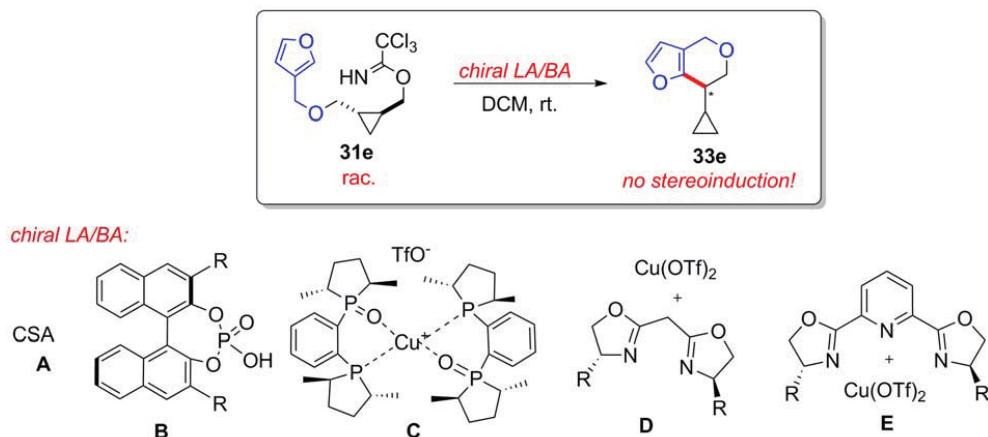


Fig. 17. Induction of stereoselectivity in cyclopropyl-cyclopropyl rearrangement reaction using chiral catalysts.

Protolytic cleavage of cyclopropane C-C bond

Amide group-containing substrate **34a** was subjected to the range of Brønsted and Lewis acids. It was found that trifluoroacetic acid (TFA) was superior for selective and high yielding formation of the pyrrolidine **37a** (Fig. 17), (Table 7). This product obviously results from an *anti*-Markovnikov H⁺ attack (**35A**) of cyclopropane **34a** and subsequent amination of the intermediate carbenium ion **36A**. Stronger acids such as MsOH and TfOH proved to be less selective and provided considerable amount of oxazine **38a**. The formation of oxazine **38a** could be explained by the competitive intermolecular protonolysis of the cyclopropane C-C bond (**35B**) followed by trapping of the carbenium ion **36B** with amide oxygen. Weaker Lewis acids such as BF₃·Et₂O and (CuOTf)₂·C₆H₆ were unreactive.

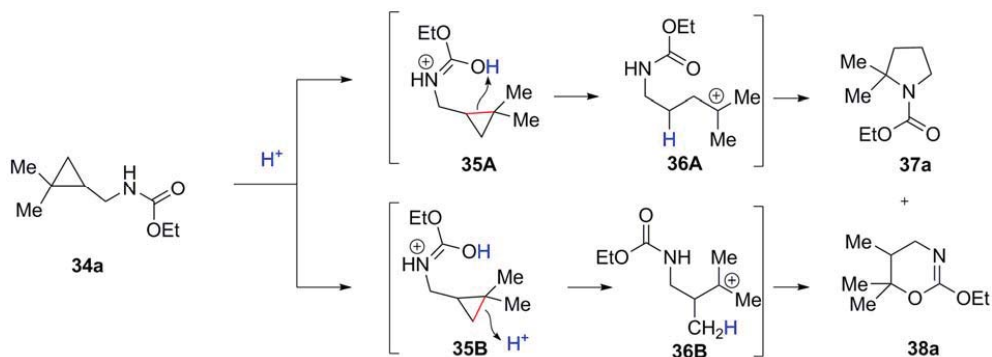


Fig. 18. Acid promoted cleavage of cyclopropane and subsequent amination of the intermediate carbenium ion.

Table 7

Acid Promoted Cleavage of Cyclopropane

Entry	Acid (solvent)	Product (yield, %) ^a
1	TFA (neat)	37a (98)
2	MsOH 1 vol% (DCM)	37a (70), 38a (17)
3	TfOH 1 vol% (DCM)	37a (47), 38a (25)
4	Fe(OTf) ₃ 1.0 equiv (DCM)	37a (61), 38a (17)
5	BF ₃ ·OEt ₂ 1.0 equiv (DCM)	no reaction
6	(CuOTf) ₂ ·C ₆ H ₆ 1.0 equiv (DCM)	no reaction

^a NMR yield using 1,4-bis(trichloromethyl)benzene as an internal standard.

