

Artūrs Sperga

FLUORĒTU SINTONU PĀRNESES REAKCIJU IZPĒTE

Promocijas darba kopsavilkums

INVESTIGATION OF FLUORINATED SYNTHON TRANSFER REACTIONS

Summary of the Doctoral Thesis



RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultāte
Ķīmijas un ķīmijas tehnoloģijas institūts

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Natural Sciences and Technology
Institute of Chemistry and Chemical Technology

Artūrs Sperga

Doktora studiju programmas “Ķīmija, materiālzinātne un tehnoloģijas” doktorants
Student of the Doctoral Program “Chemistry, Materials Science and Engineering”

FLUORĒTU SINTONU PĀRNESES REAKCIJU IZPĒTE INVESTIGATION OF FLUORINATED SYNTHON TRANSFER REACTIONS

Promocijas darba kopsavilkums
Summary of the Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs
asociētais profesors *Dr. sc. nat.* JĀNIS VELIKS
Scientific supervisor
Associate Professor *Dr. sc. nat.* JĀNIS VELIKS

RTU Izdevniecība / RTU Press
Rīga 2026 / Riga 2026

Sperga, A. Fluorētu sintonu pārnese reakciju izpēte. Promocijas darba kopsavilkums. Rīga: RTU Izdevniecība, 2026. – 65 lpp.

Sperga, A. Investigation of Fluorinated Synthon Transfer Reactions. Summary of the Doctoral Thesis. Riga: RTU Press, 2026. – 65 p.

Publicēts saskaņā ar RTU promocijas padomes “RTU P-01” 2026. gada 24. marta lēmumu, protokols Nr. 04030-9.1/80.

Published in accordance with the decision of the Promotion Council “RTU P-01” of 24 March 2026, Minutes No. 04030-9.1/80.

Vāka attēls no www.shutterstock.com.
Cover picture from www.shutterstock.com.

<https://doi.org/10.7250/9789934373008>
ISBN 978-9934-37-300-8 (pdf)

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKĀJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2026. gada 12. jūnijā plkst 9.00 Rīgas Tehniskās universitātes Dabaszinātņu un tehnoloģiju fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

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

Vadošais pētnieks *Dr. chem.* Pāvels Arsenjans,
Nacionālais pētniecības un inovāciju institūts, Latvija

Profesors *Ph. D. Manuel Alcarazo*,
Georga Augusta Getingenes Universitāte, Vācija

APSTIPRINĀJUMS

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

Artūrs Sperga (paraksts)

Datums

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa. Tas ietver kopsavilkumu, trīs oriģinālpublikācijas un vienu apskatrakstu. Publikācijas uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms ir 34 lpp, ieskaitot elektroniski pieejamo informāciju – 397 lpp.

PATEICĪBAS

Īpašs paldies:

- ❖ *Dr. chem.* Jurim Popelim, *Dr. chem.* Marinai Petrovai un *Dr. chem.* Ruslanam Muhamadejevam par KMR un IS spektru uzņemšanu; *Dr. chem.* Solveigai Grinbergai, Dacei Hartmanei, Valerijai Razživinai, Baibai Gukalovai, *Dr. chem.* Dzintaram Začam un *Dr. chem.* Ingum Pērkonam par masspektroskopijas analizēm; *Dr. chem.* Helēnai Kažokai un *Dr. chem.* Tomam Upmanim par AIŠH analizēm; *Dr. phys.* Sergejam Beļakovam par rentgenstruktūras analizēm; Artūram Mazarēvičam par palīdzību UV-VIS absorbcijas mērījumos;
- ❖ *Dr. chem.* Artim Kinēnam par datoraprēķiniem;
- ❖ Tomam Pfeiferam par ieguldījumu sintēžu veikšanā;
- ❖ *Dr. sc. nat.* Jānim Velikam par zinātniskajām diskusijām, ieteikumiem un darba vadīšanu;
- ❖ Organiskās sintēzes laboratorijas kolēģiem par zinātniskajām diskusijām un padomiem;
- ❖ Signei Spergai par emocionālo atbalstu un darba labošanu!

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā ar Latvijas Zinātnes padomes projekta Izp-2022/1-0335, projekta Nr. 8.2.2.0/20/I/008 “Rīgas Tehniskās universitātes un Banku augstskolas doktorantu un akadēmiskā personāla stiprināšana stratēģiskās specializācijas jomās”, Latvijas Organiskās sintēzes institūta studentu granta IG-2023-06, Eiropas Savienības Atveseļošanas un noturības mehānisma (RRF) (5.2.1.1.i.) 14/OSI/ZG granta atbalstu.

ACKNOWLEDGMENTS

Special thanks go to:

- ❖ *Dr. chem.* Juris Popelis, *Dr. chem.* Marina Petrova and *Dr. chem.* Ruslans Muhamadejevs for NMR and IR analyses; *Dr. chem.* Solveiga Grinberga, Dace Hartmane, Valerija Razživina, Baiba Gukalova, *Dr. chem.* Dzintars Začs and *Dr. chem.* Ingus Pērkons for mass-spectroscopy measurements; *Dr. chem.* Helēna Kažoka and *Dr. chem.* Toms Upmanis for HPLC analyses; *Dr. phys.* Sergejs Beļakovs for X-ray analyses; Artūrs Mazarēvičs for help with UV-VIS absorption measurements;
- ❖ *Dr. chem.* Artis Kinēns for computational studies;
- ❖ Toms Pfeifers for contributions to syntheses;
- ❖ *Dr. sc. nat.* Jānis Veliks for scientific discussion, advice and supervision of the Doctoral Thesis;
- ❖ Organic Synthesis Laboratory colleagues for scientific discussions and advice;
- ❖ Signe Sperga for emotional support and proofreading of the Doctoral Thesis.

The Doctoral Thesis was conducted in the Latvian Institute of Organic Synthesis and funded by the Latvian Council of Science project Izp-2022/1-0335, “Strengthening of PhD students and academic personnel of Riga Technical University and BA School of Business and Finance in the strategic fields of specialization” No. 8.2.2.0/20/I/008, Latvian Institute of Organic Synthesis grant IG-2023-06, and Recovery and Resilience Facility (RRF) (5.2.1.1.i.) Grant No. 14/OSI/ZG.

SATURS / CONTENT

SAĪSINĀJUMI / ABBREVIATION.....	6
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	8
Tēmas aktualitāte.....	8
Pētījuma mērķis un uzdevumi.....	10
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti.....	10
Darba struktūra un apjoms.....	10
Darba aprobācija un publikācijas.....	10
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	12
1. Fluorhalokarbēnu pārnese no fluorhalometilsulfonija sāļiem.....	12
2. Metālu katalizēta fluoracetilkarbēnu pārnese no sulfonija sāļiem.....	19
3. Fluormetilbicklo[1.1.1]pentāna pārnese no sulfonija sāļiem.....	26
SECINĀJUMI.....	32
GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS.....	35
Introduction.....	35
Aims and objectives.....	37
Scientific novelty and main results.....	37
Structure of the Thesis.....	37
Publications and approbation of the Thesis.....	37
MAIN RESULTS OF THE THESIS.....	39
1. Fluorohalomethylsulfonium salts as a fluorohalocarbene source.....	39
2. Metal-catalyzed fluoroacetyl carbene transfer from sulfonium salts.....	46
3. Fluoromethylbicyclo[1.1.1]pentane transfer from sulfonium salts.....	53
CONCLUSIONS.....	59
ATSAUCES / REFERENCES.....	61

SAĪSINĀJUMI / ABBREVIATION

Å	–	angstrēms / angstrom
Ac	–	acetil- / acetyl
Acac	–	acetilacetonāts / acetylacetonate
Ar	–	aril- / aryl
BCP	–	biciklo[1.1.1]butāns/bicyclo[1.1.1]butane
Boc	–	<i>tert</i> -butiloksikarbonil- / <i>tert</i> -butyloxycarbonyl
Bz	–	benzoil- / benzoyl
<i>d. r.</i>	–	diastereomēru attiecība / diastereomeric ratio
DCC	–	<i>N,N'</i> -dicikloheksilkarbodiimīds / <i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
DCE	–	1,2-dihlorekāns / 1,2-dichloroethane
DCM	–	dihlormetāns / dichloromethane
DFT	–	blīvuma funkcionāla teorija / density functional theory
DIPEA	–	<i>N,N</i> -diizopropiletilamīns / <i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	–	4-dimetilaminopiridīns / 4-dimethylaminopyridine
DMSO	–	dimetilsulfoksīds / dimethyl sulfoxide
EAG	–	elektronatvelkoša grupa
ekviv.	–	ekvivalenti
eq	–	equivalents
Et	–	etil- / ethyl
eV	–	elektronvolti / electronvolts
EWG	–	electron withdrawing group
FG	–	funkcionālā grupa / functional group
Hal	–	halogēns / halogen
<i>i</i> Pr	–	izopropil- / isopropyl
IRAK4	–	interleikīna-1 receptora saistītā kināze 4 / interleukin-1 receptor-associated kinase 4
ist. t.	–	istabas temperatūra
kcal	–	kilokalorija / kilocalories
KMR	–	kodolu magnētiskā rezonanse
KPhth	–	kālija ftalimīds / potassium phthalimide
LG	–	aizejošā grupa / leaving group
LpxC	–	UDP-3-O-(acil)- <i>N</i> -acetilglikozamīna deacetilāze / UDP-3-O-(acyl)- <i>N</i> -acetylglucosamine deacetylase
LUMO	–	zemākā neaizņemtā molekulārā orbitāle / lowest unoccupied molecular orbital
<i>m</i> CPBA	–	<i>meta</i> -hlorperoksibenzoskābe / <i>meta</i> -chloroperoxybenzoic acid
Me	–	metil- / methyl
NBS	–	<i>N</i> -bromsukcinimīds / <i>N</i> -bromosuccinimide
NCS	–	<i>N</i> -hlorsukcinimīds / <i>N</i> -chlorosuccinimide
NHPI	–	<i>N</i> -hidroksiftalimīds / <i>N</i> -hydroxyphthalimide
nm	–	nanometri / nanometers

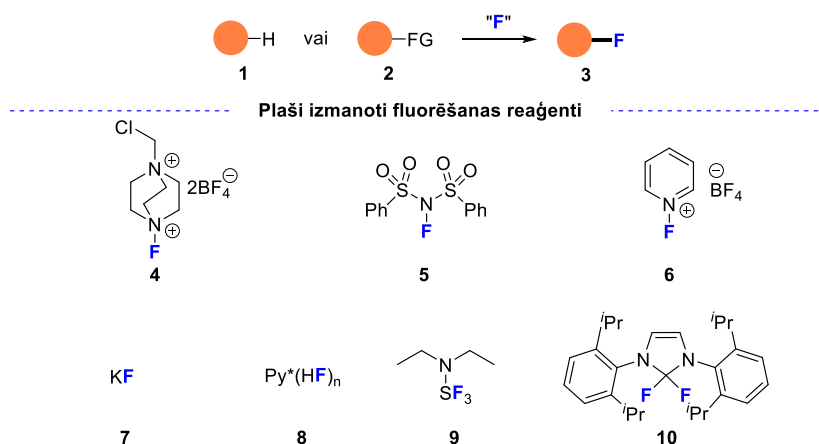
NMR	–	nuclear magnetic resonance
<i>Nu</i>	–	nukleofils / nucleophile
Ph	–	fenil- / phenyl
PIDA	–	(diacetoksijod)benzols / (diacetoxyiodo)benzene
Py	–	piridīns / pyridine
<i>r.r.</i>	–	reģioizomēru attiecība / regioisomeric ratio
rt	–	room temperature
TBAI	–	tetrabutilamonija jodīds / tetrabutylammonium iodide
Tf	–	trifluormetānsulfonil- / trifluoromethanesulfonyl
THF	–	tetrahidrofurāns / tetrahydrofuran
TMS	–	trimetilsilil- / trimethylsilyl
TTP	–	tetrafenilporfirīns / tetraphenylporphyrin
Trp	–	triptofāns / tryptophan
Ts	–	tozil- / tosyl
TS	–	pārejas stāvoklis / transition state
TTMSS	–	tris(trimetilsilil)silāns / tris(trimethylsilyl)silane
Tyr	–	tirozīns / tyrosine
ΔG	–	Gibsa brīvās enerģijas izmaiņa / Gibbs free energy change
ω	–	globālā elektrofilītāte / global electrophilicity

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

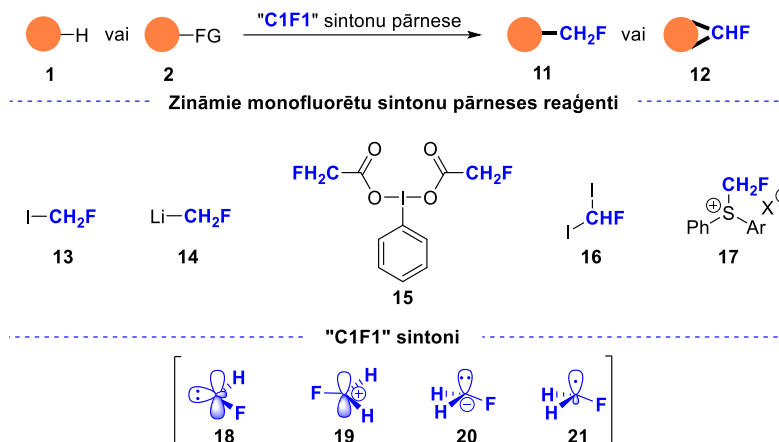
Fluora atoma ievadīšana molekulā ir plaši lietota stratēģija jaunu zālvielu izstrādē.¹ Funkcionālo grupu vai ūdeņraža atoma aizvietošana ar fluoru spēj būtiski modificēt molekulas farmakoloģiskās īpašības – metabolisko stabilitāti, biopieejamību un mijiedarbību ar mērķa enzīmu. Ņemot vērā plašo fluororganisko savienojumu lietojumu medicīnas ķīmijā, agroķīmijā un materiālzinātnē, nozīmīga ir efektīvu metožu izstrāde fluoru saturošu savienojumu iegūšanai.²

Fluorēšanai tiek izmantoti elektrofilie **4-6** vai nukleofilie **7-10** fluora avoti oglekļa-ūdeņraža saites **1** vai funkcionālo grupu **2** pārvēršanai par fluorētiem savienojumiem **3** (1. att.).³



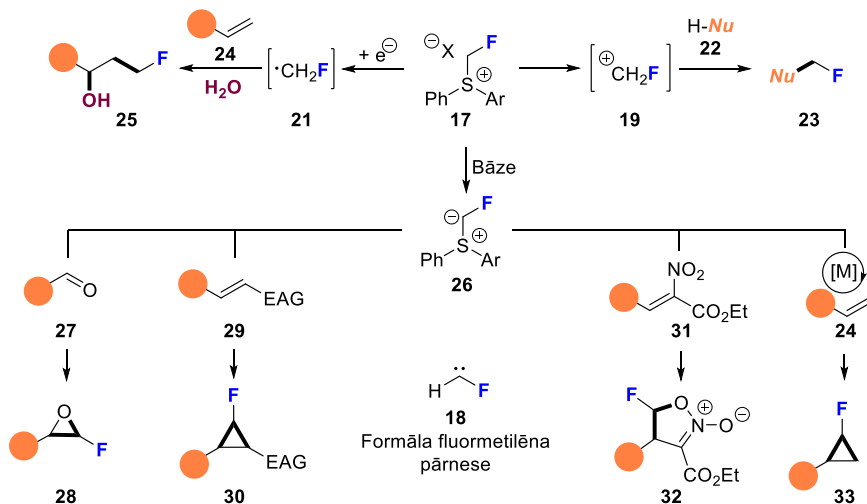
1. att. Reaģenti monofluorētu savienojumu iegūšanai.

Stratēģiski atšķirīga pieeja ir molekulas funkcionalizēšana ar fluorētiem sintoniem, kuros fluors ir tieši saistīts ar reaģētspējīgo oglekļa atomu (2. att.).⁴ Lai arī bieži lietota metode trifluormetil-⁵⁻⁷ un difluormetil-⁸ grupu ievadīšanai, monofluorētu sintonu⁹ analogiskas pārvērtības ir retāk pētītas. Tomēr pēdējās desmitgades laikā ir izstrādāti vairāki reaģenti **13-17** efektīvai monofluorētu sintonu pārnesei.¹⁰⁻¹³ Ir iespējams veikt fluorkarbēnu **18**, elektrofilo **19**, nukleofilo **20** un pat radikāļu **21** monofluormetildaļiņu pārnesei. Izmantojot fluorētu sintonu pieeju, var iegūt produktus **11, 12**, ko būtu grūti vai pat neiespējami sintezēt ar tiešajām fluorēšanas reakcijām.



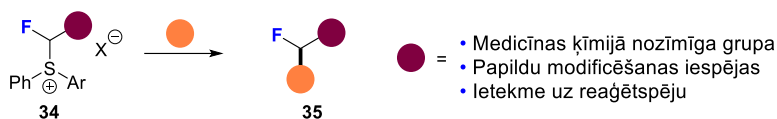
2. att. Monofluorētu sintonu pārnese.

No minētajiem reaģentiem īpaša uzmanība jāpievērš sulfonija sālim **17**, kas var kalpot par multifunkcionālu avotu karbēna **18**, elektrofila **19** un radikāļa **21** sintoniem (3. att.).¹⁴ Sulfīds ir laba aizesošā grupa, līdz ar to reakcijās ar nukleofiliem **22** tas kalpo par elektrofilās fluorometilgrupas **19** avotu.¹⁵ Viena elektrona reducēšanā tas fragmentējas par fluorometilradikāli **21**, kas spēj pievienoties alkēniem **24**.¹⁶ Promocijas darba autora un viņa kolēģu grupas līdzšinējos pētījumos ir izstrādātas formālas fluorometilēngrupas **18** pārneses reakcijas. Bāzes klātbūtnē veidojas sēra ilīds **26**, kas stājas reakcijā ar aldehīdiem **27**¹⁷, aktivētiem alkēniem **29**¹⁸, **31**¹⁹, veidojot monofluorētus trīs vai pieclocekļu ciklus **28**, **30** un **32**. Savukārt metāla katalizatora klātbūtnē ir iespējams veikt arī neaktivētu alkēnu **24** ciklopropanēšanu un citas reakcijas.²⁰



3. att. Fluormetilsulfonija sāls **17** lietojums.

Aizvietoti monofluormetilsulfonija sāļi zinātniskajā literatūrā ir maz aprakstīti.^{21–24} Līdz ar to tika nolemts izstrādāt modificētus sulfonija sāļus **34**, ievadot papildu funkcionālās grupas pie reaģētspējīgā oglekļa centra, tādējādi panākot funkcionalizētu monofluorētu sintonu pārnese reakcijas, kuru rezultātā tiku iegūti produkti **35** (4. att.). Šī pētījuma gaitā bija paredzēts ievadīt funkcionālās grupas, kas ir nozīmīgas medicīnas ķīmijā vai kuras varētu pakļaut tālākām modificēšanas iespējām pēc pirmās sintona pārnese reakcijas. Turklāt mērķis bija noskaidrot, kā papildu aizvietotājs ietekmē sulfonija sāls reaģētspēju.



4. att. Aizvietoti fluormetilsulfonija sāļi **34**.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir izstrādāt jaunus fluormetilsulfonija reaģentus, kas spētu efektīvi veikt funkcionalizētu monofluorētu sintonu pārnese.

Mērķa sasniegšanai tika definēti divi uzdevumi.

1. Sintezēt funkcionalizētus fluormetilsulfonija sāļus.
2. Izstrādāt jaunas sintēzes metodes fluorētu sintonu pārnesei no sulfonija sāļiem.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Promocijas darba rezultātā izstrādātas:

- 1) fluorhalometilsulfonija sāļu sintēzes metodes;
- 2) alkēnu fluorhalociklopropanēšanas reakcijas, pielietojot sulfonija sāļus;
- 3) etoksikarbonilaizvietota fluormetilsulfonija sāls sintēze;
- 4) metālu katalizētas sulfonija sāļa reakcijas ar alkēniem un alilsulfīdiem;
- 5) biciklopentilaizvietotu fluormetilsulfonija sāļu sintēze;
- 6) nukleofilās aizvietošanās reakcijas ar sulfonija sāļiem.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs ir tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa par jaunu sulfonija sāļu iegūšanas metodēm un to lietojumu fluorētu sintonu pārnese reakcijās.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti apkopoti trīs zinātniskajās oriģinālpublikācijās un vienā apskatrakstā. Pētījuma rezultāti prezentēti sešās konferencēs.

Zinātniskās publikācijas

1. Sperga, A.; Veliks, J., Recent Advances in Monofluorinated Carbenes, Carbenoids, Ylides, and Related Species. *Chemistry – A European Journal* **2023**, 29 (69), e202301851.
2. Sperga, A.; Pfeifers, T.; Zacs, D.; Veliks, J., Fluorohalomethylsulfonium Salts as a Fluorohalocarbene Source. *Organic Letters* **2024**, 26 (30), 6482–6485.
3. Sperga, A.; Kinens, A.; Veliks, J., Metal-Catalyzed Fluoroacetyl Carbene Transfer from Sulfonium Salts. *Organic Letters* **2025**, 27 (21), 5446–5451.
4. Sperga, A.; Pfeifers, T.; Veliks, J., Monofluorinated C1 Synthons Strategy for The Construction of Fluoromethylene-Linked Bicyclo[1.1.1]Pentane Derivatives. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2025**, 367, e70119.

Zinātniskās konferences

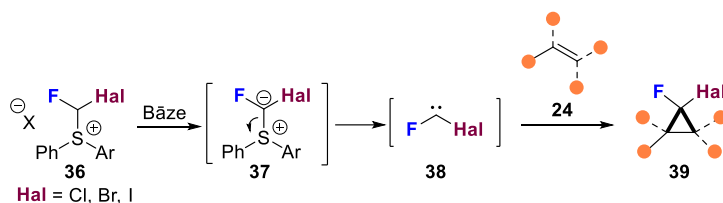
1. Sperga, A.; Veliks, J. Fluorohalomethylsulfonium salts as a novel fluorohalocarbene source. *Latvijas Universitātes 81. zinātniskā konference ķīmijas sekcija*, Rīga, Latvija, 17. marts, **2023**.
2. Sperga, A. Fluorohalomethylsulfonium salts as a novel fluorohalocarbene source. *Paul Walden 13th Symposium on Organic Chemistry*, Rīga, Latvija, 14.–15. septembris, **2023**.
3. Sperga A., Veliks, J. Fluorohalomethylsulfonium salts: novel fluorohalocarbene source. *18th Belgian Organic Synthesis Symposium BOSS 2024*, Ljēža, Beļģija 30. jūnijs–5. jūlijs, **2024**.
4. Sperga, A.; Veliks, J. Metal-Catalyzed Fluoroacetyl Carbene Transfer from Sulfonium Salts. *Balticum Organicum Syntheticum*, Rīga, Latvija, 7.–10. jūlijs, **2024**.
5. Sperga, A.; Pfeifers, T.; Veliks, J. Fluoromethyl Bicyclo[1.1.1]pentane Transfer from Sulfonium Salts. *23rd European Symposium on Organic Chemistry*. Kopenhāgena, Dānija 29. jūnijs–3. jūlijs, **2025**.
6. Sperga A. Fluorinated Synthons Transfer from Sulfonium Salts. *14th Paul Walden Symposium*, Rīga, Latvija, 25.–26. septembris, **2025**.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

1. Fluorhalokarbēnu pārnese no fluorhalometilsulfonija sāļiem

Sulfonija sāļi kalpo par efektīvu platformu monofluorētu C1 sintonu pārnesei. Lai ievadītu papildus vektoru tālāku modificēšanu veikšanai, nolēmām izstrādāt reaģentus, kas satur papildu geminālu halogēna atomu (Hal = Cl, Br, I) fluorometilsulfonija sāļu **36** struktūrās (5. att.).²⁵ Lai gan difluorometilaizvietotu sulfonija sāļu lietojums ir zināms nukleofilajās aizvietošanās reakcijās²⁶⁻²⁸, kā arī radikāļu²⁹ un karbēnu ģenerēšanā, citu halogēnu atvasinājumi līdz šim nav bijuši pētīti. Pavisam nesen Wang un līdzstrādnieki aprakstīja bromfluorciklopropānu tālāku funkcionalizēšanu³⁰, tādējādi iegūstot daudzveidīgus monofluorētus savienojumus un parādot šīs stratēģijas potenciālu.

