



RĪGAS TEHNISKĀ  
UNIVERSITĀTE

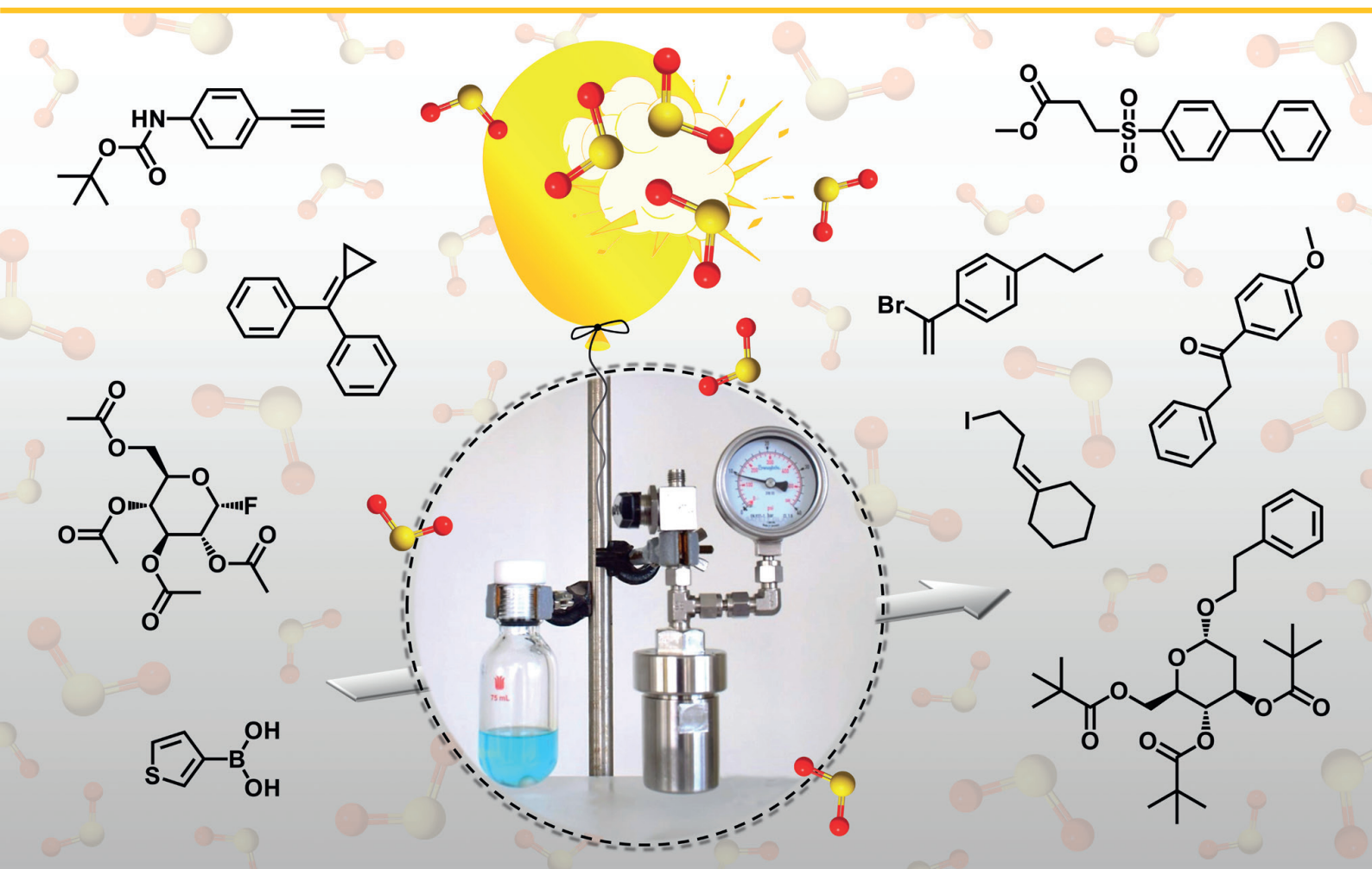
**Krista Gulbe**

# SĒRA DIOKSĪDA FIZIKĀLI ĶĪMISKO ĪPAŠĪBU PIELIETOJUMS JAUNU ORGANISKĀS SINTĒZES METOŽU IZSTRĀDĒ

Promocijas darba kopsavilkums

## DEVELOPMENT OF NEW ORGANIC SYNTHESIS METHODS BASED ON PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF SULFUR DIOXIDE

Summary of the Doctoral Thesis



**RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE**

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte

Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts

**RIGA TECHNICAL UNIVERSITY**

Faculty of Materials Science and Applied Chemistry

Institute of Technology of Organic Chemistry

**Krista Gulbe**

Doktora studiju programmas “Ķīmija” doktorante

Doctoral Student of the Study Programme “Chemistry”

**SĒRA DIOKSĪDA FIZIKĀLI ĶĪMISKO ĪPAŠĪBU  
PIELIETOJUMS JAUNU ORGANISKĀS  
SINTĒZES METOŽU IZSTRĀDĒ**

Promocijas darba kopsavilkums

**DEVELOPMENT OF NEW ORGANIC  
SYNTHESIS METHODS BASED ON  
PHYSICO-CHEMICAL PROPERTIES OF  
SULFUR DIOXIDE**

Summary of the Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs / Scientific supervisor

professors *Dr. chem.* / Professor Dr. chem.

MĀRIS TURKS

RTU Izdevniecība / RTU Press

Rīga 2021 / Riga 2021

Gulbe, K. Sēra dioksīda fizikāli ķīmisko īpašību pielietojums jaunu organiskās sintēzes metožu izstrādē. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2021. 82 lpp.

Gulbe, K. Development of New Organic Synthesis Methods Based on Physico-Chemical Properties of Sulfur Dioxide. Summary of the Doctoral Thesis. Riga: RTU Press, 2021. 82 p.

Iespiests saskaņā ar RTU promocijas padomes “P-01” 2021. gada 25. marta lēmumu, protokols Nr. 04030-9.1/20.

Published in accordance with the decision of the RTU Promotion Council “P-01” of 25 March 2021, Minutes No. 04030-9.1/20.

Autore pateicas I. Mieriņai par palīdzību vāka attēla noformēšanā.

The author thanks I. Mieriņa for help in designing the cover image.

**<https://doi.org/10.7250/9789934226250>**

**ISBN 978-9934-22-625-0 (pdf)**

# PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2021. gada 18. jūnijā plkst. 11.00 tiešsaistē <https://rtucloud1.zoom.us/j/9352086644>.

## OFICIĀLIE RECENZENTI

Profesors *Dr. chem.* Edgars Sūna,  
Latvijas Universitāte, Latvija

Profesors *Dr. Antonio José Moreno-Vargas*,  
Seviļas Universitāte (*University of Seville*), Spānija

Pētnieks *Dr. Thibault Cantat*,  
*NIMBE, Saclay Institute of Matter and Radiation (IRAMIS)*, Francija

## APSTIPRINĀJUMS

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

Krista Gulbe .....

(*paraksts*)

Datums .....

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa ar kopsavilkumu latviešu un angļu valodā. Promocijas darbs apkopo piecus zinātniskos oriģinālrakstus, vienu Latvijas Republikas patentu un vienu Latvijas Republikas patenta pieteikumu. Publikācijas zinātniskajos žurnālos uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot pielikumus, ir 425 lpp. Patents uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms ir 17 lpp. Patenta pieteikums uzrakstīts latviešu valodā, tā apjoms ir 16 lpp.

# SATURS

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	5
Tēmas aktualitāte.....	5
Pētījuma mērķis un uzdevumi .....	6
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti .....	6
Darba struktūra un apjoms .....	7
Darba aprobācija un publikācijas .....	7
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	10
1. Šķidra SO <sub>2</sub> kā šķīdinātāja izmantošana organiskajā sintēzē .....	10
1.1. Alkīnu hidratēšana šķidrā SO <sub>2</sub> .....	14
1.2. Alkīnu hidrohalogenēšana šķidrā SO <sub>2</sub> .....	17
1.3. Metilēnciklopropānu cikla atvēršana ar halogēniem šķidrā SO <sub>2</sub> .....	19
1.4. Glikozilēšanas reakcija ar glikozilfluorīdiem šķidrā SO <sub>2</sub> .....	23
2. Ru(II)-katalizēta šķērssametināšanas reakcija ar SO <sub>2</sub> iespēšanos.....	31
SECINĀJUMI .....	37
LITERATŪRAS SARAKSTS .....	39
PATEICĪBAS.....	42

# PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

## Tēmas aktualitāte

Pēdējās desmitgadēs arvien lielāka vērtība tiek piešķirta tādiem ķīmiskiem procesiem, kas raksturojas ar augstu atomefektivitāti, zemām izmaksām un minimālu ietekmi uz vidi. Viens no faktoriem, kas var noteikt ķīmiskās reakcijas apstākļu atbilstību minētajiem kritērijiem, ir šķīdinātāja izvēle,<sup>1</sup> kas nereti dod iespēju samazināt reakciju veicinošu piedevu daudzumu vai pat izslēgt to klātbūtni, kā arī samazināt enerģijas patēriņu, kas nepieciešams šķīdinātāja ietvaicēšanai. No otras puses, vēl lielāku reaģentu, enerģijas un laika ekonomiju iespējams sasniegt daudzkomponentu reakcijās,<sup>2</sup> kad vairāku stadiju process tiek realizēts vienā kolbā vai pat vienā stadijā.

Sēra dioksīds ir lēta un viegli pieejama lielrūpniecības izejviela.<sup>3</sup> Salīdzinot ar citām gāzēm, SO<sub>2</sub> ir relatīvi augsta viršanas temperatūra (−10 °C) un zems tvaika spiediens (3 bar, 20 °C), kas ļauj to viegli un ērti sašķidrināt. Šķidrums SO<sub>2</sub> ir polārs šķīdinātājs ar Luisa skābes īpašībām un spēju šķīdināt gan kovalentus, gan atsevišķus jonu tipa savienojumus.<sup>4</sup> Turklāt tam ir zema nukleofilitāte un laba anjonu, īpaši halogenīdu, solvatēšanas spēja. Viss iepriekš minētais līdz ar ekonomiskiem kritērijiem, kas saistīti ar SO<sub>2</sub> plašo pieejamību un reģenerēšanas iespējām, ir par iemeslu šķidra SO<sub>2</sub> potenciālajām priekšrocībām, salīdzinot ar klasiskajiem organiskajiem šķīdinātājiem. Līdz šim šķidra SO<sub>2</sub> pielietojums demonstrēts virknei ķīmisko pārvērtību, kas parasti notiek Luisa skābju klātbūtnē un/vai ar karbēnija jonu starpstāvokļiem.<sup>5</sup>

Sulfonilgrupu saturošiem savienojumiem, īpaši sulfoniem un sulfonamīdiem, ir svarīga loma medicīnā un farmācijas ķīmijā, kā arī agroķīmijā un materiālzinātnē. Tradicionāli šie savienojumi tiek iegūti, izmantojot sēru saturošas izejvielas, piemēram, sulfonilhlorīdus, sulfīnātus, tiolus vai sulfoksīdus, kuru sintēze nereti sagādā grūtības, jo paredz skarbus reakcijas apstākļus. Pēdējos gados attīstījušās daudz atomefektīvākas daudzkomponentu sintēzes metodes, kurās par sulfonilgrupas avotu kalpo gāzveida SO<sub>2</sub> vai tā surogāti (piem., DABSO, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), kas ir lēti un viegli pieejami.<sup>6</sup> Šo sulfonu sintēzes metožu pamatā ir pārejas metālu katalīze, pericikliskās vai radikāļu tipa reakcijas, kā arī organometālisko reaģentu nukleofila pievienošanās SO<sub>2</sub> molekulai. Viena no perspektīvākajām metodēm sulfonilsavienojumu sintēzē ir pārejas metālu katalizēta šķērssametināšanas reakcija ar SO<sub>2</sub> iespiešanos, kas savu attīstību uzsāka tikai 2010. gadā, kad Vilisa (*Willis*) grupa publicēja pirmo palādija katalizētu sulfonilēšanas reakciju *N*-aminosulfonamīdu iegūšanai no arilhalogenīdiem un DABSO.<sup>7</sup>

Promocijas darbā veikti fundamentāli pētījumi, kas sniedz jaunas zināšanas par SO<sub>2</sub> kā šķīdinātāja un reaģenta izmantošanas iespējām organiskajā sintēzē. Izstrādātas jaunas organiskās sintēzes metodes tādu sintētiski svarīgu organisko savienojumu iegūšanai kā arilketoni,  $\alpha$ -arilvinilhalogenīdi, homoalilhalogenīdi, *O*-, *S*-, *C*-glikozīdi un sulfoni.

## Pētījuma mērķis un uzdevumi

Par promocijas darba mērķi tika izvirzīta jaunu metožu izstrāde, demonstrējot SO<sub>2</sub> kā šķīdinātāja vai reaģenta fizikāli ķīmisko īpašību izmantošanas iespējas organiskajā sintēzē.

Darba mērķa īstenošanai tika definēti sekojoši uzdevumi:

1. Izpētīt šķīdru SO<sub>2</sub> kā polāru, jonizējošu un Luisa skābe šķīdinātāja izmantošanas iespējas tādu zināmu ķīmisko pārvērtību realizēšanai, kas notiek ar karbēnija jona kā starpstāvokļa veidošanos, t. i., alkīnu hidratēšana, alkīnu hidrohalogenēšana, metilēnciklopropānu cikla atvēršana un glikozilēšanas reakcija:
  - izstrādāt reakcijas apstākļus arilacetilēnu hidratēšanai šķidrā SO<sub>2</sub> bez papildu Brensteda skābes piedevas;
  - izstrādāt reakcijas apstākļus arilacetilēnu hidrohalogenēšanai šķidrā SO<sub>2</sub>, par halogenīdjona avotiem izmantojot I, II grupas metālu un amonija sāļus;
  - izstrādāt homoalilhalogenīdu sintēzes metodi metilēnciklopropānu cikla atvēršanas ceļā ar I, II grupas metālu un amonija sāļiem kā halogenīdjona avotiem šķidrā SO<sub>2</sub>;
  - demonstrēt šķīdru SO<sub>2</sub> spēju veicināt glikozilēšanas saites veidošanos bez papildu aktivatora klātbūtnes, izmantojot dažādi aizsargātus glikozilfluorīdus kā glikozildonus.
2. Noskaidrot Ru(II) kompleksu spēju katalizēt sulfinātu veidošanos no arilborskābēm un DABSO kā SO<sub>2</sub> avota:
  - izstrādāt jaunu sintēzes metodi arilsulfonu iegūšanai reakcijā starp Ru(II) katalīzes ceļā ģenerētu sulfinātu un dažādiem elektrofilu.

## Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Promocijas darbā veikto pētījumu rezultātā izstrādātas vairākas jaunas organiskās sintēzes metodes, kas demonstrē šķīdru SO<sub>2</sub> kā šķīdinātāja izmantošanas iespējas tādu ķīmisko pārvērtību realizēšanai, kas noris ar karbēnija jona kā starpstāvokļa veidošanos. Piedāvāti jauni, ar skābes labilām grupām savietojami reakcijas apstākļi arilacetilēnu hidratēšanai In(OTf)<sub>3</sub> vai Hf(OTf)<sub>4</sub> kā katalizatora klātbūtnē šķidrā SO<sub>2</sub> bez papildu Brensteda skābes piedevas. Atklāta jauna metode  $\alpha$ -arilvinilhalogenīdu iegūšanai no arilacetilēniem šķidrā SO<sub>2</sub>, par halogenīdjona avotiem izmantojot I, II grupas metālu un amonija sāļus. Iepriekš minētie reakcijas apstākļi adaptēti metilēnciklopropānu cikla atvēršanas reakcijai, kas ļauj iegūt homoalilhalogenīdus un ir savietojama ar skābes labilas grupas saturošiem substrātiem. Noskaidrots, ka, pateicoties SO<sub>2</sub> spējai kovalenti saistīt fluorīda jonu, šķīdru SO<sub>2</sub> kā šķīdinātājs spēj veicināt glikozilēšanas reakciju ar glikozilfluorīdiem bez papildu aktivatora klātbūtnes. Jaunatklātās glikozilēšanas metodes pielietojums demonstrēts ar dažādi aizsargātiem mannozil- un glikozilfluorīdiem, iegūstot virkni O-, S- un C-glikozīdu ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem.

Visbeidzot, izmantojot DABSO kā SO<sub>2</sub> avotu, pirmo reizi demonstrēta Ru(II) kompleksu spēja katalizēt šķērssametināšanas reakciju ar SO<sub>2</sub> iespīešanos. Izstrādātas lētas un viegli mērogojamas vienas stadijas un vienas kolbas divu stadiju procedūras arilsulfonu iegūšanai

no arilsulfinātiem, kas ģenerēti *in situ* no arilborskābēm un DABSO Ru(II) katalīzes apstākļos.

## Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa, kas veltīta pētījumiem par sēra dioksīda kā šķīdinātāja un reaģenta izmantošanas iespējām organisko savienojumu sintēzē. Promocijas darbs apkopo piecas oriģinālpublikācijas *SCI* žurnālos, vienu Latvijas Republikas patentu un vienu Latvijas Republikas patenta pieteikumu.

## Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti publicēti četros zinātniskajos oriģinālrakstos, vienā Latvijas Republikas patentā un vienā Latvijas Republikas patenta pieteikumā. Promocijas darba izstrādes laikā sagatavots viens apskatraksts. Pētījumu rezultāti atspoguļoti 14 ziņojumos, kas prezentēti 10 konferencēs.

### Zinātniskās publikācijas:

1. **Gulbe, K.**; Lugiņina, J.; Jansons, E.; Kinēns, A.; Turks, M. Metal-Free Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO<sub>2</sub>. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 964.  
doi: 10.3762/bjoc.17.78
2. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Mishnev, A.; Turks, M. Ring Opening of Methylenecyclopropanes with Halides in Liquid Sulfur Dioxide. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152528. doi: 10.1016/j.tetlet.2020.152528
3. **Gulbe, K.**; Turks, M. Synthesis of Sulfones *via* Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5660. doi: 10.1021/acs.joc.9b03403
4. **Suta, K.**; Turks, M. In(III) and Hf(IV) Triflate-Catalyzed Hydration and Catalyst-Free Hydrohalogenation of Aryl Acetylenes in Liquid Sulfur Dioxide. *ACS Omega* **2018**, *3*, 18065. doi: 10.1021/acsomega.8b01630
5. **Suta, K.**; Turks, M. Modern Approaches for SO<sub>2</sub> Insertion in Heterocyclic Synthesis (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 584.  
doi: 10.1007/s10593-018-2310-2

### Latvijas Republikas patents:

1. Lugiņina, J.; **Suta, K.**; Turks, M. Alkil- un aril-D-mannopiranozīdu un 1-tio-D-mannopiranozīdu iegūšanas paņēmiens šķidrā sēra dioksīdā. **LV 15298 B**, 20.04.2018.

### Latvijas Republikas patenta pieteikums:

1. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Turks, M. Homoalihalogenīdu iegūšana šķidrā sēra dioksīdā. **LV 15526 A**, 20.10.2020.



### Pētījumu rezultāti prezentēti šādās konferencēs:

1. **Gulbe, K.**; Turks, M. Glycosidic Bond Formation in Liquid SO<sub>2</sub>. In: *WGI Workshop (Virtual Meeting 1) of COST Action 18132 "Innovative glyconanomaterials for biomedical prognostic and diagnostic devices; Synthesis and application": Program and Abstracts*, online (Zoom Meeting), January 11, **2021**. Online: 2021, p. 15.
2. **Gulbe, K.** Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids: Novel Multi-Component Procedure towards Sulfones. In: *Thesis book of University of Latvia 78th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, March 6, **2020**. Riga: LU, 2020, p. 48.
3. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.** Homoallylhalide Synthesis from Cyclopropylidenes in Liquid SO<sub>2</sub> Medium. In: *Thesis book of University of Latvia 78th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, March 6, **2020**. Riga: LU, 2020, p. 51.
4. **Gulbe, K.**; Turks, M. Novel Ru(II)-Catalyzed Multi-Component Reaction towards Sulfones. In: *11th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstracts*, Riga, Latvia, September 19–20, **2019**. Riga: 2019, p. 32.
5. **Gulbe, K.**; Turks, M. Liquid Sulfur Dioxide – Beneficial Solvent for Alkyne Transformations via Vinyl Carbenium Ion Intermediate. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 281.
6. Lugiņina, J.; **Gulbe, K.**; Leškovskis, K.; Turks, M. Liquid SO<sub>2</sub> as a Solvent for Organic Transformations. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 282.
7. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Turks, M. Ring Opening of Methylene cyclopropanes in Liquid Sulfur Dioxide. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 288.
8. Leškovskis, K.; **Suta, K.**; Turks, M. Metilēnciklopropānu atvēršana šķidrā sēra dioksīdā. No: *RTU 60. Studentu zinātniskā un tehniskā konference, Tēžu krājums*, Rīga, Latvija, 25. aprīlis, **2019**. Rīga: 2019, 16. lpp.
9. **Suta, K.**; Leškovskis, K. Liquid Sulfur Dioxide – Beneficial Solvent for Transformations Involving Carbenium Ion Intermediates. In: *Thesis book of University of Latvia 77th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, February 8, **2019**. Riga: LU, 2019, p. 54.
10. **Suta, K.**; Turks, M. Synthesis of Ketones and  $\alpha$ -Vinyl Halides from Alkynes in Liquid SO<sub>2</sub>. In: *22nd International Conference on Organic Synthesis: Scientific Program and Abstract Book*, Florence, Italy, September 16–21, **2018**. Florence: 2018, p. 322.

11. Lugiņina, J.; **Suta, K.**; Leškovskis, K.; Turks, M. Organic Transformations in and with Liquid Sulfur Dioxide. In: *22nd International Conference on Organic Synthesis: Scientific Program and Abstract Book*, Florence, Italy, September 16–21, **2018**. Florence: 2018, p. 329.
12. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Posevins, D.; Turks, M. Organic Transformations Promoted by Liquid SO<sub>2</sub> as a Reaction Media. In: *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2018): Program and Abstracts*, Tallinn, Estonia, July 1–4, **2018**. Tallinn: 2018, p. 142.
13. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Posevins, D.; Turks, M. Application of Liquid SO<sub>2</sub> as a Solvent for Organic Synthesis. In: *German-Polish-Baltic Conference on Organic Chemistry: Book of Abstracts*, Hamburg, Germany, May 15–19, **2018**. Hamburg: 2018, p. 12.
14. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Turks, M. Study on Glycosylation of Alcohols and Thiols in Liquid SO<sub>2</sub>. In: *Thesis book of University of Latvia 76th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, February 9, **2018**. Riga: LU, 2018, p. 47.

# PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

Normālos apstākļos sēra dioksīds<sup>3</sup> ir bezkrāsaina, nedegoša gāze ar raksturīgu asu smaržu un skābu garšu. Dabā SO<sub>2</sub> atrodams vulkāniskajās gāzēs. Industriāli SO<sub>2</sub> iegūst, sadedzinot sēru vai sēru saturošas metālu (Fe, Cu) rūdas. Sēra dioksīds ir viens no siltumnīcas efektu izraisošajiem gaisa piesārņotājiem, kas atmosfērā lielos daudzumos nonāk, sadegot sēru saturošam kurināmajam. Sēra dioksīds ir galvenā rūpniecības izejviela sērskābes, SO<sub>3</sub> un sulfītu ražošanai. Mazākos apjomos tas tiek izmantots arī kā dezinfekcijas līdzeklis, aukstumnesējs, balinātājs un pārtikas konservants.

Promocijas darbā veikti fundamentāli pētījumi ar mērķi paplašināt SO<sub>2</sub> kā lētas un viegli pieejamas izejvielas izmantošanas iespējas organiskajā sintēzē. Lielākā daļa pētījumu veltīta šķīdri SO<sub>2</sub> kā Luisa skāba, polāra un jonizējoša šķīdinātāja potenciāla izpētei. Savukārt SO<sub>2</sub> kā reaģenta un sulfonilgrupas avota izmantošanas iespējas attīstītas pārejas metālu katalizētās šķērssametinašanas reakcijās ar SO<sub>2</sub> iespēšanu.

## 1. Šķīdri SO<sub>2</sub> kā šķīdinātāja izmantošana organiskajā sintēzē

Salīdzinājumā ar citām gāzēm, sēra dioksīdam ir relatīvi augsta viršanas temperatūra (−10 °C) un zems tvaika spiediens (3 bar, 20 °C; 20 bar, 100 °C), tāpēc to ir viegli sašķīdināt un izmantot kā šķīdinātāju plašā temperatūru diapazonā (no t. k. −75,5 °C) (1. tab.). Šķīdri sēra dioksīds<sup>4</sup> ir klasificējams kā aprotons vidēji polārs šķīdinātājs, kura dipola moments ir salīdzināms ar tetrahidrofurānu<sup>8</sup> (1,75 D), bet dielektriskā konstante – ar acetonu<sup>8</sup> (20,6). Sēra dioksīda Luisa bāziskums jeb elektronu donorās īpašības, ko raksturo šķīdinātāja afinitāte pret litija katjonu gāzes fāzē (LiCB), ir salīdzināmas ar dihlormetānu (83,10 kJ/mol).<sup>9</sup> Savukārt tā Luisa skābums jeb elektronu akceptorās īpašības, ko raksturo ar šķīdinātāja ietekmi uz Et<sub>3</sub>PO <sup>31</sup>P-KMR ķīmisko nobīdi (AN), ir vērā ņemami izteiktākas par vairumu aprotonu polāru organisko šķīdinātāju.<sup>10</sup> Tiek uzskatīts, ka šķīdri SO<sub>2</sub> ir lieliski piemēroti šķīdinātājs kovalentiem savienojumiem, kas ir viegli polarizējami. Turklāt ar savienojumiem, kas darbojas kā *n*- vai *π*-elektronu donori, tas labprāt veido lādiņu pārnese kompleksus.

1. tabula

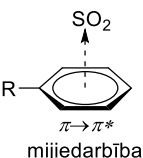
SO<sub>2</sub> fizikāli ķīmiskās īpašības

Īpašība	Vērtība
Viršanas temperatūra <sup>3</sup>	−10 °C
Kušanas temperatūra <sup>3</sup>	−75,5 °C
Kritiskais punkts <sup>3</sup>	157,5 °C; 78,8 bar
Blīvums <sup>3</sup> (−10 °C)	1,46 g/cm <sup>3</sup>
Dipola moments <sup>4</sup>	1,62 D
Dielektriskā konstante <sup>4</sup> (0 °C)	15,4
LiCB (SO <sub>2</sub> –Li <sup>+</sup> ) <sup>9</sup>	76,3 kJ/mol
AN (Et <sub>3</sub> PO–SO <sub>2</sub> ) <sup>10</sup>	26,6

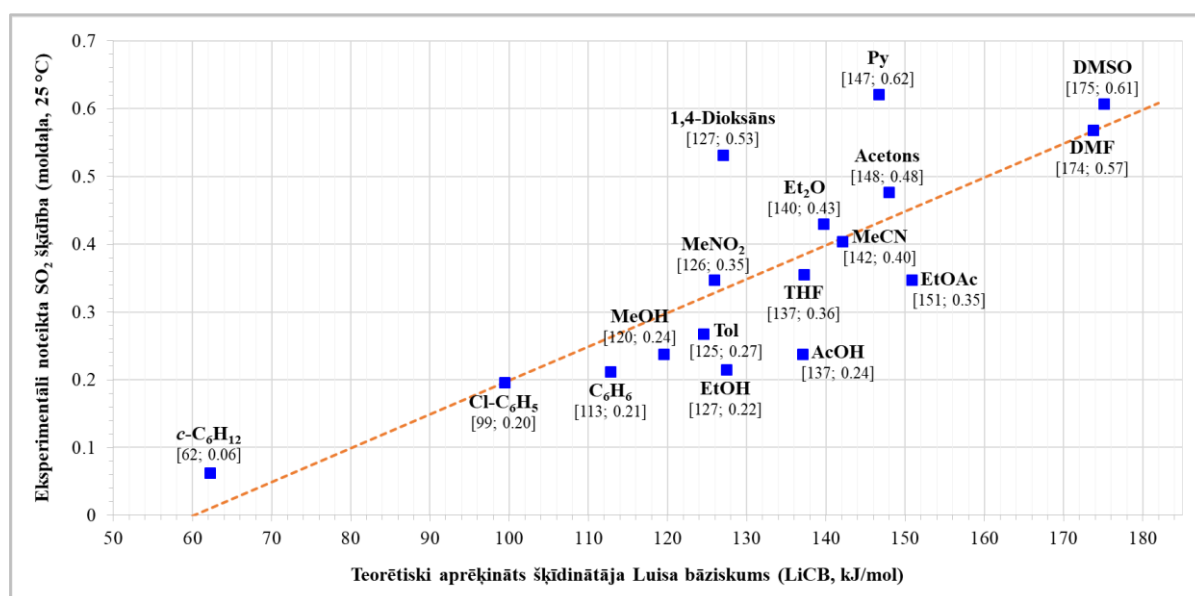
Šķidrā SO<sub>2</sub> labi šķīst lielākā daļa organisko savienojumu, izņemot alifātiskos ogļūdeņražus. Nepiesātinātu ogļūdeņražu šķīdību veicina SO<sub>2</sub> kā Luisa skābes spēja koordinēties ar nepiesātinātās molekulas  $\pi$ -elektronu sistēmu, veidojot van der Vālsa kompleksu. Šajā kontekstā līdz šim plašāk pētīta tieši aromātisko savienojumu mijiedarbība ar SO<sub>2</sub>. Benzola gadījumā SO<sub>2</sub> molekula novietojas tā, lai sēra atoms būtu pietuvināts aromātiskās sistēmas  $\pi$ -elektronu mākonim, kamēr abu kompleksa molekulu dipola momenti vērsti pretējos virzienos. Jo elektroniem bagātāka aromātiskā sistēma, jo spēcīgāks komplekss veidojas, t. i., attālums starp molekulu masas centriem ( $R_{cm}$ ) ir mazāks, savukārt to saistīšanās enerģija (BE) – lielāka. Šīs sakarības lieliski demonstrētas starp benzolu un tā mono aizvietotiem atvasinājumiem, kompleksu stabilitātei pieaugot rindā  $R = F < H < Me$  (2. tab.).

2. tabula

SO<sub>2</sub> un aromātisko ogļūdeņražu mijiedarbības raksturojums

	Nr. p. k.	R	$R_{cm}$ (Å)	BE (kcal/mol)	Lit.
	1.	H	3,485	1,90	11
	2.	Me	3,370	2,40	12
	3.	F	3,620	0,99	13

No otras puses, ne mazāk svarīga ir gāzveida SO<sub>2</sub> šķīdība organiskajos savienojumos, īpaši organiskajos šķīdinātajos. Šķidrā SO<sub>2</sub> vietā izmantojot ar to piesātinātus organiskos šķīdinātājus, nav nepieciešami augstspiediena reaktori, un reakcijas var veikt zemākā spiedienā plaši pieejamās stikla spiediena mēģenēs. Galvenie faktori, kas ietekmē SO<sub>2</sub> šķīdību organiskajos šķīdinātajos, ir to Luisa bāziskums, polaritāte un kohēzijas enerģija.<sup>14</sup> 1. attēlā atspoguļota sakarība starp eksperimentāli noteiktu gāzveida SO<sub>2</sub> šķīdību organiskajos šķīdinātajos<sup>15</sup> un to teorētiski aprēķināto Luisa bāziskumu (LiCB) gāzes fāzē<sup>9</sup>. Vairumā gadījumu novērojams, ka SO<sub>2</sub> šķīdība organiskajā šķīdinātajā pieaug, pastiprinoties tā Luisa



1. att. Sakarības “SO<sub>2</sub> šķīdība–šķīdinātāja LiCB” grafisks attēlojums.

bāzes raksturam. Negatīvas novirzes no tendences ir iespējamās šķīdinātājiem ar augstu kohēzijas enerģiju. Piemēram, starp etiķskābes (AcOH) molekulām šķīdumā pastāv spēcīgas ūdeņraža saites, kas kavē SO<sub>2</sub> difūziju, tāpēc, neskatoties uz etiķskābes relatīvi augsto LiCB vērtību, SO<sub>2</sub> šķīdība tajā ir salīdzināma ar gāzes šķīdību toluolā. Savukārt SO<sub>2</sub> paaugstināta šķīdība 1,4-dioksānā varētu norādīt uz gāzes papildu mijiedarbību ar šķīdinātāja molekulām, t. i., līdz ar  $n \rightarrow \pi^*$  mijiedarbību var notikt ūdeņraža saišu veidošanās starp SO<sub>2</sub> skābekļa atomiem un ētera tipa šķīdinātāja ūdeņraža atomiem.

Šķīdrā SO<sub>2</sub> ļoti labi šķīst kovalenti neorganiskie savienojumi, piemēram, halogēni, III un IV grupas elementu hlorīdi (AlCl<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>), oksihalogenīdi, slāpekļa un sēra oksīdi. Savukārt atbilstoši šķīdra SO<sub>2</sub> relatīvi zemajai dielektriskās konstantes vērtībai, jonu tipa neorganiskajiem sāļiem tajā ir ievērojami zemāka šķīdība. 3. tabulā apkopoti šķīdības dati sāļiem, kas izmantoti promocijas darba pētījumos.<sup>16</sup> Kā redzams, monovalentu katjonu saturošu halogenīdu šķīdība samazinās rindā I > Br > Cl, kamēr atbilstošo magnija sāļu šķīdība visos gadījumos ir zema un raksturojas ar šķīdības rindu Br > Cl > I. Tiek uzskatīts, ka halogenīdjonu klātbūtne uzlabo sāļu šķīdību šķīdrā SO<sub>2</sub>. Šeit tas tiek demonstrēts ar sulfātu šķīdību, kas ir mazāka par to, kas novērota vairumam atbilstošo halogenīdu. Aplūkojot litija halogenīdu (Cl, Br, I) šķīdību atkarībā no jonu kristālrežģa enerģijas,<sup>17</sup> var secināt, ka halogenīda šķīdība šķīdrā SO<sub>2</sub> palielinās, samazinoties tā kristālrežģa enerģijai. Izņēmuma gadījums ir litija fluorīds, kam, neskatoties uz augsto kristālrežģa enerģiju, ir labāka šķīdība kā litija hlorīdam un bromīdam.

3. tabula

I, II grupas metālu un amonija sāļu šķīdība šķīdrā SO<sub>2</sub> (g/1 kg SO<sub>2</sub>, 0 °C)\*

Jons	F <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
Li <sup>+</sup>	0,597 (1030)	0,119 (834)	0,521 (788)	199,4 (730)	0,165
Na <sup>+</sup>	0,290	Nešķīst	0,144	149,9	Nešķīst
K <sup>+</sup>	0,180	0,410	4,760	413,3	Nešķīst
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	Nav datu	0,091	0,588	84,07	0,674
Mg <sup>2+</sup>	Nav datu	0,143	0,239	0,139	Nav datu

\* Iekavās norādīta atbilstošā litija sāls kristālrežģa enerģija (kJ/mol).

