

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

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

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Materials Science and Applied Chemistry
Institute of Technology of Organic Chemistry
Department of Chemical Technology of Biologically Active Compounds

Jevgeņija LUGIŅINA

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

ORGANISKO SAVIENOJUMU REAKCIJAS ŠĶIDRĀ SĒRA DIOKSĪDĀ UN AR TO ORGANIC REACTIONS IN AND WITH LIQUID SULFUR DIOXIDE

Promocijas darba kopsavilkums

Summary of Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs
Scientific supervisor

Dr. chem., prof. M. TURKS

**RTU Izdevniecība
RTU Press
2017**

Lugiņina J. Organisko savienojumu reakcijas šķidrā sēra dioksīdā un ar to. Promocijas darba kopsavilkums. – R.: RTU Izdevniecība, 2017. – 61 lpp.

Lugiņina J. *Organic reactions in and with liquid sulfur dioxide*. Summary of the Doctoral Thesis. – R.: RTU Press, 2017. – 61 p.

Iespiests saskaņā ar RTU promocijas padomes “RTU P-01” 2017. gada 4. septembra lēmumu, protokols Nr. 3.

Published in accordance with the decision of the Promotion Council “P-01” of 4 September 2017, Minutes No. 3.

PROMOCIJAS DARBS

IZVIRZĪTS ĶĪMIJAS DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI

RĪGAS TEHNISKĀJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs ķīmijas doktora grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2017. gada 30. novembrī Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Vadošais pētnieks *Dr. habil. chem.* Grigorijs Veinbergs
(Latvijas Organiskās sintēzes institūts, Latvija)

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

Profesors *Ph. D.* Jørn H. Hansen
(*University of Tromsø – The Arctic University of Norway*, Norvēģija)

APSTIPRINĀJUMS

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

Jevgeņija Lugiņina (*paraksts*)

Datums

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa. Tajā ir kopsavilkums, piecas publikācijas, trīs patenti un viens patenta pietiekums. Publikācijas uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot elektroniski pieejamo informāciju, ir 136 lpp. Patenti uzrakstīti latviešu valodā, to kopējais apjoms ir 29 lpp. Patenta pietiekums uzrakstīts latviešu valodā, tā kopējais apjoms ir 19 lpp.

SATURS

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS	5
Tēmas aktualitāte	5
Pētījuma mērķis un uzdevumi	5
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti	6
Darba struktūra un apjoms	6
Darba aprobācija un publikācijas	6
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI	9
1. Aizsargātu <i>N</i> -heterociklu nukleofīlās cikla atvēršanas reakcijas	12
1.1. Ar karbamātgrupu aizsargātu aziridīnu reakcijas ar metālu sāļiem	13
1.2. Ar karbamātgrupu aizsargātu aziridīnu reakcijas ar <i>S</i> -nukleofīliem	16
1.3. Ar karbamātgrupu aizsargātu azetidīnu reakcijas ar metālu sāļiem	17
1.4. Ar karbamātgrupu aizsargātu azetidīnu reakcijas ar <i>S</i> -nukleofīliem	18
2. Neaizsargātu aziridīnu nukleofīlās cikla atvēršanas reakcijas	18
3. Glikozīdiskās saites veidošana šķidrā sēra dioksīdā	21
4. Sulfonu sintēze pielietojot bora- <i>ēnu</i> reakciju	25
SECINĀJUMI	29
LITERATŪRAS SARAKSTS	31
PATEICĪBAS	33