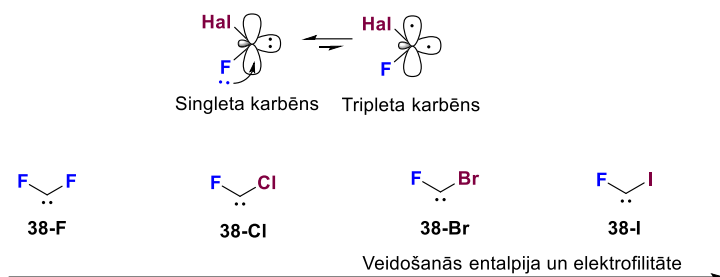
Promocijas darba autors un kolēģi uzskatīja, ka fluorhalometilsulfonija sāļi **36** varētu būtu efektīvi reaģenti karbēnu ģenerēšanai. Nenukleofilas bāzes klātbūtnē tie tiktu deprotonēti, veidojot sēra ilīdu **37**, kas pēc sulfīda α -eliminēšanas veidotu fluorhalokarbēnu **38**. Dihalogēns **38** varētu tālāk reaģēt ar alkēniem **24**, tādējādi iegūstot ciklopropānus **39**.



5. att. Fluorhalokarbēnu ģenerēšana no sulfonija sāļiem.

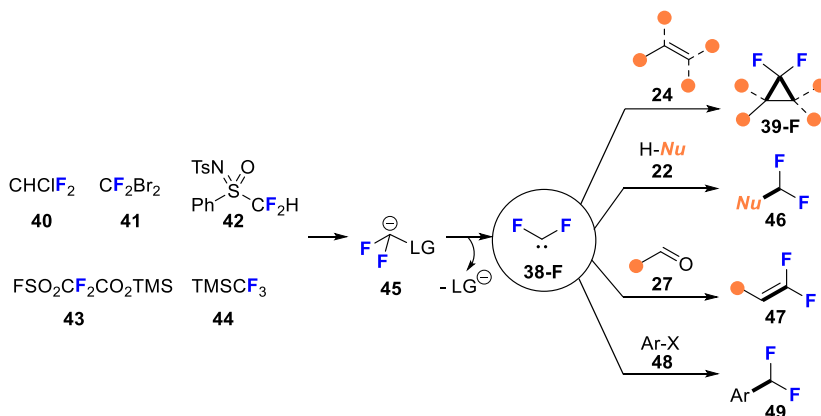
Karbēni ir neitrāli divvalenti oglekļa starpsavienojumi, kas satur divus nesapārotus valences elektronus un divus aizvietotājus. Šo daļiņu elektronisko struktūru un reaģētspēju būtiski ietekmē to aizvietotāji. Fluorhalokarbēniem **38** singleta stāvoklis ir enerģētiski izdevīgāks par tripleta stāvokli, jo notiek efektīva fluora nedalīto elektronu pāru pārklāšanās ar karbēna brīvo p-orbitāli (6. att.).³¹ Karbēnu reaģētspēja ir atkarīga no spinu multiplicitātes. Singleta karbēnu gadījumā pārsvarā notiek vienlaicīgu saišu veidošana ar substrāta molekulu, savukārt tripleta stāvoklī reakcija noris caur radikāļu starpproduktiem.³²⁻³³

Fluorhalokarbēnu grupā difluorkarbēnam **38-F** ir viszemākā veidošanās entalpija, un tas ir termodinamiski visstabilākais.³⁴ Dihalogēns stabilizē karbēnu, fluora atomu aizvietojo ar smagāku halogēna atomu (:CFCl, :CFBr, :CFI), jo p-orbitāles pārklāšanās ar otru halogēna atomu kļūst mazāk efektīva. Šī rezultātā karbēna oglekļa atoms kļūst elektronnabadzīgāks, un līdz ar to tā elektrofilītāte pieaug.^{31, 35}



6. att. Fluohalokarbēnu īpašības.

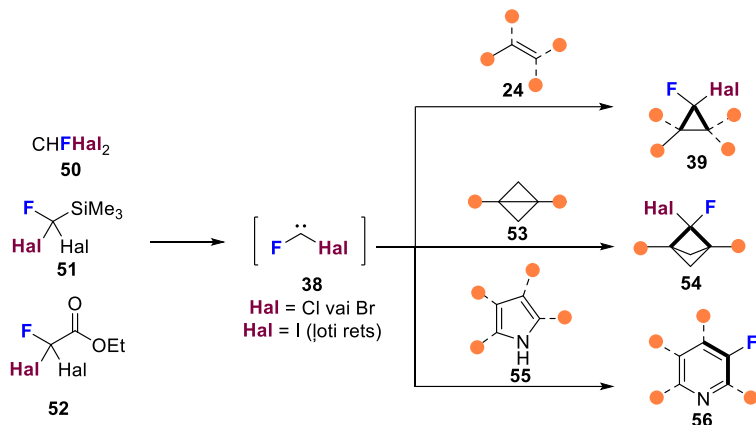
Neskatoties uz aprakstītajiem stabilizēšanas efektiem, fluorhalokarbēni ir ļoti reaģētspējīgi starpsavienojumi. Difluorkarbēnu **38-F** reakcijas ir visbiežāk pētītas, un ir izstrādāti vairāki reaģenti **40-44** tā ģenerēšanai (7. att.).³⁶⁻⁴³ Pārsvārā tos iegūst, attiecīgo prekursoru deprotonējot, dekarboksilējot vai desililējot bāzes vai paaugstinātas temperatūras ietekmē, kā rezultātā veidojas karbanjons **45**, kas pēc halogēna vai citas aizejošās grupas α -eliminēšanas veido karbēnu **38-F**. Difluorkarbēniem **38-F** piemīt elektrofilas īpašības, kas raksturo to ķīmiskās īpašības, kā arī plašo lietojumu sintēzē. Tas piedalās stereospecifiskās [2+1] ciklopievienošanās reakcijās ar alkēniem **24** un alkīniem. Difluorkarbēns pievienojas oglekļa, skābekļa, slāpekļa un sēra nukleofīliem **22**. Izmantojot šo karbēnu, var veikt arī olefinēšanas un pārejas metālu katalizētas šķērssametināšanas reakcijas.



7. att. Difluorkarbēnu ģenerēšana un reaģētspēja.

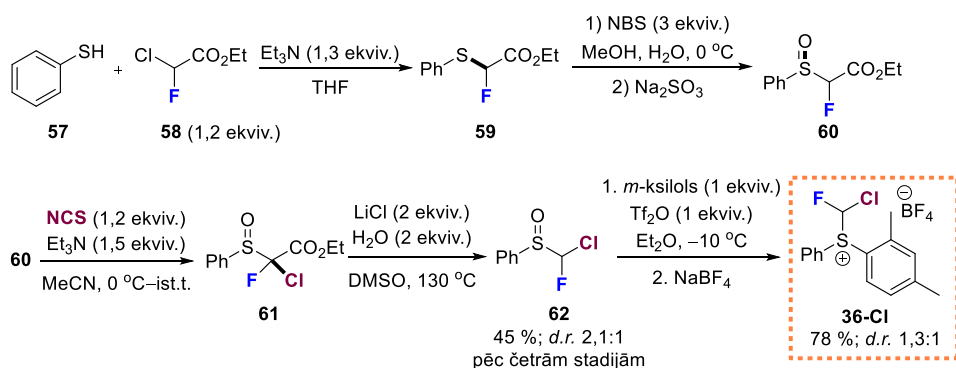
Savukārt citu fluorhalokarbēnu reakcijas ir ievērojami retāk pētītas. Vēsturiski fluorhalokarbēnu **38** ģenerēšanai ir lietoti fluorhalometāni **50**³¹, taču šiem savienojumiem piemīt ozona slāni noārdošas īpašības (8. att.).⁴⁴ Pēdējā desmitgadē ir izstrādāti jauni reaģenti – silāni **51**⁴⁵ un esteri **52**⁴⁶ – efektīvai fluorhalokarbēnu **38** pārnesei.^{32, 47} Turklāt ir arī paplašināts lietojuma klāsts, proti, ir iespējams veikt ne tikai alkēnu **24** ciklopropanēšanu, bet arī karbēnu ievietošanos biciklobutānā **53** C-C saitē⁴⁸ un pirolu **55** cikloaplašināšanu.⁴⁹ Karbēnu ģenerēšanai dažkārt ir nepieciešami skarbi apstākļi – paaugstināta temperatūra un nukleofīlu

bāzu izmantošana. Turklāt fluorjodkarbēna ģenerēšana ir ārkārtīga reta, kā arī šim mērķim lietots tikai viens reaģents – CHFI_2 .⁵⁰ Ņemot vērā minētos trūkumus, tika uzskatīts, ka fluorhalometilsulfonija sāļi **36** spētu sniegt vienotu pieeju fluorhalokarbēnu **38** pārnesi maigos apstākļos.



8. att. Fluorhalokarbēnu ģenerēšana un lietojums.

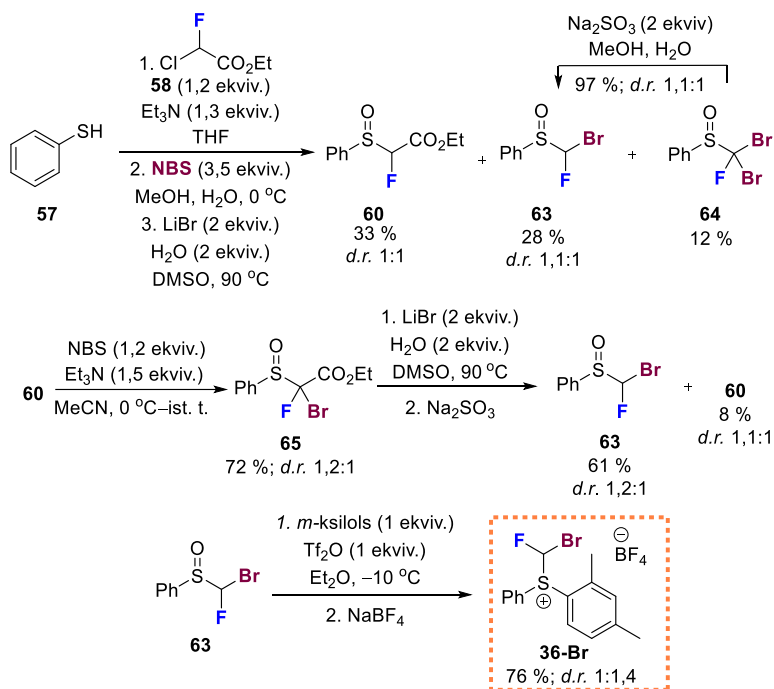
Pētījuma sākumā tika izstrādātas fluorhalometilsulfonija sāļu **36** sintēzes metodes, sākotnēji veicot hlору saturoša savienojuma **36-Cl** sintēzi (9. att.). Pirmajā stadijā bāzes klātbūtnē tika alkilēts tiofenols (**57**) ar etilfluorhloracetātu (**58**), kā rezultātā tika iegūts sulfīds **59**. Savienojums **59** tika oksidēts līdz sulfoksīdam **60** un hlorēts, iegūstot dihaloesteri **61**. Savienojuma **61** Krapčo dekarboksilēšana deva sulfoksīdu **62** ar labu iznākumu četrās stadijās. Noslēdzošajā solī sulfoksīds **62** tika pakļauts Frīdela-Kraftsa tipa arilēšanai ar sekojošu anjonu apmaiņu, veidojot fluorhlormetilsulfonija sāli **36-Cl**.



9. att. Ar hlору aizvietota sulfonija sāls **36-Cl** sintēze.

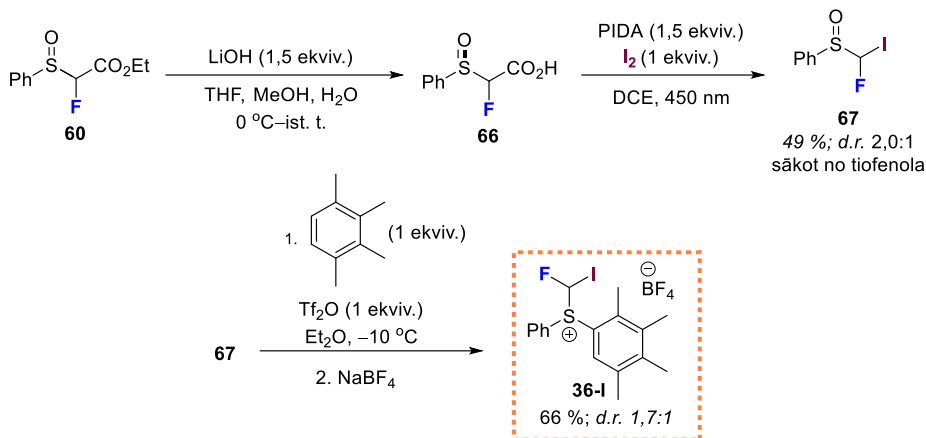
Tālāk tika sintezēts ar bromu aizvietotu sulfonija sāls **36-Br** (10. att.). Sākotnēji tika veikta analogiska tiofenola (**57**) alkilēšanas reakcija. Tam sekoja oksidēšana un bromēšana vienas kolbas reakcijā. Pēc Krapčo dekarboksilēšanas tika iegūti trīs produkti – **60**, **63** un **64**, mērķa

savienojums **63** veidojās ar viduvēju iznākumu trijās stadijās. Abi blakusprodukti – etilesteris **60** un dibromatvasinājums **64** – tika pārvērsti nepieciešamajā sulfoksīdā **63**. Dibromētais savienojums **64** tika reducēts ar nātrija sulfītu. Savukārt esters **60** tika pakļauts halogenēšanai un atkārtotai Krapčo dekarboksilēšanai. Sulfoksīda **63** arilēšanas reakcijā tika iegūts mērķa savienojums **36-Br** ar labu iznākumu.



10. att. Bromfluormetilsulfonija sāls **36-Br** iegūšana.

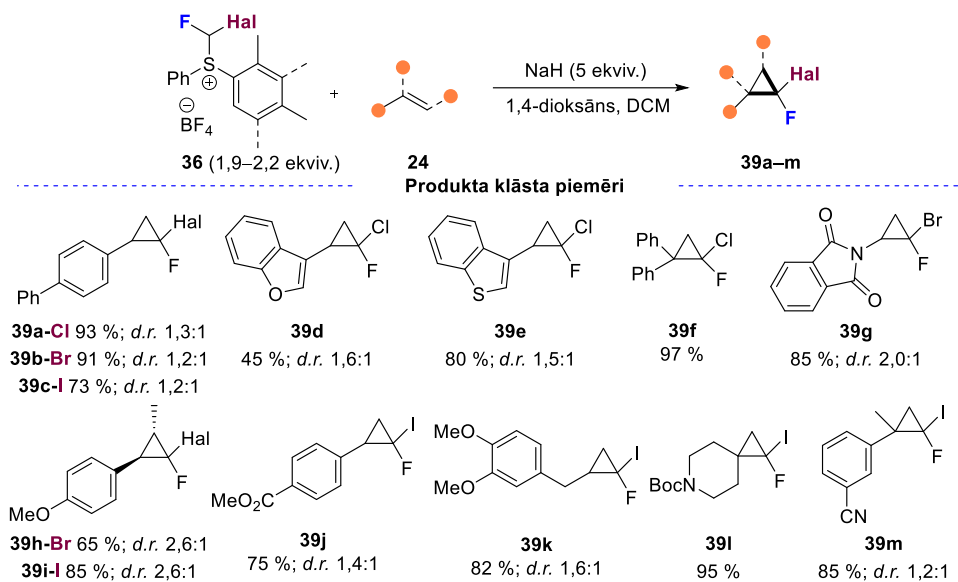
Veiksmīgai jodu saturoša sulfonija sāls **36-I** sintēzei tika īstenota estera **60** hidrolīze un skābes **66** halodekarboksilēšana zilajā gaismā (11. att.). Sulfoksīds **67** tika iegūts ar labu iznākumu četrās stadijās, sākot no tiofenola (**57**). Savukārt arilēšanas reakcijai tika izmantots elektronbagātāks arēns – tetrametilbenzols, kas palīdzēja uzlabot reakcijas iznākumu un produkta **36-I** kristāliskumu.



11. att. Jodēta sulfonija **36-I** sāls iegūšana.

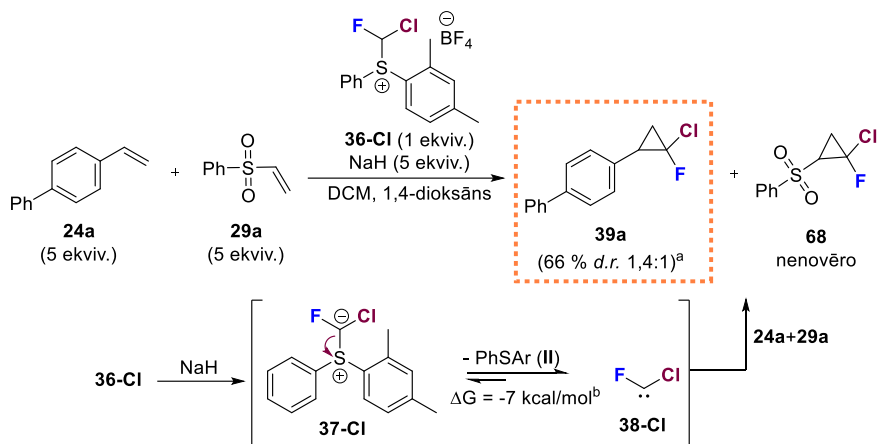
Pētījuma turpinājumā tika noskaidroti optimālie reakcijas apstākļi alkēnu **24** ciklopropanēšanas reakcijai (12. att.). Augstākie produkta **39** iznākumi tika sasniegti, veicot lēnu sulfonija sāls **36** šķīduma pievienošanu alkēna **24** un bāzes maisījumam. Lai sasniegtu pilnu alkēna **24** konversiju, nācās izmantot sulfonija sāls **36** pārākumu. Labākos ciklopropāna **39** iznākumus sniedza bāzes nātrija hidrīda, kā arī šķīdinātāju 1,4-dioksāna un dihlormetāna maisījuma izmantošana.

Optimālos reakcijas apstākļos tika veikta alkēnu **24** substrātu klāsta izpēte (12. att.). Reakcija veiksmīgi noris ar visiem trim (Hal = Cl, Br, I) sulfonija sāļiem **36**. Reakcijas apstākļi tolerē heterocikliskas sistēmas **24d** un **24e**, kā arī 1,1- un 1,2-diaizvietotus alkēnus **24f** un **24h**. Turklāt nekonjugētu dubultsaišu **24k** un **24l** ciklopropanēšana norit ar augstu iznākumu. Tādas funkcionālās grupas kā metoksi- **24h**, metoksikarbonil- **24j**, ciano- **24m**, kā arī *Boc* aizsargāts amīns **24l** ir savietojamas ar ciklopropanēšanas apstākļiem, veidojot produktus **39** ar labiem līdz izciliem iznākumiem kā divu diastereomēru maisījumu.



12. att. Ciklopropānu **39** klāsts.

Lai pārliecinātos par fluorhalokarbēna intermediāta veidošanos, reakcijas apstākļos tika veikti konkurējoši eksperimenti (13. att.), vispirms aplūkojot elektronbagāta alkēna **24a** un eletonnabadzīga alkēna **29a** reaģētspēju ar sulfonija sāli **36-Cl**. Ja reakcijas apstākļos veidotos elektrofilis dihalokarbēns, tad elektronbagāts alkēns **24a** būtu privilēģēts substrāts un līdz ar to uzrādītu augstāku produkta **39a** iznākumu. Savukārt, ja ciklopropanēšana noris caur ilīda pievienošanās dubultsaitei un tam sekojošu iekšmolekulāru ciklizēšanu, tad vinilsulfons **29a** būtu labvēlīgs substrāts. Veicot šādu reakciju, tika novērots tikai alkēna **24a** ciklopropanēšanās produkts **39a**, kas liecina par dihalokarbēna **38-Cl** veidošanos reakcijas apstākļos. Turklāt kvantu ķīmiskie aprēķini liecina, ka α -eliminēšana ilīdā **37-Cl** ir termodinamiski labvēlīgs process.

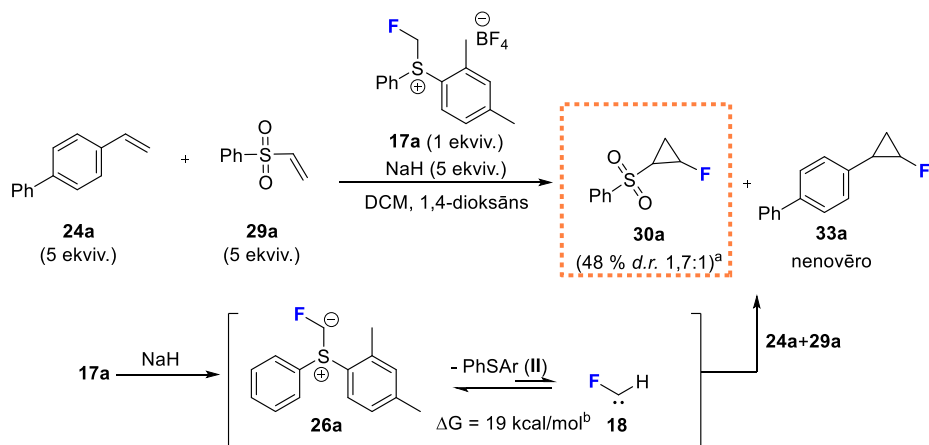


^a Reakcijas produktu iznākums un *d.r.* noteikts ar ¹H KMR no tehniskā reakcijas maisījuma, izmantojot EtOAc par iekšējo standartu.

^b Gibbsa brīvā enerģija karbēna **38-Cl** veidošanai. Optimizēts ar m062x/Def2SVP metodi.

13. att. Sulfonija sāls **36-Cl** reaģētspējas salīdzinājums ar alkēniem **24a** un **29a**.