During the investigation, it was discovered that nitrogen substituent in substrate **34** plays an important role. This function should be both, enough basic to successfully direct regioselective protonolysis of cyclopropane C-C bond and enough nucleophile to react with the intermediate carbenium ion. Ethoxycarbonyl derivative **34a**, also urea **34b** and several carboxamides **34c-e** proved to be suitable substrates for the formation of pyrrolidine derivatives **37a-e** in good to excellent yields (Fig. 19), (Table 8). Trichloroacetamide **34f** gave mixture of pyrrolidine **37f** and the ring-opening product **39f**, which could be explained by reduced nucleophilicity of the carboxamide **34f**. Thioamide **34g**, trifluoroacetamide **34i**, and sulfonamide **34j** were reactive under protonolytic conditions, however formed mixture of products with low content of expected pyrrolidine **37**. In these substrates, protonation of carboxamide and sulfonamide function is minimized which could prevent them to act as directing groups for intramolecular proton delivery.

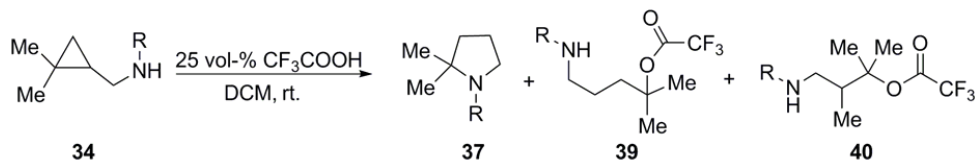


Fig. 19. Scope of the cyclopropane *N*-substituent.

Table 8

Entry	34 , R	Product (yield, %)
1	34a , EtOCO	37a (92)
2	34b , PhNHCO	37b (99)
3	34c , PhCO	37c (99)
4	34d , MeCO	37d (74) ^{a,b}
5	34e , ClCH ₂ CO	37e (99) ^a
6	34f , Cl ₃ CCO	37f : 39f in ratio 1:1 (97) ^{c, d}
7	34g , MeCS	37g (17) ^e and unidentified by-products
8	34h , 4-NO ₂ C ₆ H ₄	no conversion of 34h ^c
9	34i , CF ₃ CO	mixture of 37i , 39i and 40i
10	34j , PhSO ₂	mixture of 37j , 40j and PhSO ₂ NH ₂

^a 50 vol% TFA in CH₂Cl₂, rt; ^b volatile compound; ^c neat TFA; ^d NMR yield using 1,4-bis(trichloromethyl)benzene as an internal standard.

Range of substituted *N*-ethoxycarbonyl aminomethyl cyclopropanes **34a**, **41a-h** gave pyrrolidines **37a**, **44a-h** in good yields (Fig. 20). Monoalkyl-substituted cyclopropane **41i** (R¹=*n*-Hex, R²⁻⁵=H) was unreactive even in neat TFA under reflux. Surprisingly, diphenyl-substituted cyclopropane **41j** (R^{1,2}=Ph, R³⁻⁵=H) failed to give the expected product. Low reactivity of substrate **41j** implies that the stability of intermediate carbenium ion is not the only factor that enables cyclopropane C-C bond protonolysis, as in this case very stable diphenyl carbenium ion should form. Apparently, electron density in the scissile C-C bond may also play an important role.