Vairāki pētījumi atklāj, ka SO<sub>2</sub> piemīt īpaša afinitāte attiecībā pret halogenīdjoniem, jo to mijiedarbības rezultātā iespējama kovalentu halosulfītu anjonu HalSO<sub>2</sub><sup>-</sup> veidošanās.<sup>18</sup> 1995. gadā Bēze<sup>19</sup> (*Boese*) un vēlāk Aisfelds<sup>20</sup> (*Eisfeld*) publicēja aprēķinus balstītus pētījumus par halogenīdjonu solvatēšanu SO<sub>2</sub> vidē, halosulfītu veidošanos un to stabilitāti. Tika noskaidrots, ka tikai fluorsulfīta veidošanās notiek bez aktivācijas barjeras un tai ir ievērojami lielāks enerģētiskais ieguvums, salīdzinot ar citiem halogenīdiem (4. tab.). Turklāt S–F saitei ir kovalents raksturs, kamēr pārējiem halogenīdiem tās garums ir ārpus kovalentās saites robežām un palielinās rindā Cl < Br < I. Līdzīgi – reakcijas entalpija un kompleksa stabilitāte samazinās, palielinoties halogēna atoma kārtas skaitlim. Pateicoties fluorsulfīta augstajai stabilitātei, tas nesadalās pat ļoti polārā vidē (piem., DMSO). Savukārt SO<sub>2</sub> vidē fluorsulfīts var tikt papildus stabilizēts ar apkārtējām SO<sub>2</sub> molekulām, tām solvatējoties gan

pie fluora, gan skābekļa atomiem. Enerģētiskais ieguvums šādai stabilizācijai kompleksa 1:3 gadījumā sasniedz 91,9 kcal/mol.

4. tabula

Halosulfītu anjonu  $\text{HalSO}_2^-$  stabilitātes raksturojums

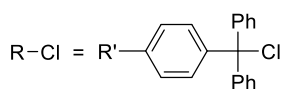
$\text{Hal}^- + n\text{SO}_2 \rightleftharpoons \text{Hal}(\text{SO}_2)_n^-$					
$\text{HalSO}_2^-$	$\text{ISO}_2^-$	$\text{BrSO}_2^-$	$\text{ClSO}_2^-$	$\text{FSO}_2^-$	$(\text{FSO}_2)_3 \cdot 3\text{SO}_2$
$-\Delta H$ (kcal/mol)	~13	~18	19,8	46,9	91,9
$\text{S}-\text{Hal}$ (Å)	3,37	2,95	2,62	1,77	1,69

Sēra dioksīdam piemīt afinitāte arī pret alkilhalogenīdiem, kas var veidot stabilus karbēnija jonus. Pirmais, kurš 20. gs. sākumā eksperimentāli novēroja, ka šķīdram  $\text{SO}_2$  piemīt spēja jonizēt alkilhalogenīdus, bija P. Valdens. Viņš pierādīja karbēnija jona esamību trifenilmetilhlorīda un bromīda  $\text{SO}_2$  šķīdumos un izmērija to elektrovadītspēju.<sup>21</sup> Vēlāk Lihtins (*Lichtin*) noskaidroja, ka trifenilmetilhlorīda  $\text{SO}_2$  šķīdumā pastāv līdzsvars starp neitrālu molekulu, ciešo jonu pāri un šķīdinātāja atdalītu jonu pāri, un noteica jonizācijas un disociācijas konstantes, kas raksturo līdzsvarus starp šiem sistēmas stāvokļiem (5. tab.).<sup>4, 22</sup> Bez iepriekš minētā literatūrā atrodami arī citu stabilizētu karbēnija jonu, piemēram, ciklobutenil-,<sup>23</sup> ciklopropil-<sup>24a</sup> un tropilija jona,<sup>25</sup> ģenerēšanas piemēri šķīdram  $\text{SO}_2$  vidē. Starp tiem ir arī Nobela prēmijas laureāta Olā (*Olah*) pētījumi, kuros izmantotas tādas spēcīgas jonizējošas reaģentu sistēmas kā  $\text{SO}_2\text{F}_2-\text{SO}_2$ ,  $\text{SbF}_5-\text{SO}_2$  un  $\text{FSO}_3\text{H}-\text{SbF}_5-\text{SO}_2$ .<sup>24</sup> Šeit svarīgi atzīmēt, ka šķīdram  $\text{SO}_2$  veicina reakcijas ar katjoniem starpstāvokļiem, jo tie šajā vidē ir mazāk solvatēti nekā anjoni, kas spēj veidot donora-akceptora kompleksus ar  $\text{SO}_2$  molekulām.

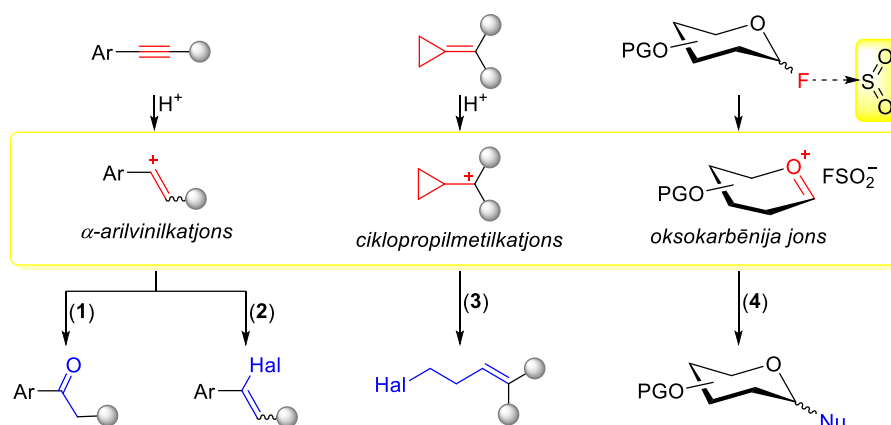
5. tabula

Trifenilmetilhlorīdu jonizācija šķīdram  $\text{SO}_2$  (0 °C)

$\text{R}-\text{Cl}_{(\text{SO}_2)} \xrightleftharpoons{K_{\text{jon}}} [\text{R}^+ \text{Cl}^-]_{(\text{SO}_2)} \xrightleftharpoons{K_{\text{dis}}} \text{R}^+_{(\text{SO}_2)} + \text{Cl}^-_{(\text{SO}_2)}$		Nr. p. k.	R'	$K_{\text{jon}}$ (mol/L × 10 <sup>2</sup> )	$K_{\text{dis}}$ (mol/L × 10 <sup>3</sup> )
		1.	H	1,460	2,88
		2.	Cl	0,033	3,71
		3.	<i>t</i> -Bu	23,00	3,90

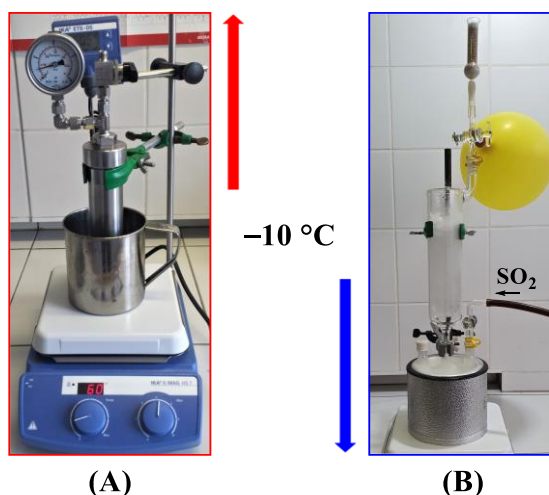


Iepriekš izklāstītās  $\text{SO}_2$  fizikāli ķīmiskās īpašības ir kalpojušas par iedvesmas avotu promocijas darbā veiktajiem pētījumiem, kas veltīti šķīdram  $\text{SO}_2$  kā šķīdinātāja pielietojumam ķīmiskajās pārvērtībās, kas tradicionāli notiek Luisa skābes klātbūtnē un/vai ar karbēnija jonu starpstāvokļiem (1. shēma): (1) arilacetilēnu hidratēšana; (2) arilacetilēnu hidrohalogenēšana; (3) metilēnciklopropānu cikla atvēršana ar halogenīdiem; (4) glikozilēšanas reakcija ar glikozilfluorīdiem. Turklāt glikozilēšanas reakcijā svarīga nozīme ir fluorīdijona un  $\text{SO}_2$  molekulas savstarpējai mijiedarbībai, kas nodrošina oksokarbēnija jona ģenerēšanu no glikozilfluorīdiem.



1. shēma. Pētījuma virzieni šķidrā SO<sub>2</sub>.

Atkarībā no nepieciešamās temperatūras reakcijas šķidrā SO<sub>2</sub> tika veiktas (A) tērauda spiediena reaktorā vai (B) stikla kolbā, kas aprīkota ar dzesinātāju, kas pildīts ar sausā ledus un etanola maisījumu kā dzesējošo aģentu (2. att.).



2. att. Tehniskais risinājums reakcijām šķidrā SO<sub>2</sub> atkarībā no temperatūras.<sup>26</sup>

### 1.1. Alkīnu hidratēšana šķidrā SO<sub>2</sub>

Alkīnu hidratēšana ir atomefektīva stratēģija karbonilsavienojumu iegūšanai. Vēsturiski šai pārvērtībai tika izmantots stehiometrisks daudzums Hg(II) sāļu sērskābes šķīdumā. Mūsdienās, lai izvairītos no toksisko dzīvsudraba savienojumu izmantošanas, kā arī paplašinātu substrātu klāstu ar alkīniem, kas satur skābes labilas funkcionālās grupas, izstrādāta virkne alternatīvu, galvenokārt pārejas metālu katalizētu alkīnu hidratēšanas apstākļu.<sup>27</sup> To vidū ir vairākas dažādu metālu triflātu M(OTf)<sub>m</sub> katalizētas alkīnu hidratēšanas metodes, kas demonstrē triflāta jona pozitīvo ietekmi uz metāla jona Luisa skābes īpašībām un spēju aktivēt trīskāršo C≡C saitī. Pirmo pētījumu 2013. gadā publicēja Gao (*Gao*) grupa, izmantojot In(III) triflāta un *p*-TsOH katalītisko sistēmu mono- un diaizvietotu alkīnu hidratēšanai.<sup>28</sup> Līdz šim publicēti tikai divi piemēri, kuros metālu triflātu katalizēta alkīnu hidratēšana realizēta bez papildu Brensteda skābes piedevas. Abos gadījumos reakcijas

veiktas etilacetatā paaugstinātā temperatūrā Cu(II)<sup>29</sup> vai Ag(I)<sup>30</sup> triflāta kā katalizatora klātbūtnē. Tomēr jāteic, ka šo piemēru atkārtošana mūsu laboratorijā sagādāja grūtības.

Promocijas darbā izstrādājām jaunus ar skābes labilām grupām savietojamus In(III) vai Hf(IV) triflāta katalizētus arilacetilēnu hidratēšanas apstākļus arilketonu iegūšanai šķidrā SO<sub>2</sub> bez papildu Brensteda skābes piedevas.

Pētījuma sākumā pārbaudījām dažādu metālu triflātu M(OTf)<sub>m</sub> spēju katalizēt fenilacetilēna (**1a**) hidratēšanu par acetofenonu (**2a**) šķidrā SO<sub>2</sub> (6. tab.). Noskaidrojām, ka izvēlētajos reakcijas apstākļos visaugstākā katalītiskā aktivitāte piemīt Sc(III), In(III) un Hf(IV) sāļiem, kas nodrošināja ≥72 % augstu ketona **2a** iznākumu (6. tab., 7.–9. piemērs). Atsevišķos gadījumos tika novērota viniltriflāta **3a** klātbūtne (6. tab., 3. un 6. piemērs), kas varētu norādīt uz reakcijas mehānismu ar α-viniltriflāta veidošanos pirmajā solī. Balstoties uz ekonomiskiem kritērijiem, pētījumi tika turpināti, priekšroku dodot In(III) triflātam.

6. tabula

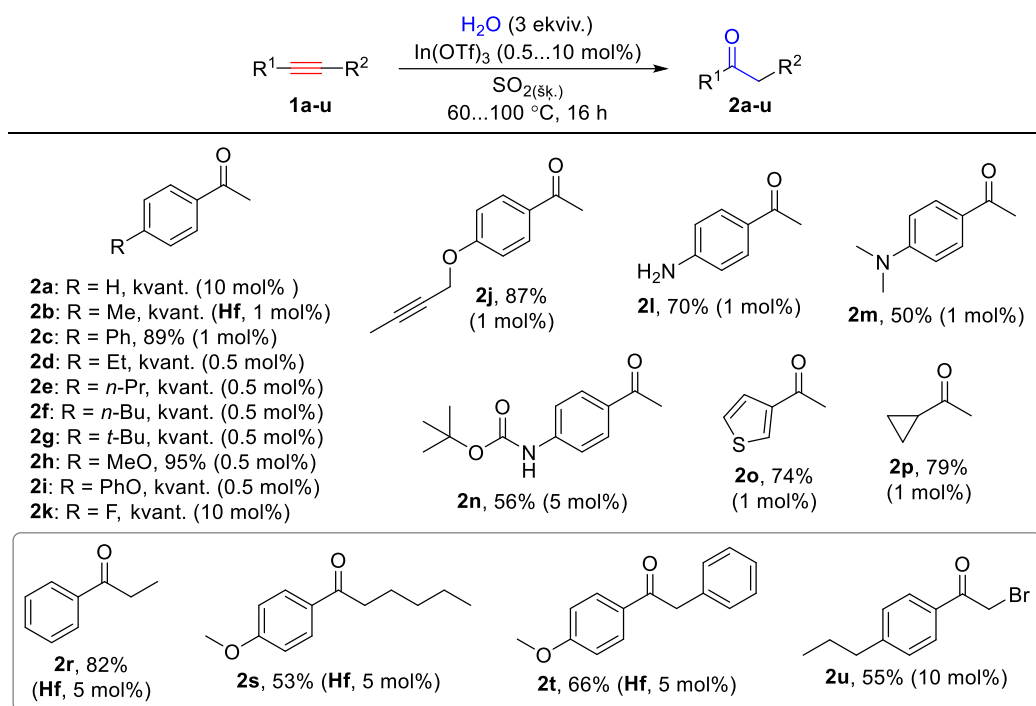
Metālu triflātu M(OTf)<sub>m</sub> spēja katalizēt fenilacetilēna (**1**) hidratēšanu šķidrā SO<sub>2</sub>

Nr. p. k.	M(OTf) <sub>m</sub>	Iznākums/Atguve (% , <sup>1</sup> H-KMR)*		
		1a	2a	3a
1.	CuOTf·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	73	1	ND
2.	Cu(OTf) <sub>2</sub>	67	8	ND
3.	Yb(OTf) <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O	58	13	1
4.	Al(OTf) <sub>3</sub>	18	49	ND
5.	Bi(OTf) <sub>3</sub>	12	62	ND
6.	AgOTf	26	64	6
7.	Sc(OTf) <sub>3</sub>	11	72	ND
8.	In(OTf) <sub>3</sub>	8	75	ND
9.	Hf(OTf) <sub>4</sub>	ND	80	ND

\* Noteikts, izmantojot difenilmetānu kā iekšējo standartu. ND = nav novērots.

2. shēmā demonstrēts substrātu klāsts In(III) vai Hf(IV) triflāta katalizētai alkīnu hidratēšanai šķidrā SO<sub>2</sub>. Atklājām, ka katalizatora izvēle un daudzums, kā arī alkīna reaģētspēja, ir atkarīga no substrāta elektroniskajiem efektiem. Fenilacetilēniem **1c-j** ar elektrondonoriem α-vinilkarbēnija jonu stabilizējošiem aizvietotājiem (Ph-, Alk-, PhO-, AlkO-) tika novērota augsta reaģētspēja, kas ļāva samazināt nepieciešamo katalizatora daudzumu līdz ≤1 mol% In(OTf)<sub>3</sub>. Samazinoties fenilgredzena elektrondonorajām īpašībām (**1a,k**), pilnīgas substrāta konversijas nodrošināšanai In(OTf)<sub>3</sub> daudzums tika palielināts līdz 10 mol%. Lai izvairītos no nepieciešamības palielināt katalizatora daudzumu, In(III) triflātu var aizstāt ar katalītiski aktīvāko Hf(IV) triflātu (**1b**), kura pielietojums alkīnu hidratēšanā līdz šim nav bijis zināms.





2. shēma. Substrātu klāsts alkīnu hidratēšanai šķidrā SO<sub>2</sub>.

Pētījumu turpinot, noskaidrojām, ka ar jaunajiem hidratēšanas apstākļiem šķidrā SO<sub>2</sub> ir savietojami ne tikai heterocikliski savienojumi (**1o**), bet arī substrāti, kas satur Luisa bāzisku slāpekļa atomu (**1l,m**) vai skābes labilu Boc-aizsarggrupu (**1n**) (2. shēma). Savukārt alifātiskie acetilēni dotajos apstākļos nestājas hidratēšanas reakcijā, tāpēc dialkīna **1j** gadījumā tika novērota kemoselektīva benzilpozīcijas hidratēšana. Izņēmums bija ciklopropilacetilēns (**1p**), kas, pateicoties ciklopropilgredzena daļēji aromātiskajam raksturam, kas nodrošina  $\alpha$ -vinilkarbēnija jona stabilizāciju, tika hidratēts ar labu iznākumu.

Neatkarīgi no elektroniskajiem efektiem diaizvietotiem arilacetilēniem **1r-u** tika novērota zemāka reaģētspēja, tāpēc vairumā gadījumu hidratēšanu veicām augstākā temperatūrā un Hf(OTf)<sub>4</sub> klātbūtnē (2. shēma). Šajā sērijā hidratēšanas reģioselektivitāti noteica stabilākā vinilkarbēnija jona kā starpstāvokļa veidošanās.

Apzinoties, ka triflāta vai SO<sub>2</sub> reakcijā ar ūdeni var atbrīvoties Brensteda skābe (TfOH vai H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub>), veicām eksperimentus, lai noskaidrotu protiskās skābes ietekmi uz alkīnu hidratēšanu šķidrā SO<sub>2</sub>. Vispirms tika noskaidrots, ka TfOH katalītiskā aktivitāte šķidrā SO<sub>2</sub> nav līdzvērtīga In(III) triflātam, t. i., TfOH katalīzes apstākļos ketons **2c** tika izdalīts ar 15 % iznākumu. Savukārt, pakļaujot *N*-Boc-aizsargātu anilīnu alkīnu hidratēšanas apstākļiem šķidrā SO<sub>2</sub>, tika secināts, ka reakcijas vide nav uzskatāma par izteikti skābu, jo skābes labilo grupu saturošais substrāts tika atgūts ar 96 % iznākumu. Izteicām hipotēzi, ka šķidrā SO<sub>2</sub> kā vāja Luisa skābe pietiekami nesolvatē HSO<sub>3</sub><sup>-</sup> jonu, tāpēc līdzsvars  $\text{SO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{HSO}_3^-$  šajos apstākļos nav vērā ņemami novirzīts pa labi. No minētajiem novērojumiem izriet, ka reakcijas virzību noteicošā katalītiskā aktivitāte piemīt In(III) vai Hf(IV) triflāta nehidrolizētajai formai ar metāla jonu kā katalītisko centru.

Visbeidzot jāatzīmē, ka fenilacetilēna (**1a**) hidratēšana (3 ekviv. H<sub>2</sub>O, 10 mol% In(OTf)<sub>3</sub>, 100 °C, 16 h) praktiski netika novērota tradicionālajos organiskajos šķīdinātājos (EtOAc,

MeCN, DMSO, 1,4-dioksāns, sulfolāns), kas norāda uz SO<sub>2</sub> vides unikālo spēju veicināt alkīnu hidratēšanu metālu triflātu katalīzes apstākļos.

Originālpublikācija par šajā apakšnodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodama pielikumā II.

## 1.2. Alkīnu hidrohalogenēšana šķidrā SO<sub>2</sub>

Vinilhalogenīdi ir svarīgi starpprodukti organiskajā sintēzē, īpaši kā substrāti pārejas metālu katalizētās šķērssametināšanas reakcijās. Viens no atomefektīvākajiem paņēmieniem, kā iegūt šos vērtīgos savienojumus, ir alkīnu hidrohalogenēšana.<sup>31</sup> Reģioselektīva monoaiizvietotu alkīnu hidrohalogenēšana ir liels izaicinājums. Līdz šim augsta  $\alpha$ -vinilbromīdu un jodīdu sintēzes reģioselektivitāte no monoaiizvietotiem alkīniem sasniegta, veicot trīskāršās C≡C saites haloborēšanu<sup>32</sup> vai Ni(II)-katalizētu hidroaluminēšanu<sup>33</sup> ar sekojošu skābes vai halonija avota pievienošanu. Cita stratēģija ir monoaiizvietotu alkīnu reakcija ar HX (X = Br, I), kas ģenerēts *in situ*, piemēram, no CuO·HBF<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH, TMSCl/LiBr/TEAB, TMSI/H<sub>2</sub>O vai I<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O.<sup>34</sup> Savukārt Bartoli (*Bartoli*) grupa publicējusi Luisa skābes veicinātu alkīnu hidrojodēšanu, izmantojot NaI kā jodīdona avotu.<sup>35</sup>  $\alpha$ -Vinilhlorīdu sintēze no monoaiizvietotiem alkīniem ir maz pētīta. Jaunākie piemēri ir rutēnija<sup>36</sup> vai zelta<sup>37</sup> katalizēta HCl pievienošana trīskāršajai C≡C saitei.

Savā pētījumā izstrādājām jaunu  $\alpha$ -arilviniljodīdu, bromīdu un hlorīdu sintēzes metodi no arilacetilēniem šķidrā SO<sub>2</sub>, izmantojot ļoti vienkāršas reaģentu sistēmas vai individuālus reaģentus, kuros par halogenīdona avotu kalpo I, II grupas metālu (Li, Na, K, Cs, Mg) sāļi vai amonija jodīds.

Iedvesmojoties no Bartoli (*Bartoli*) grupas publicētajiem hidrojodēšanas apstākļiem,<sup>51</sup> hidrohalogenēšanas pētījumus šķidrā SO<sub>2</sub> uzsākām, pārbaudot dažādu I, II grupas metālu un amonija halogenīdu reaģētspēju reakcijā ar fenilacetilēnu (**1a**) ūdens kā protona avota klātbūtnē (7. tab.). Dotajos apstākļos netika novērota  $\alpha$ -vinilfluorīda **7a** veidošanās. Hlorīdu rindā tikai Luisa skābu katjonu saturošu sāļu (LiCl, MgCl<sub>2</sub>) klātbūtnē veidojās neliels daudzums  $\alpha$ -vinilhlorīda **6a**. Bromīdu un it īpaši jodīdu rindā tika novērota ļoti laba reaģētspēja. Atbilstošo  $\alpha$ -vinilhalogenīdu ar augstu saturu un selektivitāti deva šādi sāļi: LiBr, MgBr<sub>2</sub>, KI, CsI un NH<sub>4</sub>I. Jodīdu rindā gandrīz visos gadījumos tika sasniegta pilnīga izejvielas konversija. Turklāt  $\alpha$ -arilviniljodīdu zemā stabilitāte, salīdzinot ar citiem halogenīdiem, varētu būt par iemeslu tam, ka tika novērota dažādu blakusproduktu, tai skaitā – acetofenona (**2a**) veidošanās.

No 7. tabulas datiem izriet, ka halogenīdu reaģētspēja pieaug rindā F << Cl < Br < I, kas ir pretēja atbilstošo halosulfītu HalSO<sub>2</sub> stabilitātei, t. i., jo vājāk šķidrā SO<sub>2</sub> ir solvatēts halogenīdjons, jo vieglāk tas stājas reakcijā ar *in situ* ģenerēto  $\alpha$ -vinilkatjonu.<sup>19,20</sup> Tāpat, balstoties uz bromīdu reaģētspējas datiem, sastādījām šādu katjonu aktivitātes rindu: NH<sub>4</sub><sup>+</sup> < Na<sup>+</sup> < K<sup>+</sup> < Cs<sup>+</sup> < Mg<sup>2+</sup> < Li<sup>+</sup>. Sāļiem, kas satur katjonus ar Luisa skābes raksturu (Li<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>), piemīt visaugstākā reaģētspēja, kamēr pārējo I grupas metālu sāļu gadījumā tā pieaug, palielinoties metāla katjona rādiusam.

I, II grupas metālu un amonija halogenīdu ( $\text{MX}_n$ ) reakcija ar fenilacetilēnu (**1a**) šķidrā  $\text{SO}_2^a$

Nr. p. k.	$\text{MX}_n$	$\text{I}^-$			$\text{Br}^-$			$\text{Cl}^-$			$\text{F}^-$		
		1a	4a	2a	1a	5a	2a	1a	6a	2a	1a	7a	2a
1.	$\text{Li}^+$	ND	ND	48	ND	96	<1	89	11	ND	>99	ND	ND
2.	$\text{Na}^+$	ND	ND	>99	97	2	<1	99	<1	<1	>99	ND	ND
3.	$\text{K}^+$	ND	96	4	96	4	ND	98	1	1	>99	ND	ND
4.	$\text{Cs}^+$	ND	90	4	87	11	ND	- <sup>b</sup>			>99	ND	ND
5. <sup>c</sup>	$\text{Mg}^{2+}$	- <sup>b</sup>			14	77	1	86	13	2	>99	ND	ND
6.	$\text{NH}_4^+$	16	83	1	99	1	ND	98	<1	<1	94	ND	6

<sup>a</sup> Skaitļi raksturo reakcijas maisījuma sastāvu, kas noteikts, izmantojot GH-MS. <sup>b</sup> Halogenīds netika testēts.

<sup>c</sup> Izmantots attiecīgi  $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  vai  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ . ND = nav novērots.

Turpinājām ar hidrohalogenēšanas reakcijas apstākļu optimizāciju atbilstoši katra halogenīdona avota reaģētspējai (3. shēma). Optimizētajiem reakcijas apstākļiem tika pakļauti dažādi aizvietoti fenilacetilēni **1**. Tika novērots, ka  $\alpha$ -viniljodīdu **4** iznākums ir stipri atkarīgs no benzola gredzena aizvietotāja (R) elektroniskajiem efektiem, t. i., palielinoties tā elektrondonorajām īpašībām rindā  $\text{F} < \text{H} < \text{Alk} < \text{MeO}$ , samazinās atbilstošā  $\alpha$ -viniljodīda **4** stabilitāte, kas veicina produkta hidrolīzi. Atsevišķos gadījumos novērojām jodēšanas blakusprodukta klātbūtni, kura veidošanos iespējams nedaudz ierobežot, reakcijas maisījumam

<p><b>1</b></p> <p>39 piemēri 38% līdz kvant.</p> <p><b>4</b>, X = I <b>5</b>, X = Br <b>6</b>, X = Cl</p> <p>R = H, Ph, Me, Et, n-Pr, n-Bu, t-Bu, MeO, F</p>	<p><b>CsI</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 ekv.), 105 °C, 3–6 h <math>\Rightarrow</math> <b>4</b>, 59–90% (4 piemēri)</p> <p><b>NH<sub>4</sub>I</b>: 70... 105 °C, 3–18 h <math>\Rightarrow</math> <b>4</b>, 38–98% (8 piemēri)</p> <p><b>KI</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 ekv.), 80 °C vai 105 °C, 3–6 h <math>\Rightarrow</math> <b>4</b>, 49–95% (4 piemēri)</p> <p><b>NaI</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 ekv.), 105 °C, 3 h <math>\Rightarrow</math> <b>4</b>, 75–86% (2 piemēri)</p> <p><b>LiBr</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 ekv.), –10 °C vai 105 °C, 3–6 h <math>\Rightarrow</math> <b>5</b>, 57%–kvant. (9 piemēri)</p> <p><b>MgBr<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O</b>: 105 °C, 3–6 h <math>\Rightarrow</math> <b>5</b>, 84–96% (3 piemēri)</p> <p><b>CsBr</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 ekv.), 150 °C, 19 h <math>\Rightarrow</math> <b>5</b>, 62% (1 piemērs)</p> <p><b>MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O</b>: 150 °C, 19–24 h <math>\Rightarrow</math> <b>6</b>, 45–88% (4 piemēri)</p> <p><b>LiCl</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (4 ekv.), 150 °C, 19–24 h <math>\Rightarrow</math> <b>6</b>, 49–94% (4 piemēri)</p>
---	--

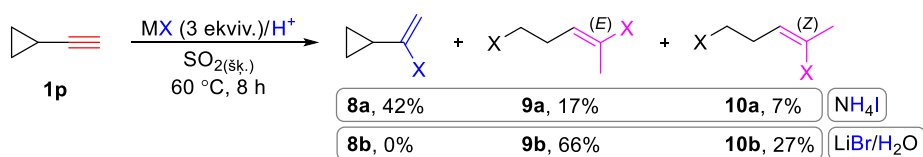
Reprezentatīvi piemēri:

<p><b>4a</b> { CsI: 90% NH<sub>4</sub>I: 72% KI: 95% NaI: 75% }</p>	<p><b>5a</b> { LiBr: 91% MgBr<sub>2</sub>: 84% }</p>	<p><b>4b</b> { CsI: 61% NH<sub>4</sub>I: 66% KI: 80% }</p>	<p><b>5b</b> { LiBr: kvant. MgBr<sub>2</sub>: 93% CsBr: 62% }</p>	<p><b>4c</b>, 98% (NH<sub>4</sub>I) <b>5c</b>, 98% (LiBr)</p>
<p><b>4d</b>, 44% (NH<sub>4</sub>I) <b>5d</b>, 57% (LiBr)</p>	<p><b>4e</b> { NH<sub>4</sub>I: 84% KI: 80% NaI: 86% }</p>	<p><b>5e</b> { LiBr: 68% MgBr<sub>2</sub>: 96% }</p>	<p><b>6e</b> { MgCl<sub>2</sub>: 45% LiCl: 49% }</p>	

3. shēma. Arilacetilēnu **1** hidrohalogenēšana šķidrā  $\text{SO}_2$ .

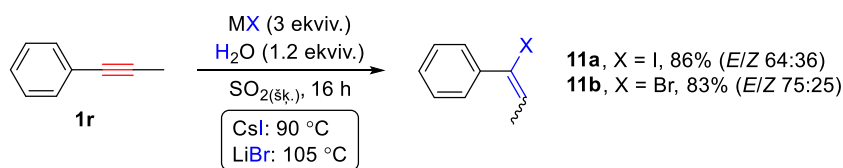
pievienojot trifenilfosfīnu kā molekulārā joda reducētāju. No izvēlētajiem jodīdiona avotiem vislabākie rezultāti tika sasniegti ar NH<sub>4</sub>I (38–98 %, 8 piemēri). Turklāt tika atklāts, ka NH<sub>4</sub>I gadījumā nav nepieciešama ūdens piedeva, jo dotajos apstākļos amonija jons spēj darboties kā protona avots. Hidrobromēšanas reakcijas iznākuma atkarība no aizvietotāju dabas bija mazāk izteikta, un  $\alpha$ -vinilbromīdu **5** sērija tika iegūta ar ļoti labiem iznākumiem (57 %–kvant.), galvenokārt izmantojot LiBr kā bromīdiona avotu (9 piemēri). Visbeidzot, paaugstinot reakcijas temperatūru līdz 150 °C, arilacetilēnu hidrobromēšanu un hidrohlorēšanu šķidrā SO<sub>2</sub> ar labiem iznākumiem demonstrējām arī mazāk reaģētspējīgo sāļu (CsBr, LiCl, MgCl<sub>2</sub>) klātbūtnē. Jāmin, ka lielākā daļa no izvēlētajiem sāļiem alkīnu hidrohalogenēšanā izmantota pirmo reizi.

Līdzīgi hidratēšanas substrātu klāstam, arī šoreiz aciklisku alifātisku acetilēnu trīskāršā C≡C saite reakcijā nestājas. Savukārt ciklopropilacetilēnam (**1p**) novērojām augstu reaģētspēju, un atkarībā no temperatūras režīma un halogenīdiona avota ieguvām dihidrohalogenēšanās produkta izomēru **9** un **10** maisījumu ar vai bez cikliskā  $\alpha$ -vinilhalogenīda **8** klātbūtnes (4. shēma). Jodīda gadījumā reakcijas līdzsvaru monohidrohalogenēšanās produkta **8a** virzienā izdevās novirzīt, samazinot reakcijas temperatūru no 105 °C līdz 60 °C.



4. shēma. Ciklopropilacetilēna (**1p**) hidrohalogenēšana šķidrā SO<sub>2</sub>.

Metodes pielietojumu ar labiem iznākumiem demonstrējām arī ar diaizvietotiem arilacetilēniem. Piemēram, 1-fenilpropīna (**1r**) molekulā halogenīdjons pievienojās benzilpozīcijā, un vinilhalogenīdi **11a,b** tika izolēti kā stereoizomēru maisījumi ar (*E*)-izomēra pārākumu abos gadījumos (5. shēma).



5. shēma. 1-Fenilpropīna (**1r**) hidrohalogenēšana šķidrā SO<sub>2</sub>.

Oriģinālpublikācija par šajā apakšnodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodama pielikumā II.

### 1.3. Metilēnciklopropānu cikla atvēršana ar halogenīdiem šķidrā SO<sub>2</sub>

Metilēnciklopropāni (MCP) ir viegli pieejami un vērtīgi starpprodukti organiskajā sintēzē. Pateicoties lielam cikla spriegumam (40 kcal/mol), tiem raksturīga augsta reaģētspēja, īpaši reakcijās ar cikla atvēršanu.<sup>38</sup> Lai gan metilēnciklopropānu cikla atvēršana ar halogenīdiem ir

ērta stratēģija sintētiski nozīmīgu homoalilhalogenīdu iegūšanai, metodes potenciāls literatūrā ir maz apzināts. Pirmais literatūrā atrodamais piemērs ir metilēnciklopropānu reakcija ar *in situ* ģenerētu HX (X = Cl, Br).<sup>39</sup> Vēlāk, attīstot šo metodoloģiju, Jamamoto (*Yamamoto*) grupa izstrādāja metodi, kurā izmantoja koncentrētus halogēnūdeņražskābju šķīdumus.<sup>40</sup> Pirmo Luisa skābes veicinātu metilēnciklopropānu hidrohalogēnēšanu publicēja Šī (*Shi*) grupa.<sup>41</sup> Izmantojot stehiometrisku daudzumu Luisa skābes (TiCl<sub>4</sub>, TiBr<sub>4</sub>, BiCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>), kas reizē ir arī halogēnīdiona avots, viņi ar labiem iznākumiem ieguva virkni homoalilhlorīdu un bromīdu. Homoaliljodīdu sintēze tika demonstrēta, izmantojot reaģentu sistēmu TiCl<sub>4</sub>/TBAI. Visbeidzot, 2004. gadā Huangs (*Huang*) ar kolēģiem publicēja daudz ērtāku un videi draudzīgāku metilēnciklopropānu cikla atvēršanas procedūru etiķskābes šķīdumā ar sārmzemju metālu halogēnīdiem (LiCl, LiBr, NaI).<sup>42</sup>

Adaptējot iepriekš aprakstīto alkīnu hidrohalogēnēšanas metodi, izstrādājām maigus, ar skābes labilām grupām savietojamus metilēnciklopropānu cikla atvēršanas reakcijas apstākļus homoalilhalogenīdu iegūšanai šķidrā SO<sub>2</sub>, izmantojot I, II grupas metālu (Li, Na, K, Cs, Mg) sāļus un amonija jodīdu kā halogēnīdiona avotus.

Vispirms no benzaldehīda atvasinātu MCP **12a** kā modeļsubstrātu pakļāvām reakcijai ar dažādiem I, II grupas metālu un amonija halogēnīdiem šķidrā SO<sub>2</sub> paaugstinātā temperatūrā (8. tab.). Noskaidrojām, ka, salīdzinot ar fenilacetilēna (**1a**) trīskāršo C≡C saiti (7. tab.), fenil-MCP **12a** dotajos apstākļos ir reaģētspējīgāks, t. i., vieglāk pievieno protonu. Tā rezultātā cikla atvēršanas produkta **13** veidošanās tika novērota gandrīz visos gadījumos, izņemot ar LiI, NaI un MgI<sub>2</sub>, kuru klātbūtnē izvēlētajos apstākļos dominēja degradēšanās procesi. Katjonu un anjonu reaģētspējas rinda fenil-MCP **12a** cikla atvēršanai atbilst tai, kas piedāvāta iepriekš fenilacetilēna (**1a**) hidrohalogēnēšanas reakcijai. Jāatzīmē, ka savienojuma **12a** cikla atvēršana notika ar pilnīgu dubultsaites (*E*)-selektivitāti.