Tālākā darba izstrādes gaitā tika salīdzināta arī monofluormetilsulfonija sāls **17a** reakcija ar šiem pašiem alkēniem (14. att.). Attiecīgi, ja reakcija norisinātos caur fluorkarbēna **18** starpproduktu, būtu sagaidāma alkēna **24a** ciklopropanēšana. Taču šajā gadījumā tika novērota selektīva elektronabadzīga alkēna **29a** ciklopropanēšana, kas liecina, ka reakcija noris, visticamāk, caur ilīda **26a** starpproduktu, nevis brīva karbēna **18** iesaisti. Turklāt kvantu ķīmiskie aprēķini liecina, ka monofluorēta karbēna **18** veidošanās ir termodinamiski neizdevīgs process.

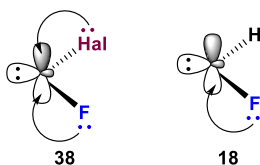


^a Reakcijas produktu iznākums un *d.r.* noteikts ar ¹H KMR no tehniskā reakcijas maisījuma, izmantojot EtOAc par iekšējo standartu.

^b Gibbsa brīvā enerģija karbēna **18** veidošanai. Optimizēts ar m062x/Def2SVP metodi.

14. att. Sulfonija sāls **17a** reaģētspējas salīdzinājums ar alkēniem **24a** un **29a**.

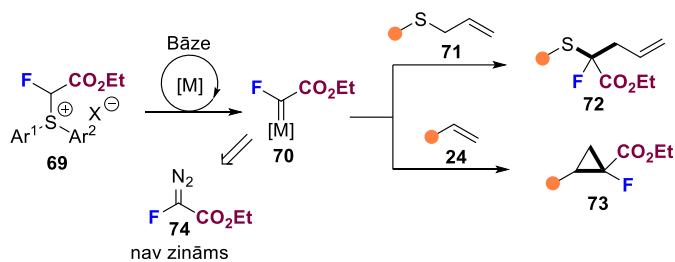
Iegūtos rezultātus var skaidrot, salīdzinot singleta karbēna struktūras (15. att.), kas halokarbēnu gadījumā ir enerģiski izdevīgākas par tripleta stāvokli. Salīdzinot ar monohalokarbēnu **18**, divus halogēna atomus saturošiem karbēniem **38** ir iespējama rezonanses stabilizācija no abiem halogēna atomiem, kas spēj donēt elektronu blīvumu no nedalītajiem elektronu pāriem tukšajā karbēna p-orbitālē. Līdz ar to dihalokarbēnu **38** veidošanās ir termodinamiski izdevīgāka nekā monohalokarbēnu **18**.



15. att. Halokarbēnu salīdzinājums.

2. Metālu katalizēta fluoracetilkarbēnu pārnese no sulfonija sāļiem

Nākamajā pētījuma posmā tika nolemts pievērsties ar estera grupu funkcionalizētam fluormetilsulfonija sālim **69** (16. att.).⁵¹ Tika izvirzīta hipotēze, ka reaģents **69** bāzes un pārejas metāla katalizatora klātbūtnē būtu spējīgs ģenerēt elektrofilu metāla karbēna kompleksu **70**. Tas pavērtu iespējas lietot savienojumu **69** metālu karbēnu kompleksiem raksturīgās reakcijās, piemēram, *Doyle-Kirmse* pārgrupēšanās reakcijā ar alilsulfīdiem **71** vai arī alkēnu **24** ciklopropanēšanā. Turklāt estera grupa dotu iespējas turpmākām funkcionalizēšanas reakcijām. Šī stratēģija būtu īpaši lietderīga, jo attiecīgais diazosavienojums **74** nav zināms.

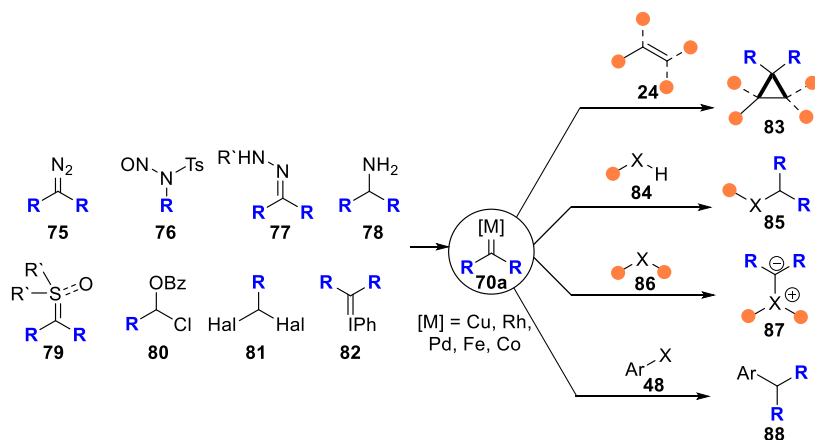


16. att. Sulfonija sāļi kā fluoracetilkarbēnu avots.

Metāla karbēna kompleksiem organiskajā ķīmijā ir plašs lietojums.⁵² Metāla karbēna saite ietver karbēna elektronu pāra σ -donēšanu metāla centram un π -atpakaļdonēšanu (π -backdonation) no metāla karbēna tukšajā p-orbitālē.⁵³⁻⁵⁴ Elektroniskie efekti metāla karbēna kompleksos ir ļoti atkarīgi no metāla, tā oksidēšanās pakāpes, ligandiem un karbēna aizvietotājiem.⁵⁵ Atkarībā no šiem faktoriem karbēna fragments var uzrādīt nukleofilas vai elektrofilas īpašības vai arī darboties kā inerts ligands, kas ietekmē paša metāla reaģētspēju.⁵⁶ Metāla katalizatoru un tā ligandu modificēšana sniedz iespēju būtiski ietekmēt karbēna centra elektroniskos un stēriskos efektus, tādējādi uzlabojot ķemoselektivitāti, reģioselektivitāti un paverot iespējas asimetriskām transformācijām.⁵⁷

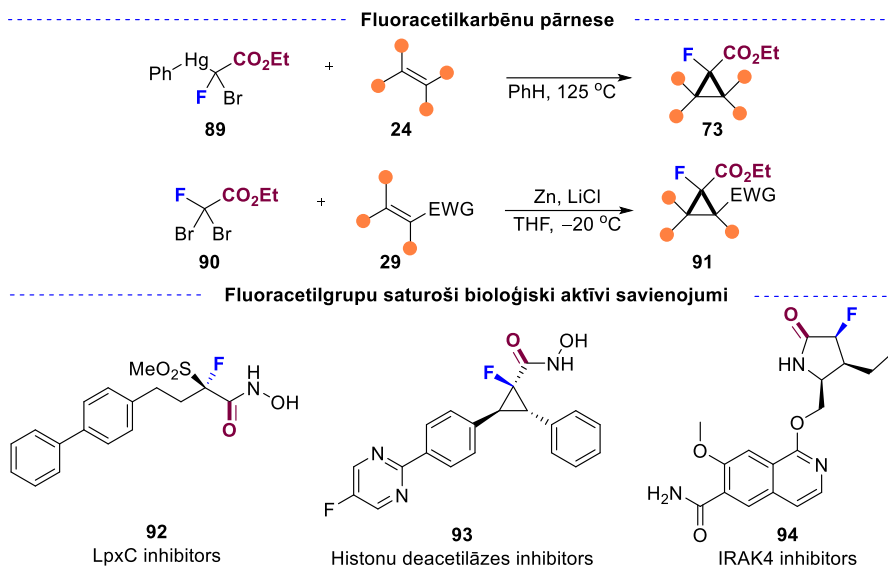
Metāla karbēna kompleksi **70a** parasti ir ļoti reaģētspējīgi starpsavienojumi. Klasiski to ģenerēšanai tiek lietoti diazosavienojumi **75**⁵⁸⁻⁶⁰ un to prekursori – nirozoamīni **76**, hidrazoni **77** un amīni **78** (17. att.). Tomēr, ņemot vērā diazosavienojumu **75** nestabilitāti⁶¹⁻⁶², sprādzienbīstamību un toksicitāti, ir pētīti jauni karbēna avoti. Sulfonija, sulfoksonija ilīdi **79**⁶³, α -aciloksihalīdi **80**, dihalosavienojumi **81**⁶⁴ un jodonija ilīdi **82**⁶⁵ sniedz līdzvērtīgu reaģētspēju pārejas metālu katalizētās karbēnu pārnese reakcijās.

Elektrofilie metāla karbēna kompleksi uzrāda līdzīgu reaģētspēju kā brīvi karbēni. Tie piedalās [2+1] ciklopievienošanās reakcijās ar alkēniem **24** un alkīniem.⁶⁶ Ir iespējams veikt karbēna fragmenta pārnese uz dažādiem nukleofliem **84**, kā arī veikt ievietošanos C-H saitē.⁶⁷ Turklāt tie piedalās ilīdu **87** veidošanā, šķērssametināšanas⁶⁸ un citās reakcijās, parādot to daudzveidīgo reaģētspēju.



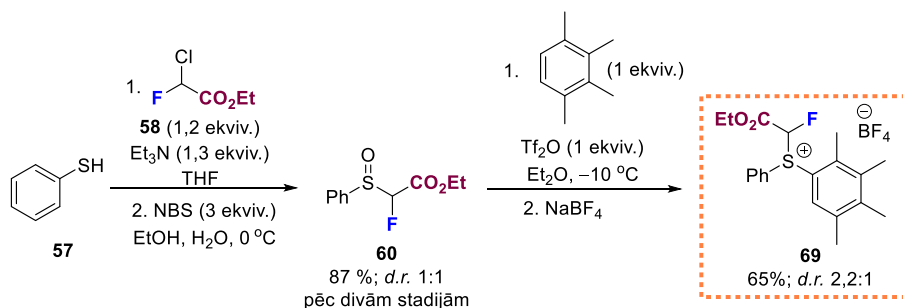
17. att. Metāla karbēnu kompleksu ģenerēšana un lietojums.

Pētījumu iesākot, bija zināms, ka fluoracetilkarbēnu pārnese var veikt ar organodivāsdzudraba reaģentu **89**⁶⁹, kas paaugstinātā temperatūrā reaģē ar alkēniem **24**, veidojot ciklopropānus **73**. Turklāt arī dibromofluoracetāts **90**⁷⁰ ir piemērots savienojums formālai fluoracetilkarbēna pārnesei reakcijās ar aktivētām dubultsaitēm **29** (18. att.). Tā kā α -fluorkarbonilstruktūrelements ir sastopams vairākos bioloģiski aktīvos savienojumos **92-94**⁷¹⁻⁷³, autoraprāt, sulfonija sāls **69** būtu perspektīvs reaģents, kas spētu funkcionalizēt substrātu, vienlaikus ievadot gan fluora, gan estera grupu.



18. att. Fluoracetilkarbēnu pārnese un α -fluorkarbonilgrupu saturoši bioloģiski aktīvi savienojumi.

Pētījuma sākumā tika iegūts sulfonija sāls **69** (19. att.). Vispirms tika alkilēts tiofenols (**57**), kam sekoja sulfīda oksidēšana līdz sulfoksīdam **60**. Esteris **60** tika pakļauts Frīdela-Kraftsa arilēšanai un ar labu iznākumu iegūts sulfonija sāls **69** kā divu diastereomēru maisījums.

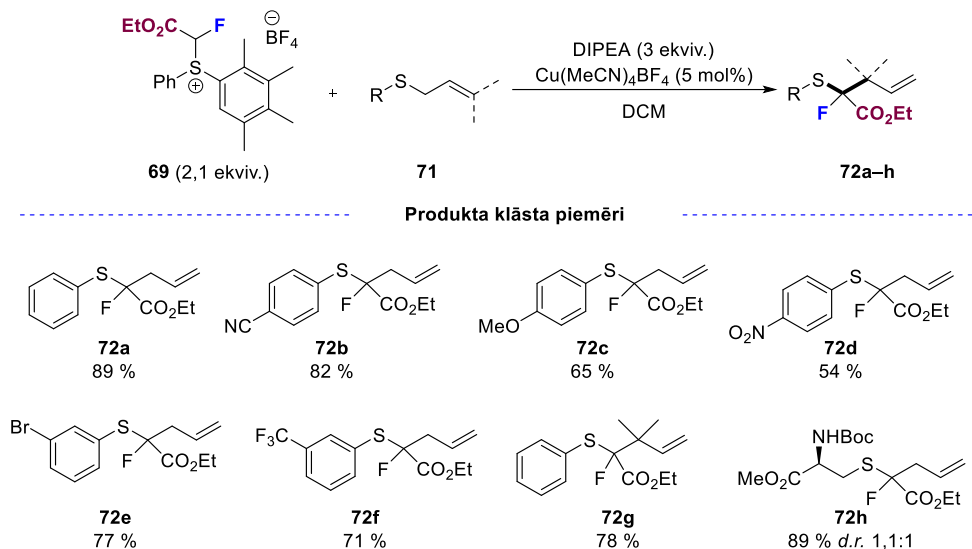


19. att. Etoksiacetilazvietota sulfonija sāls **69** sintēze.

Tika pārbaudīta reaģenta **69** spēja veikt fluoracetilkarbēnu pārnese uz alilsulfīdu **71a**, kā rezultātā veidotos [2,3]-sigmatropās pārgrupēšanās produkts – fluoru saturošs homoalilsulfīds **72a** (20. att.). Tika atklāts, ka augstāko produkta **72a** iznākumu ir iespējams sasniegt ar vara katalizatoru, par bāzi lietojot diisopropilētilamīnu. Līdzīgi kā dihalokarbēnu reakcijās, bija nepieciešams veikt lēnu sulfonija sāls **69** pievienošanu reakcijas maisījumam.

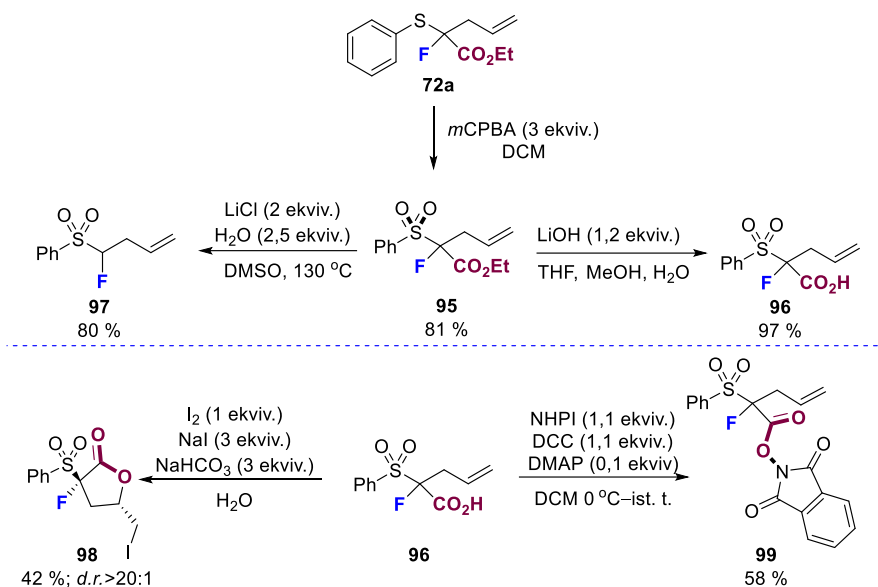
Optimālos reakcijas apstākļos tika veikta substrātu klāsta izpēte (20. att.). Reakcijas apstākļus var piemērot ciano- **71b**, metoksi- **71c**, nitro- **71d**, brom- **71e** trifluormetil- **71f** funkcionālo grupu saturošiem alilsulfīdiem **71**. Turklāt ar divām metilgrupām aizvietots

alilfragments **71g** veiksmīgi viedo attiecīgo pārgrupēšanās produktu **72g**. Izstrādāto metodi var piemērot alilcisteīna atvasinājuma **71h** funkcionalizēšanai.



20. att. [2,3]-Sigmatropās pārgrupēšanās produkti.

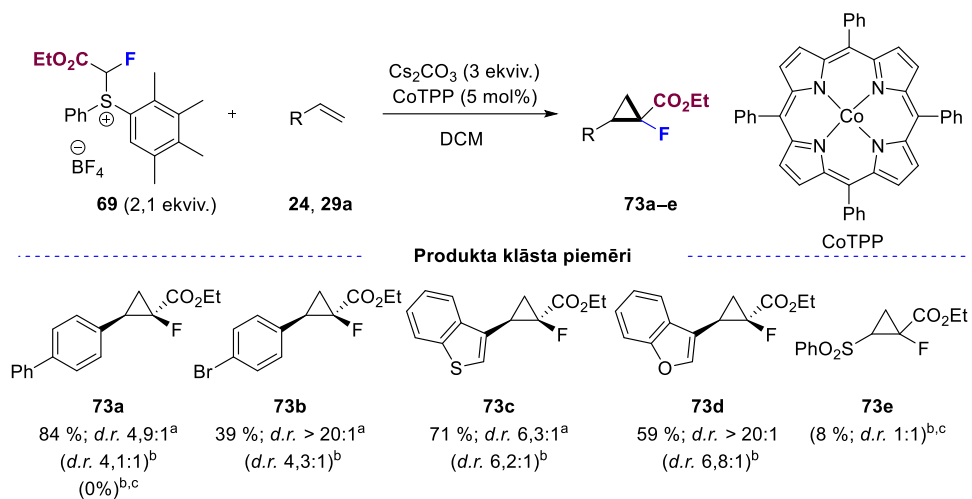
Ar savienojumu **72a** tika veikta funkcionalizēšanu reakciju izpēte (21. att.). Vispirms sulfīds **72a** tika oksidēts līdz sulfonam **95**. Savukārt estera grupu savienojumā **95** var veiksmīgi hidrolizēt, iegūstot skābi **96**. Pakļaujot savienojumu **95** dekarboksilēšanai, tika iegūts homoalilsulfons **97** ar ļoti labu iznākumu. Ar skābi **96** var veikt diastereoselektīvu jodlaktoneizēšanu, iegūstot γ -laktonu **98**, un sintezēt aktīvētu esteri **99**.



21. att. Savienojuma **72a** modificēšanas iespējas.

Darba turpinājumā tika aplūkota stirolu **24** ciklopropanēšanas reakcija ar sulfonija reagentu **69** (22. att.), atklājot, ka kobalta porfirīns kombinācijā ar cēzija karbonātu kā bāzi dihlormetānā ir piemērotākie reakcijas apstākļi alkēnu **24** ciklopropanēšanai. Turklāt šajā gadījumā nav nepieciešams veikt lēnu sulfonija sāls **69** pievienošanu reakcijas maisījumam. Produkti **73a-d** veidojas ar zemiem līdz labiem iznākumiem kā divu diastereomēru maisījums ar vidēji labu selektivitāti.

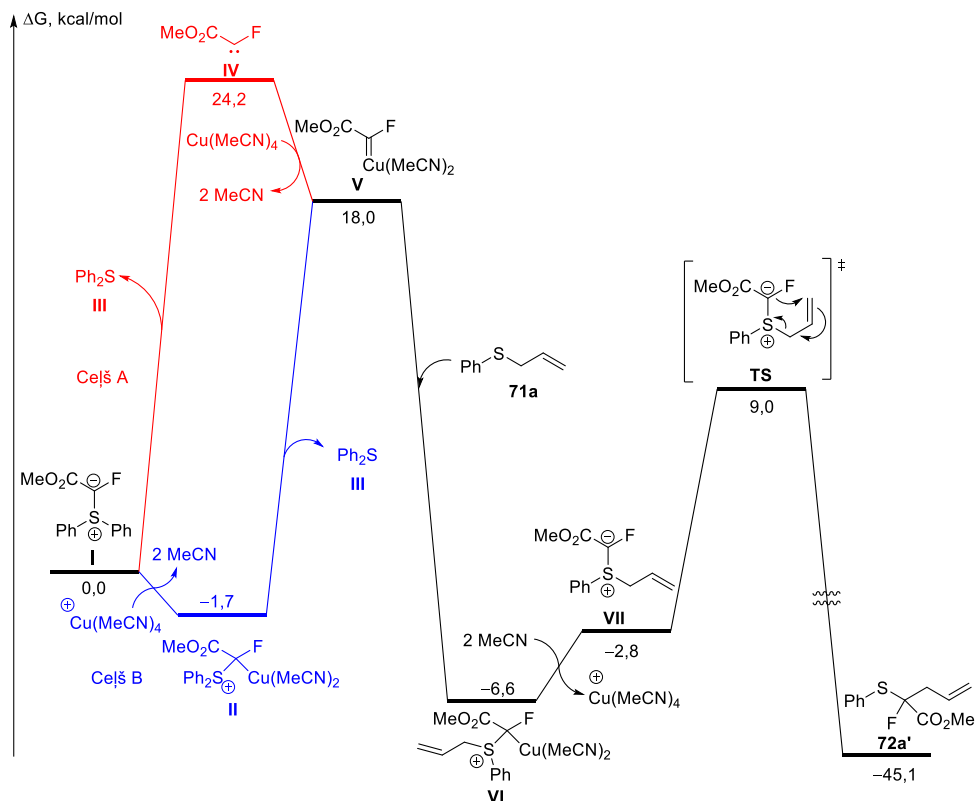
Veicot alkēna **24a** ciklopropanēšanu bez metāla katalizatora, produkta **73a** veidošanās netika novērota. Kā substrātu izmantojot vinilsulfonu **29a**, tika novērota ciklopropāna **73e** veidošanās arī bez metāla katalizatora. Šie novērojumi liecina, ka brīva karbēna veidošanās no sulfonija sāls **69** bāzes klātbūtnē, visticamāk, nenotiek.



^a Izolētais iznākums. ^b Noteikts no tehniskā reakcijas maisījuma. ^c Bez katalizatora.

22. att. Alkēnu ciklopropanēšanas produkti.

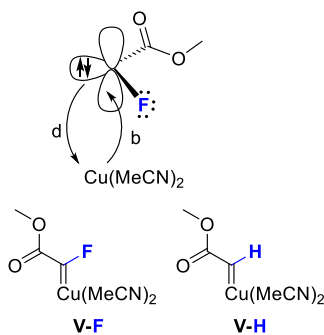
Doyle-Kirmse reakcijas mehānisma izpētei tika veikti DFT aprēķini (23. att.), sākotnēji aplūkojot brīva karbēna **IV** veidošanās iespēju (Ceļš A), taču saskaņā ar aprēķiniem tas ir termodinamiski neizdevīgs process. Tas atbilst iepriekšējiem novērojumiem, kuros alkēna **24a** ciklopropanēšana nenotiek bez katalizatora. Savukārt ilīda **I** koordinēšanās pie metāla (Ceļš B) ir termodinamiski izdevīga. Metāla karbēna kompleksa **V** veidošanās, eliminējot diarilsulfīdu **III**, ir reakcijas limitējošā stadija un enerģētiski neizdevīga, taču joprojām sasniedzama istabas temperatūrā. Nākamajā solī seko alilsulfīda **71a** koordinēšanās pie elektrofilā karbēna centra, ilīda **VII** veidošanās un metāla katalizatora atgriešana katalītiskajā ciklā. Visbeidzot ilīds **VII** veic [2,3]-sigmatropo pārgrupēšanos, veidojot galaproduktu **72a**⁹.