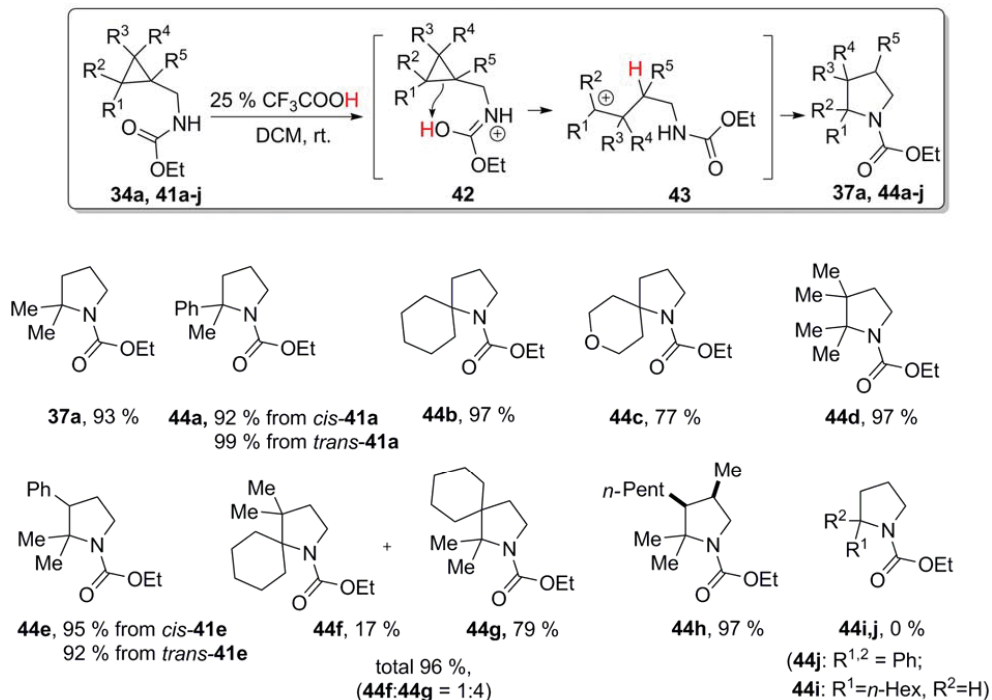


Fig. 20. Substrate scope for the synthesis of pyrrolidines.

When deuterium labeled substrate **D-34a** was subjected to the deuterated TFA, almost complete deuterium incorporation at the 3-CH position of pyrrolidine was observed (Fig. 21). As expected, such result is relevant to the proton attack at C(b) of cyclopropane. Deuterium incorporation was observed in both methyl groups and in 2-CH₂ position of product **D-37a** as well. This indicates that certain portion of intermediate carbenium ion **45** undergoes equilibration with alkenes **D-46** and **D-47** via deprotonation/protonation.

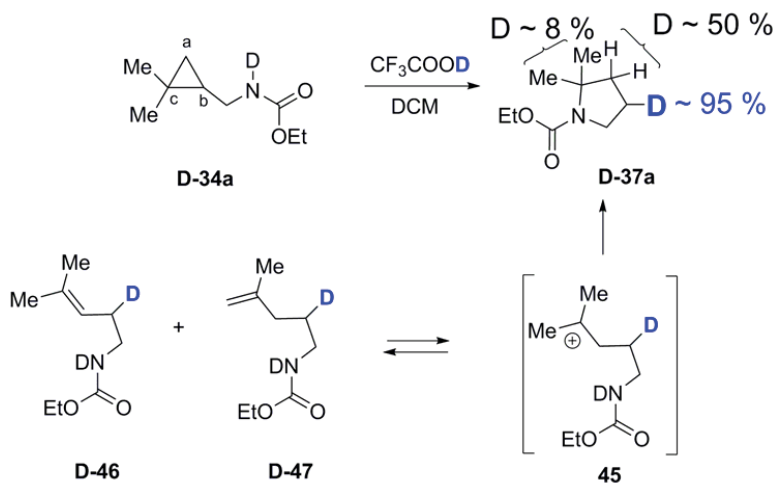


Fig. 21. Mechanism of cyclopropane **D-34a** protonolysis based on deuterium incorporation into the product **D-37a**.

Interestingly, when substrate **41h**, was subjected to deuterated TFA, a relatively small amount of deuterium incorporation was observed in the methyl groups and in 2-CH position of product **D-44h** (Fig. 22). At the same time, the retention of configuration for the carbon that is undergoing a proton attack was observed. This result is consistent with the “edge” trajectory of the proton transfer from the protonated amide **48**.