8. tabula

I, II grupas metālu un amonija halogēnīdu (MX<sub>n</sub>) reakcija ar fenil-MCP **12a** šķidrā SO<sub>2</sub>

Nr. p. k.	MX <sub>n</sub>	Iznākums (vai konversija <sup>a</sup> , %)		
		<b>13aa</b> (X = I <sup>-</sup> )	<b>13ab</b> (X = Br <sup>-</sup> )	<b>13ac</b> (X = Cl <sup>-</sup> )
1.	Li <sup>+</sup>	— <sup>b</sup>	67	55
2.	Na <sup>+</sup>	— <sup>b</sup>	(19)	(6)
3.	K <sup>+</sup>	43	(25)	(4)
4.	Cs <sup>+</sup>	42	(33)	— <sup>c</sup>
5. <sup>d</sup>	Mg <sup>2+</sup>	— <sup>b</sup>	44	35
6. <sup>e</sup>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	68	(12)	(6)

<sup>a</sup> Noteikta, izmantojot GH-MS. <sup>b</sup> Iegūts grūti analizējams produktu maisījums. <sup>c</sup> Halogēnīds netika testēts.

<sup>d</sup> Izmantots attiecīgi MgI<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, MgBr<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O vai MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O. <sup>e</sup> Bez H<sub>2</sub>O piedevas.

Dažādi aizvietotu aril-MCP **12b-h** hidrohalogenēšanas rezultāti šķidrā SO<sub>2</sub> apkopoti 9. tabulā. Novērojām, ka substrāta reaģētspēja, kā arī tieksme stāties blakusreakcijās, pieaug, palielinoties aizvietotāja elektrondonorajām īpašībām. Atbilstoši substrāta reaģētspējai tika piemeklēts optimālais temperatūras režīms un halogenīdijona avots cikla atvēršanai šķidrā SO<sub>2</sub>. Piemēram, MCP hidrobromēšanas reakcijas temperatūra tika palielināta no 25 °C līdz 100 °C, samazinoties aizvietotāja elektrondonorajām īpašībām substrātu rindā **12b** > **12c,d** > **12e**. No tabulas datiem var secināt, ka izvēlētajiem metālu jodīdiem un bromīdiem piemīt salīdzināma reaģētspēja, jo vairumā gadījumu optimizētās reakcijas temperatūras homoaliljodīdu un bromīdu iegūšanai bija vienādas. Mazāk nukleofilā hlorīdijona pievienošanai bija nepieciešama ievērojami augstāka temperatūra (līdz 140 °C). Turklāt LiCl reakcijā ar stipru elektronakceptoru grupu saturošu MCP **12f** pat 140 °C temperatūrā cikla atvēršanas produktu nenovērojām. Turpinot noskaidrojām, ka no benzofenona atvasinātam difenil-MCP **12g** piemīt izcila reaģētspēja šķidrā SO<sub>2</sub>. Atbilstošais homoalilbromīds **13gb** ar augstu iznākumu veidojās jau –10 °C temperatūrā.

9. tabula

Metilēnciklopropānu **12** cikla atvēršana ar halogenīdiem šķidrā SO<sub>2</sub>

Nr. p. k.	12	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MX	T (°C)	Izn. (%)
1.	b		H	LiI	25	<b>13ba</b> , 32
2.				LiBr	25	<b>13bb</b> , 62
3.				LiCl	80	<b>13bc</b> , 89
4.	c		H	NaI	60	<b>13ca</b> , 55
5.				LiBr	60	<b>13cb</b> , 52
6.				LiCl*	120	<b>13cc</b> , 54
7.	d		H	NaI	60	<b>13da</b> , 93
8.				LiBr	60	<b>13db</b> , 92
9.				LiCl*	140	<b>13dc</b> , 88
10.	e		H	NaI	100	<b>13ea</b> , 43
11.				LiBr	100	<b>13eb</b> , 55
12.				LiCl*	140	<b>13ec</b> , 44
13.	f		H	NaI	100	<b>13fa</b> , 55
14.				LiBr	100	<b>13fb</b> , 52
15.	g		Ph	LiI	25	<b>13ga</b> , 89
16.				LiBr	–10	<b>13gb</b> , 89
17.				LiCl	100	<b>13gc</b> , 80
18.	h		Me	KI	60	<b>13ha</b> , 72
19.				NaBr	60	<b>13hb</b> , 80
20.				LiCl	60	<b>13hc</b> , 99

\* Reakcija atstāta pa nakti.

Jaunatklātā MCP hidrohalogenēšanas metode ir lieliski piemērota substrātiem ar skābes labilām grupām. Cikla atvēršanas produktus **13h(a-c)** no *N*-Boc-aizsargāta MCP **12h** ieguvām ar augstiem iznākumiem un (*E*)-selektivitāti bez karbamāta grupas šķelšanas (9. tab.). Salīdzinājumam: pakļaujot doto substrātu **12h** Šī (*Shi*) grupas homoalilhlorīdu sintēzes apstākļiem (TiCl<sub>4</sub>, DCM, -78 °C), veidojās neidentificējams degradēšanās produktu maisījums. Līdzīgu tendenci novērojām arī ar citiem MCP **12b-d,f**.

Alifātiskajiem metilēnciklopropāniem piemīt zemāka reaģētspēja, jo tajos karbēnija jona starpstāvoklis nav pietiekami stabilizēts. Literatūrā atrodami tikai pāris alkilaizvietotu MCP ciklu atvēršanas piemēri.<sup>40,42</sup> Lai gan ar zemiem iznākumiem, šajā pētījumā izdevās demonstrēt no cikloheksanona atvasināta MCP **14** cikla atvēršanu šķidrā SO<sub>2</sub> ar daļēju dubultsaites izomerizēšanos (**15** → **16**) vairumā gadījumu (10. tab.). Ņemot vērā produktu **15** tieksmi izomerizēties un polimerizēties, homoaliljodīda **15a** iznākums (43 %) uzskatāms par atzīstamu sasniegumu.

10. tabula

No cikloheksanona atvasināta MCP **14** atvēršana šķidrā SO<sub>2</sub>

	<b>Nr. p. k.</b> <b>1.</b> <b>2.</b> <b>3.</b>	<b>MX</b> NaI LiBr KCl	<b>Iznākums (%)*</b>	
			<b>15</b>	<b>16</b>
			<b>15a</b> , 43	<b>16a</b> , ND
			<b>15b</b> , 9	<b>16b</b> , 19
			<b>15c</b> , 19	<b>16c</b> , 5

\* Noteikts, izmantojot <sup>1</sup>H-KMR ar 1,2,3-trimetoksibenzolu kā iekšējo standartu. ND = nav novērots.

Pētījumā veicām arī MCP reaģētspējas salīdzinājumu dažādās reakcijas vidēs. Pakļaujot no benzofenona atvasinātu MCP **12g** cikla atvēršanas reakcijai ar litija sāļiem THF šķīdumā paaugstinātā temperatūrā, homoalilhalogenīda **13** veidošanās netika novērota (11. tab.). Līdzīgi – reakcija nenotika arī THF šķīdumā, kas saturēja katalītisku daudzumu Brensteda skābes H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (pK<sub>a</sub> 2,12), kuras pK<sub>a</sub> ir salīdzināms ar to, kas atbilst H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (pK<sub>a</sub> 1,81) kā potenciālam protona avotam SO<sub>2</sub> vidē. Visbeidzot, SO<sub>2</sub> kā Luisa skābes ieguldījums MCP cikla

11. tabula

No benzofenona atvasināta MCP **12g** reaģētspējas salīdzinājums dažādās reakcijas vidēs

<b>Nr. p. k.</b>	<b>Produkts</b>	<b>Iznākums 13 (%)</b>			
		<b>THF</b>	<b>THF + H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (1 mol%)</b>	<b>SO<sub>2</sub>(šķ.)*</b>	<b>3M SO<sub>2</sub> šķ. THF</b>
<b>1.</b>	<b>13ga</b>	ND	ND	89	80
<b>2.</b>	<b>13gb</b>	ND	ND	89	66

\* Reakcija veikta 25 °C (**13ga**, LiI) vai -10 °C (**13gb**, LiBr) temperatūrā (9. tab., 15. un 16. piemērs). ND = nav novērots.

atvēršanas reakcijās tika nepārprotami demonstrēti, kad homoalilhalogenīdus **13g(a,b)** ar labiem iznākumiem ieguvām, izmantojot ar SO<sub>2</sub> daļēji piesātinātu THF šķīdumu. Jāmin, ka izejviela tika pilnība atgūta arī citos gadījumos, kad reaģentu maisījums **12b** + LiBr vai **12g** + LiI tika karsēts klasiskajos organiskajos šķīdinātājos (THF, DCM, toluols, MeCN, DMSO, HFIP, acetons u. c.) bez SO<sub>2</sub> klātbūtnes.

Oriģinālpublicācija un Latvijas Republikas patenta pieteikums par šajā apakšnodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodami pielikumos IV un VII.

#### 1.4. Glikozilēšanas reakcija ar glikozilfluorīdiem šķidrā SO<sub>2</sub>

Glikozilēšanas reakcija joprojām ir viena no svarīgākajām ķīmiskajām pārvērtībām ogļhidrātu ķīmijā. Pastāvot lielai glikozildonoru un akceptoru daudzveidībai, nav zudis pieprasījums pēc jaunām glikozilēšanas metodēm, kas nodrošinātu augstu iznākumu un selektivitāti glikozīdiskās saites veidošanai starp dažādām donors-akceptors kombinācijām. 1981. gadā Mukajamas (*Mukaiyama*) grupa kā pirmie atklāja glikozilfluorīdus kā jaunu glikozildonoru klasi.<sup>43</sup> Mūsdienās glikozilfluorīdi ierindojas starp visplašāk izmantotajiem glikozildonoriem, jo, salīdzinot ar atbilstošajiem hlorīdiem un bromīdiem, tie izceļas ar augstu termisko un ķīmisko stabilitāti.<sup>44</sup> Atbilstoši cietu-mīkstu skābju-bāzu (HSAB) teorijai fluorīds kā aizejošā grupa ir cieta Luisa bāze.<sup>45</sup> Likumsakarīgi, kā glikozilfluorīdu aktivatori glikozilēšanas reakcijās parasti tiek izmantotas cietu Luisa skābes centru saturošas reaģentu sistēmas.<sup>46</sup> Populārākās no tām ir SnCl<sub>2</sub>-AgX (X = ClO<sub>4</sub> vai B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>), IVB grupas metalocēni (Cp<sub>2</sub>MCl<sub>2</sub>-AgClO<sub>4</sub>, M = Zr, Hf, Ti), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> un Brensteda skābes (TfOH, HClO<sub>4</sub>, HB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>). Šīm metodēm ir vairāki vērā ņemami trūkumi: (1) stehiometrisks daudzums aktivatora, kas nereti satur smagos metālus; (2) papildu piedevas, kas veicina reakciju un/vai kavē blakusproduktu veidošanos; (3) zemas temperatūras; (4) sarežģītas eksperimentālās procedūras.

Pamatojoties uz šķidra SO<sub>2</sub> spēju veicināt reakcijas ar katjoniem starpstāvokļiem, kā arī unikālo afinitāti pret fluorīda jonu, izstrādājām vienkāršu procedūru glikozilēšanas reakcijai ar dažādi aizsargātiem glikozilfluorīdiem šķidrā SO<sub>2</sub> bez papildu aktivatora klātbūtnes.

Pētījumu iesākām ar pivaloilaizsargātu mannozilfluorīdu **α-17a** kā modeļsubstrātu (12. tab.). Reakcijas veicām stikla mēģenē, kas ievietota tērauda spiediena reaktorā. Tika noskaidrots, ka 100 °C temperatūrā 2-feniletanola (**18a**) glikozilēšana notiek ar pilnīgu glikozildonora **α-17a** konversiju (12. tab., 2. piemērs). Turklāt dotajos apstākļos mērķa glikozīds **19a** veidojās ar augstu iznākumu un  $\alpha$ -selektivitāti. Hemiacetāls **α-20** tika izdalīts kā vienīgais blakusprodukts, kas veidojās glikozildonora **α-17a** reakcijā ar ūdeni kā konkurējošo nukleofilu, ko satur komerciāli pieejamais SO<sub>2</sub> ( $\leq 50$  ppm). Jāmin, ka optimizētajos glikozilēšanas apstākļos modeļreakcija nenotika, kad šķidra SO<sub>2</sub> vietā tika izmantots kāds no glikozilēšanas reakcijās plaši izmantotiem tradicionālajiem organiskajiem šķīdinātājiem, t. i., MeCN, THF, toluols vai DCM.

Negaidīti 2020. gada sākumā Pedersena (*Pedersen*) grupa publicēja pētījumu par stikla trauka ietekmi uz glikozilfluorīdu C-F saites aktivēšanu.<sup>47</sup> Viņi norādīja uz autokatalītisku



glikozilēšanas reakciju ar *in situ* ģenerētu SiF<sub>4</sub>, kas rodas reakcijā starp glikozilēšanas reakcijas sākumā atbrīvotu HF un stikla virsmu. Lai noskaidrotu, kāda ir stikla trauka ietekme uz glikozilēšanas reakcijas norisi šķidrā SO<sub>2</sub>, atsevišķus eksperimentus veicām teflona mēģenē (12. tab., 3.–5. piemērs). Jāatzīst, ka mēģenes nomaiņa atstāja negatīvu ietekmi uz glikozilēšanas reakcijas norisi – lai sasniegtu pilnīgu izejvielas  $\alpha$ -**17a** konversiju, bija nepieciešams palielināt akceptora **18a** pārākumu līdz 3 ekviv. un reakcijas temperatūru līdz 150 °C (12. tab., 5. piemērs). Tomēr atšķirībā no minētā literatūras piemēra reakcijas trauka nomaiņa pilnībā neinhibēja glikozilēšanas reakciju šķidrā SO<sub>2</sub>. Iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka SO<sub>2</sub> piemīt spēja aktivēt glikozilfluorīdu, bet neizslēdz stikla papildu veicinošo efektu.

12. tabula

Reakcijas apstākļu optimizācija glikozilēšanas reakcijai šķidrā SO<sub>2</sub>

Nr. p. k.	Reakcijas mēģene	18a (ekviv.)	T (°C)	$\alpha$ : $\beta$ *	Izn. 19a (%)	Izn. $\alpha$ -20 (%)
1.	Stikla	1,1	30...80	NR		
2.		1,1	100	97:3	87	12
3.	PTFE	1,1	100	94:6	8	40
4.		3	100	96:4	23	35
5.		3	150	97:3	69	30

\* Noteikts, veicot <sup>1</sup>H-KMR analīzi ietvaicētam reakcijas maisījumam. NR = reakcija nenotiek.

Turpinājumā salīdzinājām dažādu mannozilhāloģenīdu  $\alpha$ -**17** reaģētspēju reakcijā ar *O*- un *S*-nukleofilu šķidrā SO<sub>2</sub> (13. tab.). 2-Feniletanola (**18a**) kā *O*-nukleofila gadījumā visiem mannozilhāloģenīdiem  $\alpha$ -**17** tika novērota līdzīga reaģētspēja (13. tab., 1.–3. piemērs). Savukārt reakcijā ar tiolu **18b** kā *S*-nukleofilu šķidrā SO<sub>2</sub> un mannozilfluorīda  $\alpha$ -**17a** kombinācija nodrošināja pilnīgu glikozildonora konversiju un divas reizes augstāku tiomannozīda **19b** iznākumu nekā no atbilstošā hlorīda  $\alpha$ -**17b** vai bromīda  $\alpha$ -**17c** (13. tab., 4.–6. piemērs).

Izmantojot modeļsubstrātu  $\alpha$ -**17a** kā glikozildonoru, tika iegūta virkne *O*-, *S*- un *C*-glikozīdu, kas demonstrē metodes savietojamību ar dažādiem nukleofiliem **18** kā glikozilakceptoriem (6. shēma). Novērojām, ka gan spirtu, gan tiolu gadījumā nukleofila reaģētspēja samazinās rindā 1° > 2° > *sp*<sup>2</sup>. Lielākā daļa pirmējo *O*- (**18a,c-e**) un *S*-nukleofilu (**18b,m**) tika glikozilēti ar augstu iznākumu (līdz 95 %). Lai nodrošinātu labākus iznākumus mazāk reaģētspējīgo otrējo, kā arī aromātisko spirtu (**18g,h,j-l**) un tiolu (**18n,p**) glikozilēšanas reakcijās, nukleofilu pievienojām līdz 3,3 ekviv. lielā pārākumā. Atsevišķiem spirtiem (**18f,i,s**), kas spēj veidot stabilus karbēnija jonus, tika novērota samazināta reaģētspēja glikozilēšanas reakcijā šķidrā SO<sub>2</sub>. Piemēram, ciklopropilmetanols (**18s**) reakcijas vidē spēj veidot stabilu ciklopropilmetilkatjonu, kura pārgrupēšanās un sekojošas hidrolīzes

Mannozilhalogēnu  $\alpha$ -17a-c reaģētspējas salīdzinājums šķidrā SO<sub>2</sub>

$\alpha$ -17a, X = F  
 $\alpha$ -17b, X = Cl  
 $\alpha$ -17c, X = Br

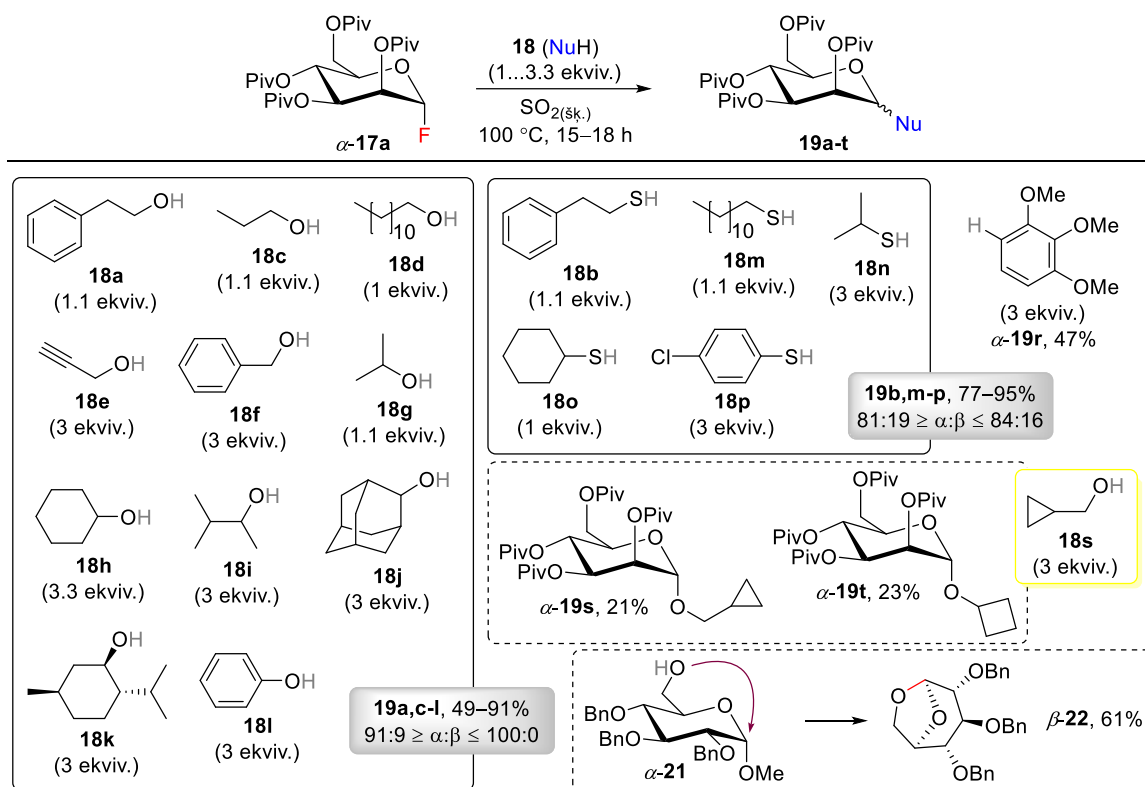
(18, 1.1 ekv.)  
 SO<sub>2</sub>(šķ.)  
 100 °C, 16 h

19a, Y = O  
 19b, Y = S

$\alpha$ -20 OH

Nr. p. k.	$\alpha$ -17	18	Reakcijas maisījuma analīze (mol%)*				$\alpha$ : $\beta$ *	Izn. 19 (%)
			$\alpha$ -17	$\alpha$ -19	$\beta$ -19	$\alpha$ -20		
1.	a	a (Y = O)	ND	86	3	11	97:3	19a, 87
2.	b		4	85	2	9	98:2	19a, 91
3.	c		14	80	2	4	98:2	19a, 81
4.	a	b (Y = S)	ND	82	18	ND	82:18	19b, 95
5.	b		46	44	2	8	96:4	19b, 46
6.	c		42	42	10	6	81:19	19b, 49

\* Noteikts, veicot <sup>1</sup>H-KMR analīzi ietvaicētam reakcijas maisījumam. ND = netika novērots.



6. shēma. Nukleofilu **18** klāsts glikozilēšanas reakcijai ar mannozilfluorīdu  $\alpha$ -17a šķidrā SO<sub>2</sub>.

rezultātā kā blakusprodukts veidojās mannozīds  $\alpha$ -19t. Jaunatklāto glikozilēšanas apstākļu pielietojumu demonstrējām arī C-mannozīda  $\alpha$ -19r sintēzē no elektroniem bagāta 1,2,3-trimetoksibenzola (**18r**) kā glikozilakceptora. Pateicoties anomērā efekta un C2 pozīcijā esošās estera tipa aizsarggrupas sinerģiskajai ietekmei, pivaloilaizsargātu mannozīdu **19** sērijā novērojām augstu  $\alpha$ -selektivitāti.

Noskaidrojām, ka atsevišķi substrāti nav savietojami ar jaunatklātajiem glikozilēšanas apstākļiem šķidrā SO<sub>2</sub>. Piemēram, pakļaujot no glikozes atvasinātu glikozilakceptoru  $\alpha$ -**21** glikozilēšanas reakcijai ar mannozilfluorīdu  $\alpha$ -**17a**, netika iegūts gaidītais disaharīds (6. shēma). Tā vietā tika izdalīta 1,6-anhidroglikoze  $\beta$ -**22** un pilnībā atgūts glikozildonors  $\alpha$ -**17a**. Citi limitējošie faktori, kas ierobežoja nukleofila reaģētspēju reakcijā ar mannozilfluorīdu  $\alpha$ -**17a**, bija stēriskie efekti, kā arī Luisa bāziska slāpekļa vai fluorofilas trimetilsililgrupas klātbūtne glikozilakceptora molekulā.

Pētījumu turpinājām ar citiem acilētiem mannozil- un glikozilfluorīdiem (14. tab.). Izmantojot skābes labilas acetilgrupas saturošu mannozilfluorīdu  $\alpha$ -**23**, mērķa mannozīdi **26** tika izdalīti ar vidējiem iznākumiem un  $\alpha$ -selektivitāti, kas salīdzināma ar to, kas atspoguļota iepriekš pivaloilaizsargātu analogu rindā (6. shēma). Šoreiz novērojām arī daļēji neaizsargātu piemaisījumu veidošanos.

Spirta un tiola glikozilēšanas reakcijas šķidrā SO<sub>2</sub> ar *O*-acil-glikozilfluorīdiem  $\beta$ -**24** un  $\alpha$ -**25** notika ar vidējiem līdz labiem iznākumiem (14. tab.). Salīdzinot anomēru attiecības starp glikozīdiem **27** un **28**, secinājām, ka šķidrā SO<sub>2</sub> Luisa bāziskais karbonilgrupas skābeklis acetilgrupā ir vairāk solvatēts un mazāk nukleofils nekā pivaloilgrupā, tāpēc anomērā efekta ietekme pirmajā gadījumā ir lielāka (**28**, PG = Ac,  $\alpha \sim \beta$ ), savukārt otrajā dominē blakus esošās aizsarggrupas ietekme (**27**, PG = Piv,  $\alpha < \beta$ ). Tika novērots, ka glikozes substrāti ir mazāk stabili nekā mannozes analogi, jo abās glikozes sērijās identificējām vairāk blakusproduktu, kas veidojušies hidrolīzes un/vai aizsarggrupu migrēšanas rezultātā.

14. tabula

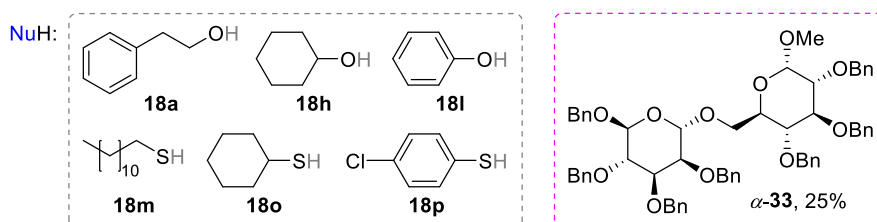
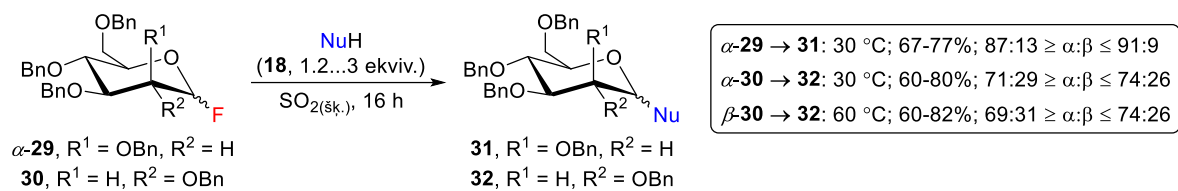
*O*-Acil-mannozil- un glikozilfluorīdi kā glikozildonori šķidrā SO<sub>2</sub>

	$\alpha$ - <b>23</b> , R <sup>1</sup> = OPG = OAc, R <sup>2</sup> = H $\beta$ - <b>24</b> , R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OPG = OPiv $\alpha$ - <b>25</b> , R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OPG = OAc			
		$\beta$ - <b>24</b> , R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OPG = OPiv $\alpha$ - <b>25</b> , R <sup>1</sup> = H, R <sup>2</sup> = OPG = OAc		
Nr. p. k.	Fluorīds	Y (18)	$\alpha$ : $\beta$ *	Iznākums (%)
1.	$\alpha$ - <b>23</b>	O	91:9	<b>26a</b> , 55
2.		S	78:22	<b>26b</b> , 67
3.	$\beta$ - <b>24</b>	O	15:85	<b>27a</b> , 61
4.		S	24:76	<b>27b</b> , 57
5.	$\alpha$ - <b>25</b>	O	54:46	<b>28a</b> , 43
6.		S	48:52	<b>28b</b> , 76

\* Noteikts, veicot <sup>1</sup>H-KMR analīzi ietvaicētam reakcijas maisījumam.

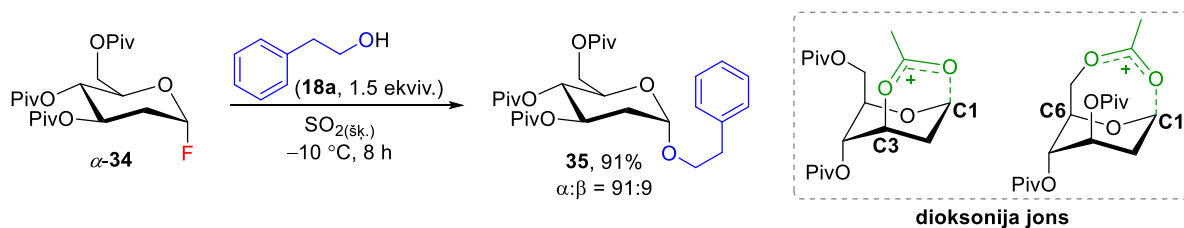
Noskaidrojām, ka *O*-benzil-glikozilfluorīdi  $\alpha$ -**29** un **30** ir reaģētspējīgāki par to acilētajiem analogiem, un atbilstošie glikozīdi ar labiem iznākumiem veidojas zemākā temperatūrā (7. shēma). Šāda reakcijas apstākļu modifikācija deva iespēju demonstrēt disaharīda  $\alpha$ -**33** sintēzi reakcijā starp benzilētu mannozilfluorīdu  $\alpha$ -**29** un 1-*O*-metilglikozīdu  $\alpha$ -**21**. Pirmējo nukleofīlu glikozilēšanā ar benzilaizsargātu glikozilfluorīdu **30** tika sasniegti

augstāki reakcijas iznākumi nekā ar iepriekš apskatītajiem acilētajiem glikozildonoriem  $\beta$ -**24** un  $\alpha$ -**25** (14. tab.). Atklājām, ka glikozilēšanas reakcijas  $\alpha,\beta$ -selektivitāte nav atkarīga no anomērā centra konfigurācijas glikozildonora molekulā, t. i., no abiem glikozilfluorīda **30** anomēriem tika iegūti glikozīdi **32** ar līdzīgu anomēru attiecību. Kā tika gaidīts, bez estera tipa aizsarggrupas C2 pozīcijā visās benzilaizsargātu glikozīdu **31** un **32** sērijās novērojām anomērā efekta veicinātu  $\alpha$ -selektivitāti.



7. shēma. *O*-Benzil-mannozil- un glikozilfluorīdi kā glikozildonori šķidrā SO<sub>2</sub>.

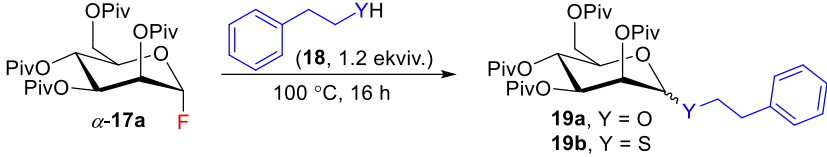
Atklājām, ka glikozilēšanas metode šķidrā SO<sub>2</sub> piemērojama arī 2-dezoksiglikozīdu sintēzei. Veicot spirta **18a** glikozilēšanas reakciju ar 2-dezoksiglikozilfluorīdu  $\alpha$ -**34** kā glikozildonoru -10 °C temperatūrā, atbilstošais *O*-glikozīds **35** tika izdalīts ar augstu iznākumu un labu  $\alpha$ -selektivitāti, kas skaidrojama ar oksokarbēnija jona stabilizāciju, piedaloties attālajām (C3 un C6) acilgrupām (8. shēma).



8. shēma. 2-Dezoksiglikozilfluorīds  $\alpha$ -**34** kā glikozildonors šķidrā SO<sub>2</sub>.

Noskaidrojām, ka ar mainīgiem iznākumiem glikozilēšanas reakcija notiek arī ar SO<sub>2</sub> piesātinātos organiskajos šķīdinātājos, piemēram, DCM un toluols (15. tab.). Šādas stratēģijas galvenā priekšrocība ir iespēja veikt reakcijas zemākā spiedienā plaši pieejamās stikla spiediena mēģenēs. Kā redzams no tabulas datiem, DCM šķīdumā tika iegūti labāki rezultāti nekā toluola šķīdumā. Veicot glikozilēšanas reakciju DCM šķīdumā, *O*-mannozīds **19a** tika iegūts ar izcilu iznākumu pat grama mērogā (15. tab., 5. piemērs). Savukārt tiomannozīda **19b** iznākums šķīdumos (15. tab., 3. un 6. piemērs) bija ievērojami zemāks nekā tūrā SO<sub>2</sub> (6. shēma). Jāatzīmē, ka ar SO<sub>2</sub> piesātinātā THF vai MeCN šķīdumā *O*-glikozīda **19a** veidošanās netika novērota.

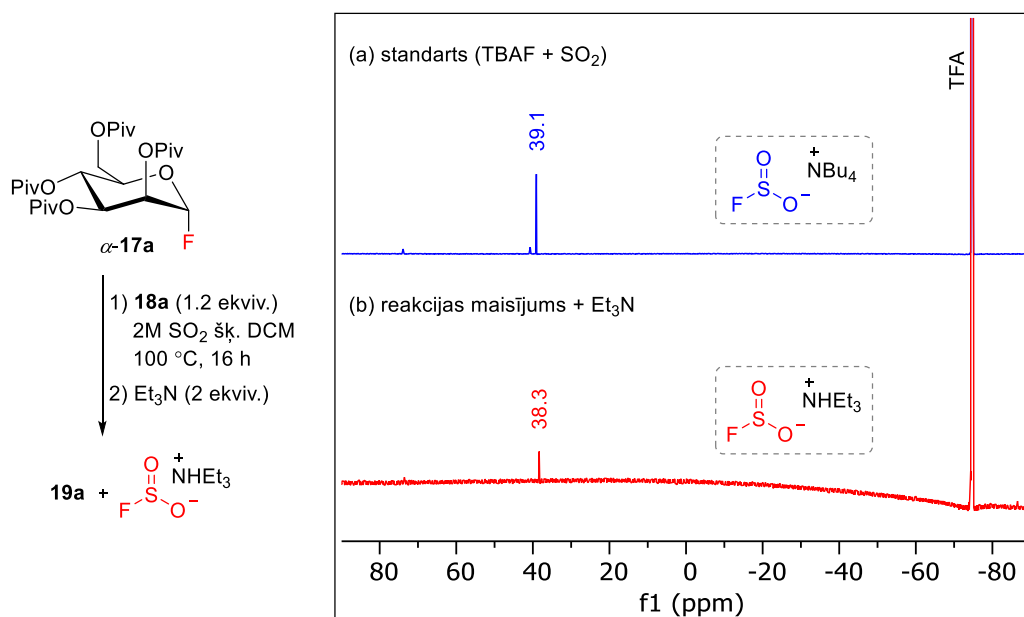
Glikozilēšanas reakcija ar SO<sub>2</sub> piesātinātos šķīdumos

						
Nr. p. k.	Masa $\alpha$ -17a (g)	Šķīdinātājs	Konc. (mL/g)	Y (18)	$\alpha$ : $\beta$ *	Izn. 19 (%)
1.	0,2	2,7M SO <sub>2</sub> šķīdums toluolā	75	O	>99:1	<b>19a</b> , 66
2.	1,5		10	O	95:5	<b>19a</b> , 75
3.	0,1		75	S	90:10	<b>19b</b> , 32
4.	0,2	2M SO <sub>2</sub> šķīdums DCM	75	O	98:2	<b>19a</b> , 84
5.	1,5		10	O	96:4	<b>19a</b> , 94
6.	0,1		75	S	86:14	<b>19b</b> , 64

\* Noteikts, veicot <sup>1</sup>H-KMR analīzi ietvaicētam reakcijas maisījumam.

Balstoties uz eksperimentālajiem novērojumiem, secinājām, ka glikozilēšanas reakcijas stereoselektivitāte šķidrā SO<sub>2</sub> ir atkarīga no substrāta stereoelektroniskajiem efektiem un tiecas uz termodinamisko līdzsvaru, ko nosaka anomērais efekts vai anomērā efekta un blakus esošās estera tipa aizsarggrupas summārā ietekme. Tas nozīmē, ka ar vislielāko varbūtību glikozilēšanas pirmajā solī notiek oksokarbēnija jona un tā pretjona (piem., FSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) šķīdinātāja atdalītā jonu pāra veidošanās.