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Sēra dioksīds pazīstams kā ļoti sens balināšanas līdzeklis un dezinficējoša piedeva pārtikas un īpaši vīna rūpniecībā vismaz 3000 gadus. SO_2 ir šķidrā plašā zemo temperatūru intervālā (k. t. $-75\text{ }^\circ\text{C}$; v. t. $-10\text{ }^\circ\text{C}$), tas labi šķīdina gan jonu, gan polārus kovalentus savienojumus, tam ir zema nukleofilitāte un labas jonu solvatēšanas spējas. 1902. gadā Pauls Valdens Rīgas Politehniskajā institūtā noteica elektrovadītspēju trifenilmetilhlorīdam un bromīdam šķidrā sēra dioksīdā, pierādot karbēnija jonu esamību tā šķīdumā.¹ Kopš tā laika sēra dioksīds pierādījis sevi kā teicams šķīdinātājs, kas veicina karbēnija jonu rašanos un to reakcijas. 90 gadus vēlāk Nobela prēmijas laureāts Džordžs A. Olā (*George A. Olah*) pierādīja SO_2 izcilās īpašības karbēnija jonu ģenerēšanai, savos pētījumos lietojot spēcīgi jonizējošas šķīdinātāju sistēmas HF-SO_2 , $\text{SbF}_5\text{-SO}_2$ un $\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5\text{-SO}_2$.² 1994. gadā Mairs (*Mayr*) izstrādāja metodi aromātisko acetālu alilēšanai ar alilsilāniem šķidrā sēra dioksīdā vidē, nelietojot Luisa skābju papildpiedevas.³ Vožels (*Vogel*) ar līdzstrādniekiem atklāja jaunu metodi sulfonu sintēzei, kā izejvielu izmantojot dažādu alilsilānu un sēra dioksīda sila-ēnu reakcijā ģenerētus sililsulfinātus.⁴ Vēlāk sililsulfinātus pielietoja arī kā sulfinilgrupas pārnesšanas aģentus reakcijā ar metālorganiskajiem savienojumiem sulfoksīdu sintēzē. Tie tika demonstrēti arī kā izcili sililējoši aģenti spirtu, karbonskābju, ogļhidrātu un nukleozīdu kvalitatīvajā un kvantitatīvajā gāzu hromatogrāfiskajā analīzē.⁵ Beifus (*Beifuss*) izmantoja sēra dioksīdu epoksiolefīnu ciklizācijas reakciju pētījumā.⁶ Sēra dioksīds kā šķīdinātājs veicina arī Ritera (*Ritter*) reakciju starp spirtiem un nitriliem.⁷ Flemings (*Fleming*) novēroja sēra dioksīda un citu polāru šķīdinātāju ietekmi uz karbēnija jonu pārgrupēšanās reakcijām.⁸ Sēra dioksīda un to pārnesošo reaģentu plašā pielietojuma un izmantošanas iespējas lieliski atspoguļotas vairākos apskatrakstos.⁹

Tomēr, neskatoties uz visu iepriekšminēto, sēra dioksīds līdz šim nav iegājis ikdienas eksperimentālās organiskās ķīmijas praksē kā šķīdinātājs. Šajā promocijas darbā veicām fundamentālu pētījumu par šķidrā sēra dioksīda izmantošanu dažādās organiskās sintēzes jomās: mazu *N*-heterociklu nukleofilā atvēršanā, glikozīdskābes saites veidošanā un kālija aliltrifluorborātu un SO_2 bora-ēnu reakciju izpētē.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir sintēzes metožu izstrāde, izmantojot šķidru sēra dioksīdu kā šķīdinātāju dažādās organiskās sintēzes jomās. Darbs ir vērsts uz jaunu reakciju meklējumiem, ko veicina SO_2 Luisa skābēs īpašības, un dažādu substrātu solvatēšanās spēja šķidrā sēra dioksīdā. Sēra dioksīdu paredzējam izmantot arī kā reaģentu sulfinilgrupas ievadīšanai organiskajos savienojumos.

Darba mērķa īstenošanai izvirzīti šādi uzdevumi:

- izpētīt aizsargātu un neaizsargātu mazo *N*-heterociklu (aziridīnu un azetidīnu) nukleofilās cikla atvēršanas reakcijas ar I un II grupas metālu halogenīdiem un tioliem šķidrā sēra dioksīdā;

- izstrādāt metodi glikozīdiskās saites iegūšanai, kā substrātus lietojot ogļhidrātus un nukleofilus šķidrā sēra dioksīda vidē;
- veikt bora-ēnu reakciju izpēti, lietojot kālija aliltrifluorborātus un sēra dioksīdu; pārbaudīt iegūto sulfīnātu reaģētspēju ar dažādiem alkilējošiem aģentiem.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Pētījumu rezultātā izstrādātas vairākas metodes mazu *N*-heterociklu nukleofilai cikla atvēršanas reakcijai šķidrā sēra dioksīda vidē. Izpētīta dažādu ar karbamāta grupu aizsargātu aziridīnu reakcijas spēja ar I un II grupas metālu sāļiem sēra dioksīdā. Atklāts, ka cikla atvēršanas reakcija azetidīnu gadījumos pieprasa paaugstinātu temperatūru un notiek ar magnija un litija bromīdiem un jodīdiem. Novērota izcila reģioselektivitāte un reakcijas spēja neaizsargātu aziridīnu cikla atvēršanā ar *S*-nukleofiliem šķidrā sēra dioksīdā. Atklāta un izpētīta bora-ēnu reakcija starp kālija aliltrifluorborātiem un sēra dioksīdu. Atrasti piemērotākie reakciju apstākļi sulfonu sintēzei, kā substrātus lietojot *in situ* reakcijas vidē ģenerētus kālija 3-((alilsulfīnīl)oksi)trifluorborātus. Atklāts, ka SO₂ veicina glikozīdiskās saites veidošanos ar dažādiem spirtiem un tioliem. Novērota ar pivaloilgrupām aizsargāta mannopiranozilfluorīda izcila reakcijas spēja ar dažādiem nukleofiliem šķidra SO₂ vidē bez papildu aktivatoru piedevām.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa par šķidrā sēra dioksīda kā šķīdinātāja un reaģenta pielietojumu organisko savienojumu sintēzē. Tajā ir publikācijas SCI žurnālos, patenti un patenta pieteikums.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba rezultāti izklāstīti piecās zinātniskajās publikācijās, trīs patentos un vienā patenta pieteikumā.