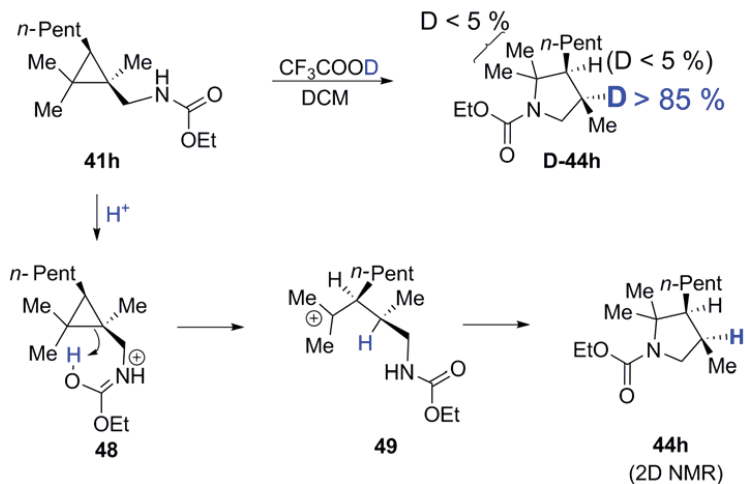


Fig. 22. Stereochemistry of proton transfer in cyclopropane **41h**.

To extend the application of carbenium ions generated by cyclopropane cleavage, the Ritter-type intermolecular amination was explored. For this purpose, tertiary amides **50** were used. To suppress the cyclization reaction, the carbamate nitrogen was blocked by introduction of additional substituent on it ($R^3 \neq H$). Carbenium ions **52** generated by protonolysis of cyclopropanes **50a-m** were successfully aminated under Ritter-type reaction conditions to form diamine derivatives **53a-m** (Fig. 23).

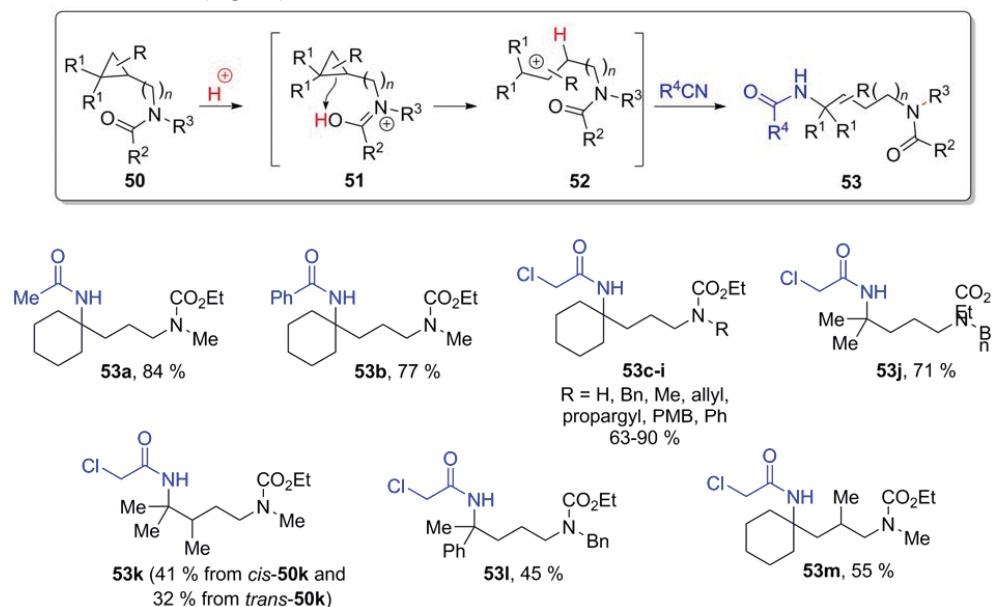
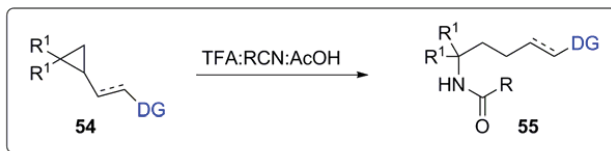


Fig. 23. Ritter-type amination of carbenium ions generated by protonolysis of cyclopropane.

In addition, it was demonstrated that several other functional groups such as carbamate, carboxamide, urea, ester and ketone can efficiently direct regioselective protonolytic cleavage of cyclopropane C-C bond to generate the carbenium ion (Fig. 24). As a result, a series of amine derivatives **55a-k** was obtained.