23. att. Iespējamais *Doyle-Kirmse* reakcijas mehānisms.

Lai noskaidrotu fluora atoma ietekmi uz metāla karbēna kompleksa īpašībām, tika veikta lādiņu sadalīšanas analīze fluoracetil- **V-F** un acetilkarbēna **V-H** metāla kompleksam (24. att.). Izmantojot šo metodi, tiek aprakstīts karbēna σ elektronu donēšana (d) metāla tukšajās orbitālēs un attiecīgi metāla atpakaļdonēšana (b) (*back donation*) liganda tukšajā orbitālē.^{54, 74}

Fluorēta karbēna **V-F** gadījumā tika novērota augstāka donēšanas vērtība (d) metāla centram nekā nefluorēta karbēna **V-H** gadījumā. To varētu skaidrot ar fluora nedalīto elektronu pāru un karbēna elektronu atgrūšanos. Savukārt atpakaļdonēšana fluorēta karbēna **V-F** gadījumā ir mazāka, jo, visticamāk, fluora nedalītie elektronu pāri daļēji aizpilda karbēna tukšo orbitāli. Šie rezultāti liecina, ka fluora atoms darbojas kā elektrondonējošs aizvietotājs. Savukārt LUMO enerģija fluorkarbēna **V-F** gadījumā ir negatīvāka, un tā globālā elektrofilitāte (ω) augstāka, kas liecinātu par **V-F** augstāku reaģētspēju reakcijās ar nukleofiliem.



donēšana (d)	0,326	0,287
atpakaļdonēšana (b)	0,035	0,050
ϵ_{LUMO} (eV)	-7,220	-6,843
ω	11,608	10,203

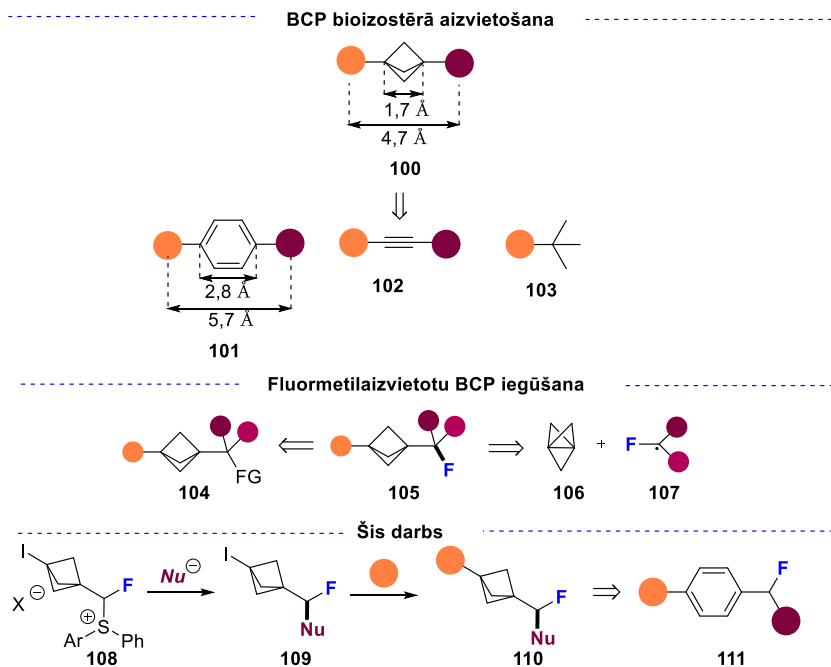
24. att. Fluorēta **V-F** un nefluorēta **V-H** karbēna metāla kompleksa elektroniskie efekti.

3. Fluormetilbicklo[1.1.1]pentāna pārnese no sulfonija sāļiem

Turpinot monofluorētu sintonu pārnese pētījumus no fluormetilsulfonija sāļiem, tika saskatīta iespēja izstrādāt ar bicklo[1.1.1]pentilgrupu (BCP) aizvietotus reaģentus **108** (25. att.).⁷⁵ Biciklo[1.1.1]pentāni **100** ir nozīmīgi medicīnas ķīmijā, jo tie var kalpot kā benzola **101**, alkīnu **102** un *t*-butilgrupu **103** bioizostēri.⁷⁶⁻⁷⁷ Benzola bioizostērā aizvietošana ar BCP var uzlabot metabolisko stabilitāti, jo tiek novērsts oksidējošs arēnu metabolisms, un palielināt šķīdību udenī, jo tiek mazinātas starpmolekulārās π - π mijiedarbības.⁷⁶

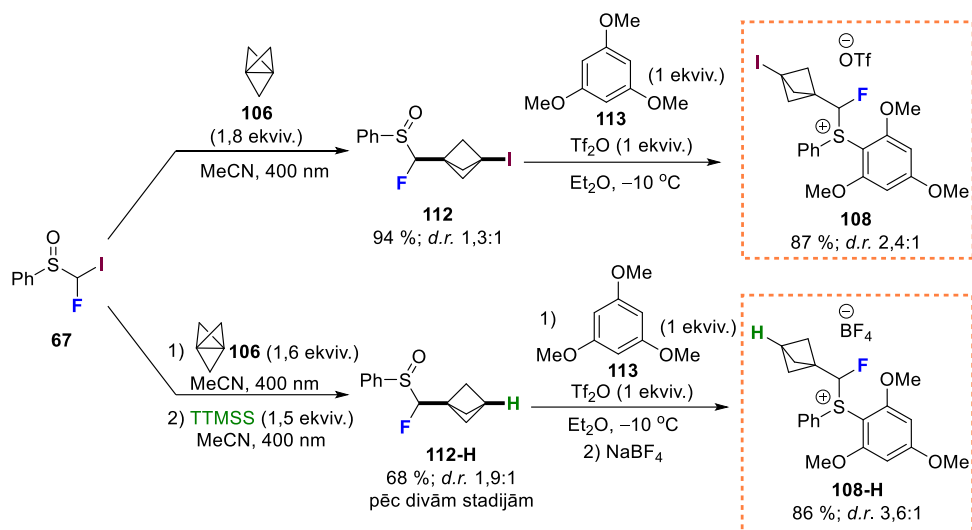
Līdzšinējās metodes monofluormetil aizvietotu BCP **105** iegūšanā balstās funkcionālo grupu pārvērtībās⁷⁸ vai fluormetilradikāļu **107**⁷⁹⁻⁸⁰ pievienošanā [1.1.1]propellānam (**106**).

Līdz ar to tika izvirzīta hipotēze, ka sulfonija sāļi **108** varētu kalpot modulārai ar fluormetilēngrupu saistītu BCP atvasinājumu konstruēšanai. Proti, diarilsulfīda grupa kalpotu kā aizejošā grupa reakcijās ar nukleofīliem⁸¹, turklāt joda aizvietotājs BCP grupā būtu papildu vektors tālākai funkcionalizēšanai, tādējādi iegūstot benzilfluorīda **111** piesātinātus trīsdimensionālus bioizostērus **110**.



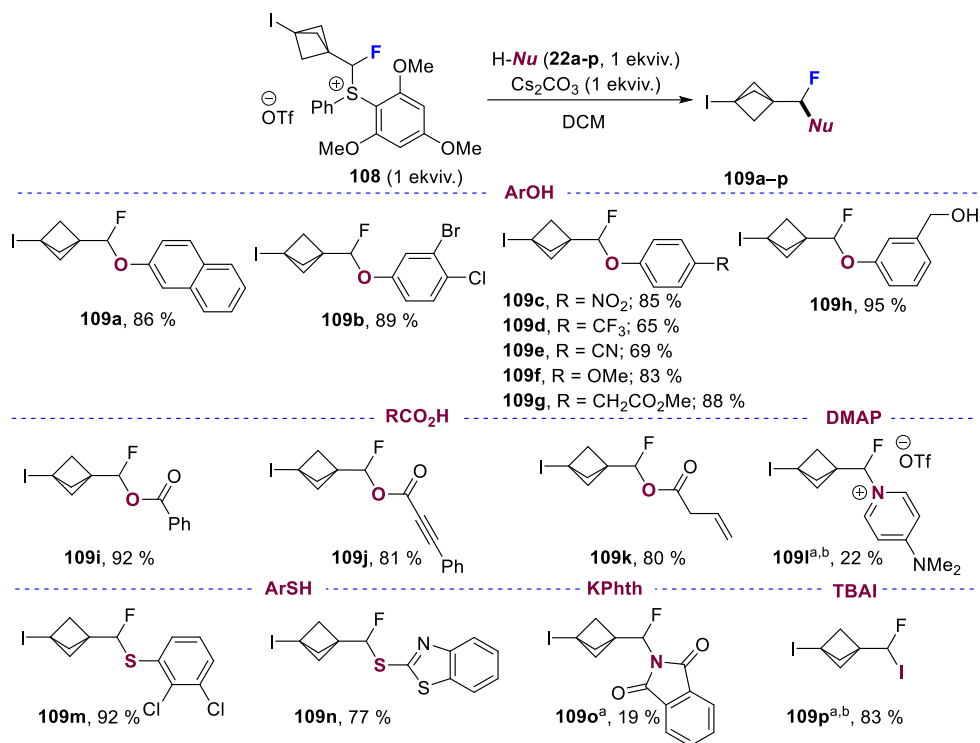
25. att. Bciklopentilgrupas lietojums un iegūšana.

Pētījuma sākumā tika izstrādātas sintēzes metodes BCP fluormetilsulfonija sāļu **108** un **108-H** iegūšanai (26. att.). Sulfoksīds **67** violetajā gaismā ir spējīgs pievienoties propellānam **106**, kā rezultātā tika iegūts biciklopentāns **112** ar izcilu iznākumu. Turklāt joda atomu savienojumā **112** var efektīvi dehalogenēt ar silānu. Šeit vērts izcelt, ka propellāna uzšķelšana noris bez iniciatoru un fotokatalizatoru klātbūtnes. Tālāk attiecīgos sulfoksīdus **112** un **112-H** var pārvērst sulfonija sāļos **108** un **108-H** reakcijā ar trifluormetānsulfonskābes anhidrīdu un trimetoksibenzolu **113**. Šī elektronbagātā arēna **113** izmantošana bija nepieciešama, lai nodrošinātu augstu produkta **108** iznākumu.



26. att. BCP aizvietotu fluormetilsulfonija sāļu **108** iegūšana.

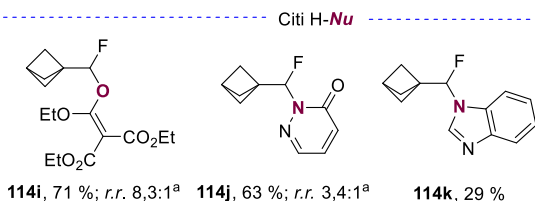
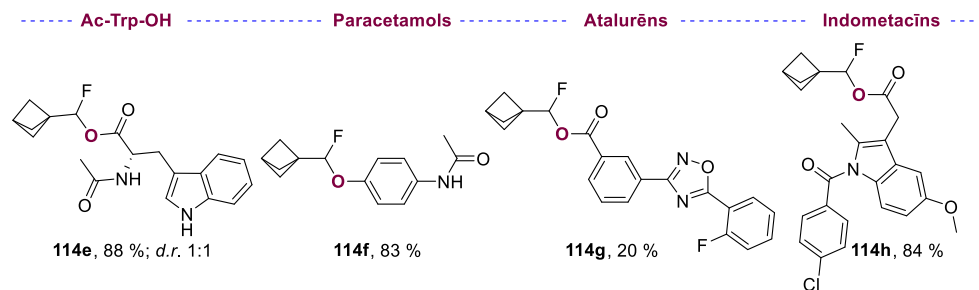
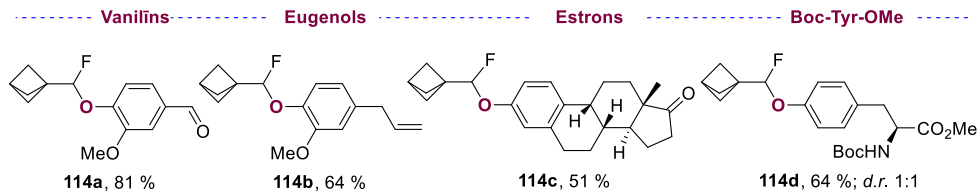
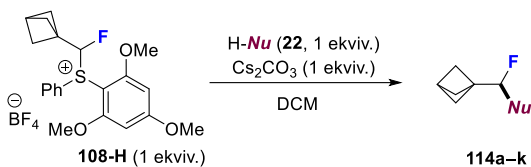
Optimālos reakcijas apstākļos tika veikta substrātu klāsta izpēte (27. att.). Labu līdz izcilu produktu iznākumu novēro reakcijās ar fenoliem **22a-h**, karbonskābēm **22i-k** un tioliem **22m-n**. Šeit jāatzīmē, ka reakcijā selektīvi tiek alkilēts fenola skābekļa atoms, atstājot benzilspirta grupu **22h** neskartu. Tādas funkcionalās grupas kā nitro- **22c**, trifluormetil- **22d**, ciano- **22e**, metoksikarbonil- **22g**, metoksi- **22f**, halogēna atomi **22b**, alkēni **22k** un alkīni **22j** ir saderīgas ar optimizētajiem reakcijas apstākļiem. Heterociklu saturoši nukleofīli **22l**, **22n** un **22o** arī ir saderīgi ar izstrādāto metodi.



^a Reakcija veikta bez Cs₂CO₃. ^b 1.2 Ekviv. nukleofila.

27. att. **108** alkilēšanas substrātu klāsts.

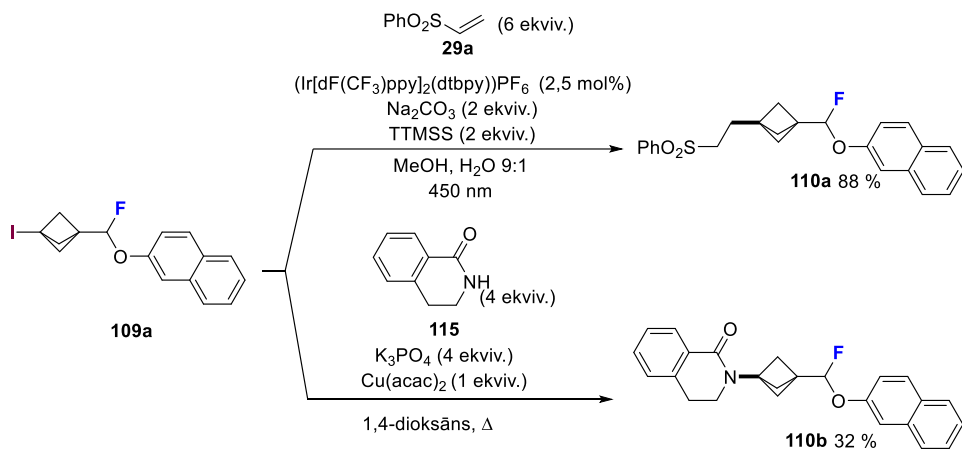
Pētījuma turpinājumā tika aplūkota arī dekodētā sāls **108-H** spēja stāties nukleofilajās aizvietošanas reakcijās (28. att.). Tādas dabasvielas kā vanilīns, eugenols un estrons tiek veiksmīgi alkilētas, veidojot produktus **114a-c** ar viduvējiem līdz labiem iznākumiem. Metodi var veiksmīgi lietot arī dažādu aminoskābju un zāļu vielu funkcionalizēšanai. Reakcijas lietojums tika paplašināts ar trikarboksilāta skābekļa alkilēšanu un *N*-heterociklu funkcionalizēšanu, kā rezultātā iegūti produkti **114i-k**.



^a Reģioizomēru attiecība noteikta no tehniskā reakcijas masījuma.

28. att. **108-H** alkilēšanas substrātu klāsts.

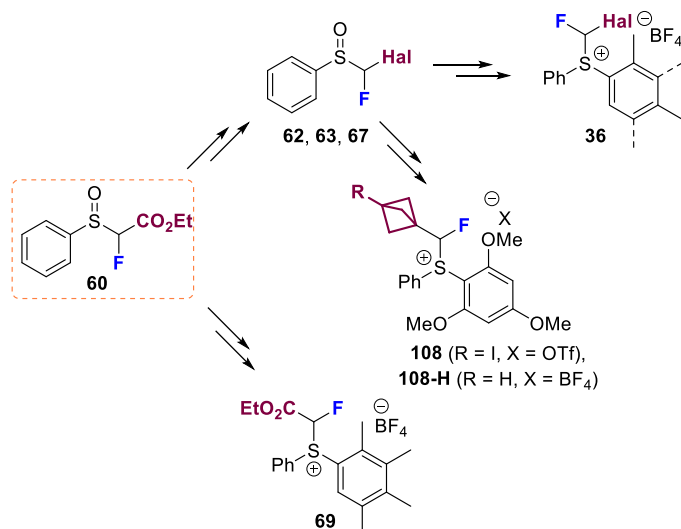
Tālākā darba gaitā tika veiktas joda atoma funkcionalizēšanas reakcijas savienojumam **109a** (29. att). Jodīdu **109a** var veiksmīgi lietot irīdija fotokatalizētai pievienošanai vinilsulfonam **29a**, kā rezultātā tika iegūts 1,3-diaizvietots biciklopentāns **110a** ar teicamu iznākumu.⁸² Turklāt savienojumu **109a** var pakļaut vara veicinātai C-N saites veidošanai ar amīdu **115**, iegūstot aminēšanas produktu **110b** ar viduvēju iznākumu.⁸³



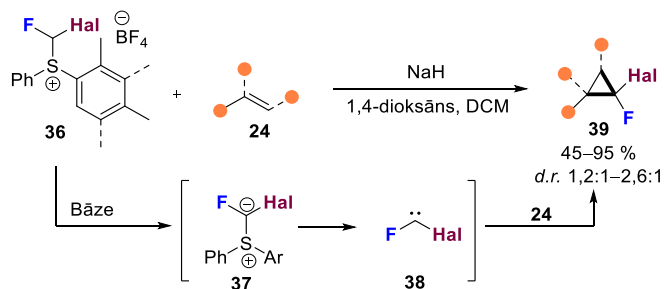
29. att. Jodīda **109a** funkcionalizēšanas reakcijas.

SECINĀJUMI

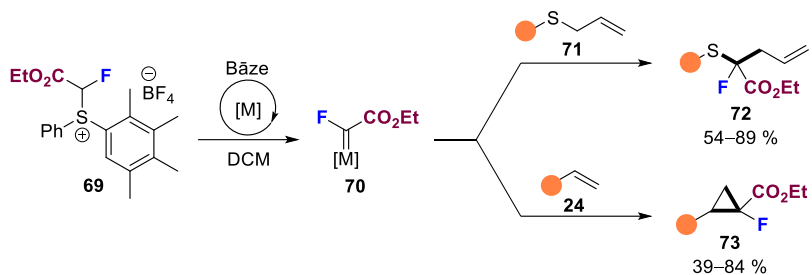
1. Sulfoksīds **60** ir stratēģisks starpsavienojums, lai iegūtu funkcionalizētus fluormetilsulfonija sāļus **36**, **69** un **108**. Estera **60** funkcionālās grupas pārvērtības ir efektīvs paņēmiens, lai ievadītu otru halogēna atomu un iegūtu dihalometilsulfoksīdus **62**, **63** un **67**. Šos sulfoksīdus var pārvērst par dihalometilsulfonija sāļiem **36** vai pievienot propellānam, lai iegūtu biciklopentilaizvietotus fluormetilsulfonija būvblokus **108**.



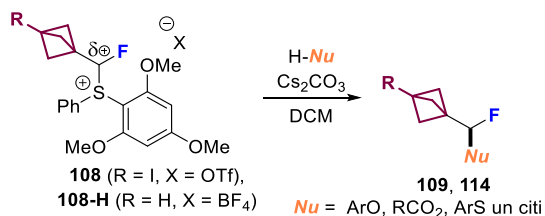
2. Dihalometilsulfonija sāļi **36** bāzes klātbūtnē reaģē ar alkēniem **24**, veidojot dihalociklopropānus **39** ar viduvējiem līdz teicamiem produkta iznākumiem kā divu diastereomēru maisījumu. Konkurējošie eksperimenti un DFT aprēķini liecina par elektrofila dihalokarbēna **38** ģenerēšanu reakcijas apstākļos.



3. Etoksikarbonilaizvietots fluormetilsulfonija sāļš **69** bāzes un metāla katalizatora klātbūtnē reaģē ar alilsulfīdiem **71** un alkēniem **24**, veidojot [2,3]-sigmatropās pārgrupēšanās produktus **72** un ciklopropānus **73**. DFT aprēķini un kontroleksperimenti liecina, ka sulfonija sāļš **69** bāzes un metāla katalizatora klātbūtnē veido elektrofilu metāla karbēna kompleksu **70**.



4. Biciklo[1.1.1]pentilaizvietoti fluormetilsulfonija sāļi **108** kalpo kā elektrofilī fluoralkilgrupas avoti. Fenoli, tioli, karbonskābes un citi nukleofīli tiek efektīvi alkilēti maigos apstākļos, iegūstot fluoralkilaizvietotus produktus.



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

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (PhD), the present Doctoral Thesis has been submitted for defence at the open meeting of RTU Promotion Council on 12 June 2026 9:00, at the Faculty of Natural Sciences and Technology of Riga Technical University, Paula Valdena iela 3, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Professor Dr. chem. Edgars Sūna,
University of Latvia

Principal Researcher Dr. chem. Pāvels Arsenjans,
National Institute of Research and Innovation, Latvia

Professor PhD Manuel Alcarazo,
Georg-August University of Göttingen, Germany

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

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

Artūrs Sperga (signature)

Date

The Doctoral Thesis has been prepared as a thematically united collection of scientific publications. It consists of a Summary, three scientific publications and one review article. Publications are written in English. The total number of pages is 34, including electronic supporting information – 397 pages.

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

The introduction of a fluorine atom into a molecule is a frequently used strategy in the development of new pharmaceuticals.¹ Replacement of a functional group or a hydrogen atom with fluorine can significantly modify pharmacological properties such as metabolic stability, bioavailability, and interaction with the target protein. Regarding the broad applications of organofluorine compounds in medicinal chemistry, agrochemistry, and materials science, the development of efficient strategies for accessing fluorinated compounds is of high interest.²

Traditionally, fluorination relies on electrophilic **4-6** or nucleophilic **7-10** fluorine sources to transform carbon-hydrogen bonds **1** or to convert functional groups **2** into fluorinated compounds **3** (Fig. 1).³

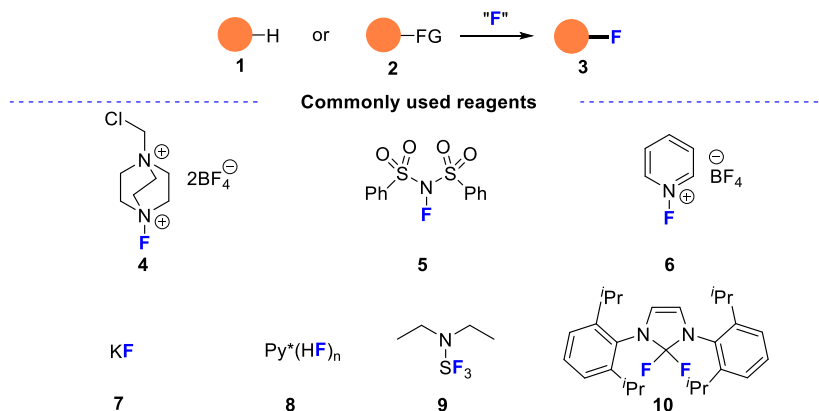


Fig. 1. Reagents for monofluorinated compound synthesis.