Izmantojot <sup>19</sup>F-KMR spektroskopiju, izdevās pierādīt fluorsulfīta jona FSO<sub>2</sub><sup>-</sup> veidošanos glikozilēšanas reakcijas maisījumā SO<sub>2</sub> klātbūtnē (9. shēma). <sup>19</sup>F-KMR spektrs tika uzņemts pēc reakcijas maisījuma apstrādes ar Et<sub>3</sub>N (9. shēma, (b)) un salīdzināts ar spektru

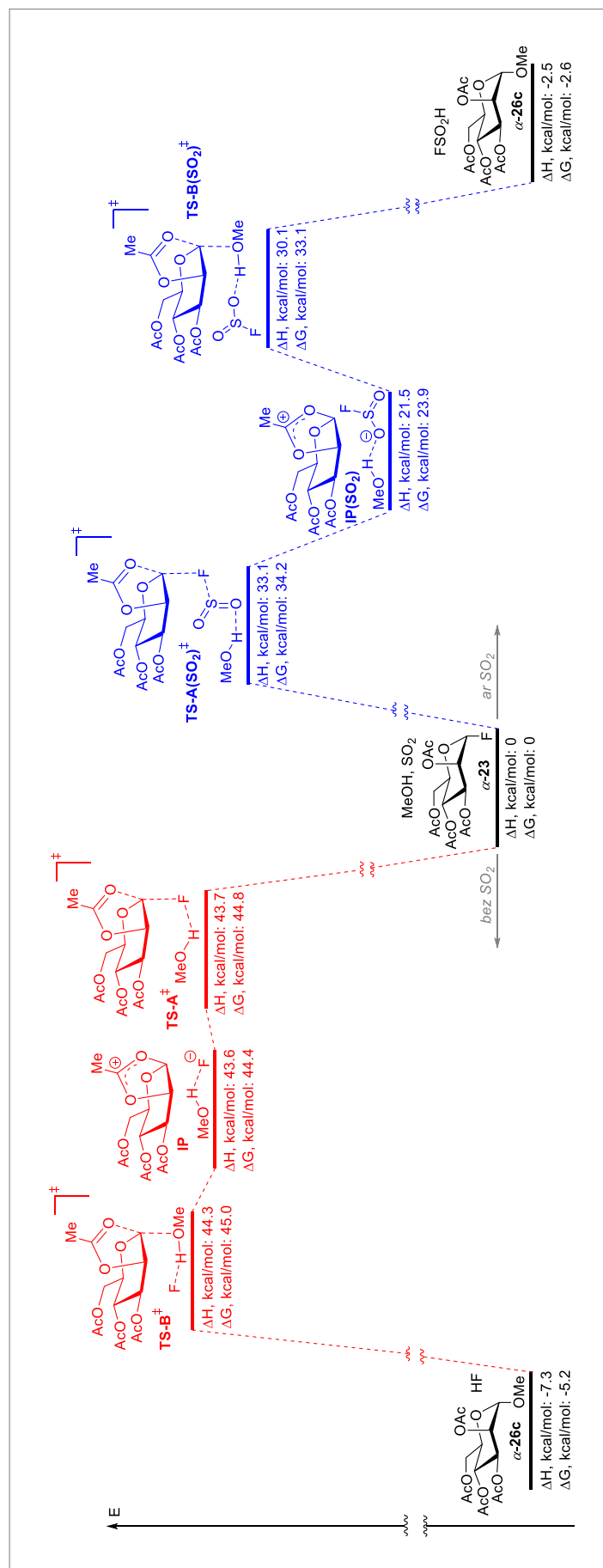


9. shēma. Fluorsulfīta jona FSO<sub>2</sub><sup>-</sup> pierādīšana reakcijas maisījumā, izmantojot <sup>19</sup>F-KMR (471 MHz, D<sub>2</sub>O) ar TFA kā ārējo standartu.

standartam (9. shēma, (a)), kas iegūts reakcijā starp TBAF un SO<sub>2</sub>. Signāls, kas atbilst FSO<sub>2</sub><sup>-</sup> jonam, tika novērots pie 38,3 ppm.

Visbeidzot, lai novērtētu SO<sub>2</sub> ietekmi uz glikozīdiskās C–F saites disociāciju, sadarbībā ar Latvijas Organiskās sintēzes institūta pētnieku Arti Kinēnu tika veikti DFT aprēķini metanola glikozilēšanas reakcijai ar acetilaizsargātu mannozīlfluorīdu **α-23** ar vai bez SO<sub>2</sub> klātbūtnes (3. att.). Noskaidrojām, ka SO<sub>2</sub> kā Luisa skābes koordinēšanās pie fluorīda (pārejas stāvoklis TS-A<sup>‡</sup> vs. TS-A(SO<sub>2</sub>)<sup>‡</sup>) samazina C–F saites disociācijas enerģiju ( $\Delta\Delta G$ ) par 10,6 kcal/mol.

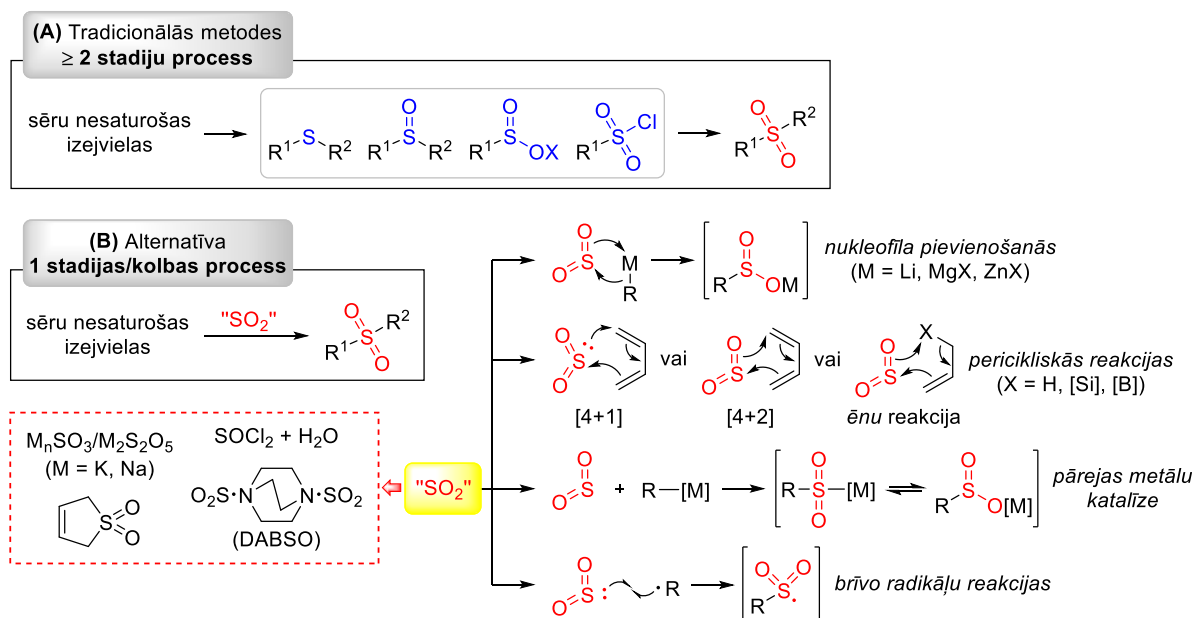
Oriģinālpublikācija un Latvijas Republikas patents par šajā apakšnodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodami pielikumos V un VI.



3. att. DFT aprēķini glikozilēšanas reakcijai  $\alpha\text{-23} + \text{MeOH} \rightarrow \alpha\text{-26c}$  ar vai bez  $\text{SO}_2$  (Dr. chem. A. Kinēns).

## 2. Ru(II)-katalizēta šķērssametināšanas reakcija ar SO<sub>2</sub> iespēšanos

Sulfonilgrupu saturošiem savienojumiem, īpaši sulfoniem un sulfonamīdiem, ir svarīga loma medicīnas un farmācijas ķīmijā, kā arī agroķīmijā un materiālzinātnē. Tradicionāli šie savienojumi tiek iegūti divu vai vairāku stadiju procesā ar tādiem sēru saturošiem starpproduktiem kā sulfonilhlorīdi, sulfināti, tioli vai sulfoksīdi (10. shēma, (A)). Pēdējās desmitgadēs attīstījušās daudz atomefektīvākas daudzkomponentu sintēzes metodes, kurās sulfonilsavienojumi tiek iegūti vienas stadijas/kolbas procesā no sēru nesaturošām organiskām izejvielām un SO<sub>2</sub> kā sulfonilgrupas avota (10. shēma, (B)).<sup>6</sup> Sākotnēji šī pieeja tika demonstrēta, izmantojot gāzveida SO<sub>2</sub>, kas atsevišķos gadījumos kalpo arī kā reakcijas šķīdinātājs. Šādi reakcijas apstākļi ir savietojami ar sulfonilsavienojumu sintēzi no metālorganiskajiem savienojumiem<sup>48</sup> vai periciklisko reakciju ceļā<sup>49</sup>. Kopš 2010. gada strauji attīstījušies pētījumi, kuros SO<sub>2</sub> kā reāģents tiek izmantots arī pārejas metālu katalizētās<sup>6</sup> un brīvo radikāļu reakcijās,<sup>50</sup> galvenokārt pateicoties viegli pieejamiem, lētiem un stabiliem SO<sub>2</sub> surogātiem,<sup>51</sup> t. i., savienojumiem, kas reakcijas vidē spēj atbrīvot SO<sub>2</sub> molekulu. No tiem visplašāk tiek izmantots diamīna DABCO un SO<sub>2</sub> lādiņu pārnese komplekss DABSO, kā arī kālija metabisulfīts (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>), kas skābes klātbūtnē sadalās, atbrīvojot SO<sub>2</sub>. Sēra dioksīda surogātiem ir praktiskas priekšrocības, jo nav nepieciešams spiedienizturīgs aprīkojums un tos var ērti dozēt atbilstoši nepieciešamajam SO<sub>2</sub> daudzumam. Šeit jāmin, ka promocijas darba izstrādes laikā tika sagatavots arī apskatraksts, kas sniedz ieskatu par SO<sub>2</sub> iespēšanās reakciju pielietojumu heterociklu sintēzē (skat. pielikumu I).

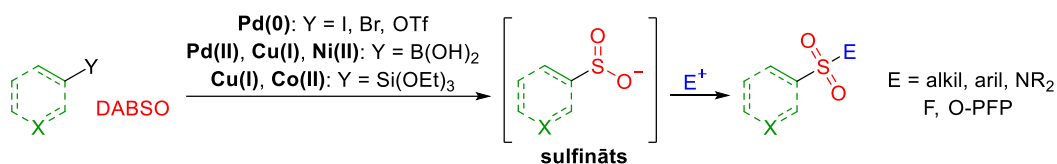


10. shēma. Sulfonu sintēzes metodes organiskajā ķīmijā.

Mūsu pētījumiem saistoša ir tieši pārejas metālu katalīzes izmantošana sulfonilsavienojumu sintēzē ar SO<sub>2</sub> iespēšanu. Šīs sulfonilsavienojumu sintēzes stratēģijas vēsture ir visai īsa. Pirmo pētījumu 2010. gadā publicēja Vilisa (Willis) grupa.<sup>7</sup> Viņi atklāja, ka DABSO ir lieliska alternatīva gāzveida SO<sub>2</sub> un ir savietojams ar palādija katalīzi, demonstrējot tā pielietojumu

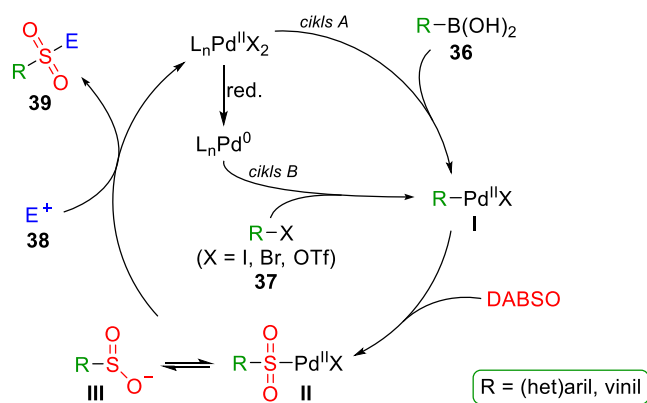


*N*-aminosulfonamīdu sintēzē no arilhalogēniem un hidrazīniem. Tam sekoja strauja metodes attīstība. Pārejas metālu katalizēta sulfonilēšana tika izmantota arī citu sulfonilgrupu saturošu savienojumu kā sulfoni, sulfonamīdi, sulfonilfluorīdi un sulfonāti iegūšanai, galvenokārt pamatojoties uz *in situ* ģenerēta sulfināta starpprodukta reakciju ar dažādiem elektrofilu.<sup>52</sup> 11. shēma apkopo līdz šim publicētās pārejas metālu katalizētas sulfonilsavienojumu sintēzes metodes ar sulfināta starpproduktu un DABSO kā SO<sub>2</sub> avotu. Kā redzams, visplašāk izmantota palādija katalīze. Cu(I) katalīzes pielietojums demonstrēts, izmantojot (het)arilborskābes un (het)aril/alkiltrioksosilānus. Pēdējie stājas sulfonilēšanas reakcijā arī Co(II) katalīzes apstākļos. Savukārt 2019. gadā publicēta pirmā Ni(II)-katalizēta (het)arilsulfonilsavienojumu sintēze no borskābēm. Galvenie minēto metožu trūkumi: (1) katalizatora daudzums sasniedz stehiometrisku attiecību (piem., 1 ekviv. CoO); (2) gaisa/mitruma jutīgs katalizators/bāze (piem., Cu(MeCN)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>, CsF, *t*-BuOLi); (3) nepieciešamība pēc ārējā liganda (piem., PAd<sub>2</sub>Bu, tmphen); (4) stipri polāri/toksiski šķīdinātāji (piem., DMPU, DMI).



11. shēma. DABSO pielietojums sulfonilsavienojumu sintēzē ar pārejas metālu katalīzes ceļā ģenerētu sulfinātu kā starpproduktu.

Atkarībā no izejvielas Pd-katalizēta sulfonilēšanas reakcija notiek pa vienu no diviem iespējamajiem katalītiskajiem cikliem (12. shēma). Ja par izejvielu kalpo borskābe **36**, reakcijas pirmajā solī notiek transmetalēšana un veidojās R-Pd(II) komplekss **I** (12. shēma, cikls A). Tam seko koordinēšanās ar DABSO un SO<sub>2</sub> iespiešanās C-Pd(II) saitē. Izveidojies komplekss **II** reakcijas vidē var atbrīvot sulfinātu **III**. Jebkurš no savienojumiem **II** un **III** var stāties reakcijā ar elektrofilu **38**, kā rezultātā rodas mērķa sulfonilsavienojums **39** un reģenerējas Pd(II) katalizators. Šis katalītiskais cikls ir redoks neitrāls. Gadījumā, kad kā izejviela tiek izmantots atbilstošais jodīds, bromīds vai triflāts, reakcijas pirmajā solī (**37** → **I**) notiek oksidējošā pievienošanās Pd(0) kompleksam, kas tiek ģenerēts *in situ* reducētāja (piem., *i*-PrOH) klātbūtnē (12. shēma, cikls B). Turpmākās stadijas sakrīt ar ciklu A.



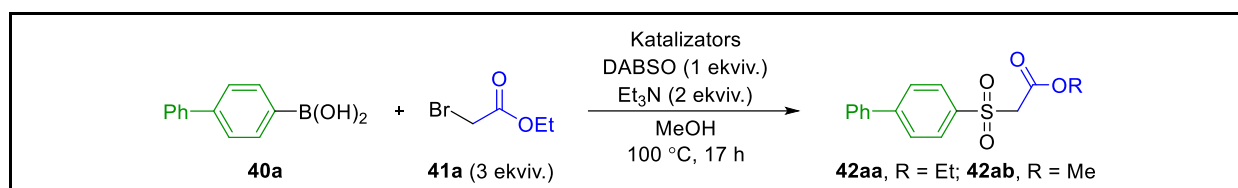
12. shēma. Pd-katalizētas sulfonilēšanas katalītiskie cikli atkarībā no izejvielas.

Rutēnija kompleksiem tiek piedēvēts liels potenciāls plaša spektra pārejas metālu katalizētās ķīmiskajās pārvērtībās, jo, salīdzinot ar palādiiju, rutēnijam ir vairāk stabila oksidēšanās pakāpi un līdz ar to lielāka kompleksu ģeometrijas dažādība.<sup>53</sup> Turklāt rutēnijs ir lētāks par palādiiju. Iedvesmojoties no literatūras piemēriem, kuros demonstrēta no arilborskābēm ģenerēta aril-Ru(II) pievienošanās C=O saitei,<sup>54</sup> savos pētījumos atklājām Ru(II) kompleksu spēju katalizēt sulfinātu veidošanos no (het)aril/alkenilborskābēm un DABSO kā SO<sub>2</sub> avota. Iegūtie sulfināti reakcijās ar dažādiem elektrofilēm ļauj iegūt virkni sulfonilsavienojumu.

Dažādu Ru(II) kompleksu katalītisko aktivitāti sulfonu sintēzē ar SO<sub>2</sub> iespiešanu pārbaudījām modeļreakcijā starp bifenilborskābi **40a**, etilbromacetātu (**41a**) un DABSO kā SO<sub>2</sub> avotu (16. tab.). Gandrīz visi Ru(II) kompleksi nodrošināja >50 % iznākumu. Nelielos daudzumos tika novērota pāresterificēšanās produkta **42ab** veidošanās, kas varēja būt sagaidāma izvēlētajos reakcijas apstākļos. Līdz šim plaši izmantotā Pd(II) katalīze šajos apstākļos bija mazāk efektīva (16. tab., 10. piemērs). Turpmākiem pētījumiem tika izvēlēts RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, kas ir lēts un gaisā stabils Ru(II) komplekss (16. tab., 2. piemērs).

16. tabula

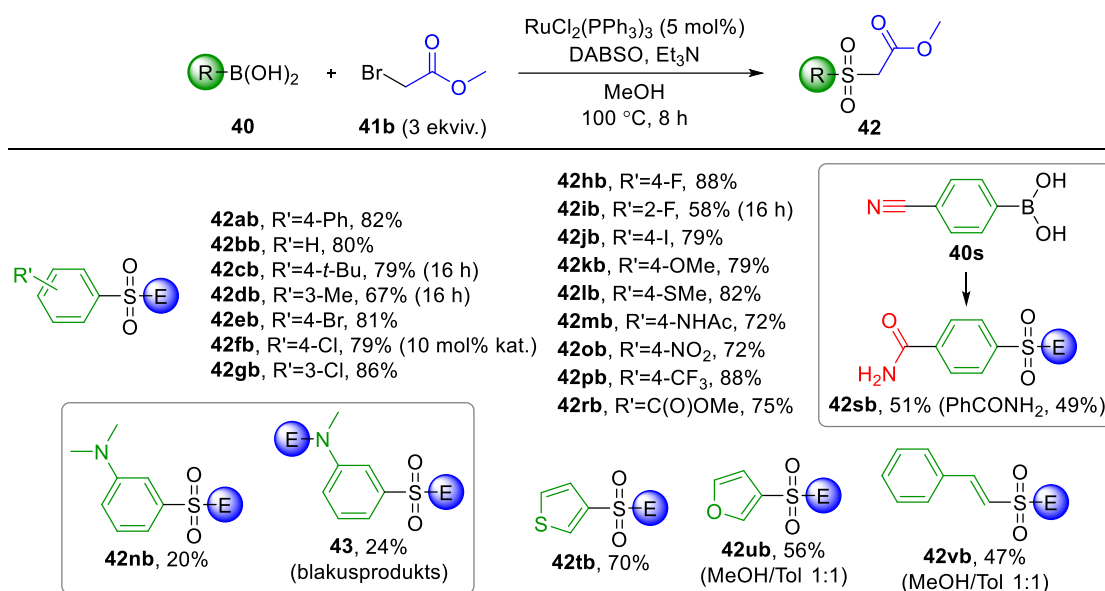
Ru(II) kompleksu katalītiskā aktivitāte šķērssametnāšanas reakcijā ar SO<sub>2</sub> iespiešanos

					
Nr. p. k.	Katalizators (10 mol%)	Izn. 42aa+42ab (%) <sup>a</sup>	Nr. p. k.	Katalizators (10 mol%)	Izn. 42aa+42ab (%) <sup>a</sup>
1.	–	NR	6. <sup>b</sup>	[RuCl <sub>2</sub> (mesitylene)] <sub>2</sub>	60 (<1)
2.	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	72 (3)	7.	[RuCl <sub>2</sub> ( <i>p</i> -cymene)] <sub>2</sub>	57 (<1)
3. <sup>b</sup>	RuCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> OAc	72 (2)	8.	[RuCl <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )] <sub>2</sub>	54 (<1)
4. <sup>b</sup>	Ru(2-methylallyl) <sub>2</sub> (COD)	71 (4)	9.	RuCp(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	24 (<1)
5.	RuCl <sub>2</sub> (COD)	63 (2)	10.	Pd(OAc) <sub>2</sub>	47 (<1)

<sup>a</sup> Iekavās norādīts pāresterificēšanās produkta **42ab** iznākums, kas noteikts, izmantojot <sup>1</sup>H-KMR. <sup>b</sup> N<sub>2</sub> atmosfēra.

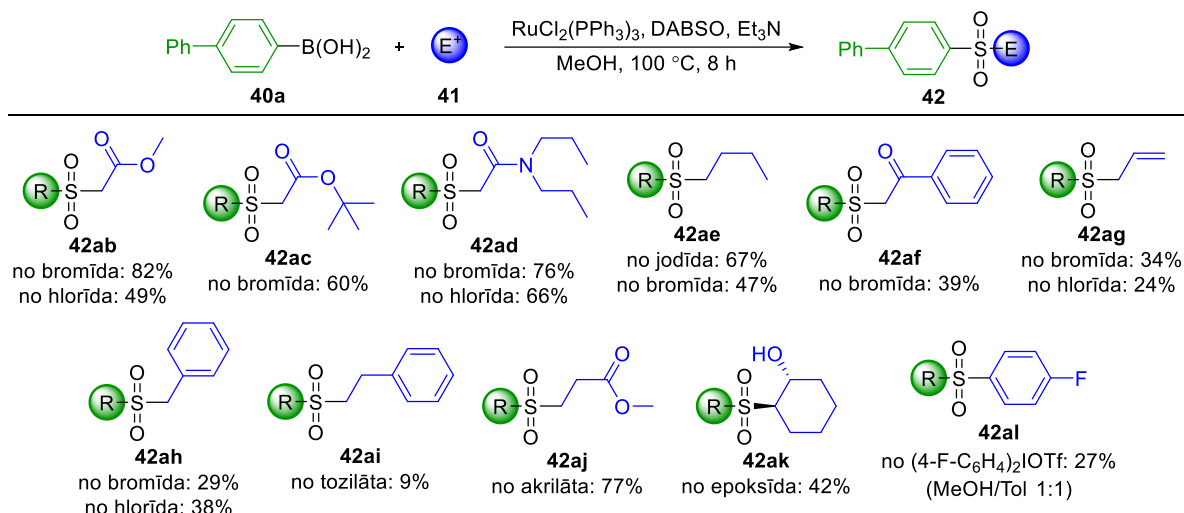
Turpinot reakcijas apstākļu optimizāciju, atklājām, ka neorganisku bāzu (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF) klātbūtnē reakcija nenotiek, savukārt starp amīniem, kuru klātbūtnē vairumā gadījumu tika novērota sulfona **42** veidošanās, vislabāko rezultātu dod Et<sub>3</sub>N. Tāpat secinājām, ka metanolam kā šķīdinātājam ir būtiska loma reakcijas norisē. Piemēram, modeļreakcijas iznākums binārā šķīdinātāju sistēmā MeOH/Tol (1:1) bija 79 %, tīrā toluolā – tikai 7 %. Jāmin, ka citos spirtos (EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) reakcijas iznākums bija ievērojami zemāks. Citi SO<sub>2</sub> avoti, piemēram, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> un gāzveida SO<sub>2</sub>, dotajos apstākļos bija neefektīvi, savukārt DMAP·SO<sub>2</sub> deva vidēju iznākumu (51 %). Reakcijas apstākļu optimizācijas rezultātā tika samazināts katalizatora daudzums (10 → 5 mol%) un reakcijas laiks (17 → 8 h).

13. shēmā atspoguļots arilborskābju **40** klāsts, kas savietojams ar jaunatklātajiem Ru(II)-katalizētajiem sulfonilēšanas reakcijas apstākļiem. Noskaidrojām, ka virknei *para*- un *meta*-aizvietotu arilborskābju piemīt laba reaģētspēja neatkarīgi no aizvietotāja elektroniskajiem efektiem. Tādas funkcionālās grupas kā halogēni (**42(e-j)b**), ēteris (**42kb**), tioēteris (**42lb**), amīds (**42mb**) un esters (**42rb**) ir stabilas dotajos reakcijas apstākļos. Borskābes **40s** gadījumā līdz ar sulfonilēšanas reakciju tika novērota Ru(II)-katalizēta CN grupas hidratēšana. Savukārt no dimetilaminoborskābes **40nb** veidojās vēlamā produkta **42nb** un pāralkilēšanās blakusprodukta **43** maisījums. Izņemot fluoru (**42ib**), citi *orto*-aizvietotāji (Br, Me, OH) stēriski bloķēja substrāta aktīvo centru, un izejviela tika pilnībā atgūta. Metode demonstrēta arī heteroaril- (**42tb** un **42ub**) un vinilsulfonu (**42vb**) sintēzē. Atsevišķos gadījumos (**42ub** un **42vb**) binārā šķīdinātāju sistēma MeOH:Tol (1:1) nodrošināja labāku iznākumu. Vēlāk, samazinot Ru(II) katalizatora daudzumu līdz 2 mol%, jaunatklātās sulfonu sintēzes metodes pielietojumu demonstrējām 5 g mērogā ar 65 % sulfona **42ab** iznākumu pēc kristalizācijas.



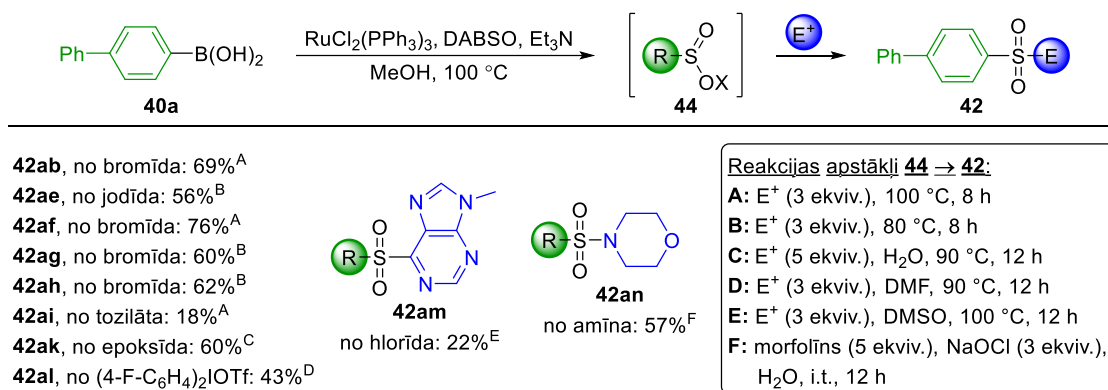
13. shēma. Borskābju klāsts Ru(II)-katalizētai sulfonu sintēzei.

Pakļaujot optimizētajiem reakcijas apstākļiem dažādus elektrofilus, noskaidrojām, ka  $\alpha$ -bromestieriem (**42ab** un **42ac**),  $\alpha$ -haloamīdiem (**42ad**), alkiljodīdam (**42ae**), kā arī akrilātam (**42aj**) piemīt laba reaģētspēja (14. shēma). Jāteic, ka Maikla akceptora tipa elektrofilu (**42aj**) līdz šim nav plaši izmantoti šāda tipa šķērssametnāšanas reakcijās. Zemāki iznākumi tika novēroti alkilbromīda (**42ae**) un  $\alpha$ -bromketona (**42af**) gadījumā. Negaidīti zemos iznākumus eksperimentos ar alil- (**42ag**) un benzilhalogēniem (**42ah**) skaidrojām ar kvaternāro amonija sāļu veidošanos reakcijā starp halogēniem un Et<sub>3</sub>N vai DABCO. Kā elektrofilu izmantojot epoksīdu, ar 42 % iznākumu ieguvām  $\alpha$ -hidroksisulfonu **42ak**. Savukārt reakcijā ar  $\lambda^3$ -jodāna kompleksu (4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>IOTf tika izdalīts diarilsulfons **42al**.



14. shēma. C-Elektrofilu klāsts Ru(II)-katalizētai sulfonu sintēzei.

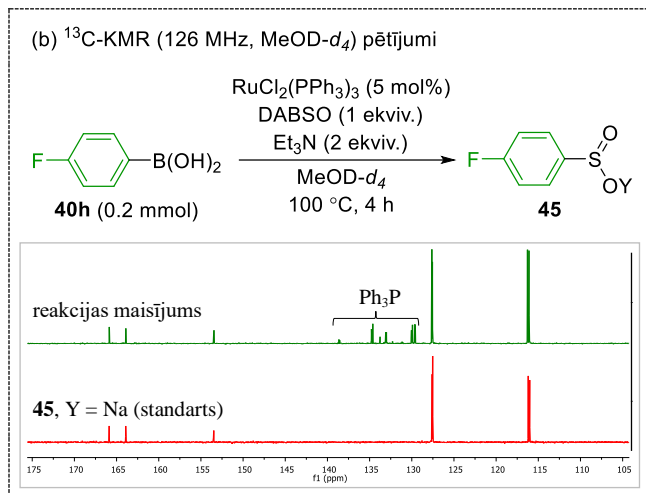
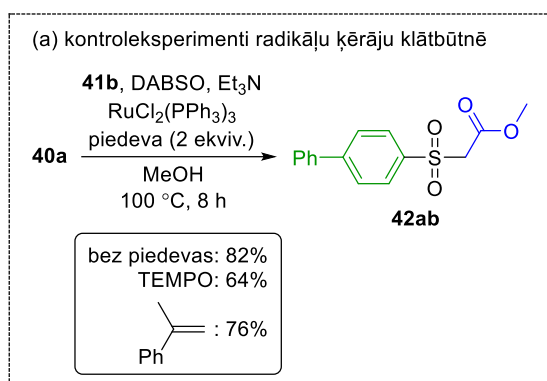
Lai uzlabotu reakcijas iznākumu atsevišķiem elektrofilu, kā arī paplašinātu iegūstamo sulfonu klāstu, izstrādājām vienas kolbas divu stadiju sulfonu sintēzes procedūru (15. shēma). Izteicām hipotēzi, ka reakcijas pirmajā stadijā optimizētajos reakcijas apstākļos bez elektrofila klātbūtnes iespējams ģenerēt sulfinātu **44**, savukārt otro stadiju ar elektrofila pievienošanu var veikt citos apstākļos (šķīdinātājs, temperatūra). Šāda pieeja bija veiksmīga vairumā gadījumu. Piemēram, sulfona **42af** iznākums tika uzlabots par >30 %. Izmantojot šo stratēģiju, produktu klāsts tika papildināts ar S<sub>N</sub>Ar ceļā iegūtu diarilsulfonu **42am** un sulfonamīdu **42an**, kas veidojās sulfināta **44** reakcijā ar *in situ* ģenerētu *N*-hlormorfolīnu.



15. shēma. Vienas kolbas divu stadiju sulfonu sintēzes paņēmieni ar Ru(II)-katalizētu sulfināta **44** ģenerēšanu pirmajā solī.

Pētījuma turpinājumā aplūkojām reakcijas mehānismu (16. shēma). Radikāļu mehānisms tika izslēgts, jo radikāļu ķērāju klātbūtnē netika novērota vērā ņemama reakcijas inhibēšana (16. shēma, (a)). Izmantojot <sup>13</sup>C-KMR spektroskopiju, tika pierādīta iepriekš izteiktā hipotēze par sulfināta starpstāvokļa veidošanos reakcijas pirmajā solī (16. shēma, (b)).

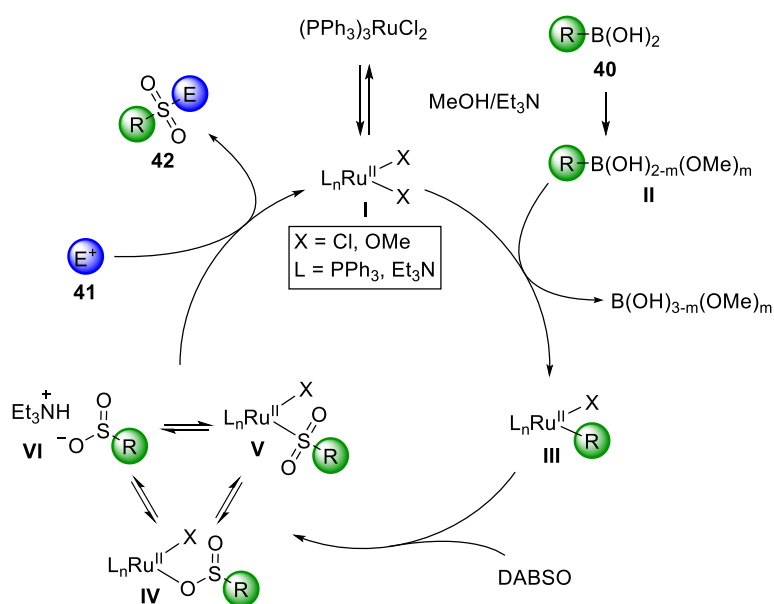
Izmantojot gāzu hromatogrāfiju un <sup>11</sup>B-KMR spektroskopiju, atklājām, ka pēc sulfināta **45** ģenerēšanas reakcijas vidē tiek atbrīvots B(OMe)<sub>3</sub>. Balstoties uz šo novērojumu un iepriekš atzīto metanola kā šķīdinātāja būtisko nozīmi reakcijas norisē, izteicām pieņēmumu, ka katalītiski aktīvā daļiņa ir daudz bāziskāks MeO-Ru(II) komplekss.



16. shēma. Ru(II)-katalizētas sulfonilēšanas reakcijas mehānisma pētījumi.

17. shēmā piedāvāts redoks neitrāls mehānisms Ru(II)-katalizētai šķērssametināšanas reakcijai ar SO<sub>2</sub> iespiešanu. Reakcijas pirmajā solī notiek transmetalēšanās starp MeO-Ru(II) kompleksu **I** un bororganisko savienojumu **II**, kuras rezultātā veidojas starpprodukts **III** un atbrīvojas metilborāts. Tam seko SO<sub>2</sub> molekulas iespiešanās C–Ru(II) saitē un iegūtā sulfīnāta (**IV–VI**) reakcija ar elektrofilu **41**, veidojoties mērķa sulfonilsavienojumam **42**.

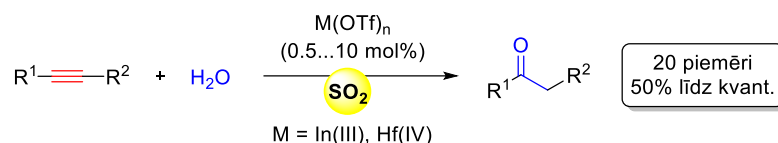
Originālpublikācija par šajā nodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodama pielikumā III.



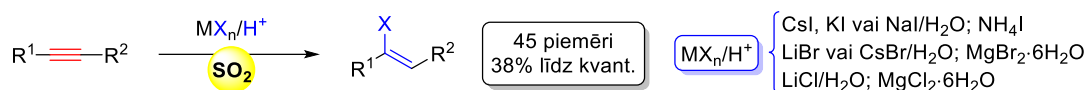
17. shēma. Piedāvātais reakcijas mehānisms Ru(II)-katalizētai sulfonilēšanas reakcijai.