Ac - acyl (from RCN = MeCN); ClAc - chloroacetyl (from RCN = ClCH₂CN).

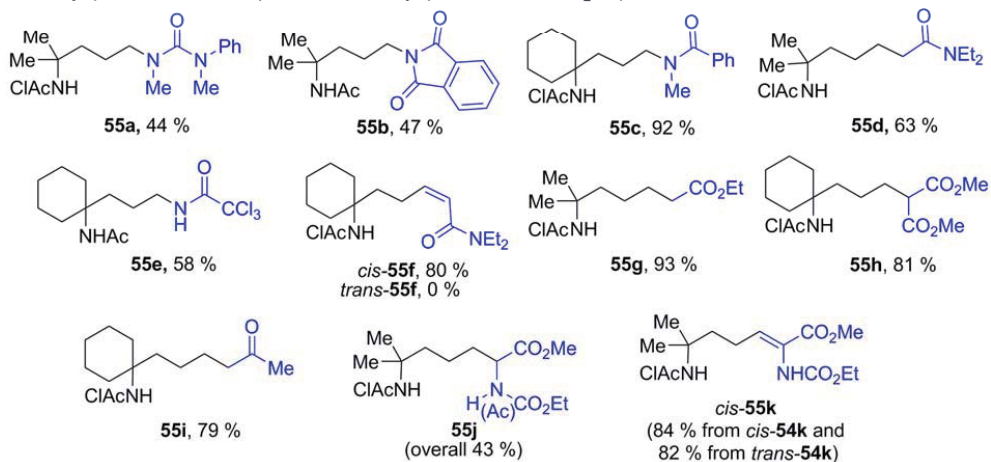


Fig. 24. Scope of directing groups.

The results with amides **54d**, *cis*-**54f**, esters **54g**, **h**, and ketone **54i** strongly indicates that oxygen rather than nitrogen in the amide function is involved in the intramolecular proton transfer to cyclopropane.

CONCLUSIONS

1. Amination of the non-classical cyclopropylmethyl cation depending on cyclopropane substitution pattern in *bis*(trichloroacetimidate) system can selectively provide one of three structurally different products (cyclopropyl-, cyclobutyl or homoallyl derivatives).
2. Amination products of non-classical cyclopropylmethyl cation – spirocyclic oxazolines and tetrahydro-1,3-oxazepines can be efficiently transformed into corresponding amino acids, which are potential building blocks for the synthesis of various pharmaceutically significant compounds.
3. In the case of 1,2-disubstituted-cyclopropanes, the cyclopropyl-cyclopropyl-rearrangement can be selectively achieved by intramolecular trapping of cyclopropylmethyl cation with an internal nucleophile.
4. The regioselective protonolytic C-C bond cleavage of acylated aminomethyl cyclopropanes can be achieved. The intermediate tertiary carbenium ion undergoes intramolecular amination to give 2,2-substituted pyrrolidines. The cyclopropane cleavage proceeds with the retention of configuration at the carbon to which the proton is attached. This observation is consistent with the “edge” protonation trajectory of the C-C bond.
5. Carbenium ions generated by directed protonolysis of cyclopropane can be intermolecularly aminated under Ritter-type reaction conditions using such functional groups as carbamate, carboxamide, urea, ester and ketone.

REFERENCES

1. Walsh, A. D. *Trans. Faraday Soc.* **1949**, *45*, 179.
2. Bennett, W. A. *J. Chem. Ed.* **1967**, *44*, 17.
3. Olah, G. A., Surya Prakash, G. K.; Rasul, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 9168.
4. Olah, G. A., et al. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 8016.
5. Rao, W., Chan, P. W. H. *Chem. - Eur. J.* **2008**, *14*, 10486.
6. Chan, P. W. H, et al. *Chem. - Eur. J.* **2011**, *17*, 10081.
7. Shi, M., Tian, G.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8059.
8. Wong, H. N. C. et al. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 165.
9. DePuy, C. H. *In Three-Membered Rings*; Springer: Berlin, **1973**, pp 73.
10. Wiberg, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 312.
11. Wiberg, K. B., Kass, S. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 988.