An alternative strategy is to functionalize molecules with fluorinated synthons bearing fluorine directly attached to the reactive carbon atom (Fig. 2).⁴ While methods for introducing trifluoromethyl-⁵⁻⁷ and difluoromethyl-⁸ groups are well established, analogous transformations of monofluorinated synthons⁹ have been less frequently studied. Nevertheless, several reagents **13-17** have been developed over the last decade for the efficient transfer of monofluorinated synthons.¹⁰⁻¹³ It is possible to transfer fluorocarbene **18**, electrophilic **19**, nucleophilic **20** and even monofluoromethyl radical **21** species. Using the fluorinated synthon transfer approach, it is possible to access novel structural motifs **11**, **12** that would be challenging to synthesize via direct fluorination reactions.

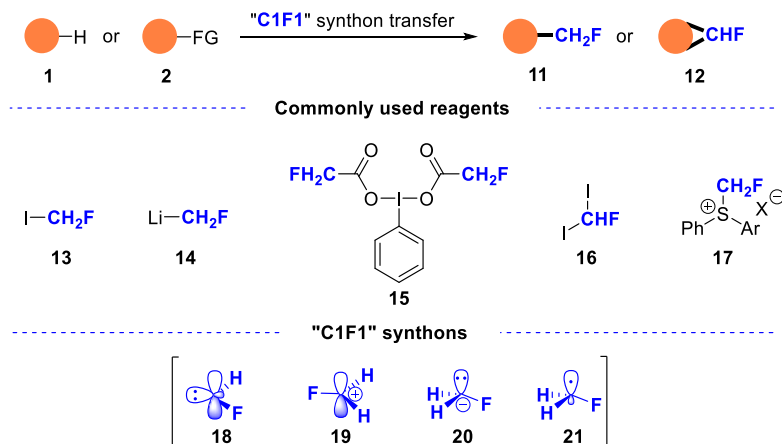


Fig. 2. Monofluorinated synthon transfer.

Among the reagents mentioned, special attention should be drawn to sulfonium salt **17**, which can serve as carbene **18**, electrophilic **19**, and radical **21** synthons (Fig. 3).¹⁴ Sulfides are good leaving group; therefore, in the reactions with nucleophiles **22**, they serve as a source of the electrophilic fluoromethyl **19** group.¹⁵ Upon one electron reduction, they fragment to a fluoromethyl radical **21**, which can add to alkenes **24**.¹⁶ In our group, we have previously developed various formal fluoromethylene transfer reactions. In the presence of a base, they form sulfur ylides **26**, which can react with aldehydes **27**¹⁷ or activated double bonds **29**¹⁸, **31**¹⁹ to give monofluorinated three or five membered cycles **28**, **30** and **32**. Furthermore, in the presence of a metal catalyst, it is possible to cyclopropanate unactivated alkenes **24** among other transformations.²⁰

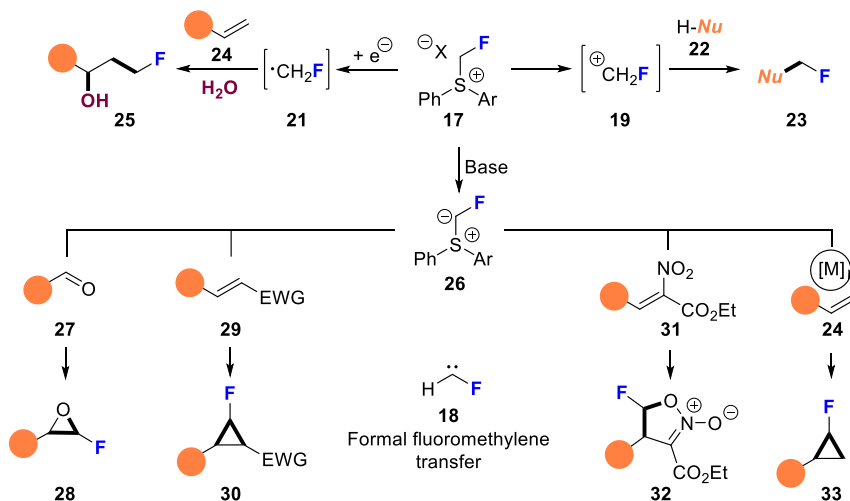


Fig. 3. Synthetic application of fluoromethylsulfonium salt **17**.

Substituted monofluoromethylsulfonium salts **34** have been rarely described in the scientific literature.^{21–24} Therefore, we envisioned modifying the sulfonium structure by adding a functional group next to the reactive carbon center, thereby enabling functionalized monofluorinated synthon transfer reactions, which afford product **35** (Fig. 4). In this study, the author aimed to incorporate functional groups that are important in medicinal chemistry or that could provide further modification possibilities after the first reaction. Furthermore, the goal was to determine how these additional groups affect the reactivity of the sulfonium salt.

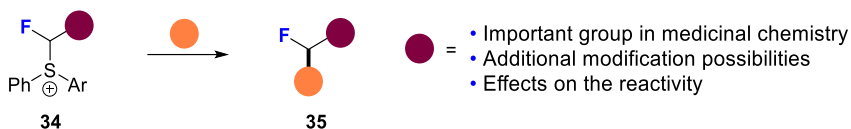


Fig. 4. Substituted fluoromethylsulfonium salts.

Aims and objectives

The doctoral thesis aims to develop novel fluoromethylsulfonium reagents, which could effectively transfer functionalized monofluorinated synthons.

To achieve the goal, the following tasks were defined:

- 1) synthesis of functionalized fluoromethylsulfonium salts;
- 2) development of fluorinated synthon transfer reactions from sulfonium salts.

Scientific novelty and main results

As a result of the Doctoral Thesis, the following results were accomplished:

- 1) synthesis methods of fluorhalomethylsulfonium salts;
- 2) fluorohalocyclopropanation of alkenes using sulfonium salts;
- 3) synthesis of ethoxycarbonyl substituted fluoromethylsulfonium salt;
- 4) metal-catalyzed fluoracetyl carbene transfer to alkenes and allyl sulfides;
- 5) synthesis of bicyclopentyl substituted fluoromethylsulfonium salts;
- 6) development of nucleophilic substitution reaction with sulfonium salts.

Structure of the Thesis

The Thesis is a thematically unified set of scientific publications about the synthesis of novel sulfonium salts and their application for fluorinated synthon transfer reactions.

Publications and approbation of the Thesis

The results of the thesis are summarized in three scientific publications and one review article. The results were presented in six conferences.

Scientific publications

1. Sperga, A.; Veliks, J., Recent Advances in Monofluorinated Carbenes, Carbenoids, Ylides, and Related Species. *Chemistry – A European Journal* **2023**, 29 (69), e202301851.
2. Sperga, A.; Pfeifers, T.; Zacs, D.; Veliks, J., Fluorohalomethylsulfonium Salts as a Fluorohalocarbene Source. *Organic Letters* **2024**, 26 (30), 6482–6485.
3. Sperga, A.; Kinens, A.; Veliks, J., Metal-Catalyzed Fluoroacetyl Carbene Transfer from Sulfonium Salts. *Organic Letters* **2025**, 27 (21), 5446–5451.
4. Sperga, A.; Pfeifers, T.; Veliks, J., Monofluorinated C1 Synthons Strategy for The Construction of Fluoromethylene-Linked Bicyclo[1.1.1]Pentane Derivatives. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2025**, 367, e70119.

Conferences

1. Sperga, A.; Veliks, J. Fluorohalomethylsulfonium salts as a novel fluorohalocarbene source. *81st scientific conference chemistry section*, Riga, Latvia, 17 March **2023**.
2. Sperga, A. Fluorohalomethylsulfonium salts as a novel fluorohalocarbene source. *Paul Walden 13th Symposium on Organic Chemistry*, Riga, Latvia, 14–15 September **2023**.
3. Sperga, A.; Veliks, J. Fluorohalomethylsulfonium salts: novel fluorohalocarbene source. *18th Belgian Organic Synthesis Symposium BOSS 2024*, Liège, Belgium, 30 June–5 July, **2024**.
4. Sperga, A.; Veliks, J. Metal-Catalyzed Fluoroacetyl Carbene Transfer from Sulfonium Salts. *Balticum Organicum Syntheticum*, Riga, Latvia, 7–10 July **2024**.
5. Sperga, A.; Pfeifers, T.; Veliks, J. Fluoromethyl Bicyclo[1.1.1]pentane Transfer from Sulfonium Salts. *23rd European Symposium on Organic Chemistry*, Copenhagen, Denmark, 29 June–3 July **2025**.
6. Sperga, A. Fluorinated Synthons Transfer from Sulfonium Salts. *14th Paul Walden Symposium*, Riga, Latvia, 25–26 September **2025**.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

1. Fluorohalomethylsulfonium salts as a fluorohalocarbene source

Sulfonium salts can serve as an efficient platform for monofluorinated C1 synthon transfer. In order to insert an additional vector for further functionalization possibilities, the author decided to develop sulfonium reagents **36** bearing additional geminal halogen atom (Hal = Cl, Br, I) (Fig. 5).²⁵ Although difluoromethylsulfonium salts are known to undergo nucleophilic substitution reactions^{26–28} and to generate radicals²⁹ and carbenes, other halogen derivatives have not been reported. Recently, Wang and co-workers reported the functionalization of bromofluorocyclopropane³⁰ to access diverse monofluorinated products, highlighting potential of this strategy.

The author hypothesized that reagents **36** could serve as effective fluorohalocarbene sources. Upon deprotonation with a non-nucleophilic base, an ylide **37** could form, which, followed by α -elimination of the sulfide, could generate a dihalocarbene **38** that could be trapped with alkenes **24** to form dihalocyclopropanes **39**.

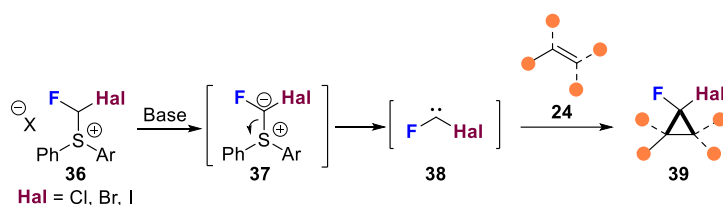


Fig. 5. Fluorohalocarbene generation from sulfonium salts **36**.

Carbenes are neutral divalent carbon intermediates bearing two substituents and two nonbonding valence electrons. Their electronic structure and reactivity are strongly influenced by the nature of substituents. Fluorohalocarbenes **38** preferentially adopt the singlet electronic state, which is energetically more favourable than the triplet state due to effective overlap of the fluorine lone pairs with the empty p-orbital of the carbene (Fig. 6).³¹ Carbene reactivity depends on spin multiplicity. Singlet carbenes typically undergo concerted, single step reactions, whereas triplet carbenes react via stepwise pathways involving diradical intermediates.^{32–33}

In the series of fluorohalocarbenes, difluorocarbene (:CF₂) is the most thermodynamically stable, exhibiting the lowest enthalpy of formation.³⁴ Stability decreases with substitution by heavier halogens (:CFCl, :CFBr, :CFI) because orbital overlap with second halogen atom becomes less efficient. As a result, the carbene carbon becomes more electron deficient and electrophilicity increases across the series.^{31, 35}

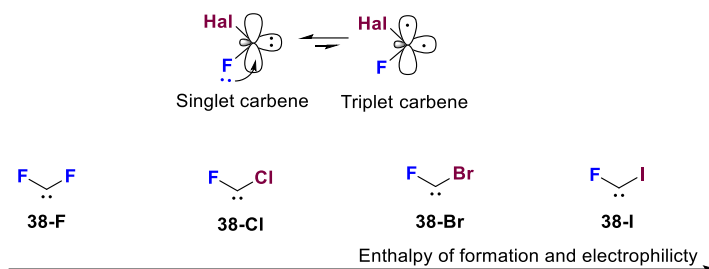


Fig. 6. Fluorocarbene properties.

Despite these stabilization effects, fluorohalocarbenes **38** are highly reactive intermediates. Within the series of fluorohalocarbenes, difluorocarbene **38-F** is the most extensively studied (Fig. 7).³⁶⁻⁴³ It can be generated from a variety of reagents **40-44**. Typically, its formation involves the generation of a carbanionic intermediate **45** through deprotonation, decarboxylation or desilylation under basic or thermal conditions. The resulting intermediate subsequently undergoes α -elimination of a halide or other leaving group, leading to carbene **38-F** formation.

The general reactivity of difluorocarbene **38-F** is governed by its electrophilic character. It participates in a wide range of transformations, including stereospecific [2+1] cycloaddition reactions with alkenes **24** and alkynes as well as addition reactions with carbon, oxygen, nitrogen and sulfur nucleophiles **22**. Difluorocarbene is also employed in olefination and transition metal-catalyzed cross-coupling reactions.

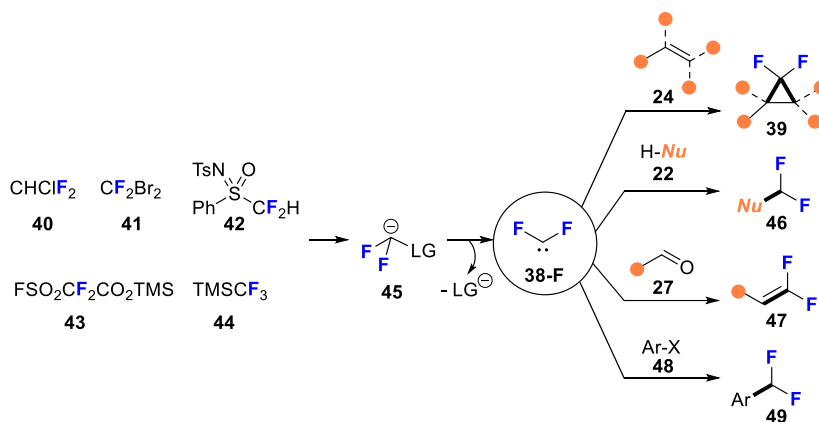


Fig. 7. Difluorocarbene generation and reactivity.

Reactions of other fluorohalocarbenes are far less studied (Fig. 8). Historically, fluorohalocarbenes **38** have been generated using fluorohalomethanes **50**³¹ among other reagents. However, fluorohalomethanes possess ozone layer depleting properties.⁴⁴ Therefore, over the past decade, novel reagents like silanes **54**⁴⁵ and esters **55**⁴⁶ have been developed for effective fluorohalocarbene transfer.^{32, 47} Furthermore, the recent studies have successfully

expanded the substrate scope not only to alkene **24** cyclopropanation, but also to insertion in bicyclobutanes **53** C-C bonds⁴⁸ and skeletal editing in pyrroles **55**.⁴⁹

Despite these advances, the reactivity of fluorohalocarbenes remains less developed compared to difluorocarbene. Additionally, harsh conditions, such as elevated temperatures and nucleophilic bases, are often required for fluorohalocarbene generation. In addition, fluoriodocarbene generation is rare, with only a single reagent reported – CHF_2I .⁵⁰ Considering these drawbacks, the author thought that fluorohalomethylsulfonium salts **36** could provide a unified approach for fluorohalocarbene **38** transfer under mild conditions.

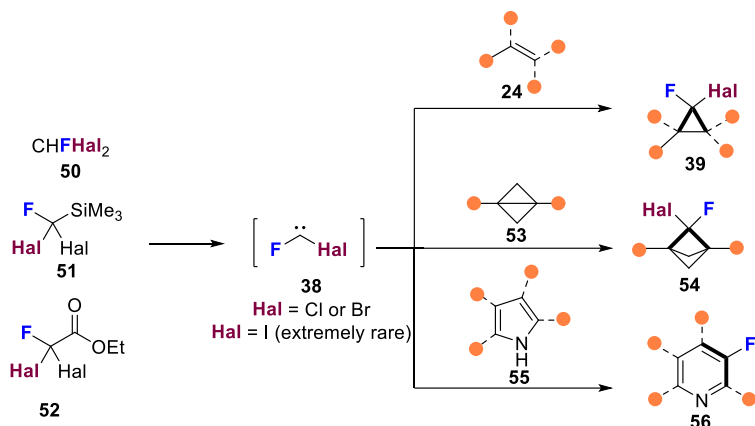


Fig. 8. Fluorohalocarbene generation and application.

The author began the study by developing a synthetic route to fluorohalomethylsulfonium salts **36**. As an initial target, chlorinated salt **36-Cl** was synthesized (Fig. 9). In the first step, thiophenol (**57**) was alkylated with ethyl chlorofluoroacetate (**58**) under basic conditions to obtain a sulfide **59**. Compound **59** was oxidized to sulfoxide **60**, followed by chlorination to afford dihaloester **61**. Krapcho decarboxylation of **61** afforded sulfoxide **62** in good yield over four steps. In the final step, Friedel–Crafts type arylation was performed with the sulfoxide **62**, and after anion exchange chlorofluoromethylsulfonium salt **36-Cl** was obtained.

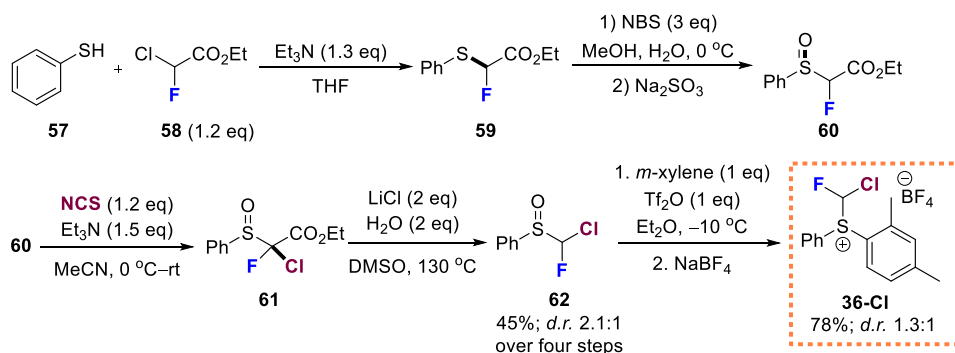


Fig. 9. Chlorine-substituted sulfonium salt **36-Cl** synthesis.

The author continued the study with the synthesis of bromine-substituted sulfonium salt **36-Br** (Fig. 10). As in the previous case, thiophenol (**57**) was alkylated. The sequence was followed by a one-pot oxidation and bromination reaction. After Krapcho decarboxylation, a mixture of three products, **60**, **63** and **64** was obtained, with the target product **63** forming in a mediocre yield over three steps. Luckily, both side products, **60** and **64**, were converted into the necessary intermediate **63**. The dibrominated compound **64** was reduced using sodium sulfite, while the sulfoxide **60** was subjected to a bromination reaction and Krapcho decarboxylation. Finally, arylation of sulfoxide **63** afforded the target compound **36-Br**.

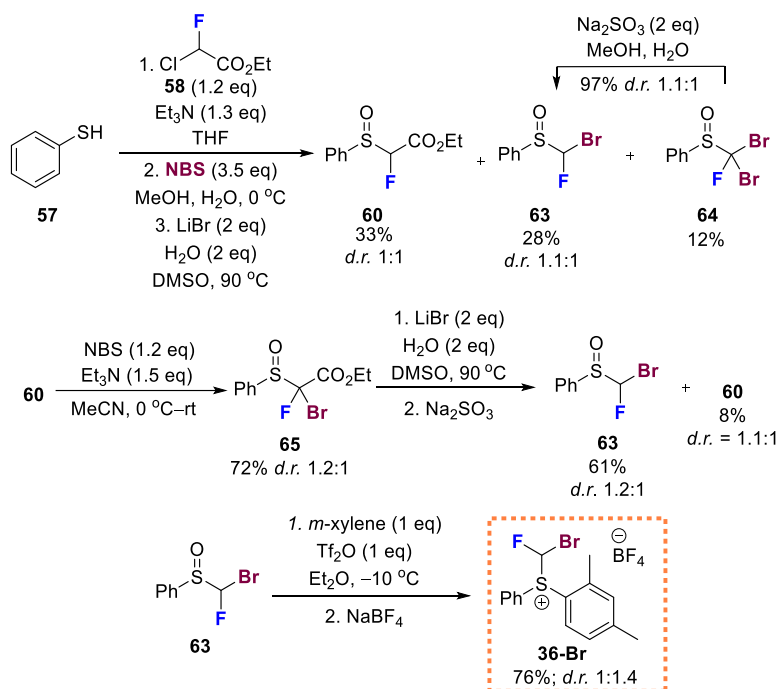


Fig. 10. Bromofluoromethylsulfonium salt **36-Br** synthesis.

For successful iodine-containing sulfonium salt **36-I** synthesis, the ester **60** was hydrolyzed, and the acid **66** was halodecarboxylated under blue light irradiation (Fig. 11). The key intermediate **67** was obtained with good yield over four steps starting from thiophenol (**57**). For the successful arylation reaction, a more electron-rich arene – tetramethylbenzene was selected, which improved the reaction yield and crystallinity of the product **36-I**.

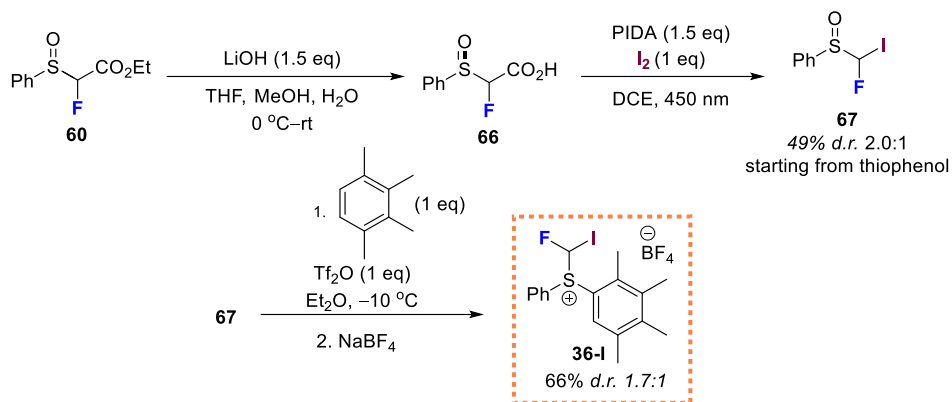


Fig. 11. Iodinated sulfonium salt **36-I** preparation.

The author continued with the determination of the optimal reaction conditions for the alkene **24** cyclopropanation reaction (Fig. 12). The highest product yields were achieved by employing slow addition of the sulfonium salt **36** to the alkene **24** and base mixture. In order to achieve full alkene **24** conversion, an excess of sulfonium salt **36** was needed. The best cyclopropane **39** yields were obtained using sodium hydride as the base with a 1,4-dioxane/dichloromethane solvent mixture.