## SECINĀJUMI

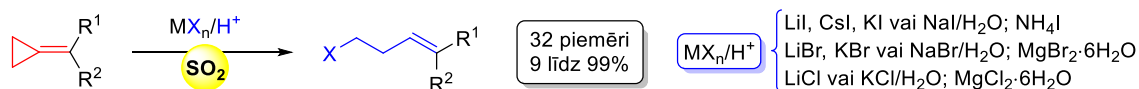
1. In(III) un Hf(IV) triflāti katalizē mono- un diaizvietotu arilacetilēnu hidratēšanu šķidrā SO<sub>2</sub> bez papildu Brensteda skābes piedevas. Spēcīgu elektrondonoru aizvietotāju saturošu fenilacetilēnu gadījumā katalizatora daudzumu var samazināt līdz ≤1 mol%. Hf(IV) triflāta kā katalizatora izmantošana alkīnu hidratēšanā demonstrēta pirmo reizi.



2. Arilacetilēnu hidrohalogenēšana šķidrā SO<sub>2</sub> notiek ar labiem iznākumiem, izmantojot I, II grupas metālu sāļus un amonija jodīdu kā halogenīdiona avotus. Lielākā daļa no izvēlētajiem sāļiem alkīnu hidrohalogenēšanas reakcijā izmantoti pirmo reizi. Amonija jodīda gadījumā nav nepieciešama ūdens piedeva, jo amonija jons reakcijas vidē darbojas kā protona avots.

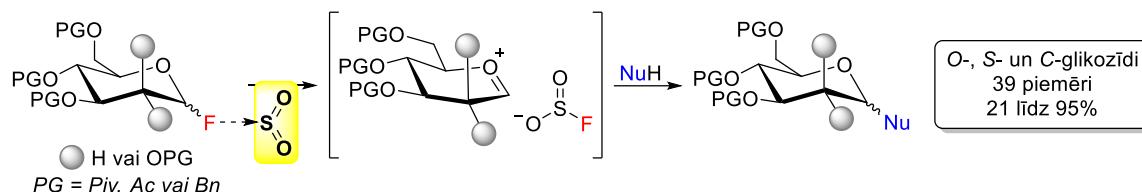


3. Metilēnciklopropāni stājas cikla atvēršanas reakcijās ar I, II grupas metālu halogenīdiem un amonija jodīdu šķidrā SO<sub>2</sub>, veidojot homoalilhalogenīdus. Vairums izvēlēto halogenīdu līdz šim nav izmantoti metilēnciklopropānu hidrohalogenēšanas reakcijās. Jaunatklātā metode ir viena no retajām, kuras pielietojums demonstrēts arī alkilaizvietotu metilēnciklopropānu atvēršanai.

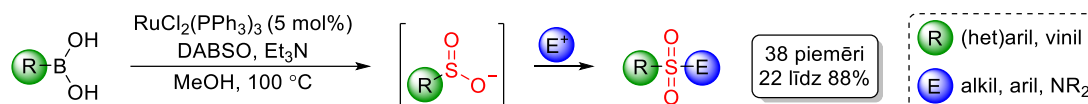


4. Izstrādātās arilacetilēnu hidratēšanas un metilēnciklopropānu cikla atvēršanas metodes nodrošina maigus reakcijas apstākļus, kas ir savietojami ar skābes labilas grupas (piemēram, Boc) saturošiem substrātiem.
5. I, II grupas metālu un amonija halogenīdu reaģētspēja alkīnu hidrohalogenēšanas un metilēnciklopropānu cikla atvēršanas reakcijās šķidrā SO<sub>2</sub> pieaug katjonu rindā NH<sub>4</sub><sup>+</sup> < Na<sup>+</sup> < K<sup>+</sup> < Cs<sup>+</sup> < Mg<sup>2+</sup> < Li<sup>+</sup> un anjonu rindā Cl<sup>-</sup> < Br<sup>-</sup> < I<sup>-</sup>.

6. Pateicoties  $\text{SO}_2$  spējai kovalenti saistīt fluorīda jonu fluorsulfīta  $\text{FSO}_2^-$  formā ( $^{19}\text{F}$ -KMR, DFT), šķidrā  $\text{SO}_2$  veicina glikozilēšanas reakciju ar glikozilfluorīdiem bez papildu aktivatora klātbūtnes. Jaunatklātā metode ļauj iegūt virkni *O*-, *S*- un *C*-glikozīdu ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem, izmantojot *O*-benzil- vai *O*-acil-mannozil- un glikozilfluorīdus, tai skaitā 2-dezoksiglikozilfluorīdu. Glikozilēšanas reakcijas  $\alpha,\beta$ -selektivitāte šķidrā  $\text{SO}_2$  ir atkarīga no substrāta elektroniskajiem efektiem un atspoguļo termodinamisko līdzsvaru.



7. Ar  $\text{SO}_2$  piesātinātos vai daļēji piesātinātos organiskajos šķīdinātājos saglabājas  $\text{SO}_2$  kā Luisa skābes pozitīvā ietekme uz (1) metilēnciklopropānu cikla atvēršanas reakciju ar halogēnīdiem (THF); (2) glikozilēšanas reakciju ar glikozilfluorīdiem (DCM, toluols). Šāda reakcijas apstākļu modifikācija dod iespēju minētās pārvērtības veikt zemākā spiedienā un plaši pieejamās stikla spiediena mēģenēs.
8. Ru(II) kompleksi katalizē (het)aril- un vinilsulfīnātu veidošanos no borskābēm un DABSO kā  $\text{SO}_2$  avota. *In situ* iegūto sulfīnātu reakcijas ar dažādiem elektrofilu var izmantot sulfonilsavienojumu iegūšanai. Atkarībā no elektrofila savietojamības ar sulfīnāta ģenerēšanas apstākļiem sulfonilsavienojumu sintēzei var izmantot vienas stadijas vai vienas kolbas divu stadiju procedūru.



## LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Clarke, C. J.; Tu, W.-C.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747.
2. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
3. Müller, H. Sulfur Dioxide. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012; Vol. 35, pp. 73–118.
4. Burow, D. F. Liquid Sulfur Dioxide. In *The Chemistry of Nonaqueous Solvents: Inert, Aprotic, and Acidic Solvent*; Lagowski, J. J., Ed.; Academic Press: New York & London, 1970; pp. 137–185.
5. (a) Ross, J.; Percy, J. H.; Brandt, R. L.; Gebhart, A. I.; Mitchell, J. E.; Yolles, S. *Ind. Eng. Chem.* **1942**, *34*, 924. (b) Tokura, N. *Synthesis* **1971**, 639. (c) Mayr, H.; Gorath, G.; Bauer, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 788. (d) Soares, B. G. *Prog. Polym. Sci.* **1997**, *22*, 1397. (e) Chénéde, A.; Fleming, I.; Salmon, R.; West, M. C. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 686, 84. (f) Schmidt, D.; Leutbecher, H.; Conrad, J.; Klaiber, I.; Mika, S.; Greiner, G.; Beifuss, U. *Synlett* **2007**, *11*, 1725. (g) Lugiņina, J.; Uzuleņa, J.; Posevins, D.; Turks, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1760. (h) Posevins, D.; Suta, K.; Turks, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1414. (i) Lugiņina, J.; Turks, M. *Synlett* **2017**, *28*, 939. (j) Leškovskis, K.; Lugiņina, J.; Suta, K.; Turks, M. *Key Eng. Mater.* **2019**, 800, 42.
6. Zheng, D.; Wu, J. *Sulfur Dioxide Insertion Reactions for Organic Synthesis*; Springer Nature: Singapore, 2017.
7. Nguyen, B.; Emmett, E. J.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372.
8. Smallwood, I. M. *Handbook of Organic Solvent Properties*; Elsevier: Oxford, 1996.
9. Laurence, C.; Gal, J.-F. *Lewis Basicity and Affinity Scales: Data and Measurement*; John Wiley & Sons: Chichester, U. K., 2010.
10. Godfrey, S. M.; McAuliffe, C. A.; Ranger, G. C.; Kelly, D. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 2809.
11. Taleb-Bendiab, A.; Hillig II, K. W.; Kuczkowski, R. L. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2996.
12. Taleb-Bendiab, A.; Hillig II, K. W.; Kuczkowski, R. L. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 3627.
13. Wilson, R. J.; Kuczkowski, R. L. *J. Mol. Struct.* **1996**, *376*, 1.
14. Makitra, R. G.; Kal'muk, S. D.; Bryk, D. V.; Polyuzhin, I. P. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2010**, *55*, 1322.
15. Luehrs, D. C.; Godbole, K. A. *J. Solution Chem.* **1994**, *23*, 1147.
16. Elving, P. J.; Markowitz, J. M. *J. Chem. Educ.* **1960**, *37*, 75.
17. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 88th ed.; Lide, D. R., Ed.; CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2007.
18. (a) Woodhouse, E. J.; Norris, T. H. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 614. (b) Snow, M. R.; Ibers, J. A. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 224. (c) Milanova, E.; Benoit, R. L. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 2807. (d) Kumar, A.; McGrady, G. S.; Passmore, J.; Grein, F.; Decken, A. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2012**, 638, 744.
19. Maulitz, A. H.; Boese, R.; Kuhn, N. *J. Mol. Struct.* **1995**, 333, 227.
20. Eisfeld, W.; Regitz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11918.
21. Walden, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 2018.



22. (a) Lichtin, N. N.; Vignale, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 579. (b) Lichtin, N. N.; Rowe, P. E.; Puar, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4259.
23. Gold, E. H.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 372.
24. (a) Olah, G. A.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6082. (b) Olah, G. A.; Donovan, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5163. (c) Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1393.
25. Feigel, M.; Kessler, H.; Leibfritz, D.; Walter, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1943.
26. Lugiņina, J. *Organisko savienojumu reakcijas šķidrā SO<sub>2</sub> un ar to*. Promocijas darbs. Rīga: RTU, 2017.
27. Hintermann, L.; Labonne, A. *Synthesis* **2007**, 1121.
28. Gao, Q.; Li, S.; Pan, Y.; Xu, Y.; Wang, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3775.
29. Hassam, M.; Li, W.-S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2719.
30. Das, R.; Chakraborty, D. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 722.
31. Li, W.; Zhang, J. Addition of HX Reagents to Alkenes, Alkynes, and Allenes without Transition Metal. In *Comprehensive Organic Synthesis*, 2nd ed.; Knochel, P.; Molander, G. A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2014; Vol. 4, pp. 342–363.
32. Hara, S.; Dojo, H.; Takinami, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 731.
33. Gao, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10961.
34. (a) Sato, A. H.; Ohashi, K.; Ito, K.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2878. (b) Bunrit, A.; Ruchirawat, S.; Thongsornkleeb, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3124. (c) Campos, P. J.; García, B.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6111. (d) Kawaguchi, S.-i.; Gonda, Y.; Masuno, H.; Vū, H. T.; Yamaguchi, K.; Shinohara, H.; Sonoda, M.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6779.
35. Bartoli, G.; Cipolletti, R.; Di Antonio, G.; Giovannini, R.; Lanari, S.; Marcolini, M.; Marcantoni, E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3509.
36. Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1382.
37. Liang, S.; Ebule, R.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4524.
38. (a) Shao, L.-X.; Shi, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1135. (b) Shi, M.; Lu, J.-M.; Wei, Y.; Shao, L.-X. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 641.
39. Köster, R.; Arora, S.; Binger, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1619.
40. Siriwardana, A. I.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 985.
41. Xu, B.; Shi, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1415.
42. Huang, J.-W.; Shi, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2057.
43. Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 431.
44. Shoda, S.-I.; Kulkarni, S. S.; Gervay-Hague, J. Glycoside Synthesis from Anomeric Halides. In *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*; Demchenko, A. V., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008; pp. 29–93.
45. Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827.
46. (a) Toshima, K. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 15. (b) Toshima, K. Glycosyl Halides. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*; Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J.; Coté, G. L.; Flitsch, S.; Ito, Y.; Kondo, H.; Nishimura, S.-i.; Yu, B., Eds.;

- Springer: Berlin, Germany, 2008; pp. 429–449. (c) Mukaiyama, T.; Jona, H. *Proc. Japan Acad.* **2002**, *78*, 73. (d) Jona, H.; Mandai, H.; Chavasiri, W.; Takeuchi, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 291.
47. Nielsen, M. M.; Qiao, Y.; Wang, Y.; Pedersen, C. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 140.
48. (a) Wu, J.-P.; Emeigh, J.; Su, X.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1223. (b) Deeming, A. S.; Russell, C. J.; Hennessy, A. J.; Willis, M. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 150.
49. Vogel, P.; Turks, M.; Bouchez, L.; Marković, D.; Varela-Álvarez, A.; Sordo, J. Á. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 931.
50. Hofman, K.; Liu, N.-W.; Manolikakes, G. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11852.
51. Emmett, E. J.; Willis, M. C. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 602.
52. Liang, S.; Hofman, K.; Friedrich, M.; Manolikakes, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4664.
53. (a) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599. (b) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Rudd, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630.
54. (a) Yamamoto, Y.; Yohda, M.; Shirai, T.; Ito, H.; Miyaura, N. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2446. (b) Yohda, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1430.

## PATEICĪBAS

Atsevišķs paldies:

- *Dr. chem.* Artim Kinēnam (LOSI) par DFT aprēķiniem;
- *Dr. phys.* Anatolijam Mišņevam (LOSI) par savienojumu rentgenstruktūranalīzi;
- Jevgeņijai Lugiņinai, Kristapam Leškovskim un Edijam Jansonam par sadarbību un ieguldījumu promocijas darba pētījumos;
- Uldim Peipiņam par nepieciešamā tehniskā aprīkojuma sagādi.

Mīļš paldies maniem kolēģiem, draugiem un ģimenei, īpaši manam vīram, par neizsīkstošu atbalstu, uzmundrinājumiem un ticību manām spējām sasniegt izvirzītos mērķus un nekad nepadoties!

Liels paldies manam darba vadītājam profesoram Mārim Turkam par neskaitāmajiem zinātniskajiem izaicinājumiem un idejām, kas pārbaudīja manas spējas un norūdīja raksturu. Paldies par sniegtajām zināšanām un prasmēm, par diskusijām un atbalstu visu šo gadu laikā!

Promocijas darba pētījumi izstrādāti, pateicoties LZP projekta Nr. 2018/1-0315 finansējumam.

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

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.), the present Doctoral Thesis has been submitted for the defence at the open meeting of RTU Promotion Council on 18 June 2021 at 11.00 online <https://rtucloud1.zoom.us/j/9352086644>.

## OFFICIAL REVIEWERS

Professor Dr. Edgars Sūna,  
University of Latvia, Latvia

Professor Dr. Antonio José Moreno-Vargas,  
University of Seville, Spain

Researcher Dr. Thibault Cantat,  
NIMBE, Saclay Institute of Matter and Radiation (IRAMIS), France

## DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

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

Krista Gulbe .....  
(signature)

Date .....

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications complemented by summaries in both Latvian and English. The Doctoral Thesis unites five scientific publications, one patent of the Republic of Latvia, and one application for patent of the Republic of Latvia. The scientific publications have been written in English, with the total volume of 425 pages, including supplementary data. The patent has been written in Latvian, its volume is 17 pages. The patent application has been written in Latvian, its volume is 16 pages.

# CONTENTS

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS .....	45
Introduction .....	45
Aims and Objectives .....	46
Scientific Novelty and Main Results.....	46
Structure and Volume of the Thesis .....	47
Publications and Approbation of the Thesis .....	47
MAIN RESULTS OF THE THESIS .....	50
1. Applications of Liquid SO <sub>2</sub> as a Solvent in Organic Synthesis .....	50
1.1. Alkyne Hydration in Liquid SO <sub>2</sub> .....	54
1.2. Alkyne Hydrohalogenation in Liquid SO <sub>2</sub> .....	57
1.3. Ring Opening of Methylene cyclopropanes with Halides in Liquid SO <sub>2</sub> .....	59
1.4. Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO <sub>2</sub> .....	63
2. Ru(II)-Catalyzed Cross-Coupling with the Insertion of SO <sub>2</sub> .....	71
CONCLUSIONS .....	77
REFERENCES.....	79
ACKNOWLEDGEMENTS .....	82

# GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

## Introduction

Over the last decades, increasing attention has been paid to chemical processes characterized by high atom efficiency, low cost, and minimal impact on the environment. One of the factors that can determine whether the selected conditions for a chemical reaction meet these criteria is the choice of solvent.<sup>1</sup> The right selection of solvent can reduce or even exclude the need for reaction-promoting additives as well as lower the energy consumption required for solvent evaporation. On the other hand, even more significant economy of reagents, energy, and time can be achieved by applying the concept of multi-component reactions<sup>2</sup> based on one-pot or one-step procedures.

Sulfur dioxide is a cheap and readily available raw material of a large scale industry.<sup>3</sup> Compared to other gases, SO<sub>2</sub> has a relatively high boiling point (−10 °C) and low vapor pressure (3 bar at 20 °C), which makes it easy to liquefy and handle in its liquid state. Liquid SO<sub>2</sub> is a polar solvent that possesses Lewis acid properties and dissolves covalent as well as several ionic compounds.<sup>4</sup> In addition, liquid SO<sub>2</sub> has low nucleophilicity and good solvation ability towards anions, especially halides. The aforementioned facts along with economic considerations, taking into account its widespread availability and ease of recovery, illustrate the advantages of liquid SO<sub>2</sub> over conventional organic solvents. To date, the application of liquid SO<sub>2</sub> has been demonstrated in a series of Lewis acid promoted and/or carbenium ion mediated chemical transformations.<sup>5</sup>

Sulfonyl group-containing compounds, particularly sulfones and sulfonamides, are highly valued in the pharmaceutical industry, agrochemistry, and materials science. Traditionally, these compounds have been synthesized from sulfur-containing starting materials such as sulfonyl chlorides, sulfinates, thiols or sulfoxides. These intermediates are often difficult to obtain due to the harsh reaction conditions required for their synthesis. In recent years, more atom-efficient multi-component synthetic methods have been developed for the introduction of sulfonyl group by employing gaseous SO<sub>2</sub> or its surrogates (e.g., DABSO, K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) that are cheap and readily available.<sup>6</sup> These methods can be classified according to the mechanism of SO<sub>2</sub> insertion: transition metal catalysis, pericyclic or radical type transformations, and nucleophilic additions using organometallic reagents. Transition metal catalyzed cross-coupling reactions with the insertion of SO<sub>2</sub> are considered to be one of the most promising strategies for the preparation of sulfonyl compounds. The first report describing palladium catalyzed synthesis of *N*-aminosulfonamides from aryl halides and DABSO was published by the Willis group in 2010.<sup>7</sup>

The Doctoral Thesis has been devoted to fundamental research on the applications of SO<sub>2</sub> in organic synthesis. Novel methods providing access to synthetically useful organic compounds such as aryl ketones,  $\alpha$ -arylvinyl halides, homoallylic halides, *O*-, *S*-, *C*-glycosides, and sulfones have been developed by employing SO<sub>2</sub> as a solvent or reagent.

## Aims and Objectives

The aim of the Thesis was to develop novel synthetic methods for organic chemistry by applying the physico-chemical properties of SO<sub>2</sub> as a solvent or reagent.

The following tasks were defined:

1. To explore the applications of liquid SO<sub>2</sub> as a polar, ionizing, and Lewis acidic solvent for chemical transformations that proceed *via* carbenium ion intermediates, i.e., alkyne hydration, alkyne hydrohalogenation, ring opening of methylenecyclopropanes, and glycosylation reaction:
  - to develop reaction conditions for alkyne hydration in liquid SO<sub>2</sub> without external Brønsted acid additive;
  - to develop reaction conditions for alkyne hydrohalogenation in liquid SO<sub>2</sub> by employing group I and II metal and ammonium salts as halide ion sources;
  - to develop a method for the synthesis of homoallylic halides *via* ring opening of methylenecyclopropanes with group I and II metal and ammonium salts as halide ion sources in liquid SO<sub>2</sub>;
  - to demonstrate the ability of liquid SO<sub>2</sub> to promote glycosidic bond formation in the absence of external promoter by using variously protected glycosyl fluorides as glycosyl donors.
2. To investigate the catalytic activity of Ru(II) complexes towards the formation of sulfinates from aryl boronic acids and DABSO as a source of SO<sub>2</sub>:
  - to develop Ru(II)-catalyzed procedure for the synthesis of aryl sulfones from *in situ* generated aryl sulfinates and various electrophiles.

## Scientific Novelty and Main Results

We have developed several novel synthetic methods that represent applications of liquid SO<sub>2</sub> as a solvent for chemical transformations that proceed *via* carbenium ion intermediates. We have proposed mild In(OTf)<sub>3</sub> or Hf(OTf)<sub>4</sub> catalyzed conditions for the hydration of aryl acetylenes in liquid SO<sub>2</sub> without an external Brønsted acid additive. A new method for the synthesis of  $\alpha$ -arylvinyl halides has been discovered in liquid SO<sub>2</sub>, starting from aryl acetylenes and using group I and II metal and ammonium salts as halide ion sources. The alkyne hydrohalogenation approach has been adapted for the ring opening of methylenecyclopropanes in order to obtain homoallylic halides under conditions that are compatible with substrates containing acid-labile groups. Referring to the covalent bonding between SO<sub>2</sub> and fluoride ion, we have discovered the ability of liquid SO<sub>2</sub> to facilitate glycosylation with glycosyl fluorides in the absence of an external promoter. The newly developed glycosylation method has been applied for the synthesis of *O*-, *S*-, and *C*-glycosides from variously protected manno- and glucopyranosyl fluorides in moderate to excellent yields.

Finally, the catalytic activity of Ru(II) complexes towards the formation of sulfinates from aryl boronic acids and DABSO as an SO<sub>2</sub> source has been discovered. By applying this

finding, we have developed affordable and scalable one-step and one-pot two-step procedures for the synthesis of aryl sulfones from *in situ* generated aryl sulfinates and various electrophiles.

## Structure and Volume of the Thesis

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications by the author and dedicated to the applications of SO<sub>2</sub> as a solvent or reagent in the synthesis of organic compounds. The Thesis unites five publications in the SCI journals, one patent of the Republic of Latvia, and one application for a patent of the Republic of Latvia.

## Publications and Approbation of the Thesis

The results of the Thesis have been reported in four scientific publications, one patent of the Republic of Latvia, and one application for a patent of the Republic of Latvia. One microreview has been published. The main results have been presented in 14 reports at 10 conferences.

### Scientific publications:

1. **Gulbe, K.**; Lugiņina, J.; Jansons, E.; Kinēns, A.; Turks, M. Metal-Free Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO<sub>2</sub>. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 964. doi: 10.3762/bjoc.17.78
2. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Mishnev, A.; Turks, M. Ring Opening of Methylene cyclopropanes with Halides in Liquid Sulfur Dioxide. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152528. doi: 10.1016/j.tetlet.2020.152528
3. **Gulbe, K.**; Turks, M. Synthesis of Sulfones *via* Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5660. doi: 10.1021/acs.joc.9b03403
4. **Suta, K.**; Turks, M. In(III) and Hf(IV) Triflate-Catalyzed Hydration and Catalyst-Free Hydrohalogenation of Aryl Acetylenes in Liquid Sulfur Dioxide. *ACS Omega* **2018**, *3*, 18065. doi: 10.1021/acsomega.8b01630
5. **Suta, K.**; Turks, M. Modern Approaches for SO<sub>2</sub> Insertion in Heterocyclic Synthesis (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 584. doi: 10.1007/s10593-018-2310-2

### Patent of the Republic of Latvia:

1. Lugiņina, J.; **Suta, K.**; Turks, M. Method for the synthesis of alkyl- and aryl-D-mannopyranosides and 1-thio-D-mannopyranosides in liquid sulfur dioxide. **LV 15298 B**, 20.04.2018.



### **Application for Patent of the Republic of Latvia:**

1. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Turks, M. Obtaining homoallylic halides in liquid sulfur dioxide. **LV 15526 A**, 20.10.2020.

### **Results of the Thesis have been presented at the following conferences:**

1. **Gulbe, K.**; Turks, M. Glycosidic Bond Formation in Liquid SO<sub>2</sub>. In: *WG1 Workshop (Virtual Meeting 1) of COST Action 18132 "Innovative glyconanomaterials for biomedical prognostic and diagnostic devices; Synthesis and application": Program and Abstracts*, online (Zoom Meeting), January 11, **2021**. Online: 2021, p. 15.
2. **Gulbe, K.** Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids: Novel Multi-Component Procedure towards Sulfones. In: *Thesis book of University of Latvia 78th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, March 6, **2020**. Riga: LU, 2020, p. 48.
3. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.** Homoallyl Halide Synthesis from Cyclopropylidenes in Liquid SO<sub>2</sub> Medium. In: *Thesis book of University of Latvia 78th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, March 6, **2020**. Riga: LU, 2020, p. 51.
4. **Gulbe, K.**; Turks, M. Novel Ru(II)-Catalyzed Multi-Component Reaction towards Sulfones. In: *11th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstracts*, Riga, Latvia, September 19–20, **2019**. Riga: 2019, p. 32.
5. **Gulbe, K.**; Turks, M. Liquid Sulfur Dioxide – Beneficial Solvent for Alkyne Transformations via Vinyl Carbenium Ion Intermediate. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 281.
6. Lugiņina, J.; **Gulbe, K.**; Leškovskis, K.; Turks, M. Liquid SO<sub>2</sub> as a Solvent for Organic Transformations. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 282.
7. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Turks, M. Ring Opening of Methylene-cyclopropanes in Liquid Sulfur Dioxide. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 288.
8. Leškovskis, K.; **Suta, K.**; Turks, M. Ring Opening of Methylene-cyclopropanes in Liquid Sulfur Dioxide. In: *Thesis book of RTU 60th Student scientific conference*, Riga, Latvia, April 25, **2019**. Riga: 2019, p. 16.
9. **Suta, K.**; Leškovskis, K. Liquid Sulfur Dioxide – Beneficial Solvent for Transformations Involving Carbenium Ion Intermediates. In: *Thesis book of University of Latvia 77th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, February 8, **2019**. Riga: LU, 2019, p. 54.

10. **Suta, K.**; Turks, M. Synthesis of Ketones and  $\alpha$ -Vinyl Halides from Alkynes in Liquid SO<sub>2</sub>. In: *22nd International Conference on Organic Synthesis: Scientific Program and Abstract Book*, Florence, Italy, September 16–21, **2018**. Florence: 2018, p. 322.
11. Lugiņina, J.; **Suta, K.**; Leškovskis, K.; Turks, M. Organic Transformations in and with Liquid Sulfur Dioxide. In: *22nd International Conference on Organic Synthesis: Scientific Program and Abstract Book*, Florence, Italy, September 16–21, **2018**. Florence: 2018, p. 329.
12. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Posevins, D.; Turks, M. Organic Transformations Promoted by Liquid SO<sub>2</sub> as a Reaction Media. In: *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2018): Program and Abstracts*, Tallinn, Estonia, July 1–4, **2018**. Tallinn: 2018, p. 142.
13. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Posevins, D.; Turks, M. Application of Liquid SO<sub>2</sub> as a Solvent for Organic Synthesis. In: *German-Polish-Baltic Conference on Organic Chemistry: Book of Abstracts*, Hamburg, Germany, May 15–19, **2018**. Hamburg: 2018, p. 12.
14. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Turks, M. Study on Glycosylation of Alcohols and Thiols in Liquid SO<sub>2</sub>. In: *Thesis book of University of Latvia 76th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, February 9, **2018**. Riga: LU, 2018, p. 47.

# MAIN RESULTS OF THE THESIS

Under normal conditions, sulfur dioxide<sup>3</sup> is a colorless, non-flammable gas with a pungent odor and a sour taste. Volcanic gases are a natural source of gaseous SO<sub>2</sub>. Industrially, it is produced by burning sulfur or sulfur-containing ores of metals (Fe, Cu). Sulfur dioxide is one of the greenhouse gases produced in large quantities during burning of sulfur-containing fuels. Sulfur dioxide is the main raw material for the production of sulfuric acid, SO<sub>3</sub>, and sulfites. In smaller quantities it is also used as a disinfectant, refrigerant, bleach, and a food preservative.

Herein, we have carried out fundamental research in order to demonstrate some new applications of SO<sub>2</sub> as a cheap and readily available raw material in synthetic organic chemistry. Most of the Thesis has been focused on the use of liquid SO<sub>2</sub> as a Lewis acidic, polar, and ionizing solvent. Whereas, the application of SO<sub>2</sub> as a reagent and a source of sulfonyl group has been developed in the form of transition metal catalyzed cross-coupling reactions with SO<sub>2</sub> insertion.

## 1. Applications of Liquid SO<sub>2</sub> as a Solvent in Organic Synthesis

Compared to other gases, sulfur dioxide has a relatively high boiling point (−10 °C) and low vapor pressure (3 bar at 20 °C; 20 bar at 100 °C). Thus, it can be easily liquefied and used as a solvent over a wide temperature range (from bp −75.5 °C) (Table 1). Liquid sulfur dioxide<sup>4</sup> is classified as an aprotic medium polarity solvent with a dipole moment that is comparable to tetrahydrofuran<sup>8</sup> (1.75 D) and a dielectric constant comparable to acetone<sup>8</sup> (20.6). The electron donor or acceptor properties of solvents can be characterized by their Lewis basicity or acidity, respectively. According to the electron donating properties, which are defined as the affinity towards lithium cation in the gas phase (LiCB), liquid SO<sub>2</sub> is comparable to dichloromethane (83.10 kJ/mol).<sup>9</sup> Whereas, in terms of electron acceptor properties, which are characterized by the acceptor number (AN) derived from the solvent effect on the chemical shift of Et<sub>3</sub>PO (<sup>31</sup>P NMR), liquid SO<sub>2</sub> is more Lewis acidic than most of polar aprotic organic solvents.<sup>10</sup> Liquid SO<sub>2</sub> is considered to be an excellent solvent for covalent compounds that are easily polarizable. Besides, it readily forms charge transfer complexes with compounds bearing *n*- or  $\pi$ -donating moieties.

Table 1

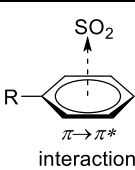
The Physico-Chemical Properties of SO<sub>2</sub>

Property	Value
Boiling point <sup>3</sup>	−10 °C
Melting point <sup>3</sup>	−75.5 °C
Critical point <sup>3</sup>	157.5 °C; 78.8 bar
Density <sup>3</sup> (−10 °C)	1.46 g/cm <sup>3</sup>
Dipole moment <sup>4</sup>	1.62 D
Dielectric constant <sup>4</sup> (0 °C)	15.4
LiCB (SO <sub>2</sub> –Li <sup>+</sup> ) <sup>9</sup>	76.3 kJ/mol
AN (Et <sub>3</sub> PO–SO <sub>2</sub> ) <sup>10</sup>	26.6

Most organic compounds, except for aliphatic hydrocarbons, have good solubility in liquid SO<sub>2</sub>. The solubility of unsaturated hydrocarbons is facilitated by the interaction between SO<sub>2</sub> as a Lewis acid and the  $\pi$ -system of the unsaturated molecule as an electron donor, together forming a van der Waals complex. The interactions between SO<sub>2</sub> and aromatic compounds have been studied in more detail. In complexes with benzene derivatives, the SO<sub>2</sub> molecule is positioned with sulfur atom near the  $\pi$ -electron system and the dipole moment is directed opposite to that of benzene. Electron-rich aromatics produce more stable complexes with SO<sub>2</sub>. Compared to electron-deficient aromatics, they have higher binding energy (BE) and shorter distance between the molecular mass centers (R<sub>cm</sub>). These relationships have been well demonstrated with benzene and its monosubstituted derivatives (Table 2). Thus, the stability of complexes increases in the order of R = F < H < Me.

Table 2

Characterization of Interactions between SO<sub>2</sub> and Aromatic Hydrocarbons

	Entry	R	R <sub>cm</sub> (Å)	BE (kcal/mol)	Ref.
	1	H	3.485	1.90	11
	2	Me	3.370	2.40	12
	3	F	3.620	0.99	13

On the other hand, solubility of gaseous SO<sub>2</sub> in organic compounds, especially in organic solvents, is also very important. By replacing liquid SO<sub>2</sub> with saturated SO<sub>2</sub> solutions in organic solvents, there is no need for high-pressure reactors and the reactions can be carried out under low pressure in widely available glass pressure tubes. The main factors that determine the solubility of SO<sub>2</sub> in organic solvents are their Lewis basicity, polarity, and cohesion.<sup>14</sup> Figure 1 shows the relationship between the experimentally determined solubility of gaseous SO<sub>2</sub> in organic solvents<sup>15</sup> and their theoretically calculated Lewis basicity (LiCB)

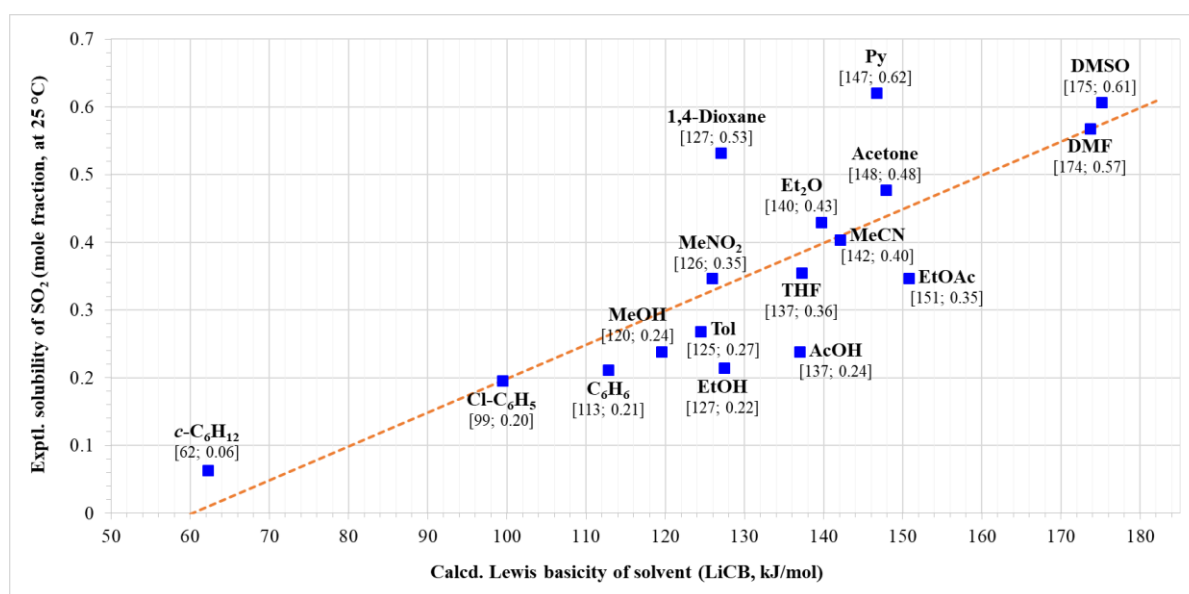


Fig. 1. Graphic representation of the relationship “solubility of SO<sub>2</sub>–LiCB of solvent”.

in gas phase.<sup>9</sup> In most cases, the solubility of SO<sub>2</sub> increases with stronger Lewis base properties of organic solvent. Negative deviations from this trend are possible for solvents with high cohesion energy. For example, due to the strong hydrogen bonding between molecules of acetic acid (AcOH), diffusion of SO<sub>2</sub> in this medium is hindered, leading to a reduced solubility despite the relatively high value of LiCB. On the other hand, increased solubility of SO<sub>2</sub> in 1,4-dioxane may point to some additional interactions, i.e., hydrogen bonding between the oxygen atoms of SO<sub>2</sub> and the hydrogen atoms of ether type solvent may occur along with  $n \rightarrow \pi^*$  interaction.