With the optimized reaction conditions, the author explored the alkene **24** substrate scope (Fig. 12). The reaction proceeded successfully with all three (Hal = Cl, Br, I) sulfonium salts **36**. The reaction conditions tolerated heterocyclic systems **24d** and **24e**, as well as 1,1- and 1,2-disubstituted alkenes **24f** and **24h**. Furthermore, non-conjugated alkenes **24k** and **24l** were cyclopropanated in high yield. Functional groups such as methoxy **24h**, ester **24j**, cyano **24m**, and Boc-protected amine **24l** were well tolerated under the cyclopropanation conditions, forming products **39** in good to excellent yields as a mixture of two diastereomers.

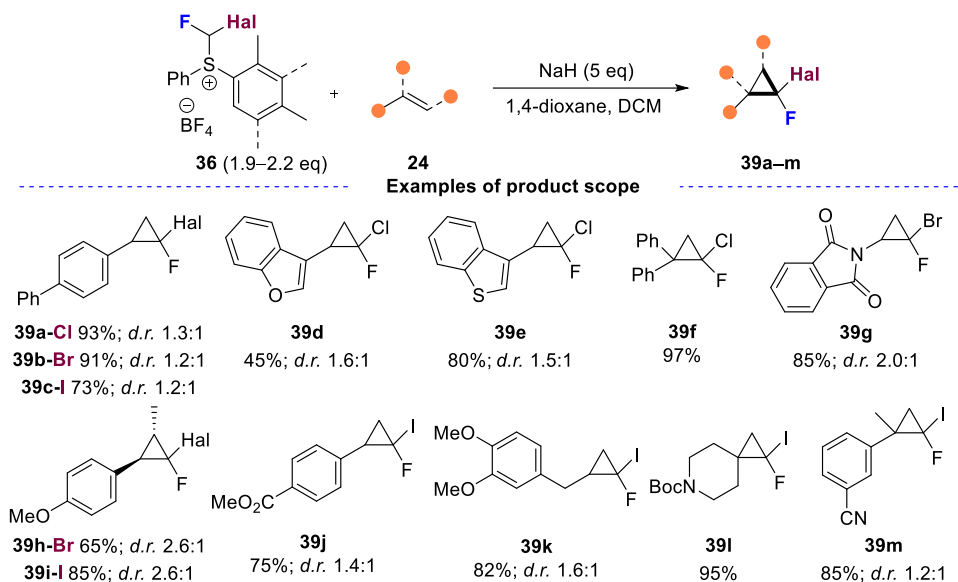
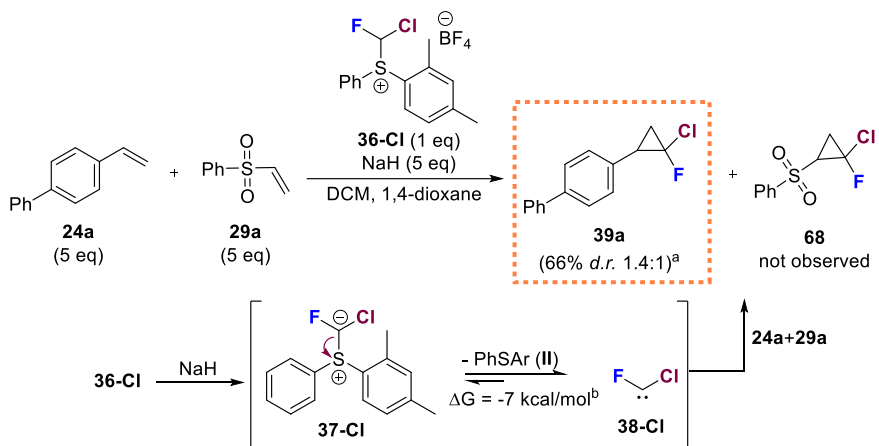


Fig. 12. Cyclopropane **39** scope.

To confirm the formation of the carbene intermediate under the reaction conditions, competition experiments were performed (Fig. 13). Initially, the author compared the reactivity of an electron-rich alkene **24a** and an electron-poor alkene **29a** with the sulfonium salt **36-Cl**. If the reaction proceeded via an electrophilic dihalocarbene, then the electron-rich styrene **24a** would be the preferential substrate, forming the product **39a** in higher yield. Alternatively, if cyclopropanation occurred through ylide addition to the double bond followed by intramolecular cyclization, the vinylsulfone **29a** would be the favoured substrate. The experiment exclusively afforded the styrene **24a**-derived cyclopropane **39a**, strongly supporting fluorohalocarbene **38-Cl** generation under the reaction conditions. In addition, DFT calculations indicated that α -elimination from ylide **37-Cl** is a thermodynamically favoured process.

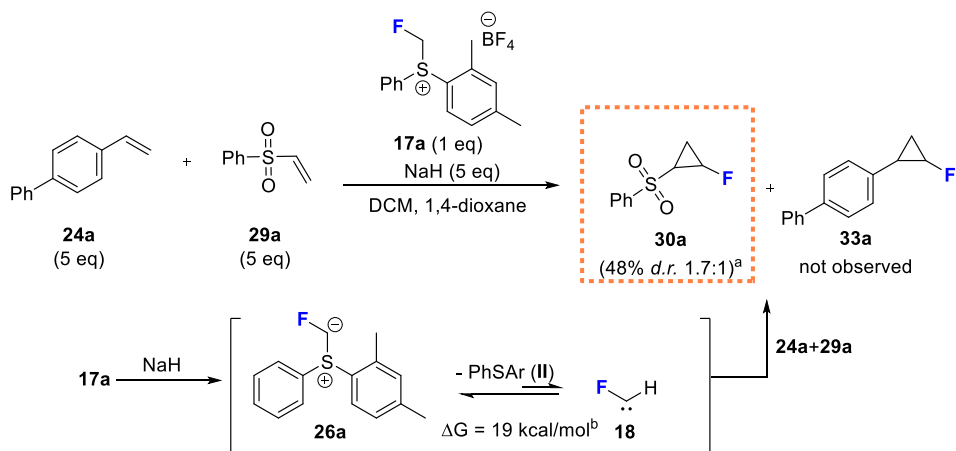


^a ¹H NMR yield and *d.r.* determined from crude reaction mixture using EtOAc as internal standard.

^b Gibbs free energies of carbene **38-Cl** formation. Optimization using m062x/Def2SVP method.

Fig. 13. Alkene reactivity comparison with the **36-Cl**.

Next, the reactivity of fluoromethylsulfonium salt **17a** with the same alkenes (Fig. 14) was compared. If the reaction proceeded via a fluorocarbene **18** intermediate, styrene **24a** cyclopropanation would be expected. However, in this case only the vinyl sulfone **29a** cyclopropanation was observed, indicating that the reaction proceeds through an ylide **26a** reaction with the activated double bond **29a**, rather than through carbene **18** transfer. Consistently, DFT calculations suggest that monofluorocarbene **18** formation from ylide **26a** is thermodynamically unfavourable.



^a ¹H NMR yield and *d.r.* determined from the crude reaction mixture using EtOAc as internal standard.

^b Gibbs free energies of carbene **18** formation. Optimization using m062x/Def2SVP method.

Fig. 14. Alkene reactivity with the sulfonium salt **17a**.

The observed results can be rationalized by comparing structures of carbenes (the singlet state in halocarbenes is more favoured than the triplet state) (Fig. 15). When two halogen atoms are adjacent to the carbene centre **38**, both can provide resonance stabilization by electron density donation from their lone pairs into the empty p-orbital of the carbene. In contrast, a monohalocarbene **18** has only a single halogen atom capable of interacting with the empty orbital. As a result, dihalocarbene **38** formation is thermodynamically more favourable than monohalocarbene **18** formation.

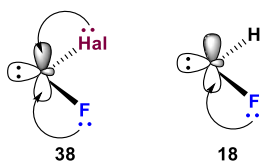


Fig. 15. Halocarbene comparison.

2. Metal-catalyzed fluoroacetyl carbene transfer from sulfonium salts

In the next step of research, the author decided to explore with ester group functionalized fluoromethylsulfonium salt **69** (Fig. 16).⁵¹ The author hypothesized that salt **69**, in basic media and in the presence of a transition metal catalyst, could generate an electrophilic metal carbene complex **70**. Therefore, it could be employed in characteristic metal-catalyzed carbene reactions, such as the Doyle–Kirmse rearrangement with allyl sulfides **71** and alkene **24** cyclopropanation. Furthermore, the ester group can be used as a synthetic handle for additional diversification possibilities. This strategy would be particularly appealing because the corresponding diazocompound **74** is unknown.

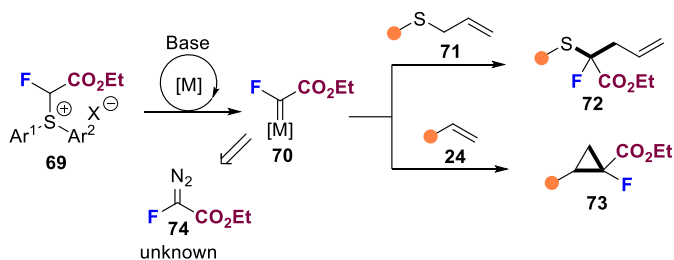


Fig. 16. Fluoroacetyl carbene transfer from sulfonium salt **69**.

Metal carbene complexes are widely used in organic chemistry.⁵¹ Bonding in metal carbene complexes consists of σ -donation from the carbene lone pair to the metal center and π -backdonation from the metal into the empty p orbital of the carbene carbon.^{52–53} Therefore, the electronic properties of metal carbenes depend strongly on the nature of the metal, its oxidation state, the ligands, and the carbene substituents.⁵⁴ Depending on these factors, the carbene fragment may display nucleophilic or electrophilic character, or even function as an inert ligand that modulates the reactivity of the metal center.⁵⁵ Modification of metal catalysts and their

ligands enables tuning of the electronic and steric properties of the carbene center, thereby enhancing chemo- and regioselectivity, and enabling asymmetric transformations.⁵⁶

Metal carbene complexes **70a** are typically highly reactive intermediates. Traditionally, they are generated from diazocompounds **75**^{57–59} or their precursors, such as nitrosoamines **76**, hydrazones **77**, or amines **78** (Fig. 17). However, due to the instability^{60–61}, explosiveness and toxicity associated with many diazocompounds, alternative carbene sources have been developed. Sulfonium and sulfoxonium ylides **79**⁶², α -acyloxy halides **80**, dihalocompounds **81**⁶³, and iodonium ylides **82**⁶⁴ provide similar reactivity in metal-catalyzed carbene transfer reactions.

Electrophilic metal carbenes exhibit reactivity patterns that parallel those of free carbenes (Fig. 17). They participate in [2+1] cycloaddition reactions with alkenes **24** and alkynes,⁶⁵ transfer carbene fragments to nucleophiles **84**, and undergo C-H insertion reactions.⁶⁶ Furthermore, they can engage in ylide **86** formation, cross-couplings⁶⁷ and other transformations, highlighting their versatility.

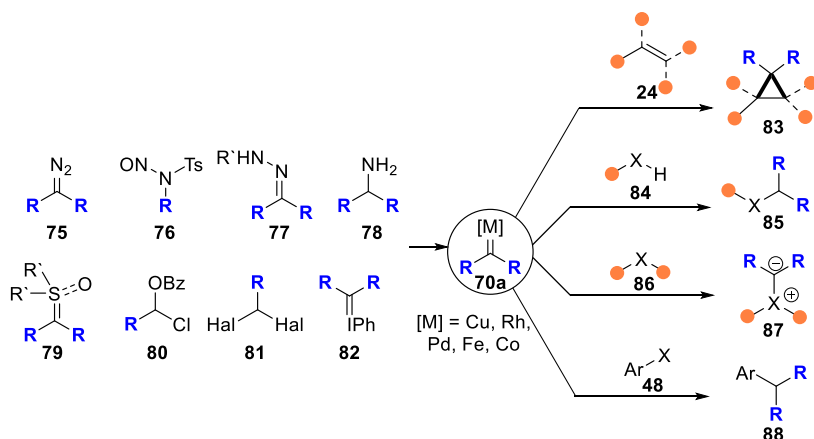


Fig. 17. Metal carbene complex generation and characteristic application.

At the beginning of the study, it was known that fluoroacetyl carbene transfer can be accomplished using the organomercury reagent **89**⁶⁹, which, at elevated temperatures, can cyclopropanate alkenes **24** (Fig. 18). Additionally, dibromofluoroacetate **90**⁷⁰ is a suitable reagent for formal fluoroacetyl carbene transfer with activated double bonds **29**. Since the α -fluorocarbonyl scaffold occurs in various biologically active compounds **92-94**^{71–73}, the author proposes that sulfonium salt **69** could be a prospective reagent capable of functionalizing substrates through the simultaneous installation of fluorine and an ester group.

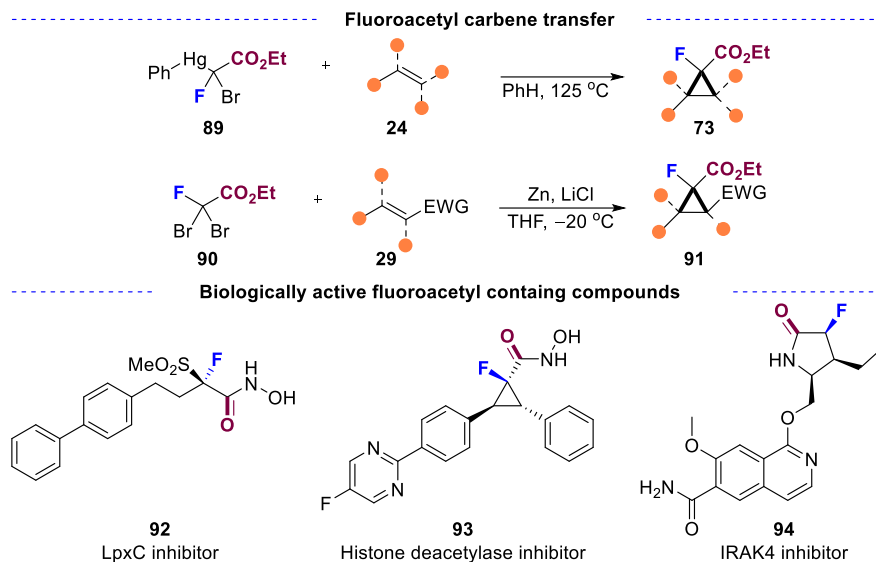


Fig. 18. Fluoroacetyl carbene transfer and α -fluorocarbonyl group in biorelevant molecules.

The author began the studies by developing a synthesis of sulfonium salt **69** (Fig. 19). In the first step, thiophenol (**57**) was alkylated and subsequently oxidized to the corresponding sulfoxide **60**. Arylation of ester **60** yielded sulfonium salt **69** in good yield as a mixture of two diastereomers.

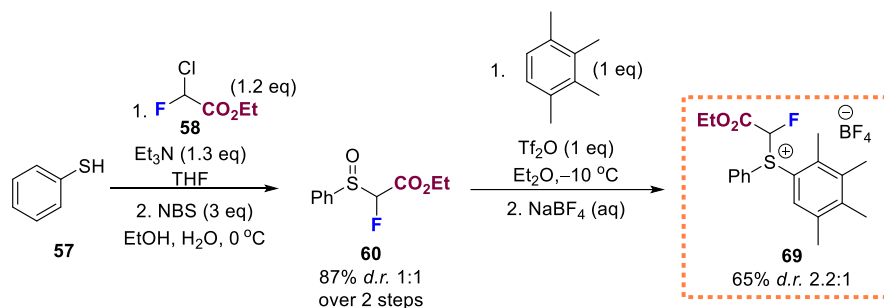


Fig. 19. Ethoxyacetyl substituted sulfonium salt **69** synthesis.

With reagent **69** in hand, the author evaluated its ability to undergo fluoroacetyl carbene transfer to allyl sulfide **71a**, which was expected to yield the [2,3]-sigmatropic rearrangement product – monofluorinated homoallyl sulfide **72a** (Fig. 20). It was found that the highest product yield was achieved using a copper catalyst in combination with diisopropylethylamine as a base. Similar to dihalocarbene transfer, slow addition of sulfonium salt **69** to the reaction mixture was required.

The reaction tolerated substrates bearing cyano- **71b**, methoxy- **71c**, nitro- **71d**, bromo- **71e** and trifluoromethyl- **71f** functional groups. In addition, the dimethyl substituted allyl fragment

71g successfully rearranged to the product **72g**. Furthermore, this methodology can be applied to an allyl cysteine derivative **71h** functionalization.

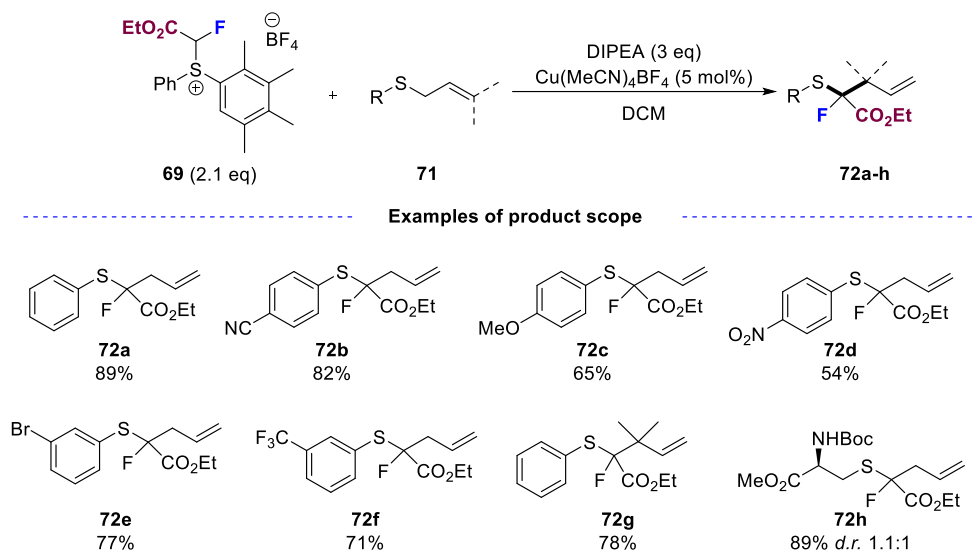


Fig. 20. [2,3]-Sigmatropic rearrangement products.

The author subjected compound **72a** to a series of functionalization reactions (Fig. 21). First, the sulfide **72a** was oxidized to the corresponding sulfone **95**. The ester group in compound **95** can be readily hydrolyzed to afford the carboxylic acid **96**. Decarboxylation of compound **95** furnished homoallyl sulfone **97** in good yield. The acid **96** can be further employed in diastereoselective iodolactonization to yield γ -lactone **98** as well as in the synthesis of activated ester **99**.

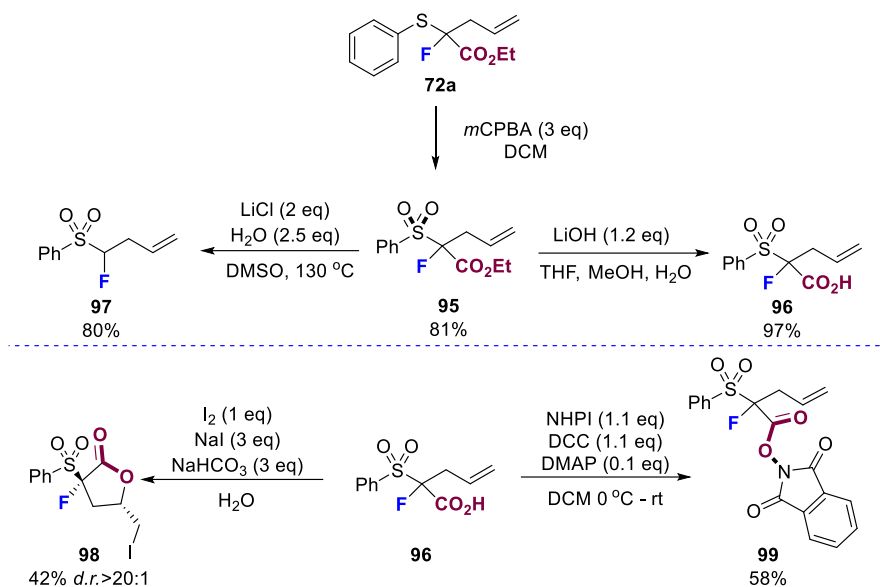


Fig. 21. Modification possibilities of **72a**.

In the continuation of this study, the author explored the cyclopropanation of styrenes **24** using sulfonium reagent **69** (Fig. 22). The author discovered that cobalt porphyrin in combination with cesium carbonate as a base in dichloromethane provided the most suitable conditions for the cyclopropanation of alkenes **24**. Notably, under the developed conditions, slow addition was not required. Products **73a-d** were obtained in moderate to good yields as a mixture of two diastereomers with moderately good selectivity.

In the absence of the catalyst, the author did not observe cyclopropanation of alkene **24a**. However, when employing vinylsulfone **29a** as a substrate, the author observed the formation of cyclopropane **73e** without the catalyst. These observations indicate that the formation of a free carbene from sulfonium salt **69** in the presence of base is unlikely.

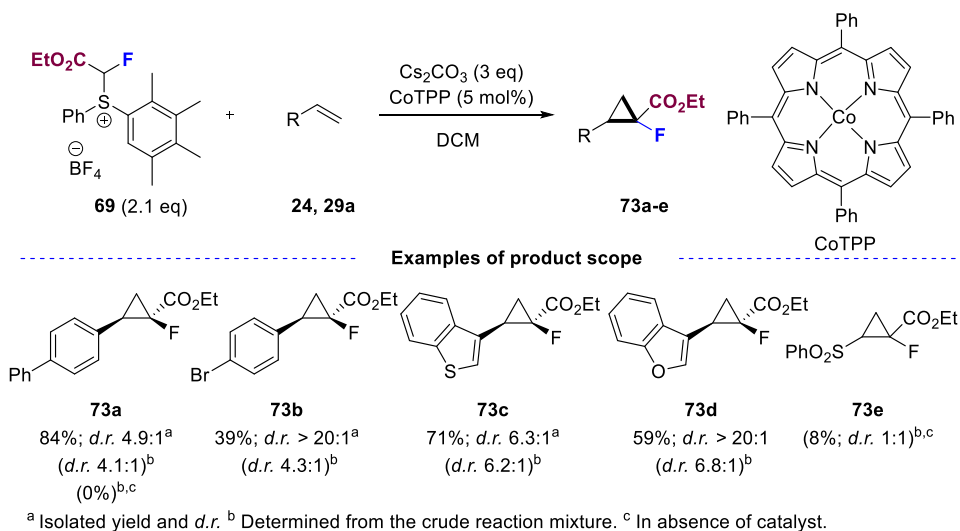


Fig. 22. Cyclopropanation substrate scope.

The Doyle–Kirmse reaction mechanism was investigated using DFT calculations (Fig. 23). First, the possibility of free carbene **IV** generation (path A) was evaluated, which, according to calculations, is a thermodynamically unfavourable process. Cyclopropanation experiments further supported this conclusion, since alkene **24a** did not undergo cyclopropanation in the absence of a catalyst. In contrast, coordination of ylide **I** with the metal centre proved thermodynamically favoured (path B). The rate-limiting step is the formation of the metal carbene complex **V** by elimination of diarylsulfide **III**. Although thermodynamically unfavourable, it remains achievable at room temperature. In the next step, allylsulfide **61a** adds to the electrophilic carbene centre, ylide **VII** is formed, and the metal catalyst is returned in the catalytic cycle. Finally, the ylide **VII** undergoes [2,3]-sigmatropic rearrangement to furnish the desired product **72a'**.

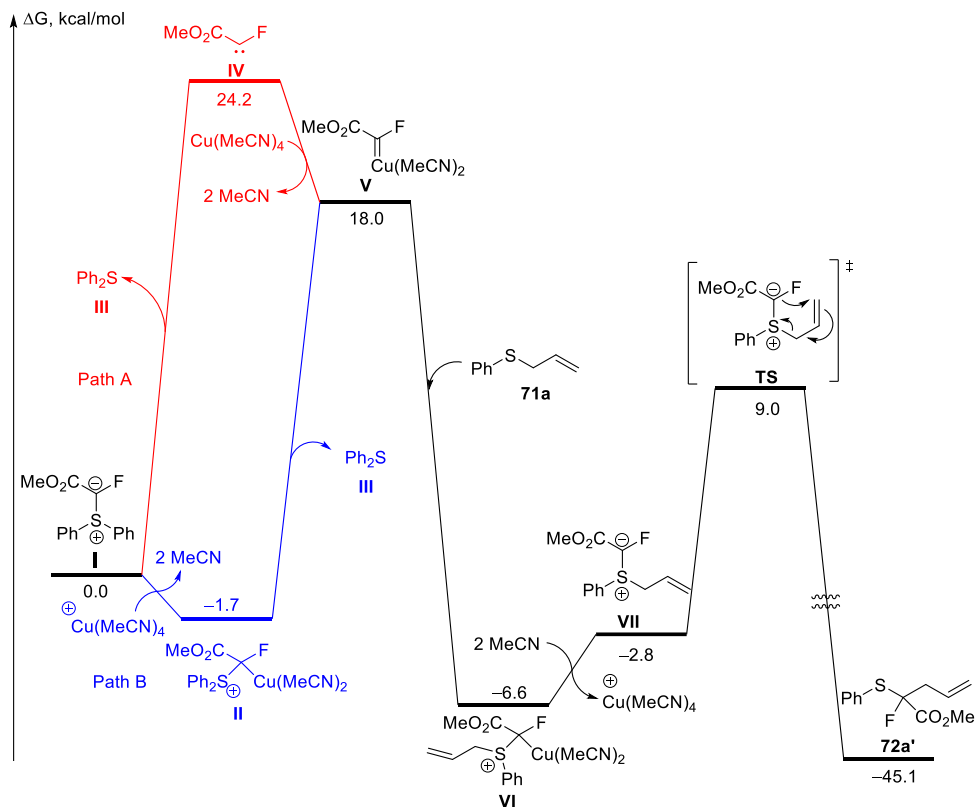


Fig. 23. Possible Doyle-Kirmse reaction mechanism.

In order to determine how fluorine influences the properties of the metal carbene complex, charge decomposition analyses were performed for fluoroacetyl- **V-F** and acetylcarbene **V-H** metal complexes (Fig. 24). This method characterizes the metal complex by measuring carbene's σ electron density donation (d) to the vacant orbitals of the metal, as well as metal to carbene back donation (b) into the empty carbene orbital.^{54, 74}

In the case of the fluorinated carbene **V-F**, we observe an increase in electron donation density (d) compared to the nonfluorinated analogue **V-H**, likely due to repulsion between fluorine's lone pairs and the carbene's electron pair. For metal's back donation to fluorocarbene **V-F**, the value decreases, suggesting that fluorine's lone pairs partly occupy the carbene's empty orbital. These results indicate that fluorine acts as an electron-donating substituent. LUMO value of the fluorinated carbene complex **V-F** is more negative, and its global electrophilicity (ω) is higher, which indicates that **V-F** should have higher reactivity towards nucleophiles.

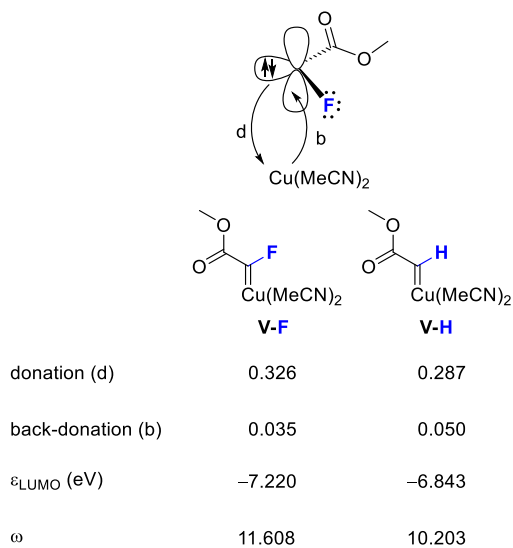


Fig. 24. Electronic effects of fluorinated **V-F** and defluorinated **V-H** carbene metal complexes.

3. Fluoromethylbicyclo[1.1.1]pentane transfer from sulfonium salts

Building on monofluorinated synthon transfer reactions from sulfonium salts, the author identified an opportunity to design reagents **108** incorporating a bicyclo[1.1.1]pentyl (BCP) group (Fig. 25).⁷⁵ BCPs **100** are important bioisosteres in medicinal chemistry, demonstrating potential for benzene **101**, alkyne **102** and *tert*-butyl **103** replacement.^{76–77} Bioisosteric substitution of benzene with BCP motifs can increase metabolic stability by limiting oxidative arene metabolism and enhance water solubility through disruption of intermolecular π – π stacking.⁷⁴

Current strategies for the synthesis of monofluorinated BCPs **105** typically involve functional group interconversion⁷⁸ or fluoromethyl radical^{79–80} **107** addition to [1.1.1]propellane (**106**).

The author envisioned that sulfonium salts **108** could serve for the modular construction of fluoromethylene-linked BCP derivatives. In the reactions with nucleophiles, the diarylsulfide could serve as an efficient leaving group.⁷⁹ Furthermore, if an iodine atom were incorporated into the BCP fragment, it could provide additional modification possibilities, thus enabling the synthesis of benzylfluoride **111** saturated three-dimensional bioisosteres **110**.

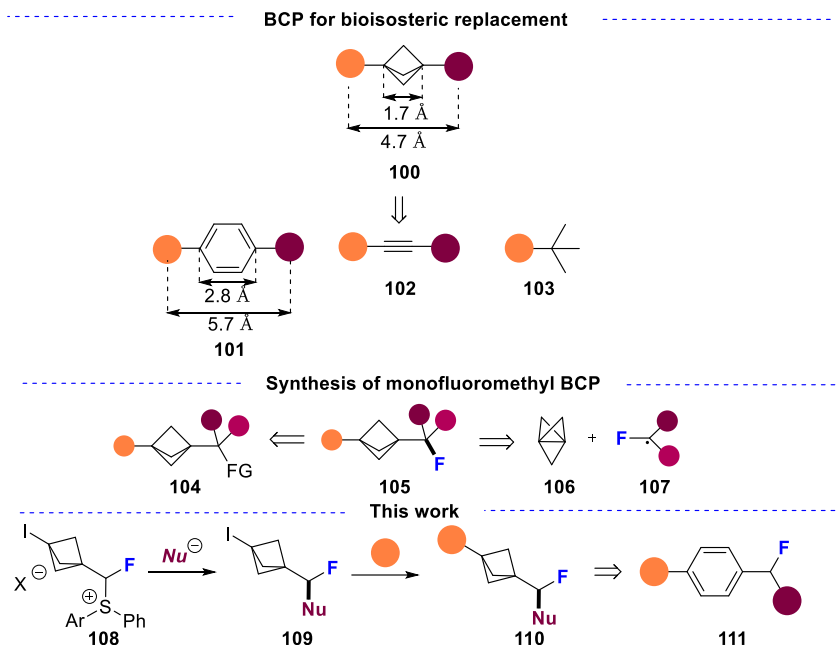


Fig. 25. Overview of BCP group.

The author began the study by developing a synthetic methodology for accessing sulfonium salts **108** and **108-H** (Fig. 26). Under violet light irradiation, sulfoxide **67** underwent addition to propellane **106**, affording bicyclopentane **112** with excellent yield. Furthermore, the iodine atom on BCP **112** can be dehalogenated with a silane. Importantly, the propellane **106** addition proceeds without the need for initiators or photocatalysts. Both sulfoxides **112** and **112-H** can be transformed to sulfonium salts **108** and **108-H** by treatment with 1,3,5-trimethoxybenzene (**113**) in the presence of triflic anhydride. The use of electron-rich arene **113** was crucial for high product yields, as previously employed arenes failed to efficiently deliver sulfonium salt.

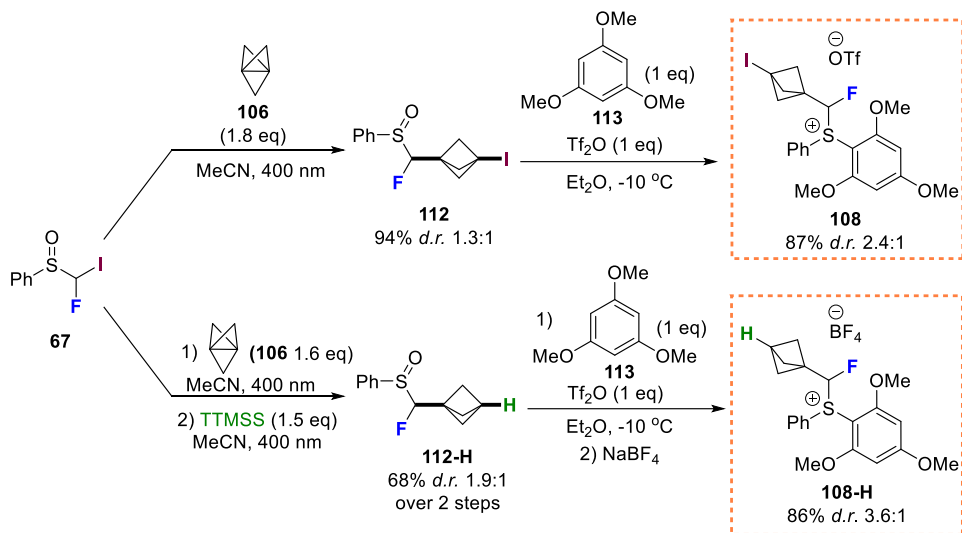
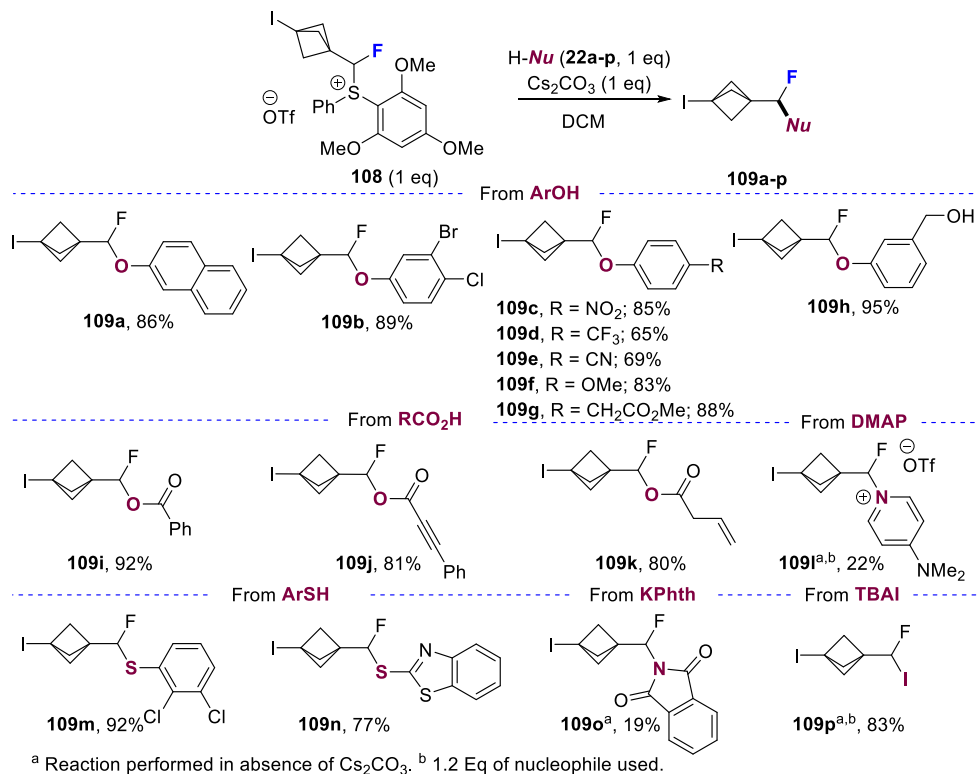


Fig. 26. Fluoromethyl-linked BCP sulfonium salt **108** preparation.

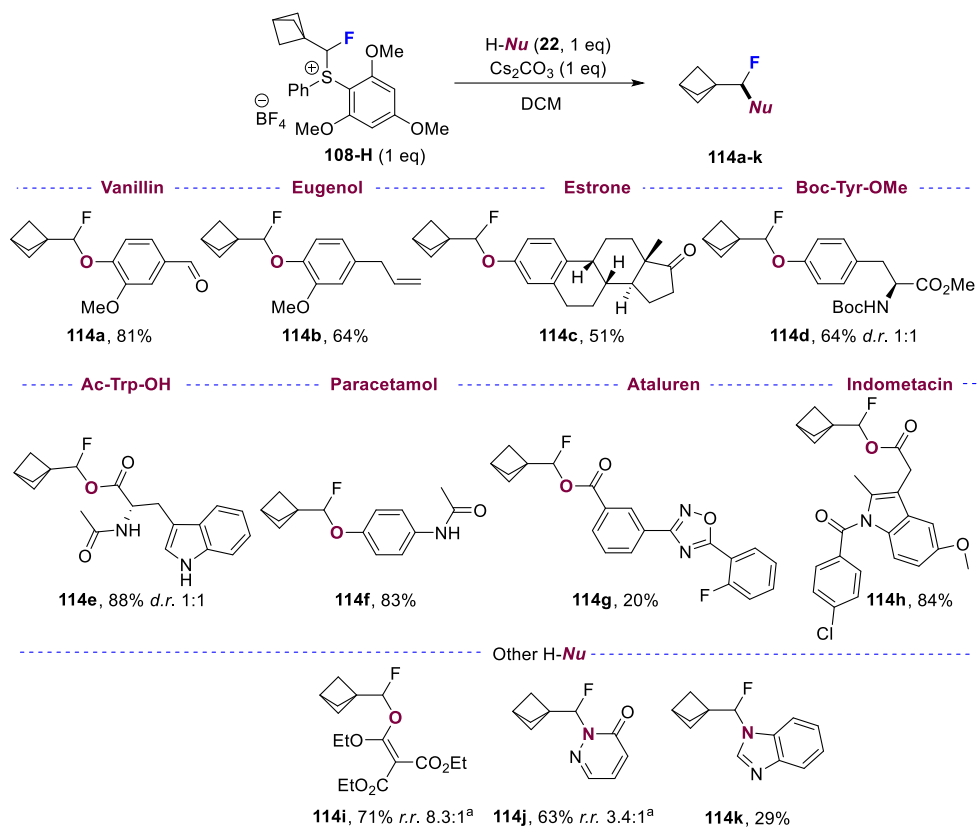
With the optimized reaction conditions, the author explored the substrate scope (Fig. 27). Reaction proceeds in good to excellent yield with phenols **22a-h**, carboxylic acids **22i-k**, and thiophenols **22m-n**. Notably, phenolic oxygen was regioselectively alkylated in the presence of benzylic alcohol **22h**. A broad range of functional groups including nitro- **22c**, trifluoromethyl- **22d**, ciano- **22e**, methoxycarbonyl- **22g**, methoxy- **22f**, halogen atoms **22b**, alkenes **22k** and alkynes **22j** were well tolerated under the reaction conditions. Furthermore, heterocyclic-containing nucleophiles **22n**, **22o**, and **22l** also underwent alkylation.



^a Reaction performed in absence of Cs₂CO₃. ^b 1.2 Eq of nucleophile used.

Fig. 27. **108** Alkylation substrate scope.

Further, the author explored the potential of deiodinated sulfonium salt **108-H** to undergo nucleophilic displacement reaction (Fig. 28). Natural products such as vanillin, eugenol, and estrone were successfully alkylated, forming products **114a-c** in average to good yields. The methodology was also applied to functionalize various amino acids and drug molecules. Additionally, the substrate scope was extended to oxygen alkylation in tricarboxylate and *N*-heterocycle functionalization.



^a Regioisomer ratio determined from crude NMR.

Fig. 28. Fluoralkylation substrate scope.

The author further investigated the functionalization of the iodine atom (Fig. 29). Iodide **109a** was successfully employed in iridium photocatalyzed addition to vinylsulfone **29a**, affording 1,3-disubstituted bicyclopentane **110a**.⁸² Additionally, compound **109a** underwent copper-mediated in C-N bond formation with amide **115** to yield amination product **110b** with mediocre yield.⁸³

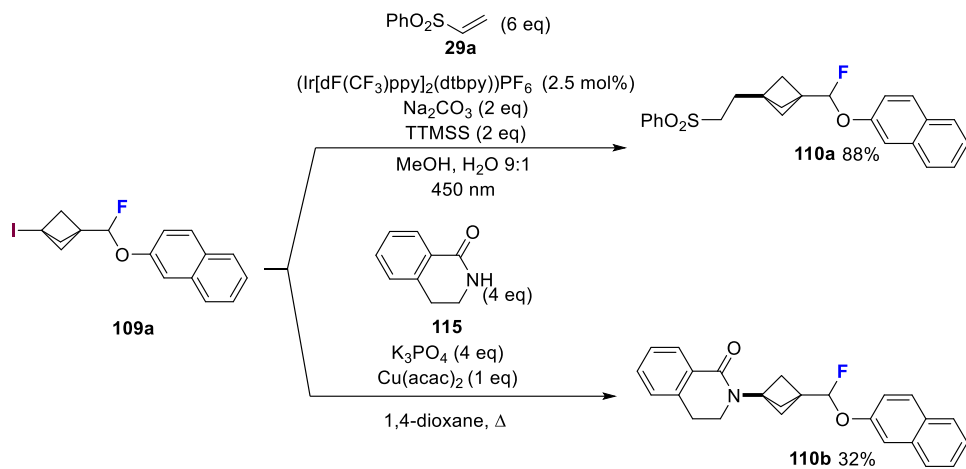
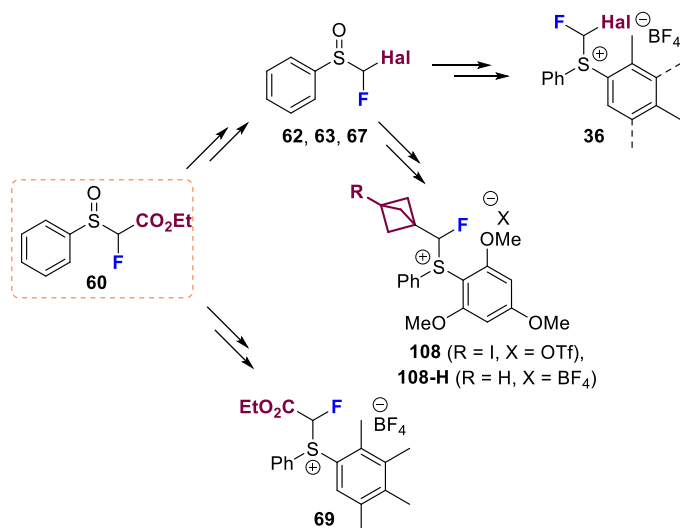


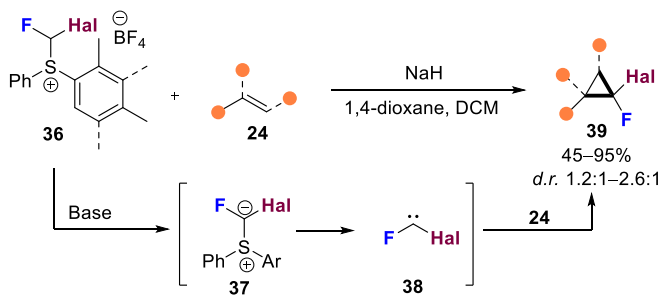
Fig. 29. Iodide **109a** functionalization reactions.

CONCLUSIONS

1. Sulfoxide **60** is a strategic intermediate for functionalized fluoromethylsulfonium salt **36**, **69**, and **108** preparation. Ester **60** functional group interconversion provides an efficient way to introduce additional halogen atoms, affording dihalomethylsulfoxides **62**, **63** and **67**. These sulfoxides can be transformed into dihalomethylsulfonium salts **36** or added to propellane to obtain bicyclopentyl substituted fluoromethylsulfonium salts **108**.

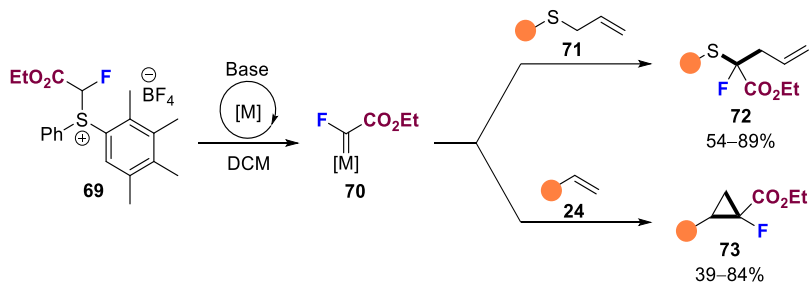


2. Dihalomethylsulfonium salts **36** in the presence of base react with alkenes to form dihalocyclopropanes **39** in moderate to excellent yields as a mixture of two diastereomers. Competition experiments and DFT calculations suggest electrophilic dihalocarbene **38** generation under the reaction conditions.

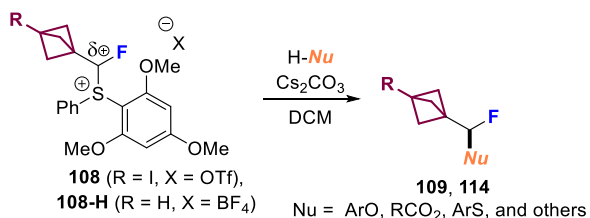


3. Ethoxycarbonyl substituted fluoromethylsulfonium salt **69** in the presence of base and metal catalyst reacts with allyl sulfides **71** and alkenes **24**, forming [2,3]-sigmatropic rearrangement products **72** and cyclopropanes **73**. DFT calculation and control experiments

indicate formation of electrophilic metal carbene complex **70** from sulfonium salt **69** in the presence of base and metal catalyst.



4. Bicyclo[1.1.1]pentyl-substituted sulfonium salts **108** serve as an electrophilic fluoroalkyl group source. Phenols, thiols, carboxylic acids, and other nucleophiles are efficiently alkylated under mild conditions, affording fluoroalkyl-substituted products **109** and **114**.