Covalent inorganic compounds like elemental halogens, chlorides of group III and IV elements (AlCl<sub>3</sub>, BCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub>, SnCl<sub>4</sub>), oxyhalides, nitrogen and sulfur oxides have good solubility in liquid SO<sub>2</sub>. Inorganic salts are significantly less soluble due to the relatively low dielectric constant of liquid SO<sub>2</sub>. Table 3 summarizes the solubility data in liquid SO<sub>2</sub> for the salts used in our studies.<sup>16</sup> As shown, the solubility of halides containing monovalent cation decreases in the order of I > Br > Cl, while the solubility of all magnesium salts is low and can be arranged in the order of Br > Cl > I. It has been proposed in the literature that the presence of halide ions improves the solubility of salts in liquid SO<sub>2</sub>. For example, the observed solubility of sulfates is lower than that of the corresponding halides. Referring to the crystal lattice energies<sup>17</sup> of lithium halides (Cl, Br, I), it can be concluded that the solubility of halides in liquid SO<sub>2</sub> increases with a decrease in crystal lattice energy. Lithium fluoride is an exception which, despite the high energy of crystal lattice, has a higher solubility compared to the lithium chloride and bromide.

Table 3

Solubility of Group I and II Metal and Ammonium Salts in Liquid SO<sub>2</sub> (g/1 kg SO<sub>2</sub> at 0 °C)\*

Ion	F <sup>-</sup>	Cl <sup>-</sup>	Br <sup>-</sup>	I <sup>-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
Li <sup>+</sup>	0.597 (1030)	0.119 (834)	0.521 (788)	199.4 (730)	0.165
Na <sup>+</sup>	0.290	Insol.	0.144	149.9	Insol.
K <sup>+</sup>	0.180	0.410	4.760	413.3	Insol.
NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	No Data	0.091	0.588	84.07	0.674
Mg <sup>2+</sup>	No Data	0.143	0.239	0.139	No Data

\* In parenthesis, the crystal lattice energy (kJ/mol) for each lithium halide.

Several studies have revealed the ability of SO<sub>2</sub> to covalently bind halide ions in the form of halosulfite HalSO<sub>2</sub><sup>-</sup> anions.<sup>18</sup> In 1995, Boese<sup>19</sup> and later Einfeld<sup>20</sup> published computational studies on the solvation of halide ions in SO<sub>2</sub> medium, including the formation of halosulfites and their stability. It was found that only the formation of fluorosulfite takes place without an activation barrier and has the highest energy gain among all the halides (Table 4). Besides, S–F bond is considered to be covalent in nature, while for the other halides the length of the S–Hal bond is outside the range of covalent bond and increases according to the order of Cl < Br < I. Similarly, the reaction enthalpy and the stability of complexes decrease with increasing atomic number of halogen. Due to the enhanced stability, fluorosulfite does not decompose even in a highly polar medium (e.g., DMSO). In SO<sub>2</sub> medium, fluorosulfite can be

stabilized by the surrounding SO<sub>2</sub> molecules through both the fluorine and oxygen atoms. The energy gain from such stabilization in the case of complex 1:3 reaches 91.9 kcal/mol.

Table 4

Characterization of the Stability of Halosulfite Anions HalSO<sub>2</sub><sup>-</sup>

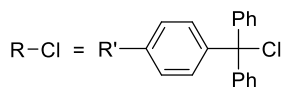
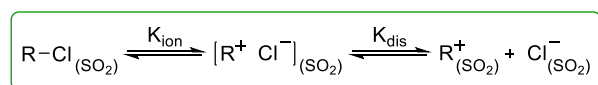
$\text{Hal}^- + n\text{SO}_2 \rightleftharpoons \text{Hal}(\text{SO}_2)_n^-$					
HalSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	ISO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	BrSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	ClSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	FSO <sub>2</sub> <sup>-</sup>	(FSO <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
<b>−ΔH (kcal/mol)</b>	~13	~18	19.8	46.9	91.9
<b>S–Hal (Å)</b>	3.37	2.95	2.62	1.77	1.69

Sulfur dioxide also shows affinity towards alkyl halides that can form stable carbenium ions. At the beginning of the 20<sup>th</sup> century, P. Walden was the first to experimentally observe the ability of liquid SO<sub>2</sub> to ionize alkyl halides. He proved the formation of carbenium ions from triphenylmethyl chloride and bromide in liquid SO<sub>2</sub> and measured the conductivity of these solutions.<sup>21</sup> Later, Lichtin proposed an equilibrium between a neutral molecule, contact ion pair, and solvent-separated ion pair in the solution of triphenylmethyl chloride in liquid SO<sub>2</sub>. He also determined the ionization and dissociation constants that characterize the equilibrium between these species (Table 5).<sup>4, 22</sup> Additionally, examples for the generation of other stabilized carbenium ions like cyclobutenyl<sup>23</sup>, cyclopropyl<sup>24a</sup> and tropylium ion<sup>25</sup> in liquid SO<sub>2</sub> are also known in the literature. These include studies by Nobel Prize winner G. Olah who used highly ionizing systems such as SO<sub>2</sub>F<sub>2</sub>–SO<sub>2</sub>, SbF<sub>5</sub>–SO<sub>2</sub>, and FSO<sub>3</sub>H–SbF<sub>5</sub>–SO<sub>2</sub>.<sup>24</sup> At this point, it is important to note that liquid SO<sub>2</sub> facilitates chemical transformations that proceed *via* cationic intermediates, as they are less solvated than anions capable of forming donor-acceptor complexes with SO<sub>2</sub> molecules.

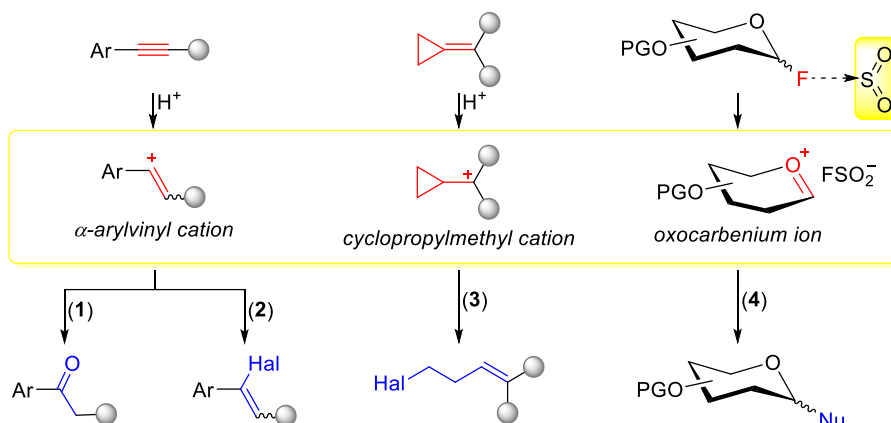
Table 5

Ionization of Triphenylmethyl Chloride in Liquid SO<sub>2</sub> (at 0 °C)

Entry	R'	K <sub>ion</sub> (mol/L × 10 <sup>2</sup> )	K <sub>dis</sub> (mol/L × 10 <sup>3</sup> )
<b>1</b>	H	1.460	2.88
<b>2</b>	Cl	0.033	3.71
<b>3</b>	<i>t</i> -Bu	23.00	3.90



The physico-chemical properties of SO<sub>2</sub> described above have served as a source of inspiration for our study on the applications of liquid SO<sub>2</sub> as a solvent for traditionally Lewis acid promoted and/or carbenium ion mediated chemical transformations (Scheme 1): (1) hydration of aryl acetylenes; (2) hydrohalogenation of aryl acetylenes; (3) ring opening of methylenecyclopropanes; (4) glycosylation reaction. In the case of the latter, the interaction between fluoride ion and SO<sub>2</sub> had a crucial role in the generation of oxocarbenium ion from glycosyl fluorides.



Scheme 1. Research topics for the applications of liquid SO<sub>2</sub>.

Depending on the temperature, reactions in liquid SO<sub>2</sub> were performed in (A) a stainless steel high-pressure reactor or (B) a glass flask equipped with a condenser filled with dry ice and ethanol mixture as a cooling agent (Fig. 2).

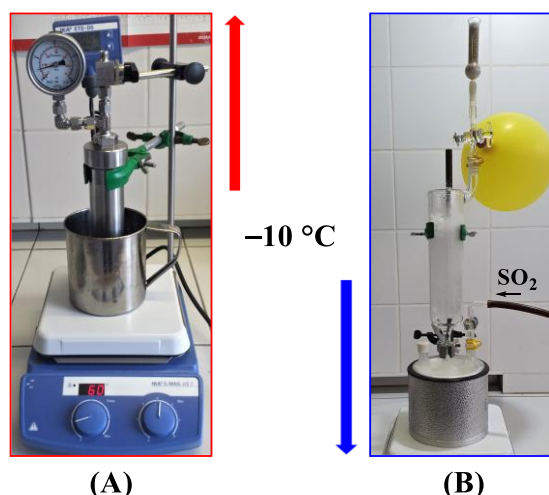


Fig. 2. Equipment for the reactions in liquid SO<sub>2</sub> depending on the temperature.<sup>26</sup>

### 1.1. Alkyne Hydration in Liquid SO<sub>2</sub>

Alkyne hydration is an atom-efficient strategy for obtaining carbonyl compounds. Historically, Markovnikov addition of water to the C≡C bond has been carried out using a stoichiometric amount of Hg(II) salt in a sulfuric acid solution. Nowadays, a range of alternative methods for alkyne hydration have been developed in order to avoid the use of toxic mercury salts as well as to broaden the scope of substrates to include alkynes bearing acid-labile functional groups. Most of these methods are based on transition metal catalysis.<sup>27</sup> Recently, several procedures for metal triflate-catalyzed alkyne hydration have been reported, while also describing the contributory effect of triflate ion on the Lewis acid properties of metal ions and their ability to activate C≡C bonds. In 2013, the Gao research group published the first example using a catalytic system of In(III) triflate and *p*-TsOH for the hydration of both terminal and internal alkynes.<sup>28</sup> To date, only two papers offer methods for metal

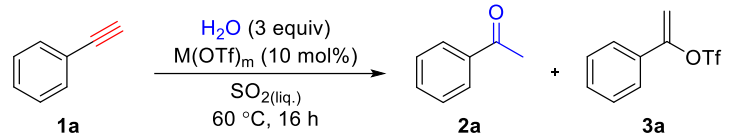
triflate-catalyzed alkyne hydration without the presence of an externally added Brønsted acid. In both cases, the reactions were carried out in ethyl acetate at elevated temperature in the presence of Cu(II)<sup>29</sup> or Ag(I)<sup>30</sup> triflate as a catalyst. However, we were not able to repeat these reactions at our laboratory.

In this Thesis, novel In(III) or Hf(IV) triflate-catalyzed conditions have been provided for the hydration of aryl acetylenes in liquid SO<sub>2</sub>, in order to obtain aryl ketones. The developed method does not require an external Brønsted acid additive and is compatible with substrates containing acid-labile groups.

Initially, the catalytic activity of various metal triflates M(OTf)<sub>m</sub> were screened for the hydration of phenyl acetylene (**1a**) in liquid SO<sub>2</sub> (Table 6). Under the selected reaction conditions, Sc(III), In(III), and Hf(IV) salts exhibited the highest catalytic activity and provided the desired acetophenone (**2a**) in ≥72 % yields (Table 6, entries 7–9). In some cases, the presence of α-vinyl triflate **3a** was detected (Table 6, entries 3 & 6). The latter observation may point to the reaction mechanism occurring *via* α-vinyl triflate as an intermediate formed in the first step. Based on the projected cost efficiency, In(III) triflate was the catalyst of choice for further research.

Table 6

Catalytic Activity of Metal Triflates M(OTf)<sub>m</sub> for the Alkyne Hydration in Liquid SO<sub>2</sub>

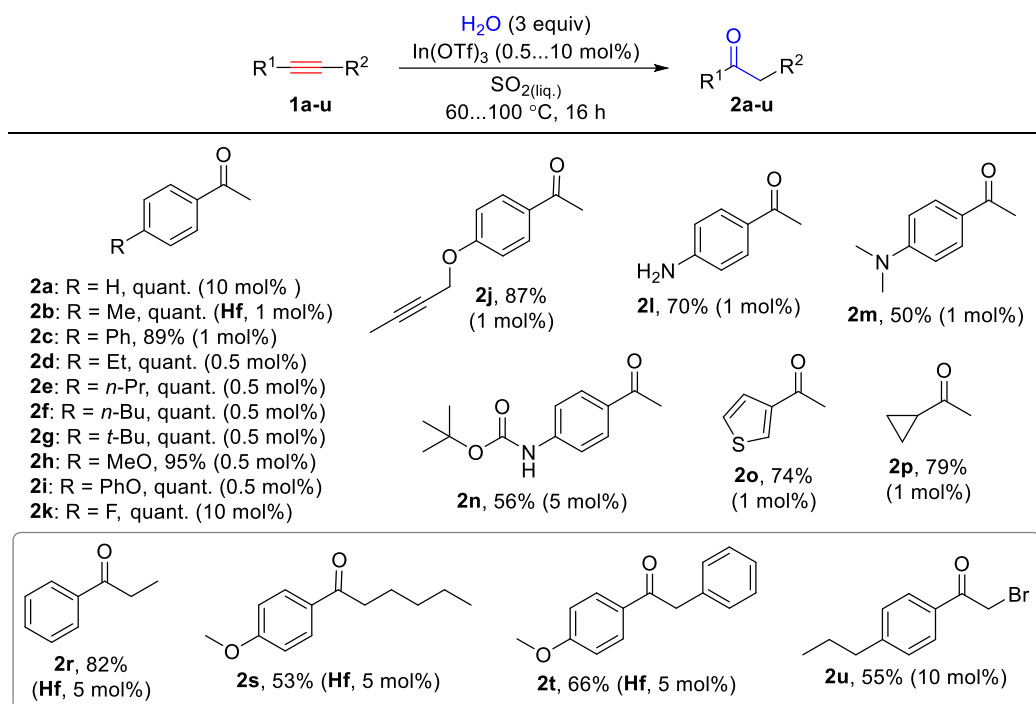
				
Entry	M(OTf) <sub>m</sub>	Yield/Recovery (% , <sup>1</sup> H NMR)*		
		1a	2a	3a
1	CuOTf·C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	73	1	ND
2	Cu(OTf) <sub>2</sub>	67	8	ND
3	Yb(OTf) <sub>3</sub> ·nH <sub>2</sub> O	58	13	1
4	Al(OTf) <sub>3</sub>	18	49	ND
5	Bi(OTf) <sub>3</sub>	12	62	ND
6	AgOTf	26	64	6
7	Sc(OTf) <sub>3</sub>	11	72	ND
8	In(OTf) <sub>3</sub>	8	75	ND
9	Hf(OTf) <sub>4</sub>	ND	80	ND

\* Determined using diphenyl methane as an internal standard. ND = not detected.

The scope of substrates for In(III) or Hf(IV) triflate-catalyzed alkyne hydration in liquid SO<sub>2</sub> is summarized in Scheme 2. We noticed that the reactivity of alkyne and consequently the choice and loading of the catalyst depended on the electronic effects of the substrate. Phenyl acetylenes **1c-j** with electron-donating substituents (Ph-, Alk-, PhO-, AlkO-) capable of providing stabilized α-vinyl carbenium ion intermediates reacted smoothly with ≤1 mol% In(OTf)<sub>3</sub>. To ensure full conversion, the loading of In(OTf)<sub>3</sub> was increased to 10 mol% for substrates with reduced electron density within the aromatic system (**1a,k**).



Alternatively, less reactive substrates were hydrated in the presence of the more reactive  $\text{Hf}(\text{OTf})_4$ , which required less loading. It should be noted that the application of  $\text{Hf}(\text{OTf})_4$  catalysis for alkyne hydration has been demonstrated for the first time.



Scheme 2. The scope of substrates for alkyne hydration in liquid  $\text{SO}_2$ .

Continuing the study, optimized reaction conditions were successfully applied for the hydration of heterocyclic alkyne (**1o**) as well as substrates containing Lewis basic nitrogen (**1l,m**) or an acid-labile Boc-protecting group (**1n**) (Scheme 2). Unfortunately, aliphatic alkynes were unreactive under our hydration conditions. Thus, diyne **1j** was selectively hydrated at the benzylic position only. Due to the partially aromatic nature of cyclopropyl ring providing stabilization of  $\alpha$ -vinyl carbenium ion, cyclopropyl acetylene (**1p**) was the only exception among aliphatic alkynes and was hydrated in a good yield.

Regardless of electronic effects, the internal aryl acetylenes **1r-u** exhibited lower reactivity (Scheme 2). In most of the cases, they were hydrated at higher temperatures and in the presence of  $\text{Hf}(\text{OTf})_4$  catalyst. The regioselectivity was determined by the formation of the most stable vinyl carbenium ion intermediate.

Considering the possible formation of Brønsted acid in the reaction medium from water and catalyst or  $\text{SO}_2$  ( $\text{TfOH}$  or  $\text{H}_2\text{SO}_3$ ), we performed some experiments to clarify the impact of protic acid on alkyne hydration in liquid  $\text{SO}_2$ . We discovered that the catalytic activity of  $\text{TfOH}$  in liquid  $\text{SO}_2$  is not comparable to that of  $\text{In}(\text{OTf})_3$ . In the case of catalysis by  $\text{TfOH}$  only, ketone **2c** was isolated in merely 15 % yield. Next, *N*-Boc-protected aniline as a model compound containing acid-labile group was recovered in 96 % yield after being subjected to the conditions of alkyne hydration in liquid  $\text{SO}_2$ . We hypothesized that the  $\text{HSO}_3^-$  ion is not sufficiently solvated by liquid  $\text{SO}_2$  as a weak Lewis acid. Thus, the equilibrium  $\text{SO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{HSO}_3^-$  is not efficiently shifted to the right in the liquid  $\text{SO}_2$  medium.

Following these observations, the effective catalytic activity should be attributed to the nonhydrolyzed In(III) or Hf(IV) triflate with metal ion as the catalytic center.

Finally, no hydration of phenyl acetylene (**1a**) was observed in traditional organic solvents (EtOAc, MeCN, DMSO, 1,4-dioxane, sulfolane) under the following conditions: 3 equiv H<sub>2</sub>O, 10 mol% In(OTf)<sub>3</sub> at 100 °C for 16 h. Thus, liquid SO<sub>2</sub> as a solvent has a unique ability to facilitate alkyne hydration catalyzed by metal triflates.

For the publication that covers the studies described in this chapter, see Appendix II.

## 1.2. Alkyne Hydrohalogenation in Liquid SO<sub>2</sub>

Vinyl halides are important intermediates in organic synthesis, especially for transition metal catalyzed cross-coupling reactions. Hydrohalogenation of alkynes provides a straightforward strategy towards these valuable compounds.<sup>31</sup> Regioselective hydrohalogenation of terminal alkynes is quite challenging. To date, highly regioselective synthesis of  $\alpha$ -vinyl bromides and iodides from terminal alkynes have been demonstrated by haloboration<sup>32</sup> or Ni(II)-catalyzed hydroalumination<sup>33</sup> of alkyne C $\equiv$ C bonds, followed by acidic work-up or the addition of a halonium source, respectively. Another approach involves Markovnikov addition of HX (X = Br, I) that is generated *in situ* from various combinations of reagents, for example, CuO·HBF<sub>4</sub>/I<sub>2</sub>/Et<sub>3</sub>SiH, TMSCl/LiBr/TEAB, TMSI/H<sub>2</sub>O or I<sub>2</sub>/PPh<sub>3</sub>/H<sub>2</sub>O.<sup>34</sup> The Bartoli group has published Lewis acid promoted hydroiodination of alkynes by employing NaI as a source of iodide anion.<sup>35</sup> Selective synthesis of  $\alpha$ -vinyl chlorides from terminal alkynes has yet not been sufficiently studied. The latest reports offer direct addition of HCl in the presence of ruthenium<sup>36</sup> or gold<sup>37</sup> catalyst.

In this study, we have developed a novel method for the synthesis of  $\alpha$ -arylvinyl iodides, bromides, and chlorides from aryl acetylenes in liquid SO<sub>2</sub> by employing simple reagents that include group I and II metal (Li, Na, K, Cs, Mg) salts and ammonium iodide as the halide ion sources.

Referring to the hydroiodination of alkynes published by Bartoli et al.,<sup>35</sup> we screened the reactivity of various group I and II metal and ammonium halides towards phenyl acetylene (**1a**) in the presence of water as a proton source (Table 7). Under the selected conditions, the formation of  $\alpha$ -vinyl fluoride **7a** was not observed. Small amounts of  $\alpha$ -vinyl chloride **6a** were detected in the presence of salts containing a Lewis acidic cation (LiCl, MgCl<sub>2</sub>). At the same time, bromides and, especially, iodides exhibited high reactivity. The corresponding  $\alpha$ -vinyl halides were formed in high yields (GC) and with good selectivity in the presence of the following salts: LiBr, MgBr<sub>2</sub>, KI, CsI, and NH<sub>4</sub>I. All iodides provided full conversion of phenyl acetylene (**1a**). However, due to the lower stability of  $\alpha$ -arylvinyl iodide compared to the other halides, formation of various side products, including acetophenone (**2a**), was observed.

Based on the data summarized in Table 7, the reactivity of halides increases in the order of F  $\ll$  Cl < Br < I that is opposite to the stability trend of the corresponding halosulfite anions HalSO<sub>2</sub><sup>-</sup>.<sup>19,20</sup> Thus, halides that are less solvated in liquid SO<sub>2</sub> react with  $\alpha$ -vinyl carbenium ion more easily. According to the reactivity of bromides, we established a cation reactivity

order:  $\text{NH}_4^+ < \text{Na}^+ < \text{K}^+ < \text{Cs}^+ < \text{Mg}^{2+} < \text{Li}^+$ . Salts containing Lewis acidic cations ( $\text{Li}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ) possess the highest reactivity, while for the other group I metal halides the conversion of the starting material increased along with metal cation radius.

Table 7

Halide ( $\text{MX}_n$ ) Reactivity Screening for the Alkyne Hydrohalogenation in Liquid  $\text{SO}_2^a$

Entry	$\text{MX}_n$	$\text{I}^-$			$\text{Br}^-$			$\text{Cl}^-$			$\text{F}^-$		
		1a	4a	2a	1a	5a	2a	1a	6a	2a	1a	7a	2a
1	$\text{Li}^+$	ND	ND	48	ND	96	<1	89	11	ND	>99	ND	ND
2	$\text{Na}^+$	ND	ND	>99	97	2	<1	99	<1	<1	>99	ND	ND
3	$\text{K}^+$	ND	96	4	96	4	ND	98	1	1	>99	ND	ND
4	$\text{Cs}^+$	ND	90	4	87	11	ND	- <sup>b</sup>			>99	ND	ND
5 <sup>c</sup>	$\text{Mg}^{2+}$	- <sup>b</sup>			14	77	1	86	13	2	>99	ND	ND
6	$\text{NH}_4^+$	16	83	1	99	1	ND	98	<1	<1	94	ND	6

<sup>a</sup> The numbers describe the composition of the crude reaction mixture determined by GC-MS. <sup>b</sup> Halide not tested. <sup>c</sup>  $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  or  $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  was used, respectively. ND = not detected.

We continued the optimization of hydrohalogenation reaction conditions according to the reactivity of each halide ion source (Scheme 3). Differently substituted phenyl acetylenes **1** were subjected to the optimized reaction conditions. The yield of  $\alpha$ -vinyl iodide **4** was highly dependent on the electronic effects of substituent (R). The stability of  $\alpha$ -vinyl iodide **4** towards hydrolysis decreased as the electron donating properties of the substituent increased

<p><b>1</b> <math>\xrightarrow[\text{SO}_2(\text{liq.})]{\text{MX}_n/\text{H}^+ (3 \text{ equiv})}</math> <b>4, 5, 6</b></p> <p>39 examples 38% to quant.</p> <p>4, X = I 5, X = Br 6, X = Cl</p> <p>R = H, Ph, Me, Et, n-Pr, n-Bu, t-Bu, MeO, F</p>	<p><b>CsI</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 equiv), 105 °C, 3–6 h <math>\Rightarrow</math> <b>4</b>, 59–90% (4 examples)</p> <p><b>NH<sub>4</sub>I</b>: 70...105 °C, 3–18 h <math>\Rightarrow</math> <b>4</b>, 38–98% (8 examples)</p> <p><b>KI</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 equiv), 80 °C or 105 °C, 3–6 h <math>\Rightarrow</math> <b>4</b>, 49–95% (4 examples)</p> <p><b>NaI</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 equiv), 105 °C, 3 h <math>\Rightarrow</math> <b>4</b>, 75–86% (2 examples)</p> <p><b>LiBr</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 equiv), –10 °C or 105 °C, 3–6 h <math>\Rightarrow</math> <b>5</b>, 57%–quant. (9 examples)</p> <p><b>MgBr<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O</b>: 105 °C, 3–6 h <math>\Rightarrow</math> <b>5</b>, 84–96% (3 examples)</p> <p><b>CsBr</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (1.2 equiv), 150 °C, 19 h <math>\Rightarrow</math> <b>5</b>, 62% (1 example)</p> <p><b>MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O</b>: 150 °C, 19–24 h <math>\Rightarrow</math> <b>6</b>, 45–88% (4 examples)</p> <p><b>LiCl</b>: <math>\text{H}_2\text{O}</math> (4 equiv), 150 °C, 19–24 h <math>\Rightarrow</math> <b>6</b>, 49–94% (4 examples)</p>
--	---

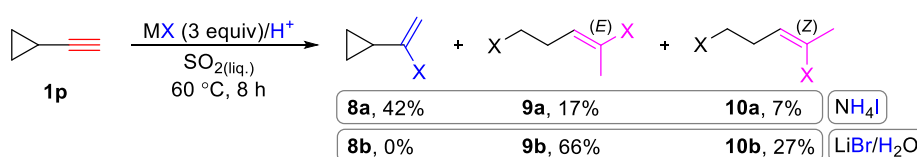
Representative examples:

<p><b>4a</b> { CsI: 90% NH<sub>4</sub>I: 72% KI: 95% NaI: 75% }</p>	<p><b>5a</b> { LiBr: 91% MgBr<sub>2</sub>: 84% }</p>	<p><b>4b</b> { CsI: 61% NH<sub>4</sub>I: 66% KI: 80% }</p>	<p><b>5b</b> { LiBr: quant. MgBr<sub>2</sub>: 93% CsBr: 62% }</p>	<p><b>4c</b>, 98% (NH<sub>4</sub>I) <b>5c</b>, 98% (LiBr)</p>
<p><b>4d</b>, 44% (NH<sub>4</sub>I) <b>5d</b>, 57% (LiBr)</p>	<p><b>4e</b> { NH<sub>4</sub>I: 84% KI: 80% NaI: 86% }</p>	<p><b>5e</b> { LiBr: 68% MgBr<sub>2</sub>: 96% }</p>	<p><b>6e</b> { MgCl<sub>2</sub>: 45% LiCl: 49% }</p>	

Scheme 3. Hydrohalogenation of aryl acetylenes **1** in liquid  $\text{SO}_2$ .

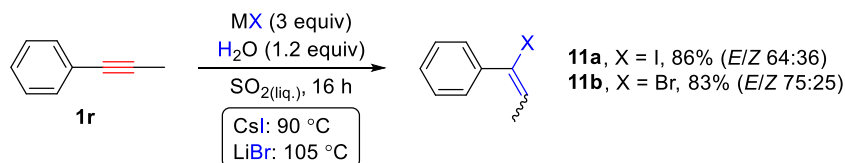
in order of  $F < H < Alk < MeO$ . In some cases, the formation of iodination side product was observed. The latter process can be slightly inhibited by adding triphenylphosphine as a reducing agent for molecular iodine. Among the iodides tested within this study,  $NH_4I$  provided the best results (39–98 %, 8 examples). Besides, when using  $NH_4I$ , there was no need for water additive, as the ammonium ion can act as a proton source under the selected conditions. The influence of the substituent electronic effects on the course of the hydrobromination was not as significant as in the case of hydroiodination. Thus, a series of  $\alpha$ -vinyl bromides **5** was obtained in good yields (57 %–quant.) mainly by using  $LiBr$  as a bromide ion source (9 examples). We also managed to demonstrate hydrobromination and hydrochlorination in liquid  $SO_2$  in the presence of less reactive salts ( $CsBr$ ,  $LiCl$ ,  $MgCl_2$ ) by increasing the reaction temperature to 150 °C. It is important to note that most of the selected salts were used in alkyne hydrohalogenation for the first time.

Similarly to the scope of alkyne hydration, the triple  $C\equiv C$  bond of aliphatic alkynes was generally not hydrohalogenated under the newly developed conditions. The only exception was observed in the case of cyclopropyl acetylene (**1p**), which was highly reactive. Depending on the temperature regime and the halide ion source, a mixture of isomers **9** and **10** with or without the desired cyclic vinyl halide **8** was obtained (Scheme 4). In the case of iodide, the reaction equilibrium was shifted towards the cyclic product **8** by lowering the temperature from 105 °C to 60 °C.



Scheme 4. Hydrohalogenation of cyclopropyl acetylene (**1p**) in liquid  $SO_2$ .

The application of hydrohalogenation procedure in liquid  $SO_2$  was also demonstrated using internal aryl alkynes. For example, in the case of 1-phenyl propyne (**1r**), C-halogen bond was formed at the benzylic position and products **11a,b** were isolated in high yields as mixtures of stereoisomers containing an excess of the (*E*)-isomer in both cases (Scheme 5).



Scheme 5. Hydrohalogenation of 1-phenyl propyne (**1r**) in liquid  $SO_2$ .

For the publication that covers the studies described in this chapter, see Appendix II.

### 1.3. Ring Opening of Methylene-cyclopropanes with Halides in Liquid $SO_2$

Methylene-cyclopropanes (MCPs) are readily available and valuable intermediates in organic synthesis. Due to the high ring strain (40 kcal/mol), they possess enhanced reactivity,

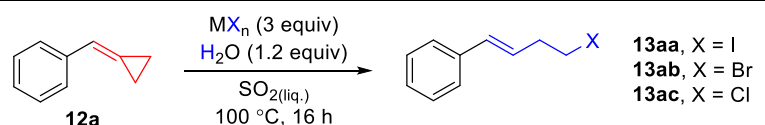
especially in ring opening reactions.<sup>38</sup> Although the ring opening of MCPs with halide ions offers a convenient strategy towards synthetically valuable homoallylic halides, very limited information about this reaction is available in the literature. The first report describes a reaction between methylenecyclopropanes and *in situ* generated HX (X = Cl, Br).<sup>39</sup> Yamamoto et al. developed this approach further by employing concentrated solutions of hydrogen halides.<sup>40</sup> The Shi group published the first report on Lewis acid promoted hydrohalogenation of MCPs.<sup>41</sup> They used stoichiometric amount of metal halides (TiCl<sub>4</sub>, TiBr<sub>4</sub>, BiCl<sub>3</sub>, FeCl<sub>3</sub>, AlCl<sub>3</sub>) as both Lewis acid and the halide ion source to obtain a series of homoallylic chlorides and bromides in good yields. Furthermore, the synthesis of homoallylic iodides was demonstrated by applying a combination of TiCl<sub>4</sub> and TBAI. In 2004, Huang et al. published a more convenient and environmentally friendly procedure for ring opening of MCPs by alkali metal halides (LiCl, LiBr, NaI) in acetic acid solution.<sup>42</sup>

Herein, we have adapted previously described method for alkyne hydrohalogenation to provide mild conditions for the synthesis of homoallylic halides *via* ring opening of methylenecyclopropanes in liquid SO<sub>2</sub> using group I and II metal (Li, Na, K, Cs, Mg) salts and ammonium iodide as the halide ion sources.

Benzaldehyde-derived MCP **12a** was selected as a model substrate and subjected to the reaction with various group I and II metal and ammonium halides in liquid SO<sub>2</sub> at elevated temperature (Table 8). Compared to the C≡C bond of phenyl acetylene (**1a**, Table 7), phenyl-MCP **12a** was more reactive under the present conditions, i.e., accepted the proton more easily. As a result, the ring opening product **13** was observed in most of the cases, except for reactions with LiI, NaI, and MgI<sub>2</sub> that led to degradation products. The cation and anion reactivity trends towards ring opening of MCP matched the previously proposed reactivity orders for alkyne hydrohalogenation. It should be noted that the ring opening of model substrate **12a** occurred with complete (*E*)-selectivity at the double bond.

Table 8

Halide (MX<sub>n</sub>) Reactivity Screening for the Ring Opening of MCP in Liquid SO<sub>2</sub>

				
Entry	MX <sub>n</sub>	Yield (or conversion <sup>a</sup> , %)		
		13aa (X = I <sup>-</sup> )	13ab (X = Br <sup>-</sup> )	13ac (X = Cl <sup>-</sup> )
1	Li <sup>+</sup>	— <sup>b</sup>	67	55
2	Na <sup>+</sup>	— <sup>b</sup>	(19)	(6)
3	K <sup>+</sup>	43	(25)	(4)
4	Cs <sup>+</sup>	42	(33)	— <sup>c</sup>
5 <sup>d</sup>	Mg <sup>2+</sup>	— <sup>b</sup>	44	35
6 <sup>e</sup>	NH <sub>4</sub> <sup>+</sup>	68	(12)	(6)

<sup>a</sup> Determined by GC-MS. <sup>b</sup> Complex mixture was formed. <sup>c</sup> Halide was not tested. <sup>d</sup> MgI<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O, MgBr<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O or MgCl<sub>2</sub>·6H<sub>2</sub>O was used, respectively. <sup>e</sup> Without H<sub>2</sub>O additive.

The results of hydrohalogenation reactions using variously substituted aryl-MCPs **12b-h** in liquid SO<sub>2</sub> are summarized in Table 9. We observed that the substrate reactivity as well as the prevalence of side reactions increased with higher electron density in the aromatic system. According to the substrate reactivity, the optimal temperature regime and halide ion source were selected. For example, the temperature for hydrobromination was increased from 25 °C to 100 °C following a decrease of electron donating properties in the substrate series according to the order of **12b** > **12c,d** > **12e**. As the optimized temperatures for the synthesis of the corresponding homoallylic iodides and bromides were similar, the selected metal iodides and bromides were considered to possess similar reactivity. At the same time, the ring opening with less nucleophilic chloride anion required a significantly higher temperature (up to 140 °C). Moreover, in the case of MCP **12f**, which contains a strong electron-withdrawing substituent, the ring opening product was not observed even at 140 °C. Next, we examined the ring opening of benzophenone-derived MCP **12g**. It showed excellent reactivity and the corresponding homoallylic bromide **13gb** was formed at -10 °C and isolated in high yield.

Table 9

The Ring Opening of MCPs **12** with Halides in Liquid SO<sub>2</sub>

Entry	12	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	MX	T (°C)	Yield 13 (%)
1	b		H	LiI	25	<b>13ba</b> , 32
2				LiBr	25	<b>13bb</b> , 62
3				LiCl	80	<b>13bc</b> , 89
4	c		H	NaI	60	<b>13ca</b> , 55
5				LiBr	60	<b>13cb</b> , 52
6				LiCl*	120	<b>13cc</b> , 54
7	d		H	NaI	60	<b>13da</b> , 93
8				LiBr	60	<b>13db</b> , 92
9				LiCl*	140	<b>13dc</b> , 88
10	e		H	NaI	100	<b>13ea</b> , 43
11				LiBr	100	<b>13eb</b> , 55
12				LiCl*	140	<b>13ec</b> , 44
13	f		H	NaI	100	<b>13fa</b> , 55
14				LiBr	100	<b>13fb</b> , 52
15	g		Ph	LiI	25	<b>13ga</b> , 89
16				LiBr	-10	<b>13gb</b> , 89
17				LiCl	100	<b>13gc</b> , 80
18	h		Me	KI	60	<b>13ha</b> , 72
19				NaBr	60	<b>13hb</b> , 80
20				LiCl	60	<b>13hc</b> , 99

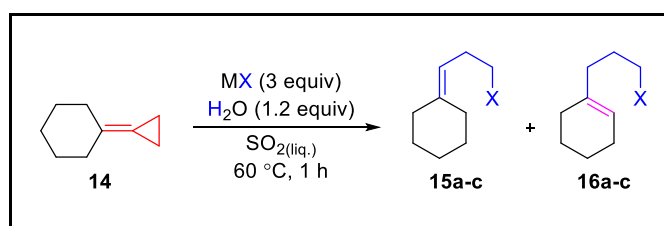
\* Reaction left stirring overnight.