ATSAUCES / REFERENCES

1. Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A., Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58* (21), 8315–8359.
2. Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H., Next Generation of Fluorine-Containing Pharmaceuticals, Compounds Currently in Phase II–III Clinical Trials of Major Pharmaceutical Companies: New Structural Trends and Therapeutic Areas. *Chemical Reviews* **2016**, *116* (2), 422–518.
3. Wang, M.; Ruskin, J.; Marques, J.; Garrison, N.; Lectka, T., Selective Fluorination of Complex Molecules: Late-Stage Functionalization. *Chemical Reviews* **2025**, *125* (19), 9382–9428.
4. Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T., Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (32), 8214–8264.
5. Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A., Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents. *Chemistry – A European Journal* **2014**, *20* (51), 16806–16829.
6. Studer, A., A “Renaissance” in Radical Trifluoromethylation. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (36), 8950–8958.
7. Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q., Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (2), 683–730.
8. Sap, J. B. I.; Meyer, C. F.; Straathof, N. J. W.; Iwumene, N.; am Ende, C. W.; Trabanco, A. A.; Gouverneur, V., Late-stage difluoromethylation: concepts, developments and perspective. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50* (14), 8214–8247.
9. Reichel, M.; Karaghiosoff, K., Reagents for Selective Fluoromethylation: A Challenge in Organofluorine Chemistry. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (30), 12268–12281.
10. Parisi, G.; Colella, M.; Monticelli, S.; Romanazzi, G.; Holzer, W.; Langer, T.; Degennaro, L.; Pace, V.; Luisi, R., Exploiting a “Beast” in Carbenoid Chemistry: Development of a Straightforward Direct Nucleophilic Fluoromethylation Strategy. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (39), 13648–13651.
11. Senatore, R.; Malik, M.; Spreitzer, M.; Holzer, W.; Pace, V., Direct and Chemoselective Electrophilic Monofluoromethylation of Heteroatoms (*O*-, *S*-, *N*-, *P*-, *Se*-) with Fluoroiodomethane. *Organic Letters* **2020**, *22* (4), 1345–1349.
12. Ramkumar, N.; Baumann, L.; Zacs, D.; Veliks, J., Merging Copper(I) Photoredox Catalysis and Iodine(III) Chemistry for the Oxy-monofluoromethylation of Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2023**, *62* (12), e202219027.
13. Tamura, O.; Hashimoto, M.; Kobayashi, Y.; Katoh, T.; Nakatani, K.; Kamada, M.; Hayakawa, I.; Akiba, T.; Terashima, S., Synthetic studies on the key component of the new generation of quinolonecarboxylic acid, DU-6859. 1. Synthesis of (1*R*,2*S*)-2-fluorocyclopropylamine by the use of optical resolution. *Tetrahedron* **1994**, *50* (13), 3889–3904.
14. Timmann, S.; Feng, Z.; Alcarazo, M., Recent Applications of Sulfonium Salts in Synthesis and Catalysis. *Chemistry – A European Journal* **2024**, *30* (70), e202402768.
15. Prakash, G. K. S.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A., Direct Electrophilic Monofluoromethylation. *Organic Letters* **2008**, *10* (4), 557–560.
16. Noto, N.; Koike, T.; Akita, M., Visible-Light-Triggered Monofluoromethylation of Alkenes by Strongly Reducing 1,4-Bis(diphenylamino)naphthalene Photoredox Catalysis. *ACS Catalysis* **2019**, *9* (5), 4382–4387.
17. Veliks, J.; Kazia, A., Fluoromethylene Transfer from Diarylfluoromethylsulfonium Salts: Synthesis of Fluorinated Epoxides. *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25* (15), 3786–3789.

18. Sperga, A.; Melngaile, R.; Kazia, A.; Belyakov, S.; Veliks, J., Optimized Monofluoromethylsulfonium Reagents for Fluoromethylene-Transfer Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86* (4), 3196–3212.
19. Sperga, A.; Kazia, A.; Veliks, J., Monofluorinated 5-membered rings via fluoromethylene transfer: synthesis of monofluorinated isoxazoline *N*-oxides. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2021**, *19* (12), 2688–2691.
20. Sperga, A.; Zacs, D.; Veliks, J., Iron-Catalyzed Fluoromethylene Transfer from a Sulfonium Reagent. *Organic Letters* **2022**, *24* (24), 4474–4478.
21. Gao, F.; Xiao, Y.; Li, Z.; Shen, Q., Sulfonium Ylide Enabled, Copper-Catalyzed Difluoromethylation, Monofluoromethylation, and Monofluoroalkylation of Lithium Aryl *n*-Butyl Borates. *ACS Catalysis* **2025**, *15* (6), 4644–4653.
22. Feng, Z.; Riemann, L.; Guo, Z.; Herrero, D.; Simon, M.; Golz, C.; Mata, R. A.; Alcarazo, M., Pentafluorocyclopropanation of (Hetero)arenes Using Sulfonium Salts: Applications in Late-Stage Functionalization. *Angewandte Chemie International Edition* **2023**, *62* (35), e202306764.
23. Gupta, R.; Mandal, D.; Jaiswal, A. K.; Young, R. D., FLP-Catalyzed Monoselective C–F Functionalization in Polyfluorocarbons at Geminal or Distal Sites. *Organic Letters* **2021**, *23* (5), 1915–1920.
24. Carbonnel, E.; Pannecoucke, X.; Besset, T.; Jubault, P.; Poisson, T., An electrophilic reagent for the synthesis of OCHFMe-containing molecules. *Chemical Communications* **2018**, *54* (20), 2491–2493.
25. Sperga, A.; Pfeifers, T.; Zacs, D.; Veliks, J., Fluorohalomethylsulfonium Salts as a Fluorohalocarbene Source. *Organic Letters* **2024**, *26* (30), 6482–6485.
26. Liu, G.-K.; Qin, W.-B.; Li, X.; Lin, L.-T.; Wong, H. N. C., Difluoromethylation of Phenols and Thiophenols with the *S*-(Difluoromethyl)sulfonium Salt: Reaction, Scope, and Mechanistic Study. *The Journal of Organic Chemistry* **2019**, *84* (24), 15948–15957.
27. Gu, Y.-Q.; Long, H.-X.; Zhang, D.-D.; Ruan, M.-F.; Liu, G.-K., Difluoromethyl phenoxathiinium salt: A new general and versatile difluoromethylating reagent with divergent $\cdot\text{CF}_2\text{H}$, CF_2H^+ , and $:\text{CF}_2$ reactivities. *Science China Chemistry* **2024**, *67* (3), 953–962.
28. Prakash, G. K. S.; Weber, C.; Chacko, S.; Olah, G. A., New Electrophilic Difluoromethylating Reagent. *Organic Letters* **2007**, *9* (10), 1863–1866.
29. Noto, N.; Koike, T.; Akita, M., Metal-free di- and tri-fluoromethylation of alkenes realized by visible-light-induced perylene photoredox catalysis. *Chemical Science* **2017**, *8* (9), 6375–6379.
30. Zhang, W.; Huang, Y.-H.; Wu, T.-R.; Yuan, H.-R.; Chen, S.-X.; Wu, B.-B.; Wang, X.-S., Nickel-Catalyzed Reductive Arylation of *gem*-Bromofluorocyclopropanes To Construct Monofluorinated Cyclopropane Derivatives. *Organic Letters* **2025**, *27* (12), 3007–3012.
31. Brahms, D. L. S.; Dailey, W. P., Fluorinated Carbenes. *Chemical Reviews* **1996**, *96* (5), 1585–1632.
32. Sperga, A.; Veliks, J., Recent Advances in Monofluorinated Carbenes, Carbenoids, Ylides, and Related Species. *Chemistry – A European Journal* **2023**, *29* (69), e202301851.
33. Born, M.; Ingemann, S.; Nibbering, N. M. M., Heats of Formation of Monohalo Carbenes. Stability and Reactivity of $\text{CHX}\cdot$ ($\text{X} = \text{F}, \text{Cl}, \text{Br}, \text{and I}$) Radical Anions. *Journal of the American Chemical Society* **1994**, *116* (16), 7210–7217.
34. Schwartz, M.; Marshall, P., An ab Initio Investigation of Halocarbenes. *The Journal of Physical Chemistry A* **1999**, *103* (39), 7900–7906.
35. Moss, R. A., Dihalodiazirines and the photochemical generation of dihalocarbenes: new light on old problems. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2010**, *23* (4), 293–299.

36. Xie, Q.; Hu, J., A Journey of the Development of Privileged Difluorocarbene Reagents TMSCF_2X ($\text{X} = \text{Br}, \text{F}, \text{Cl}$) for Organic Synthesis. *Accounts of Chemical Research* **2024**, *57* (5), 693–713.
37. Ni, C.; Hu, J., Recent Advances in the Synthetic Application of Difluorocarbene. *Synthesis* **2014**, *46* (07), 842–863.
38. Fuchibe, K.; Ichikawa, J., Generation of difluorocarbenes and introduction of fluorinated one-carbon units into carbonyl and related compounds. *Chemical Communications* **2023**, *59* (18), 2532–2540.
39. Dilman, A. D.; Levin, V. V., Difluorocarbene as a Building Block for Consecutive Bond-Forming Reactions. *Accounts of Chemical Research* **2018**, *51* (5), 1272–1280.
40. Krishnan, J.; Sahib, K.; Nair, K. G.; Arshad Jouhar, T.; Paul, R. R., Advances in the Synthetic Utility of Difluorocarbene Generated from TMSCF_3 (Ruppert-Prakash Reagent) and Its Derivatives. *The Chemical Record* **2025**, *25* (5), e202400243.
41. Zhang, W.; Wang, Y., Recent advances in carbon-difluoroalkylation and –difluoroolefination with difluorocarbene. *Tetrahedron Letters* **2018**, *59* (14), 1301–1308.
42. Wang, X.; Wang, X.; Wang, J., Application of carbene chemistry in the synthesis of organofluorine compounds. *Tetrahedron* **2019**, *75* (8), 949–964.
43. Ma, X.; Su, J.; Song, Q., Unconventional Transformations of Difluorocarbene with Amines and Ethers. *Accounts of Chemical Research* **2023**, *56* (5), 592–607.
44. United Nations Environment Programme. (1987, Annex C: Hydrochlorofluorocarbons and Hydrobromofluorocarbons. United Nations. Retrieved October 7, 2025, from <https://ozone.unep.org/treaties/montreal-protocol/articles/annex-controlled-substances>.
45. Chen, D.; Fan, Z.; Huang, L.; Gao, K.; Xiao, P.; Ni, C.; Hu, J., TMSCFX_2 ($\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}$) as halofluorocarbene sources for the synthesis of halofluorocyclopropanes. *Chemical Communications* **2021**, *57* (3), 319–322.
46. Barrett, C.; Krishnamurti, V.; Ispizua-Rodriguez, X.; Zhu, Z.; Koch, C. J.; Surya Prakash, G. K., *gem*-Halofluorocyclopropanes via [2 + 1] Cycloadditions of In Situ Generated CFX Carbene with Alkenes. *Organic Letters* **2022**, *24* (29), 5417–5421.
47. Thankachan, A. P.; Sindhu, K. S.; Krishnan, K. K.; Anilkumar, G., Recent advances in the syntheses, transformations and applications of 1,1-dihalocyclopropanes. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13* (33), 8780–8802.
48. Bychek, R.; Mykhailiuk, P. K., A Practical and Scalable Approach to Fluoro-Substituted Bicyclo[1.1.1]pentanes. *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, *61* (29), e202205103.
49. Guo, H.; Qiu, S.; Xu, P., One-Carbon Ring Expansion of Indoles and Pyrroles: A Straightforward Access to 3-Fluorinated Quinolines and Pyridines. *Angewandte Chemie International Edition* **2024**, *63* (5), e202317104.
50. Mathias, R.; Weyerstahl, P., Darstellung und Eigenschaften von 1,1-Diod- und 1-Iod-1-x-cyclopropanen. *Chemische Berichte* **1979**, *112* (9), 3041–3053.
51. Sperga, A.; Kinens, A.; Veliks, J., Metal-Catalyzed Fluoroacetyl Carbene Transfer from Sulfonium Salts. *Organic Letters* **2025**, *27* (21), 5446–5451.
52. Gutiérrez, S.; Tomás-Gamasa, M.; Mascareñas, J. L., Organometallic catalysis in aqueous and biological environments: harnessing the power of metal carbenes. *Chemical Science* **2022**, *13* (22), 6478–6495.
53. de Frémont, P.; Marion, N.; Nolan, S. P., Carbenes: Synthesis, properties, and organometallic chemistry. *Coordination Chemistry Reviews* **2009**, *253* (7), 862–892.
54. Frenking, G.; Solà, M.; Vyboishchikov, S. F., Chemical bonding in transition metal carbene complexes. *Journal of Organometallic Chemistry* **2005**, *690* (24), 6178–6204.
55. Dötz, K. H.; Stendel, J., Jr., Fischer Carbene Complexes in Organic Synthesis: Metal-Assisted and Metal-Templated Reactions. *Chemical Reviews* **2009**, *109* (8), 3227–3274.

56. Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P., N-Heterocyclic Carbenes in Late Transition Metal Catalysis. *Chemical Reviews* **2009**, *109* (8), 3612–3676.
57. Davies, H. M. L.; Morton, D., Guiding principles for site-selective and stereoselective intermolecular C–H functionalization by donor/acceptor rhodium carbenes. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (4), 1857–1869.
58. Mertens, L.; Koenigs, R. M., Fluorinated diazoalkanes – a versatile class of reagents for the synthesis of fluorinated compounds. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2016**, *14* (45), 10547–10556.
59. Ford, A.; Miel, H.; Ring, A.; Slattery, C. N.; Maguire, A. R.; McKervey, M. A., Modern Organic Synthesis with α -Diazocarbonyl Compounds. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (18), 9981–10080.
60. Zhang, Z.; Gevorgyan, V., Visible Light-Induced Reactions of Diazo Compounds and Their Precursors. *Chemical Reviews* **2024**, *124* (11), 7214–7261.
61. Green, S. P.; Wheelhouse, K. M.; Payne, A. D.; Hallett, J. P.; Miller, P. W.; Bull, J. A., Thermal Stability and Explosive Hazard Assessment of Diazo Compounds and Diazo Transfer Reagents. *Organic Process Research & Development* **2020**, *24* (1), 67–84.
62. Fulton, J. R.; Aggarwal, V. K.; de Vicente, J., The Use of Tosylhydrazone Salts as a Safe Alternative for Handling Diazo Compounds and Their Applications in Organic Synthesis. *European Journal of Organic Chemistry* **2005**, *2005* (8), 1479–1492.
63. Burtoloso, A. C. B.; Dias, R. M. P.; Leonarczyk, I. A., Sulfoxonium and Sulfonium Ylides as Diazocarbonyl Equivalents in Metal-Catalyzed Insertion Reactions. *European Journal of Organic Chemistry* **2013**, *2013* (23), 5005–5016.
64. Liu, M.; Uyeda, C., Redox Approaches to Carbene Generation in Catalytic Cyclopropanation Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2024**, *63* (29), e202406218.
65. Kumar, S.; Borkar, V.; Mujahid, M.; Nunewar, S.; Kanchupalli, V., Iodonium ylides: an emerging and alternative carbene precursor for C–H functionalizations. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2023**, *21* (1), 24–38.
66. Kaur, P.; Tyagi, V., Recent Advances in Iron-Catalyzed Chemical and Enzymatic Carbene-Transfer Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2021**, *363* (4), 877–905.
67. Doyle, M. P.; Duffy, R.; Ratnikov, M.; Zhou, L., Catalytic Carbene Insertion into C–H Bonds. *Chemical Reviews* **2010**, *110* (2), 704–724.
68. Xia, Y.; Qiu, D.; Wang, J., Transition-Metal-Catalyzed Cross-Couplings through Carbene Migratory Insertion. *Chemical Reviews* **2017**, *117* (23), 13810–13889.
69. Seyferth, D.; Woodruff, R. A., Halomethyl-metal compounds. LXV. Generation of fluorocarboalkoxycarbenes via the organomercury route. *The Journal of Organic Chemistry* **1973**, *38* (23), 4031–4039.
70. David, E.; Couve-Bonnaire, S.; Jubault, P.; Pannecoucke, X., Ethyl dibromofluoroacetate: a versatile reagent for the synthesis of fluorinated molecules. *Tetrahedron* **2013**, *69* (52), 11039–11055.
71. Luckhurst, C. A.; Breccia, P.; Stott, A. J.; Aziz, O.; Birch, H. L.; Bürlü, R. W.; Hughes, S. J.; Jarvis, R. E.; Lamers, M.; Leonard, P. M.; Matthews, K. L.; McAllister, G.; Pollack, S.; Saville-Stones, E.; Wishart, G.; Yates, D.; Dominguez, C., Potent, Selective, and CNS-Penetrant Tetrasubstituted Cyclopropane Class IIa Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitors. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2016**, *7* (1), 34–39.
72. Lee, K. L.; Ambler, C. M.; Anderson, D. R.; Boscoe, B. P.; Bree, A. G.; Brodfuehrer, J. I.; Chang, J. S.; Choi, C.; Chung, S.; Curran, K. J.; Day, J. E.; Dehnhardt, C. M.; Dower, K.; Drozda, S. E.; Frisbie, R. K.; Gavrin, L. K.; Goldberg, J. A.; Han, S.; Hegen, M.; Hepworth, D.; Hope, H. R.; Kamtekar, S.; Kilty, I. C.; Lee, A.; Lin, L.-L.; Lovering, F. E.; Lowe, M. D.; Mathias, J. P.; Morgan, H. M.; Murphy, E. A.; Papaioannou, N.; Patny, A.; Pierce, B. S.; Rao,

- V. R.; Saiah, E.; Samardjiev, I. J.; Samas, B. M.; Shen, M. W. H.; Shin, J. H.; Soutter, H. H.; Strohbach, J. W.; Symanowicz, P. T.; Thomason, J. R.; Trzupek, J. D.; Vargas, R.; Vincent, F.; Yan, J.; Zapf, C. W.; Wright, S. W., Discovery of Clinical Candidate 1-[[*(2S,3S,4S)*-3-Ethyl-4-fluoro-5-oxopyrrolidin-2-yl]methoxy]-7-methoxyisoquinoline-6-carboxamide (PF-06650833), a Potent, Selective Inhibitor of Interleukin-1 Receptor Associated Kinase 4 (IRAK4), by Fragment-Based Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *60* (13), 5521–5542.
73. Rodríguez-Alvarado, M.; Russo, R.; Connell, N. D.; Brenner-Moyer, S. E., Design, organocatalytic synthesis, and bioactivity evaluation of enantiopure fluorinated LpxC inhibitors. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2020**, *18* (30), 5867–5878.
74. Dapprich, S.; Frenking, G., Investigation of Donor-Acceptor Interactions: A Charge Decomposition Analysis Using Fragment Molecular Orbitals. *The Journal of Physical Chemistry* **1995**, *99* (23), 9352–9362.
75. Sperga, A.; Pfeifers, T.; Veliks, J., Monofluorinated C1 Synthons Strategy for the Construction of Fluoromethylene-Linked Bicyclo[1.1.1]Pentane Derivatives. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2025**, *367* (23), e70119.
76. Shire, B. R.; Anderson, E. A., Conquering the Synthesis and Functionalization of Bicyclo[1.1.1]pentanes. *JACS Au* **2023**, *3* (6), 1539–1553.
77. Baldon, S.; Dell'Amico, L.; Cuadros, S., Synthetic Strategies and Applications of Fluorine-Containing Bridged Bicyclic Compounds. *European Journal of Organic Chemistry* **2024**, *27* (43), e202400604.
78. Wong, M. L. J.; Mousseau, J. J.; Mansfield, S. J.; Anderson, E. A., Synthesis of Enantioenriched α -Chiral Bicyclo[1.1.1]pentanes. *Organic Letters* **2019**, *21* (7), 2408–2411.
79. Huang, W.; Zheng, Y.; Keess, S.; Molander, G. A., A General and Modular Approach to BCP Alkylamines via Multicomponent Difunctionalization of [1.1.1]Propellane. *Journal of the American Chemical Society* **2023**, *145* (9), 5363–5369.
80. Ripenko, V.; Sham, V.; Levchenko, V.; Holovchuk, S.; Vysochyn, D.; Klymov, I.; Kyslyi, D.; Veselovych, S.; Zherish, S.; Dmytriv, Y.; Tolmachev, A.; Sadkova, I.; Pishel, I.; Horbatok, K.; Kosach, V.; Nikandrova, Y.; Mykhailiuk, P. K., Light-enabled scalable synthesis of bicyclo[1.1.1]pentane halides and their functionalizations. *Nature Synthesis* **2024**, *3* (12), 1538–1549.
81. Bai, Z.; Wang, Z.; Wong, T. H.-F.; Ritter, T., Thianthrenium-enabled modular synthesis of bicyclo[1.1.1]pentanes. *Nature Synthesis* **2025**, *4* (9), 1161–1169.
82. Pickford, H. D.; Nugent, J.; Owen, B.; Mousseau, J. J.; Smith, R. C.; Anderson, E. A., Twofold Radical-Based Synthesis of *N,C*-Difunctionalized Bicyclo[1.1.1]pentanes. *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143* (26), 9729–9736.
83. Alonso, M.; Cañellas, S.; Delgado, F.; Serrano, M.; Diéguez-Vázquez, A.; Gómez, J. E., Accelerated Synthesis of Bicyclo[1.1.1]pentyamines: A High-Throughput Approach. *Organic Letters* **2023**, *25* (5), 771–776.



Artūrs Sperga dzimis 1997. gadā Rīgā. Rīgas Tehniskajā universitātē ieguvis inženierzinātņu bakalaura (2020) un inženierzinātņu maģistra (2022) grādu ķīmijas tehnoloģijā. Kopš 2018. gada strādā Latvijas Organiskās sintēzes institūtā. Pašlaik Organiskās sintēzes laboratorijas zinātniskais asistents. Zinātniskās intereses saistītas ar fluorkarbēnu reakciju izpēti. Pētījuma "Atklāts jauns organiskās sintēzes reaģents ar lielu pielietojamas potenciālu medicīnas ķīmijā", kas iekļauts Latvijas Zinātņu akadēmijas 2019. gada nozīmīgāko sasniegumu zinātnē sarakstā, līdzautors. 2023. gadā par maģistra darbu "Dzelzs katalizēta fluormetilēngrupas pārnese no sulfonija sāļiem" saņēmis Latvijas Zinātņu akadēmijas jauno zinātnieku balvu. Ir astoņu oriģinālpublikāciju un viena apskatraksta līdzautors.

Artūrs Sperga was born in 1997 in Riga, Latvia. He obtained a Bachelor's degree in Chemistry Technology (2020) and a Master's degree in Chemistry Technology (2022) from Riga Technical University. Since 2018, he has been working at the Latvian Institute of Organic Synthesis. He is currently a Scientific Assistant in the Organic Synthesis Laboratory, and his research interests are focused on the study of fluorocarbene reactions. He is a co-author of the study "Discovery of a New Organic Synthesis Reagent with High Application Potential in Medicinal Chemistry," which is included in the list of the Latvian Academy of Sciences' most significant scientific achievements of 2019. In 2023, he received the Latvian Academy of Sciences Young Scientist Award for his Master's Thesis "Iron-Catalysed Transfer of the Fluoromethylene Group from Sulfonium Salts". He is a co-author of eight publications and one review article.