The newly developed conditions for hydrohalogenation of MCPs were well suited for substrates containing an acid-labile group. The ring opening products **13h(a-c)** from *N*-Boc-protected substrate **12h** were obtained in high yields and with good (*E*)-selectivity without cleavage of the carbamate group (Table 9). For comparison, a mixture of unidentifiable degradation products was formed when the latter substrate was subjected to the conditions for the synthesis of homoallylic chlorides (TiCl<sub>4</sub>, DCM, -78 °C) reported by Shi et al. A similar trend was observed also for other MCPs **12b-d,f**.

Due to the insufficient stabilization of carbenium ion intermediate, aliphatic MCPs exhibit diminished reactivity. To date, only a couple of examples of ring opening of alkyl-substituted MCPs have been reported.<sup>40,42</sup> Herein, we managed to perform ring opening of cyclohexanone-derived MCP **14** in varying yields, accompanied by partial isomerization of the double bond (**15** → **16**, Table 10). Considering the tendency of product **15** to isomerize and polymerize, the moderate yield of homoallylic iodide **15a** (43 %) was actually a remarkable result.

Table 10

The Ring Opening of Cyclohexanone-Derived MCP **14** in Liquid SO<sub>2</sub>

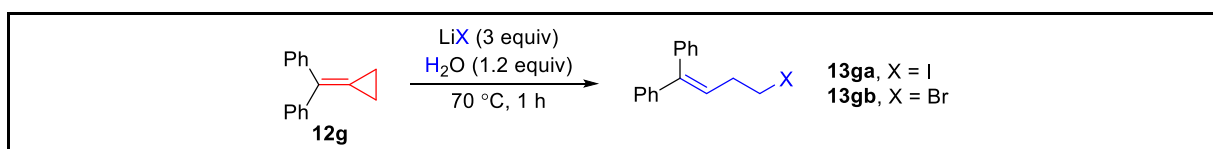
	Entry	MX	Yield (%)*			
					<b>15</b>	<b>16</b>
			<b>1</b>	NaI	<b>15a</b> , 43	<b>16a</b> , ND
			<b>2</b>	LiBr	<b>15b</b> , 9	<b>16b</b> , 19
	<b>3</b>	KCl	<b>15c</b> , 19	<b>16c</b> , 5		

\* Determined by <sup>1</sup>H NMR with 1,2,3-trimethoxybenzene as internal standard. ND = not detected.

Next, we tested the reactivity of benzophenone-derived MCP **12g** depending on the reaction medium (Table 11). Homoallylic halide **13** was not observed when substrate **12g** was stirred in the presence of lithium salts in pure THF at elevated temperature. Similarly, the reaction did not occur in THF solution containing a catalytic amount of H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (pK<sub>a</sub> 2.12) as a Brønsted acid with comparable pK<sub>a</sub> value to that of H<sub>2</sub>SO<sub>3</sub> (pK<sub>a</sub> 1.81) possibly present in

Table 11

The Reactivity of Benzophenone-Derived MCP **12g** Depending on the Reaction Medium

					
Entry	Product	Yield <b>13</b> (%)			
		THF	THF + H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub> (1 mol%)	SO <sub>2</sub> (liq.)*	3M SO <sub>2</sub> sol. THF
<b>1</b>	<b>13ga</b>	ND	ND	89	80
<b>2</b>	<b>13gb</b>	ND	ND	89	66

\* The reaction was carried out at 25 °C (**13ga**, LiI) or -10 °C (**13gb**, LiBr) (Table 9, entries 15 & 16). ND = not detected.

liquid SO<sub>2</sub> medium. Finally, the contributory effect of SO<sub>2</sub> to the ring opening of MCPs was clearly demonstrated when the allylic halide **13** was obtained in a good yield by employing partially saturated SO<sub>2</sub> solution in THF. It should be noted that the starting material was fully recovered also in other cases when the reagent mixture **12b** + LiBr or **12g** + LiI was heated in traditional organic solvents (THF, DCM, toluene, MeCN, DMSO, HFIP, acetone, etc.) in the absence of SO<sub>2</sub>.

For the publication and the application for patent of the Republic of Latvia that cover the studies described in this chapter, see Appendices IV & VII.

#### 1.4. Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO<sub>2</sub>

Glycosylation is one of the most important chemical transformations in carbohydrate chemistry. Due to the large diversity of glycosyl donors and acceptors, new glycosylation methods that provide high yielding and stereoselective glycosidic bond formation between various donor-acceptor combinations are still in high demand. In 1981, Mukaiyama et al. introduced glycosyl fluorides as a new class of glycosyl donors.<sup>43</sup> Today, glycosyl fluorides are among the most widely used glycosyl donors. Compared to the corresponding bromides and chlorides, glycosyl fluorides stand out with their considerably higher thermal and chemical stability.<sup>44</sup> According to the hard-soft acid-base (HSAB) theory, fluoride leaving group is considered to be a hard Lewis base.<sup>45</sup> Thus, fluoride activating systems containing hard Lewis acidic centers are commonly used as promoters for glycosylation with glycosyl fluorides.<sup>46</sup> The most widely applied promoters are: SnCl<sub>2</sub>-AgX (X = ClO<sub>4</sub> or B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>), group IVB metallocenes (Cp<sub>2</sub>MCl<sub>2</sub>-AgClO<sub>4</sub>, M = Zr, Hf, Ti), BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> and Brønsted acids (TfOH, HClO<sub>4</sub>, HB(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>). Nevertheless, these methods suffer from some considerable disadvantages: (1) a need for stoichiometric amount of promoters, often heavy metals; (2) multiple additives to facilitate the reaction and/or suppress the formation of side products; (3) low temperatures; (4) complex experimental procedures.

Based on the well-established ability of liquid SO<sub>2</sub> to promote chemical transformations *via* carbenium ion intermediates and the covalent bonding of fluoride anion in the form of FSO<sub>2</sub><sup>-</sup>, we developed a simple procedure for glycosylation in liquid SO<sub>2</sub> by employing differentially protected glycosyl fluorides as glycosyl donors in the absence of an external promoter.

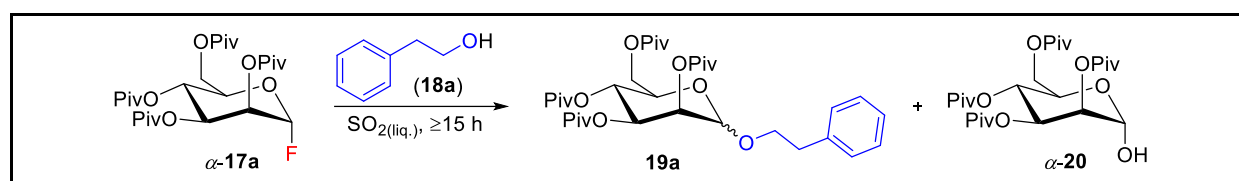
We started our study by brief screening of glycosylation conditions in liquid SO<sub>2</sub> by employing pivaloyl-protected mannosyl fluoride  $\alpha$ -**17a** as a glycosyl donor and 2-phenylethanol (**18a**) as a glycosyl acceptor (Table 12). The reactions were carried out in a stainless steel pressure reactor equipped with a glass tube. The reaction temperature was optimized to 100 °C (Table 12, entry 2). Under the optimized glycosylation conditions, the target glycoside **19a** was isolated in a high yield and  $\alpha$ -selectivity. The hemiacetal  $\alpha$ -**20** was isolated as the only side product formed *via* glycosyl donor hydrolysis with water present in commercial SO<sub>2</sub> ( $\leq$  50 ppm). The optimized model reaction did not occur when traditional organic solvents (MeCN, THF, toluene or DCM) that are widely applied for glycosylation reactions were used instead of liquid SO<sub>2</sub>.



Unexpectedly, in early 2020, Pedersen et al. published a study on the glass vessel effect on the C–F bond activation of glycosyl fluorides.<sup>47</sup> They proposed autocatalytic glycosylation by SiF<sub>4</sub> generated *in situ* from initially released HF and silicates of glassware surface. To clarify the effect of a glass vessel on the glycosylation in liquid SO<sub>2</sub>, we performed several experiments in a pressure reactor equipped with a PTFE tube (Table 12, entries 3–5). Clearly, the tube replacement had an adverse effect. Thus, in order to provide a full conversion of mannosyl fluoride  $\alpha$ -**17a**, the excess of nucleophile was increased to 3 equiv and the temperature raised to 150 °C (Table 12, entry 5). Nevertheless, contrary to the literature,<sup>47</sup> glycosylation in liquid SO<sub>2</sub> was not fully stopped by changing the material of reaction tube from glass to PTFE. At this point, we confirmed the ability of SO<sub>2</sub> to activate glycosyl fluoride but did not yet exclude the co-promoting assistance of the glass tube.

Table 12

Optimization of Reaction Conditions for Glycosylation in Liquid SO<sub>2</sub>



The reaction scheme shows the glycosylation of  $\alpha$ -**17a** (a mannosyl fluoride derivative with pivaloyl-protected hydroxyl groups) with nucleophile **18a** (2-phenylethanol) in liquid SO<sub>2</sub> for at least 15 hours. The products are **19a** (the  $\alpha$ -glycoside) and  $\alpha$ -**20** (the  $\beta$ -glycoside).

Entry	Reaction tube	<b>18a</b> (equiv)	T (°C)	$\alpha$ : $\beta$ *	Yield <b>19a</b> (%)	Yield $\alpha$ - <b>20</b> (%)
<b>1</b>	glass	1.1	30...80	NR		
<b>2</b>		1.1	100	97:3	87	12
<b>3</b>	PTFE	1.1	100	94:6	8	40
<b>4</b>		3	100	96:4	23	35
<b>5</b>		3	150	97:3	69	30

\* Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of a crude reaction mixture. NR = no reaction.

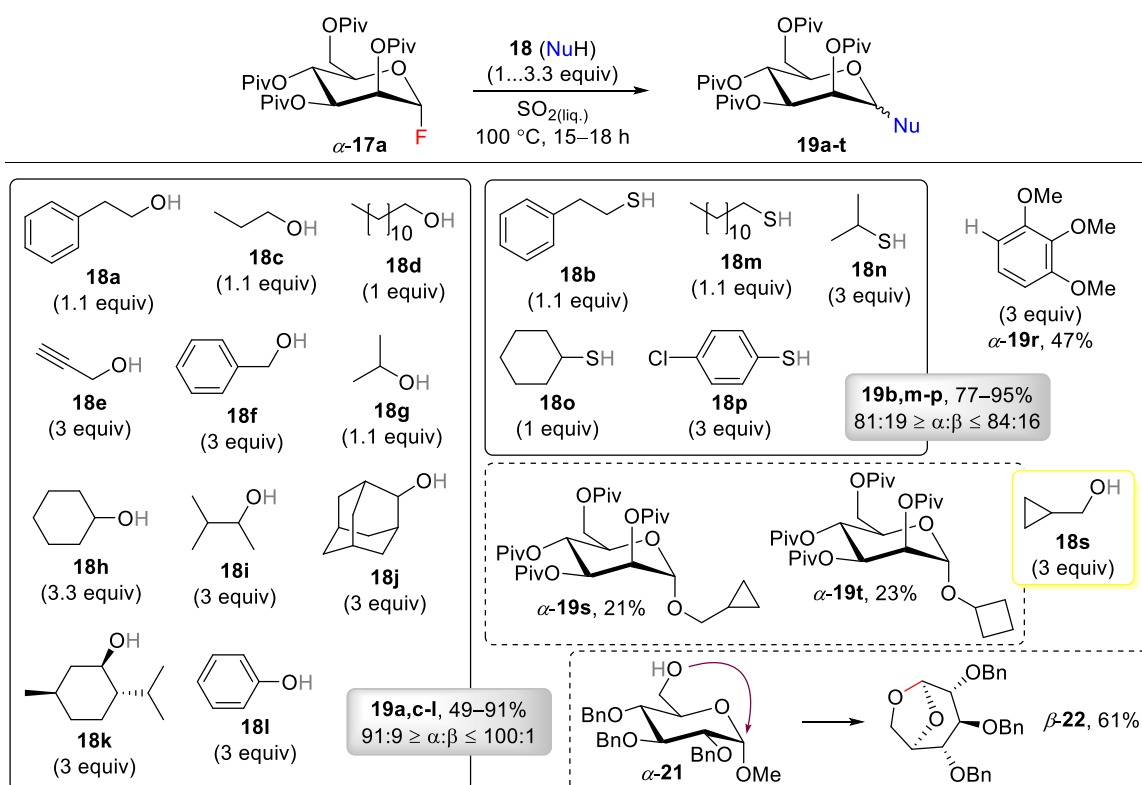
Next, we compared the reactivity of various mannosyl halides  $\alpha$ -**17** towards *O*- and *S*-nucleophiles in liquid SO<sub>2</sub> (Table 13). In the case of 2-phenylethanol (**18a**) as *O*-nucleophile, a similar reactivity, yield of **19a** and  $\alpha$ -selectivity were observed among all the halides  $\alpha$ -**17** (Table 13, entries 1–3). However, only the combination of mannosyl fluoride  $\alpha$ -**17a** and liquid SO<sub>2</sub> provided full conversion of the glycosyl donor when thiol **18b** was used as the acceptor (Table 13, entry 4). Moreover, the yield of *S*-mannoside **19b** from fluoride  $\alpha$ -**17a** was twice as high as from the corresponding chloride  $\alpha$ -**17b** or bromide  $\alpha$ -**17c** (Table 13, entries 4–6).

The pivaloyl-protected mannosyl fluoride  $\alpha$ -**17a** was further applied for the synthesis of various *O*-, *S*-, and *C*-glycosides to demonstrate the scope of nucleophiles **18** compatible with the newly developed glycosylation conditions in liquid SO<sub>2</sub> (Scheme 6). In series of both alcohols and thiols, the reactivity of nucleophile diminished in the order of 1° > 2° > *sp*<sup>2</sup>. Most of the primary *O*- (**18a,c-e**) and *S*-nucleophiles (**18b,m**) were glycosylated in excellent yields (up to 95 %). To ensure better yields for the glycosylation of less reactive secondary

Reactivity Comparison of Mannopyranosyl Halides  $\alpha$ -17a-c in Liquid SO<sub>2</sub>

Entry	$\alpha$ -17	18	Composition of a crude reaction mixture (mol%)*				$\alpha$ : $\beta$ *	Yield 19 (%)
			$\alpha$ -17	$\alpha$ -19	$\beta$ -19	$\alpha$ -20		
1	a	a (Y = O)	ND	86	3	11	97:3	19a, 87
2	b		4	85	2	9	98:2	19a, 91
3	c		14	80	2	4	98:2	19a, 81
4	a	b (Y = S)	ND	82	18	ND	82:18	19b, 95
5	b		46	44	2	8	96:4	19b, 46
6	c		42	42	10	6	81:19	19b, 49

\* Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of a crude reaction mixture. ND = not detected.



Scheme 6. The scope of glycosyl acceptors **18** for glycosylation with pivaloyl-protected mannopyranosyl fluoride  $\alpha$ -17a in liquid SO<sub>2</sub>.

and aromatic alcohols (**18g,h,j-l**) and thiols (**18n,p**), the amount of glycosyl acceptor was increased up to 3.3 equiv. Diminished reactivity was also observed for those alcohols (**18f,i,s**) that are capable of generating stable carbenium ions. For example, cyclopropyl methanol (**18s**) can form stable cyclopropylmethyl cation. The latter can undergo rearrangement and

sequential hydrolysis leading to the release of cyclobutanol (**18t**) and the formation of mannoside  $\alpha$ -**19t** as a side product. We also succeeded in the synthesis of C-glycoside  $\alpha$ -**19r** under the newly developed glycosylation conditions by employing electron rich 1,2,3-trimethoxybenzene (**18r**) as glycosyl acceptor. Due to both the favorable effect of ester type protecting group at the C2 position and the anomeric effect, decent  $\alpha$ -selectivity was observed in a series of pivaloyl-protected mannosides **19**.

Some substrates were not compatible with our glycosylation conditions. For example, we did not succeed in the synthesis of disaccharide by employing glucose derived glycosyl acceptor  $\alpha$ -**21** (Scheme 6). Instead, 1,6-anhydroglucose  $\beta$ -**22** was isolated, but mannosyl fluoride  $\alpha$ -**17a** was fully recovered. The other limitations were steric hindrance and the presence of Lewis basic nitrogen or fluorophilic trimethyl silyl group in the molecule of glycosyl acceptor.

We continued with other acyl-protected manno- and glucopyranosyl fluorides (Table 14). Mannosyl fluoride  $\alpha$ -**23** that contains more acid-labile acetyl protecting groups gave the desired mannosides **26** in moderate yields and with  $\alpha$ -selectivity similar to that of the previously described pivaloyl-protected mannosides **19** (Scheme 6). This time, the formation of partially protected side products was observed.

Table 14

*O*-Acyl-Manno- and Glucopyranosyl Fluorides as Glycosyl Donors in Liquid SO<sub>2</sub>

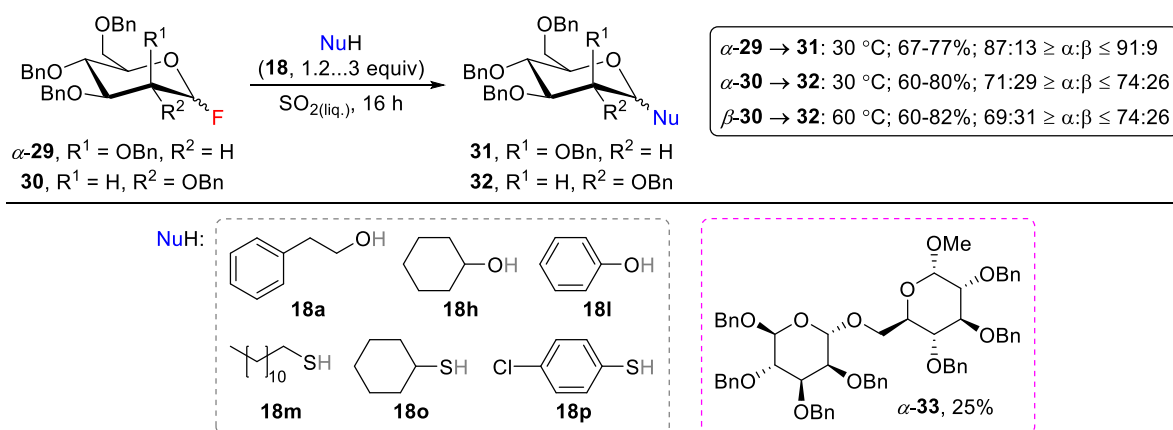
Entry	Fluoride	Y (18)	$\alpha$ : $\beta$ *	Yield (%)
<b>1</b>	$\alpha$ - <b>23</b>	O	91:9	<b>26a</b> , 55
<b>2</b>		S	78:22	<b>26b</b> , 67
<b>3</b>	$\beta$ - <b>24</b>	O	15:85	<b>27a</b> , 61
<b>4</b>		S	24:76	<b>27b</b> , 57
<b>5</b>	$\alpha$ - <b>25</b>	O	54:46	<b>28a</b> , 43
<b>6</b>		S	48:52	<b>28b</b> , 76

\* Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of a crude reaction mixture.

Glycosylation reactions in liquid SO<sub>2</sub> with acyl-protected glucosyl fluorides  $\beta$ -**24** and  $\alpha$ -**25** gave moderate to good yields (Table 14). Based on the differences between anomeric ratios of glucosides **27** (PG = Piv,  $\alpha < \beta$ ) and **28** (PG = Ac,  $\alpha \sim \beta$ ), we came to conclusion that the Lewis basic carbonyl oxygen atom of acetyl group is more coordinated and less nucleophilic in liquid SO<sub>2</sub> than the carbonyl oxygen atom of pivaloyl group. Thus, the latter is more capable of shifting equilibrium towards  $\beta$ -glucoside. Glucose-derived substrates were less stable than their mannose-derived analogs under the selected reaction conditions. In both

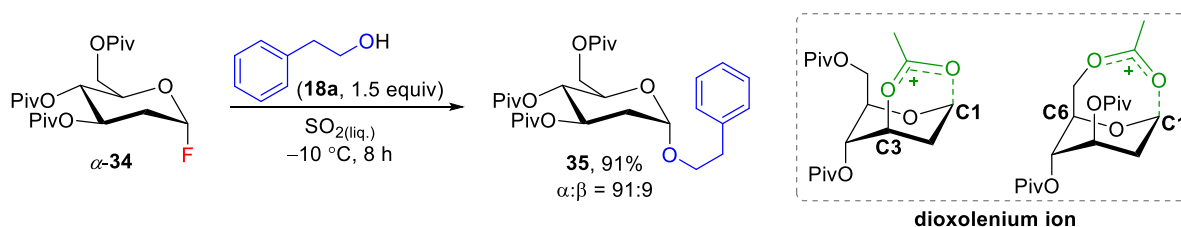
series of glucosides, several side products formed by hydrolysis and/or protecting group migration were identified.

The benzyl-protected glycosyl fluorides  $\alpha$ -**29** and **30** were more reactive than their acylated analogs and the corresponding glycosides **31** and **32** were formed in good yields at lower temperatures (Scheme 7). Such a modification of the reaction conditions allowed us to obtain disaccharide  $\alpha$ -**33** from mannosyl fluoride  $\alpha$ -**29** and 1-*O*-methyl glucoside  $\alpha$ -**21**. By employing the benzyl-protected glucose **30**, primary nucleophiles were glycosylated in better yields than with the previously demonstrated acylated analogs  $\beta$ -**24** and  $\alpha$ -**25** (Table 14). We found that the stereoselectivity of glycosylation reaction in liquid SO<sub>2</sub> does not depend on the anomeric ratio of glycosyl donor, i.e., both anomers of **30** yielded the desired glucosides **32** in similar anomeric ratios. As expected, due to the absence of neighboring ester type protecting group, in both series of glycosides **31** and **32** the  $\alpha$ -selectivity was determined by the anomeric effect.



Scheme 7. *O*-Benzyl-manno- and glucopyranosyl fluorides as glycosyl donors in liquid SO<sub>2</sub>.

The glycosylation method in liquid SO<sub>2</sub> was also applied for the synthesis of 2-deoxyglycoside **35** (Scheme 8). The latter was isolated in a high yield and good  $\alpha$ -selectivity by glycosylation of alcohol **18a** with 2-deoxyglucosyl fluoride  $\alpha$ -**34** at  $-10$  °C. Such a good  $\alpha$ -selectivity may occur due to the stabilization of oxocarbenium ion intermediate in a form of dioxolenium ion by the remote protecting group at the C3 or C6 position.



Scheme 8. 2-Deoxyglycosyl fluoride  $\alpha$ -**34** as a glycosyl donor in liquid SO<sub>2</sub>.

Next, we demonstrated an application of saturated SO<sub>2</sub> solutions in conventional solvents like DCM and toluene (Table 15). Such a strategy does not require specific equipment and the

reactions can be performed in widely available glass pressure tubes. As shown, higher yields were obtained in DCM solutions. *O*-Mannoside **19a** was isolated in an excellent yield even on a gram scale (Table 15, entry 5) when saturated DCM solution was used instead of liquid SO<sub>2</sub>, whereas the yields of thiomannoside **19b** in both saturated solutions (Table 15, entries 3 & 6) were significantly lower than in pure SO<sub>2</sub> (Scheme 6). *O*-Mannoside **19a** was not observed when saturated solutions of SO<sub>2</sub> in THF or MeCN were applied.

Table 15

Glycosylation in Saturated SO<sub>2</sub> Solutions

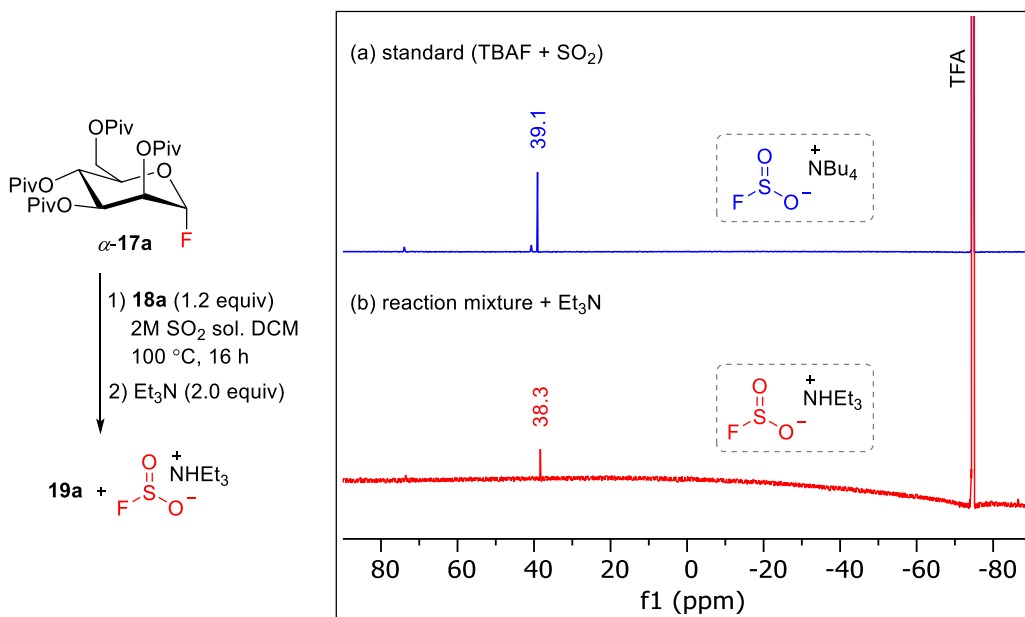
Entry	Scale ( $\alpha$ -17a, g)	Solvent	Conc. (mL/g)	Y	$\alpha$ : $\beta$ *	Yield 19 (%)
1	0.2	2.7M SO <sub>2</sub> solution in toluene	75	O	>99:1	<b>19a</b> , 66
2	1.5		10	O	95:5	<b>19a</b> , 75
3	0.1		75	S	90:10	<b>19b</b> , 32
4	0.2	2.0M SO <sub>2</sub> solution in DCM	75	O	98:2	<b>19a</b> , 84
5	1.5		10	O	96:4	<b>19a</b> , 94
6	0.1		75	S	86:14	<b>19b</b> , 64

\* Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis of a crude reaction mixture.

Based on our experimental observations, we concluded that the stereoselectivity of glycosylation in liquid SO<sub>2</sub> is substrate-controlled and reaches thermodynamic equilibrium determined by the anomeric effect or the combined interaction between the anomeric effect and the ester type protecting group at the C2 position. Thus, we proposed the formation of solvent separated ion pair between the oxocarbenium ion and the counteranion (e.g., FSO<sub>2</sub><sup>-</sup>) as the most likely scenario in the first step of glycosylation reaction in liquid SO<sub>2</sub>.

Next, we proved the formation of fluorosulfite species during the glycosylation in the presence of SO<sub>2</sub> by employing <sup>19</sup>F NMR spectroscopy (Scheme 9). The spectrum of crude reaction mixture was recorded after its treatment with Et<sub>3</sub>N (Scheme 9, (b)) and compared with the spectrum of a standard obtained from the reaction between TBAF and SO<sub>2</sub> (Scheme 9, (a)). The peak corresponding to the FSO<sub>2</sub><sup>-</sup> anion was observed at 38.3 ppm.

Finally, to elucidate the influence of SO<sub>2</sub> on the dissociation of the glycosidic C–F bond, DFT calculations were performed on the reaction between methanol and acetyl-protected glucosyl fluoride  $\alpha$ -**23** in collaboration with Dr. Artis Kinēns (Latvian Institute of Organic Synthesis) (Fig. 3). It was found that the coordination of Lewis acidic SO<sub>2</sub> to fluoride (transition state TS-A<sup>‡</sup> vs. TS-A(SO<sub>2</sub>)<sup>‡</sup>) decreases the C–F bond dissociation energy ( $\Delta\Delta G$ ) by 10.6 kcal/mol.



Scheme 9. Detection of FSO<sub>2</sub><sup>-</sup> species by <sup>19</sup>F NMR (471 MHz, D<sub>2</sub>O) with TFA as an external standard.

For the publication and the patent of the Republic of Latvia that cover the studies described in this chapter, see Appendices V & VI.

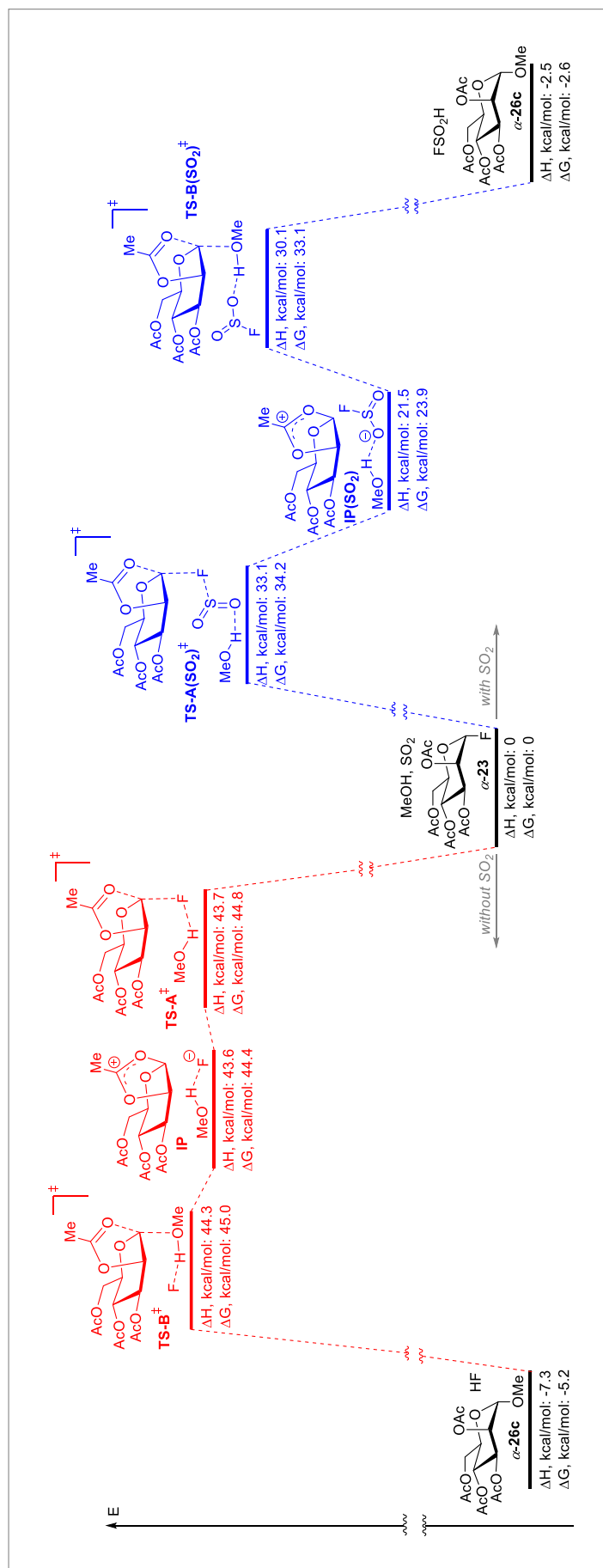
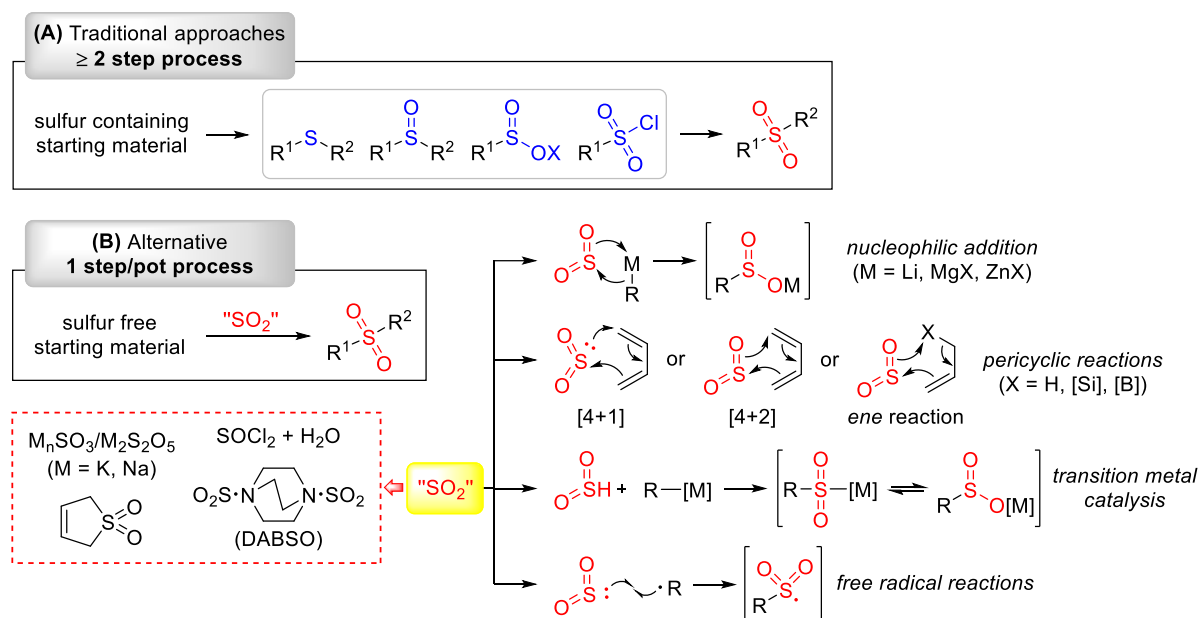


Fig. 3. DFT calculations for glycosylation reaction  $\alpha$ -23 + MeOH  $\rightarrow$   $\alpha$ -26c in the presence or absence of  $\text{SO}_2$  (Dr. A. Kinēns).

## 2. Ru(II)-Catalyzed Cross-Coupling with the Insertion of SO<sub>2</sub>

Compounds containing sulfonyl groups, particularly sulfones and sulfonamides, are highly valued in medicinal and pharmaceutical chemistry, as well as in agrochemistry and materials science. Traditionally, these compounds are obtained in multi-step synthesis involving sulfur-containing intermediates such as sulfonyl chlorides, sulfinates, thiols or sulfoxides (Scheme 10, (A)). Over the recent decades, more atom-efficient multi-component one-step or one-pot synthetic methods have been developed by employing sulfur-free starting materials and SO<sub>2</sub> as the source of sulfonyl group (Scheme 10, (B)).<sup>6</sup> In the early stages of this methodology, gaseous SO<sub>2</sub> was used, which in some cases also served as a reaction solvent. The great excess of SO<sub>2</sub> can be applied for the synthesis of sulfonyl compounds from organometallic compounds<sup>48</sup> or through pericyclic reactions<sup>49</sup>. Since 2010, the use of SO<sub>2</sub> as a reagent has grown rapidly also for transition metal catalyzed reactions<sup>6</sup> and transformations involving radical intermediates<sup>50</sup>. The basis of this evolution was the development of readily available, cheap and stable SO<sub>2</sub> surrogates<sup>51</sup> that are capable of releasing molecules of SO<sub>2</sub> in the reaction medium. The most widely used SO<sub>2</sub> surrogates are a charge-transfer complex between DABCO and SO<sub>2</sub> called DABSO and potassium metabisulfite (K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>) that decomposes in the presence of acid. Overall, SO<sub>2</sub> surrogates offer some practical advantages such as no need for high-pressure equipment and ease of dosing according to the required amount of SO<sub>2</sub>. In this context, we have published a microreview that provides examples for the synthesis of heterocyclic compounds *via* the insertion of SO<sub>2</sub> (see Appendix I).

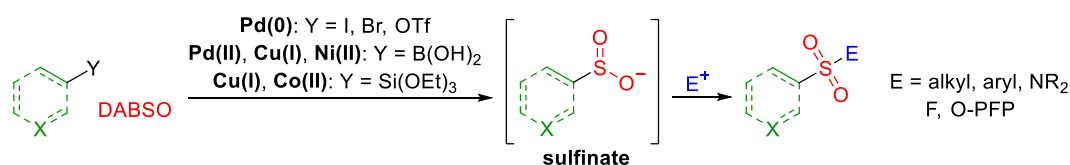


Scheme 10. Synthetic methods for the preparation of sulfones.

During our study, we became interested in the synthesis of sulfonyl-derived compounds *via* the insertion of SO<sub>2</sub> in the presence of transition metal catalysts. The history of this straightforward synthetic strategy towards sulfonyl compounds is quite short. The first report was published by the Willis group in 2010.<sup>7</sup> They suggested DABSO as an excellent

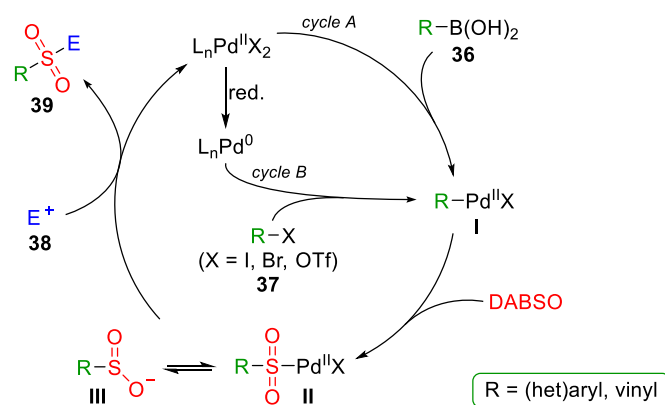


alternative to gaseous SO<sub>2</sub> that is mostly not compatible with transition metal catalysts. Thus, they developed a method for the synthesis of *N*-aminosulfonamides from aryl halides, hydrazines, and DABSO in the presence of palladium catalyst. Since then, transition metal catalyzed sulfonylation has been applied for the synthesis of various sulfonyl-derived compounds such as sulfones, sulfonamides, sulfonyl fluorides, and sulfonate esters. Most of these methods are based on the reaction between *in situ* generated sulfinato intermediate and various electrophiles.<sup>52</sup> Scheme 11 summarizes the reports on transition metal catalyzed sulfonylation reactions that employ DABSO as an SO<sub>2</sub> surrogate and propose the formation of sulfinato intermediates. As shown, palladium catalysis is the most widely applied. The use of Cu(I) catalysis has been demonstrated by employing (het)aryl boronic acids and (het)aryl/alkyl triethoxysilanes. The latter can be sulfonylated also in the presence of a Co(II) catalyst. The first Ni(II)-catalyzed procedure for the synthesis of (het)aryl sulfonyl compounds from boronic acids was published in 2019. The main disadvantages of these methods are: (1) catalyst loading up to 1 equiv (CoO); (2) air/moisture sensitive catalyst/base (e.g., Cu(MeCN)<sub>4</sub>BF<sub>4</sub>, CsF, *t*-BuOLi); (3) external ligands (e.g., PAd<sub>2</sub>Bu, tmphen); (4) highly polar/toxic solvents (e.g., DMPU, DMI).



Scheme 11. Transition metal catalyzed generation of sulfinato intermediate by employing DABSO as an SO<sub>2</sub> surrogate.

Depending on the starting material, the Pd-catalyzed sulfonylation proceeds according to one of the two possible catalytic cycles (Scheme 12). In the case of boronic acid **36** as a starting material, the first step is transmetalation that leads to the formation of R-Pd(II) complex (**I**, Scheme 12, cycle A). Next, DABSO delivers the SO<sub>2</sub> molecule that inserts into the C–Pd(II) bond. The resulting complex **II** is capable of releasing sulfinato **III**. Nevertheless, both of them (**II** & **III**) can provide the target sulfonyl compound **39** after being trapped by electrophile **38**, while Pd(II) catalyst re-enters the cycle. In this case, the catalytic cycle is redox-neutral.



Scheme 12. The catalytic cycles for Pd-catalyzed sulfonylative cross-coupling.

When iodide, bromide or triflate is used instead of boronic acid **36**, the first step (**37** → **I**) is oxidative addition to the Pd(0) complex generated *in situ* in the presence of reductant (e.g., *i*-PrOH) (Scheme 12, cycle B). Subsequent steps match the cycle A.

Unlike palladium, ruthenium has a wide range of oxidation states that lead to diverse coordination geometries of its complexes. Thus, they have a great potential for a large variety of catalytic transformations.<sup>53</sup> Besides, ruthenium is more affordable than palladium. Inspired by the literature that describes the addition of aryl-Ru(II) species to C=O systems,<sup>54</sup> we discovered the ability of Ru(II) complexes to catalyze the sulfonation of (het)aryl/alkenyl boronic acids with DABSO as an SO<sub>2</sub> surrogate. The sulfinates that are generated can be trapped by various electrophiles to form a series of sulfonyl-derived compounds.

We screened the catalytic activity of various Ru(II) complexes for the synthesis of sulfones with the insertion of SO<sub>2</sub> by employing the biphenyl boronic acid **40a**, ethyl bromoacetate (**41a**), and DABSO as an SO<sub>2</sub> surrogate (Table 16). Almost all of the tested catalysts gave >50 % yields. Due to the selected conditions, it was no surprise to observe transesterification to methyl ester **42ab** in a trace amount. The widely explored Pd(II) catalysis was less effective under these conditions (Table 16, entry 10). RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> as a cheap and air-stable catalyst was selected for further research (Table 16, entry 2).

Table 16

Catalytic Activity of Ru(II) Complexes for the Sulfonylative Cross-Coupling

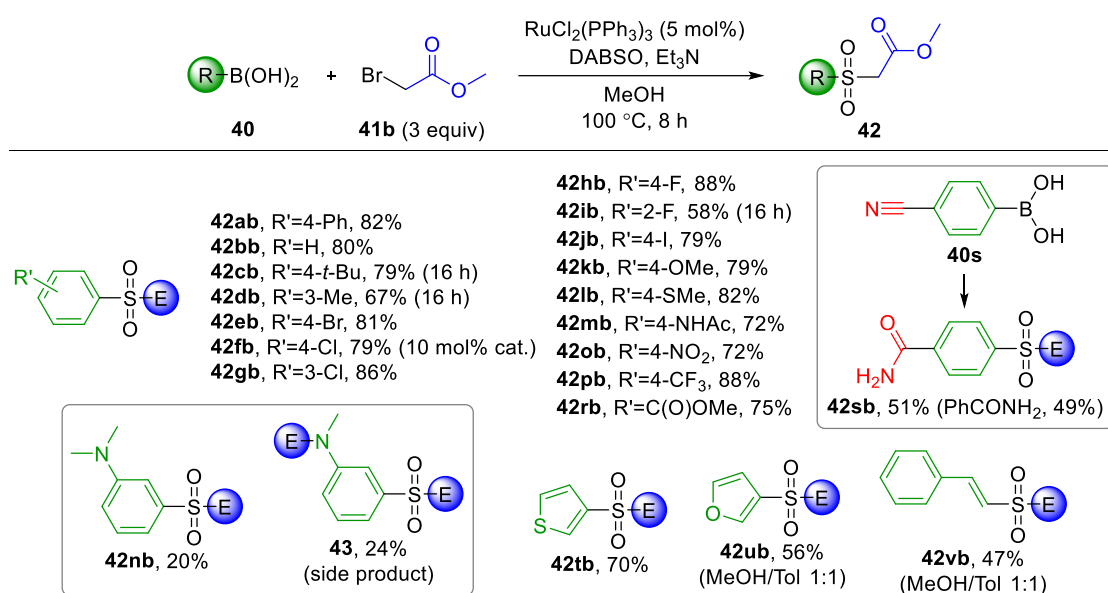
Entry	Catalyst (10 mol%)	Yield <b>42aa+42ab</b> (%) <sup>a</sup>	Entry	Catalyst (10 mol%)	Yield <b>42aa+42ab</b> (%) <sup>a</sup>
<b>1</b>	–	NR	<b>6<sup>b</sup></b>	[RuCl <sub>2</sub> (mesitylene)] <sub>2</sub>	60 (<1)
<b>2</b>	RuCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	72 (3)	<b>7</b>	[RuCl <sub>2</sub> ( <i>p</i> -cymene)] <sub>2</sub>	57 (<1)
<b>3<sup>b</sup></b>	RuCl(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> OAc	72 (2)	<b>8</b>	[RuCl <sub>2</sub> (C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> )] <sub>2</sub>	54 (<1)
<b>4<sup>b</sup></b>	Ru(2-methallyl) <sub>2</sub> (COD)	71 (4)	<b>9</b>	RuCp(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl	24 (<1)
<b>5</b>	RuCl <sub>2</sub> (COD)	63 (2)	<b>10</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	47 (<1)

<sup>a</sup> In parenthesis, the yield (%) of transesterification product **42ab** determined by <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> N<sub>2</sub> atmosphere.

Next, we tested various bases and solvents. All of the inorganic bases screened (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, KF) were inefficient, while amines showed good results, with Et<sub>3</sub>N being superior to others. We also concluded that methanol as a solvent is mandatory for the reaction to occur. For example, the yield of the model reaction in MeOH/toluene (1:1) was 79 %, but only 7 % of sulfone was isolated from the reaction in pure toluene. The reaction yield in other alcohols (EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH, CF<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>OH) was significantly lower. Other sources of SO<sub>2</sub> like K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> and gaseous SO<sub>2</sub> did not provide the desired sulfone under our reaction conditions, while the use of DMAP·SO<sub>2</sub> led to a moderate yield (51 %). Optimization of the

reaction conditions led to reduced both the catalyst loading (10 → 5 mol%) and the reaction time (17 → 8 h).

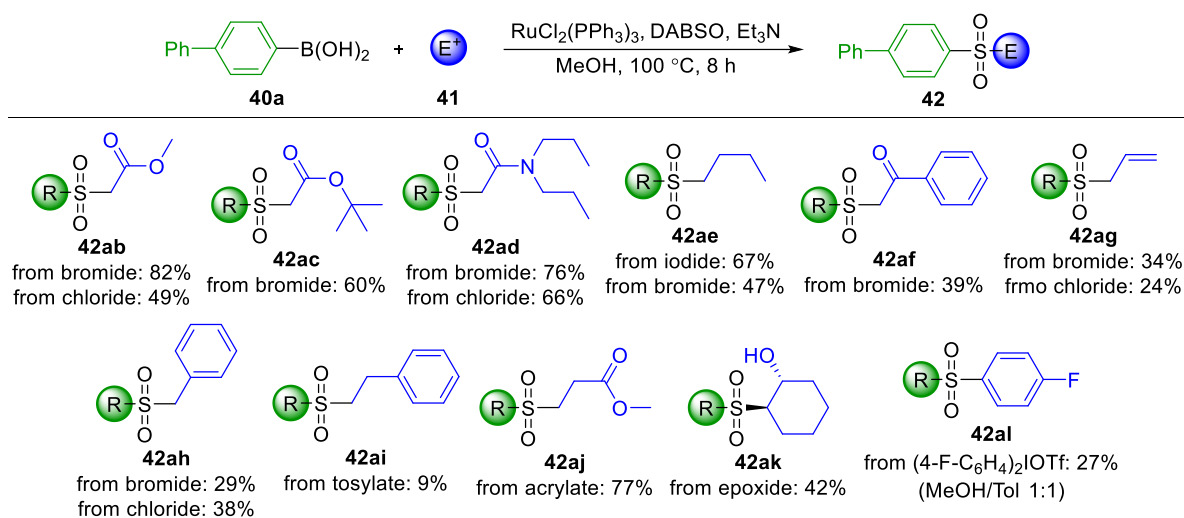
Phenyl boronic acids **40** bearing either electron-donating or electron-withdrawing *para*- or *meta*-substituents exhibited good reactivity under the newly developed conditions for Ru(II)-catalyzed sulfonylative cross-coupling reaction (Scheme 13). Functional groups such as halides (**42(e-j)b**), ether (**42kb**), thioether (**42lb**), amide (**42mb**), and ester (**42rb**) were stable. In the case of boronic acid **40s**, sulfonylation was accompanied by Ru(II)-catalyzed hydration of CN group (**42sb**). The dimethylamino-substituted phenyl boronic acid **40n** gave a mixture of the desired sulfone **42nb** and the transalkylated side product **43**. With the exception of fluorine (**42ib**), other *ortho*-substituents (Br, Me, OH) sterically blocked the active site of phenyl boronic acid and the latter was fully recovered. Ru(II)-catalyzed sulfonylation was also applied for the synthesis of hetaryl sulfones (**42tb** & **42ub**) and vinyl sulfone (**42vb**). In some cases (**42ub** & **42vb**), the binary solvent system MeOH/toluene (1:1) provided better reaction yields. We have also demonstrated the application of this one-pot multi-component procedure on a gram scale. By employing 2 mol% of Ru(II) catalyst and 5 g of boronic acid **40a**, the target sulfone **42ab** was obtained in 65 % yield after industrially acceptable recrystallization.



Scheme 13. The scope of boronic acids for the Ru(II)-catalyzed sulfone synthesis.

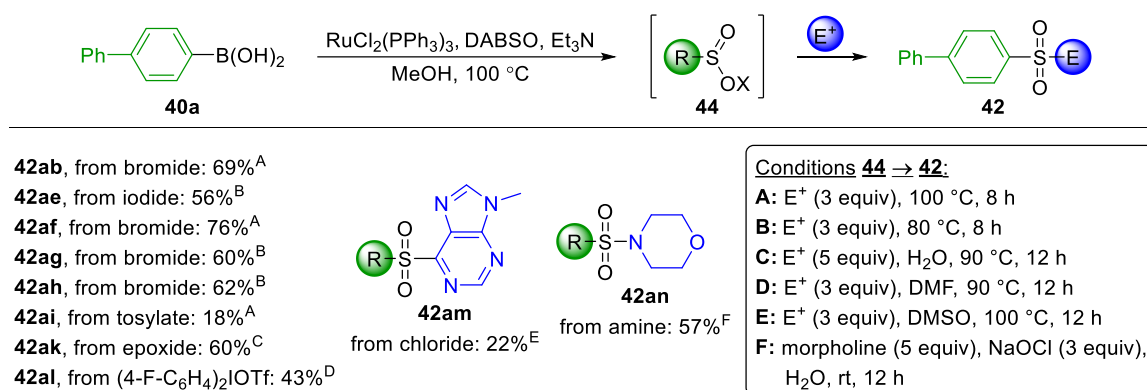
Next, we screened the reactivity of various *C*-electrophiles under the optimized reaction conditions (Scheme 14). *C*-Electrophiles like  $\alpha$ -bromoesters (**42ab** & **42ac**),  $\alpha$ -haloamides (**42ad**), alkyl iodide (**42ae**), and methyl acrylate (**42aj**) as a Michael acceptor led to good yields of the target sulfones **42**. It should be noted that the application of Michael type electrophiles (**42aj**) for this type of cross-coupling reactions has been so far seldom reported in the literature. Lower reaction yields were observed for butyl bromide (**42ae**) and  $\alpha$ -bromoketone (**42af**). Unexpectedly low yields with allyl halides (**42ag**) and benzyl halides (**42ah**) were explained by the formation of quaternary ammonium salts from the

halide and Et<sub>3</sub>N or DABCO. Finally, the opening of cyclohexene oxide led to  $\alpha$ -hydroxy sulfone **42ak**, while the diaryl sulfone **42al** was obtained by employing the  $\lambda^3$ -iodane complex (4-F-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>2</sub>IOTf.



Scheme 14. The scope of C-electrophiles for the Ru(II)-catalyzed sulfone synthesis.

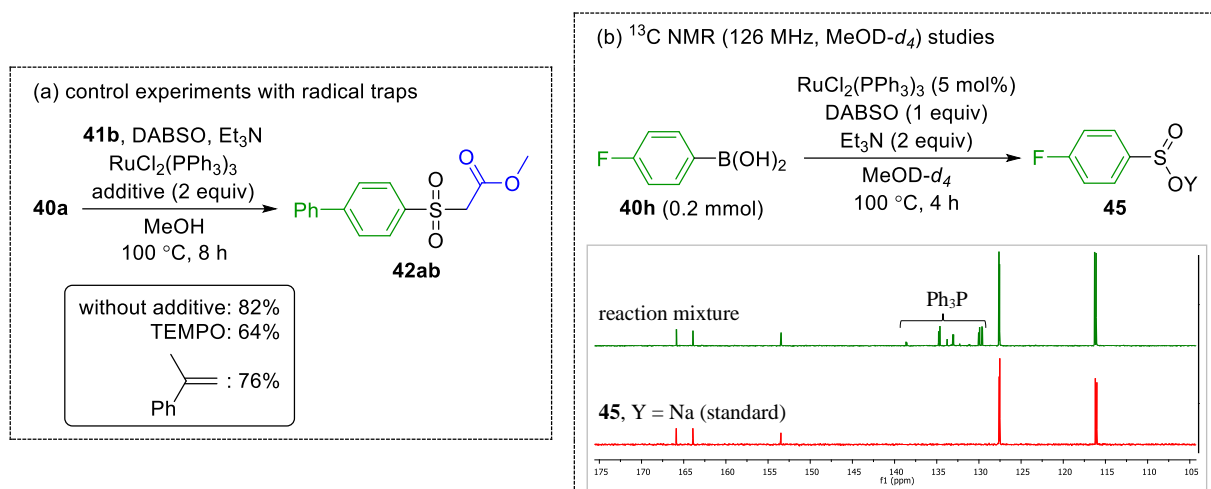
In order to improve the initial yields, as well as to broaden the scope of the target sulfones, we developed an alternative one-pot two-step procedure (Scheme 15). We proposed the possible formation of sulfinate **44** under optimized reaction conditions in the absence of electrophile in the first step that is followed by the addition of the latter under modified conditions (solvent, temperature) in the second step. This approach was successful for most of the tested electrophiles. For example, the yield of sulfone **42af** was increased by >30 %. This approach was also demonstrated for the synthesis of diaryl sulfone **42am** through S<sub>N</sub>Ar chemistry and sulfonamide **42an** formed in the reaction between sulfinate **44** and N-chloromorpholine generated *in situ* by NaOCl.



Scheme 15. A one-pot two-step synthesis of sulfones *via* Ru(II)-catalyzed generation of sulfinate intermediate **44**.

Next, we investigated the reaction mechanism (Scheme 16). The radical pathway was soon excluded, as there was no significant inhibition observed in the presence of radical traps

(Scheme 16, (a)). Whereas, the hypothesis of sulfinate intermediate **45** formation in the first step of the reaction was confirmed by  $^{13}\text{C}$  NMR analysis (Scheme 16, (b)).

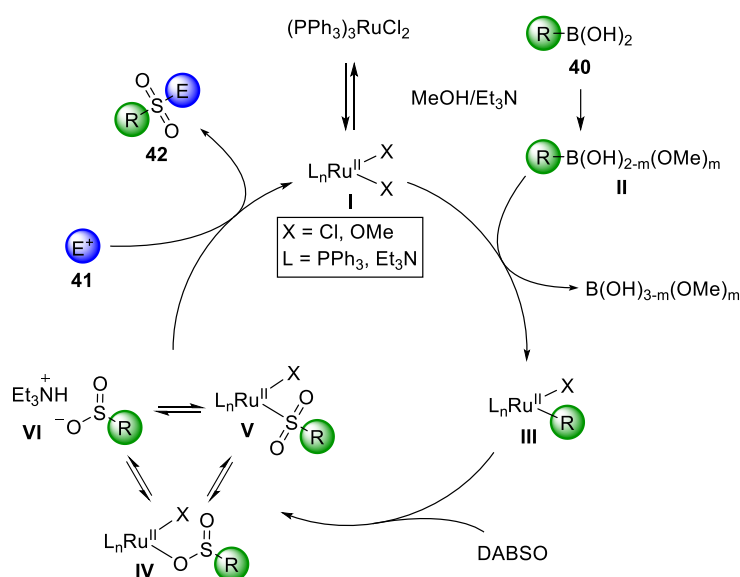


Scheme 16. Mechanistic studies on the Ru(II)-catalyzed sulfination.

By employing gas chromatography and  $^{11}\text{B}$  NMR spectroscopy, we discovered the release of B(OMe)<sub>3</sub> in the reaction medium as a result of the step where sulfinate **45** was generated. Based on this observation, along with the relevant role of methanol as the reaction solvent, we proposed a more basic MeO-Ru(II) complex as the catalytically active species.

Finally, we proposed a redox-neutral mechanism for the Ru(II)-catalyzed cross-coupling with the insertion of SO<sub>2</sub> (Scheme 17). The catalytic cycle starts with transmetalation between the MeO-Ru(II) complex **I** and organoboron species **II** that leads to the intermediate **III** and releases methyl borate. This is followed by the insertion of SO<sub>2</sub> molecule into the C–Ru(II) bond. The resulting sulfinate (**IV–VI**) can then be trapped by electrophile **41** to provide the desired sulfonyl compound **42**.

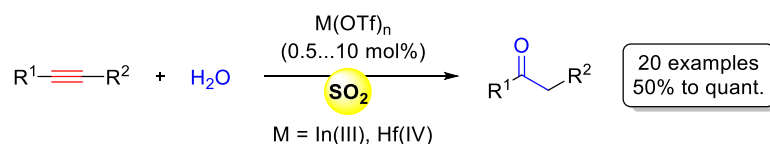
For the publication that covers the studies described in this chapter, see Appendix III.



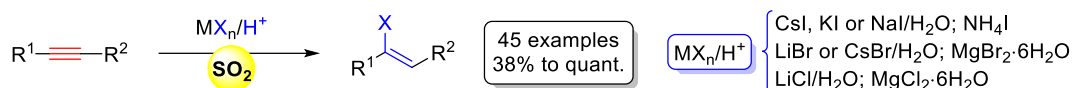
Scheme 17. The proposed mechanism for Ru(II)-catalyzed sulfonylative cross-coupling.

## CONCLUSIONS

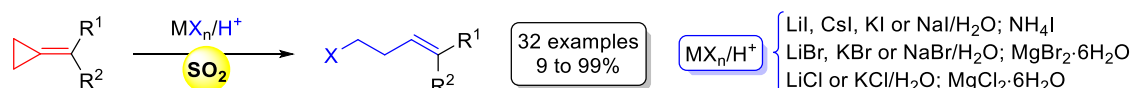
1. In(III) and Hf(IV) triflates catalyze the hydration of mono- and disubstituted aryl acetylenes in liquid SO<sub>2</sub> without external Brønsted acid additive. Catalyst loading can be reduced to less than 1 mol% for alkynes containing strong electron-donating groups. The catalytic activity of Hf(IV) triflate towards alkyne hydration has been demonstrated for the first time.



2. Aryl acetylenes are hydrohalogenated in good yields in liquid SO<sub>2</sub> by employing group I and II metal halides and ammonium iodide as the halide ion sources. Most of these salts have been used in alkyne hydrohalogenation for the first time. In the case of ammonium iodide, there is no need for water additive, as the ammonium ion can act as a proton source.

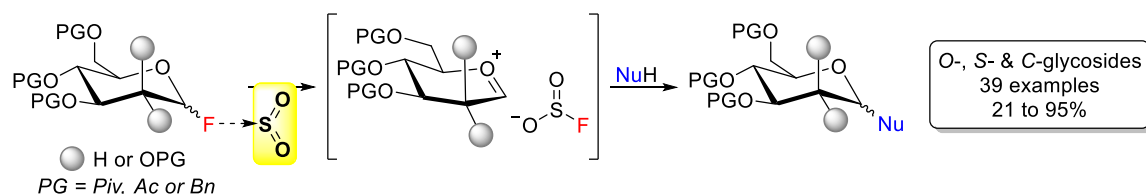


3. Methylene cyclopropanes undergo ring opening reactions with group I and II metal halides and ammonium iodide in liquid SO<sub>2</sub>, yielding homoallylic halides. Most of these salts have been demonstrated to be effective for the hydrohalogenation of methylenecyclopropanes for the first time. The newly developed method is one of the few that has been applied for the ring opening of alkyl-substituted methylenecyclopropanes.

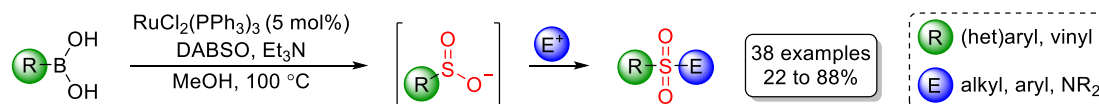


4. The developed methods for alkyne hydration and ring opening of methylenecyclopropanes provide mild conditions that are compatible with substrates containing acid-labile groups (e.g., Boc).
5. The reactivity of group I and II metal and ammonium halides towards alkyne hydrohalogenation and ring opening of methylenecyclopropanes in liquid SO<sub>2</sub> increases in the order of cations NH<sub>4</sub><sup>+</sup> < Na<sup>+</sup> < K<sup>+</sup> < Cs<sup>+</sup> < Mg<sup>2+</sup> < Li<sup>+</sup> and anions Cl<sup>-</sup> < Br<sup>-</sup> < I<sup>-</sup>.

6. Due to the ability of  $\text{SO}_2$  to covalently bind fluoride anion in a form of  $\text{FSO}_2^-$  ( $^{19}\text{F}$  NMR, DFT), liquid  $\text{SO}_2$  promotes glycosylation with glycosyl fluorides without the need for an external promoter. The developed method is suitable for the synthesis of *O*-, *S*-, and *C*-glycosides in moderate to excellent yields by employing benzyl- and acyl-protected manno- and glucopyranosyl fluorides, including 2-deoxyglycopyranosyl fluoride. The  $\alpha,\beta$ -selectivity of glycosylation reaction in liquid  $\text{SO}_2$  is substrate-controlled and represents a thermodynamic equilibrium.



7. Saturated solutions of  $\text{SO}_2$  in conventional organic solvents retain the promoting effect of  $\text{SO}_2$  as a Lewis acid towards (1) ring opening of methylene cyclopropanes with halides (THF) and (2) glycosylation with glycosyl fluorides (DCM, toluene). Such a modification of reaction conditions does not require high-pressure stainless steel equipment and the reactions can be performed in widely available glass pressure tubes.
8. Ru(II) complexes catalyze the formation of (het)aryl and vinyl sulfinates from boronic acids and DABSO as an  $\text{SO}_2$  surrogate. The *in situ* formed sulfinates can be trapped by various electrophiles to provide a series of sulfonyl-derived compounds. Depending on the compatibility of electrophile with the conditions for the sulfinite generation step, a one-step or one-pot two-step procedure can be adapted.



## REFERENCES

1. Clarke, C. J.; Tu, W.-C.; Levers, O.; Bröhl, A.; Hallett, J. P. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 747.
2. Cioc, R. C.; Ruijter, E.; Orru, R. V. A. *Green Chem.* **2014**, *16*, 2958.
3. Müller, H. Sulfur Dioxide. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2012; Vol. 35, pp. 73–118.
4. Burow, D. F. Liquid Sulfur Dioxide. In *The Chemistry of Nonaqueous Solvents: Inert, Aprotic, and Acidic Solvent*; Lagowski, J. J., Ed.; Academic Press: New York & London, 1970; pp. 137–185.
5. (a) Ross, J.; Percy, J. H.; Brandt, R. L.; Gebhart, A. I.; Mitchell, J. E.; Yolles, S. *Ind. Eng. Chem.* **1942**, *34*, 924. (b) Tokura, N. *Synthesis* **1971**, 639. (c) Mayr, H.; Gorath, G.; Bauer, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 788. (d) Soares, B. G. *Prog. Polym. Sci.* **1997**, *22*, 1397. (e) Chénéde, A.; Fleming, I.; Salmon, R.; West, M. C. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 686, 84. (f) Schmidt, D.; Leutbecher, H.; Conrad, J.; Klaiber, I.; Mika, S.; Greiner, G.; Beifuss, U. *Synlett* **2007**, *11*, 1725. (g) Lugiņina, J.; Uzuleņa, J.; Posevins, D.; Turks, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1760. (h) Posevins, D.; Suta, K.; Turks, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1414. (i) Lugiņina, J.; Turks, M. *Synlett* **2017**, *28*, 939. (j) Leškovskis, K.; Lugiņina, J.; Suta, K.; Turks, M. *Key Eng. Mater.* **2019**, 800, 42.
6. Zheng, D.; Wu, J. *Sulfur Dioxide Insertion Reactions for Organic Synthesis*; Springer Nature: Singapore, 2017.
7. Nguyen, B.; Emmett, E. J.; Willis, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372.
8. Smallwood, I. M. *Handbook of Organic Solvent Properties*; Elsevier: Oxford, 1996.
9. Laurence, C.; Gal, J.-F. *Lewis Basicity and Affinity Scales: Data and Measurement*; John Wiley & Sons: Chichester, U. K., 2010.
10. Godfrey, S. M.; McAuliffe, C. A.; Ranger, G. C.; Kelly, D. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 2809.
11. Taleb-Bendiab, A.; Hillig II, K. W.; Kuczkowski, R. L. *J. Chem. Phys.* **1992**, *97*, 2996.
12. Taleb-Bendiab, A.; Hillig II, K. W.; Kuczkowski, R. L. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 3627.
13. Wilson, R. J.; Kuczkowski, R. L. *J. Mol. Struct.* **1996**, *376*, 1.
14. Makitra, R. G.; Kal'muk, S. D.; Bryk, D. V.; Polyuzhin, I. P. *Russ. J. Inorg. Chem.* **2010**, *55*, 1322.
15. Luehrs, D. C.; Godbole, K. A. *J. Solution Chem.* **1994**, *23*, 1147.
16. Elving, P. J.; Markowitz, J. M. *J. Chem. Educ.* **1960**, *37*, 75.
17. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, 88th ed.; Lide, D. R., Ed.; CRC Press/Taylor & Francis Group: Boca Raton, 2007.
18. (a) Woodhouse, E. J.; Norris, T. H. *Inorg. Chem.* **1971**, *10*, 614. (b) Snow, M. R.; Ibers, J. A. *Inorg. Chem.* **1973**, *12*, 224. (c) Milanova, E.; Benoit, R. L. *Can. J. Chem.* **1977**, *55*, 2807. (d) Kumar, A.; McGrady, G. S.; Passmore, J.; Grein, F.; Decken, A. Z. *Anorg. Allg. Chem.* **2012**, 638, 744.
19. Maulitz, A. H.; Boese, R.; Kuhn, N. *J. Mol. Struct.* **1995**, 333, 227.
20. Eisfeld, W.; Regitz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11918.
21. Walden, P. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 2018.



22. (a) Lichtin, N. N.; Vignale, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 579. (b) Lichtin, N. N.; Rowe, P. E.; Puar, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4259.
23. Gold, E. H.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 372.
24. (a) Olah, G. A.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 6082. (b) Olah, G. A.; Donovan, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5163. (c) Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1393.
25. Feigel, M.; Kessler, H.; Leibfritz, D.; Walter, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1943.
26. Lugiņina, J. *Organic reactions in and with liquid sulfur dioxide*. Doctoral Thesis. Riga: RTU, 2017.
27. Hintermann, L.; Labonne, A. *Synthesis* **2007**, 1121.
28. Gao, Q.; Li, S.; Pan, Y.; Xu, Y.; Wang, H. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 3775.
29. Hassam, M.; Li, W.-S. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 2719.
30. Das, R.; Chakraborty, D. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, *26*, 722.
31. Li, W.; Zhang, J. Addition of HX Reagents to Alkenes, Alkynes, and Allenes without Transition Metal. In *Comprehensive Organic Synthesis*, 2nd ed.; Knochel, P.; Molander, G. A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2014; Vol. 4, pp. 342–363.
32. Hara, S.; Dojo, H.; Takinami, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 731.
33. Gao, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 10961.
34. (a) Sato, A. H.; Ohashi, K.; Ito, K.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 2878. (b) Bunrit, A.; Ruchirawat, S.; Thongsornkleeb, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3124. (c) Campos, P. J.; García, B.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6111. (d) Kawaguchi, S.-i.; Gonda, Y.; Masuno, H.; Vū, H. T.; Yamaguchi, K.; Shinohara, H.; Sonoda, M.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6779.
35. Bartoli, G.; Cipolletti, R.; Di Antonio, G.; Giovannini, R.; Lanari, S.; Marcolini, M.; Marcantoni, E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 3509.
36. Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 1382.
37. Liang, S.; Ebule, R.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4524.
38. (a) Shao, L.-X.; Shi, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1135. (b) Shi, M.; Lu, J.-M.; Wei, Y.; Shao, L.-X. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 641.
39. Köster, R.; Arora, S.; Binger, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1619.
40. Siriwardana, A. I.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 985.
41. Xu, B.; Shi, M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1415.
42. Huang, J.-W.; Shi, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2057.
43. Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 431.
44. Shoda, S.-I.; Kulkarni, S. S.; Gervay-Hague, J. Glycoside Synthesis from Anomeric Halides. In *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*; Demchenko, A. V., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008; pp. 29–93.
45. Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1827.
46. (a) Toshima, K. *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 15. (b) Toshima, K. Glycosyl Halides. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*; Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J.; Coté, G. L.; Flitsch, S.; Ito, Y.; Kondo, H.; Nishimura, S.-i.; Yu, B., Eds.;

- Springer: Berlin, Germany, 2008; pp. 429–449. (c) Mukaiyama, T.; Jona, H. *Proc. Japan Acad.* **2002**, *78*, 73. (d) Jona, H.; Mandai, H.; Chavasiri, W.; Takeuchi, K.; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 291.
47. Nielsen, M. M.; Qiao, Y.; Wang, Y.; Pedersen, C. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 140.
48. (a) Wu, J.-P.; Emeigh, J.; Su, X.-P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1223. (b) Deeming, A. S.; Russell, C. J.; Hennessy, A. J.; Willis, M. C. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 150.
49. Vogel, P.; Turks, M.; Bouchez, L.; Marković, D.; Varela-Álvarez, A.; Sordo, J. Á. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 931.
50. Hofman, K.; Liu, N.-W.; Manolikakes, G. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11852.
51. Emmett, E. J.; Willis, M. C. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, *4*, 602.
52. Liang, S.; Hofman, K.; Friedrich, M.; Manolikakes, G. *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, 4664.
53. (a) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599. (b) Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Rudd, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630.
54. (a) Yamamoto, Y.; Yohda, M.; Shirai, T.; Ito, H.; Miyaura, N. *Chem. Asian J.* **2012**, *7*, 2446. (b) Yohda, M.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2015**, *26*, 1430.

## ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank:

- Dr. Artis Kinēns (LIOS) for DFT calculations;
- Dr. Anatoly Mishnev (LIOS) for X-ray diffraction analyses;
- Jevgeņija Lugiņina, Kristaps Leškovskis and Edijs Jansons for collaboration and their contribution to the research of the Thesis;
- Uldis Peipiņš for providing the technical equipment.

I thank my colleagues, friends and family, especially my dear husband, for their continuous support, encouragement, and for their faith in my abilities to achieve the desired goals and never give up.

I thank my supervisor, professor Māris Turks, for the countless scientific challenges and ideas that have tested my abilities and strengthened my personality. Thank you for the knowledge and skills, for all the discussions and support throughout these years.

The research of the Thesis was financially supported by the Latvian Council of Science Grant No. LZP-2018/1-0315.