Zinātniskās publikācijas:

1. Stikute, A.; **Lugiņina, J.**; Turks, M. Synthesis of Allyl Sulfones from Potassium Allyltrifluoroborates. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 2727.
2. **Lugiņina, J.**; Turks, M. Regioselective Ring Opening of N-H-Aziridines with Sulfur Nucleophiles in Liquid SO₂. *Synlett*, **2017**, 28, 939.
3. **Lugiņina, J.**; Uzuleņa, J.; Posevins, D.; Turks, M. A Ring-Opening of Carbamate-Protected Aziridines and Azetidines in Liquid Sulfur Dioxide. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1760.
4. **Lugiņina, J.**; Turks, M. Non-Activated Aziridines as a Building Blocks for the Synthesis of Aza-Heterocycles, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2016**, 52, 773.
5. **Lugiņina, J.** Sulfur Dioxide in the Past Decade. *Synlett*, **2014**, 25, 2962.

Latvijas Republikas patenti:

1. **Lugiņina, J.**; Rjabovs, V.; Turks, M. Azetidīnu cikla uzslēgšanas paņēmieni ar nukleofiliem šķidrā sēra dioksīdā. **LV15096B**, 20.03.2016.
2. **Lugiņina, J.**; Turks, M. Annelētu aziridīnu cikla uzslēgšanas paņēmieni ar nukleofiliem šķidrā sēra dioksīdā. **LV14955B**, 20.04.2015.

3. **Lugiņina, J.**; Mackeviča, J.; Rjabovs, V.; Turks, M. 2-Amino-3-halogēn-karbonskābju atvasinājumu un 2-amino-3-pseidohalogēn-karbonskābju atvasinājumu iegūšanas paņēmieni. **LV14778B**, 20.03.2014.

Latvijas Republikas patentu pieteikums:

1. **Lugiņina, J.**; Suta, K.; Turks, M. Alkil- un aril-D-mannopiranozīdu un 1-tio-D-mannopiranozīdu iegūšanas paņēmieni šķidrā sēra dioksīdā, *manuskripts sagatavošanā*.

Darba rezultāti prezentēti šādās konferencēs:

1. **Lugiņina, J.**, Suta, K., Turks, M. Application of liquid sulfur dioxide as a solvent for organic transformations. In: *20th European Symposium on Organic Chemistry, Program, Section: Synthesis*, Germany, Cologne, 2–6 July, 2017. Cologne: 2017, pp.SY095-SY095.
2. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Suta, K., Posevins, D., Stikute, A., Novosjolova, I., Cīrule, D., Purins, M. Sulfur dioxide: useful reagent and solvent in organic chemistry. In: *20th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2017), Program, Section: Synthesis*, Germany, Cologne, 2–6 July, 2017. Cologne: 2017, pp. SY089-SY089.
3. **Lugiņina, J.** Aziridine Ring Opening and Other Reactions in Liquid Sulfur Dioxide. In: *10th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*, Latvia, Riga, 15–16 June, 2017. Riga: 2017, pp. 22–22. (invited lecture)
4. Suta, K., Posevins, D., **Lugiņina, J.**, Turks, M. Liquid Sulfur Dioxide Promoted Ritter Reaction and Other Transformations through Carbenium Ion Intermediates. In: *Riga Technical University 57th International Scientific Conference "Materials Science and Applied Chemistry" (MSAC 2016): Proceedings and Programme*, Latvia, Rīga, 21–22 October, 2016. Riga: RTU Press, 2016, pp.177–180.
5. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Posevins, D., Novosjolova, I., Peipiņš, V., Suta, K., Puriņš, M. Organic Synthesisinvolving Sulfur Dioxide as Solvent and Reagent. In: *Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016: Book of Abstracts*, Russia, Dombay, 29 May–4 June, 2016. Dombay: 2016, pp. 72–72.
6. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Stikute, A., Posevins, D., Novosjolova, I., Peipiņš, V., Suta, K., Puriņš, M. Sulfur Dioxide: Useful Reagent and Solvent in Organic Chemistry. In: *8th Young Investigators Workshop EuCheMS - Division of Organic Chemistry*, Spain, Islantilla, Huelva, 16–17 September, 2016. Huelva: 2016, pp. 24–24.
7. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Small N-Heterocycles in Liquid SO₂. In: *Abstracts of 17th Tetrahedron Symposium*, Spain, Sitges, 28 Jun-1 July, 2016. Sitges: 2016, pp. 69–69.
8. Suta, K., **Lugiņina, J.**, Posevins, D., Turks, M. Liquid Sulfur Dioxide Promotes Transformations Involving Carbenium Ion Intermediates. In: *Balticum Organicum Syntheticum: Program and Abstracts*, Latvia, Riga, 3–6 July, 2016. Rīga: 2016, pp. 155–155.
9. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Protected and Unprotected small N-Heterocycles in Liquid SO₂. In: *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2016): Program and Abstract Book*, Latvia, Riga, 3–6 July, 2016. Riga: 2016, pp. 109–109.
10. **Lugiņina, J.** Nucleophilic ring opening of small N-heterocycles in liquid SO₂. In: *Latvijas Universitātes 74. konferences ķīmijas sekcijas tēžu krājums*, Latvia, Rīga, 12–12 February, 2016. Rīga: 2016, pp. 15–15.

11. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Sulfur Dioxide Promoted Nucleophilic Ring Opening of Small N-Heterocycles. In: *Drug Discovery Conference: Abstract Book*, Latvia, Rīga, 27–29 August, 2015. Rīga: 2015, pp. 119–119.
12. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Posevins, D., Stikute, A., Novosjolova, I., Peipiņš, V., Kumpiņš, V. Novel Applications of Sulfur Dioxide in Organic and Analytical Chemistry. In: *19th European Symposium of Organic Chemistry (ESOC 2015): Book of Abstracts*, Portugal, Lisbon, 12–16 July, 2015. Lisbon: 2015, pp. 273–273.
13. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Small Size N-Heterocycles in Liquid Sulfur Dioxide. In: *19th European Symposium of Organic Chemistry (ESOC 2015): Book of Abstracts*, Portugal, Lisbon, 12–16 July, 2015. Lisbon: 2015, pp. 269–269. ISBN 978-989-8124-11-1.
14. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Carbamate-Protected Aziridine and Azetidine with Metal Halides in Liquid Sulfur Dioxide. In: *Proceedings of 16th Florida Heterocyclic and Synthetic Conference*, United States of America, Gainesville, 1–4 March, 2015. Gainesville: 2015, pp. 149–149.
15. **Lugiņina, J.** Sulfur Dioxide - Powerful Solvent for Nucleophilic Ring Opening Reactions of Small N-Heterocycles. *Materials Sciences and Applied Chemistry*. Vol. 31, 2015, pp. 69–69.
16. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Aziridine and Azetidine Derivatives in Liquid Sulfur Dioxide. In: *Chemistry and Chemical Technology 2015: International Conference of Lithuanian Chemical Society: Programme and Proceedings of the International Conference*, Lithuania, Vilnius, 23 January, 2015. Vilnius: Vilnius University, 2015, pp. 187–188.
17. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Stikute, A., Posevins, D., Novosjolova, I. Novel Applications of Sulfur Dioxide in Organic Synthesis and Analysis of Organic Compounds. No: *Chemistry and Chemical Technology 2015: International Conference of Lithuanian Chemical Society: Programme and Proceedings of the International Conference*, Lithuania, Vilnius, 23 January, 2015. Vilnius: Vilnius University, 2015, pp. 21–22.
18. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Reactions of Aziridines with Metal Halides in Liquid Sulfur Dioxide. No: *Abstracts of the Riga Technical University 55th International Scientific Conference: Section: Material Science and Applied Chemistry*, Latvia, Riga, 14–17 October, 2014. Riga: RTU Press, 2014, pp. 21–21.
19. **Lugiņina, J.**, Turks, M. A Facile Synthesis of Amino Acid Derivatives from Aziridines in Liquid Sulfur Dioxide. *ChemMedChem*, 2014, Special Issue, pp. 329–330.
20. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Substitutions in Liquid Sulfur Dioxide: Ring Opening of Aziridines. No: *Proceedings of 8th Biennial International Conference on Organic Synthesis (BOS2014)*, Lithuania, Vilnius, 6–9 July 2014. Vilnius: 2014, pp. 95–95.
21. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Aziridines in Liquid Sulfur Dioxide. In: *26th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-26)*, Turkey, Istanbul, 24–29 August, 2014. Istanbul: 2014, pp.106–106.
22. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of N-Protected Leakadine in Liquid Sulfur Dioxide. In: *Chemistry and Chemical Technology 2014: International Conference of Lithuanian Chemical Society: Conference Proceedings*, Lithuania, Kaunas, 25 April, 2014. Kaunas, 2014, p.188.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

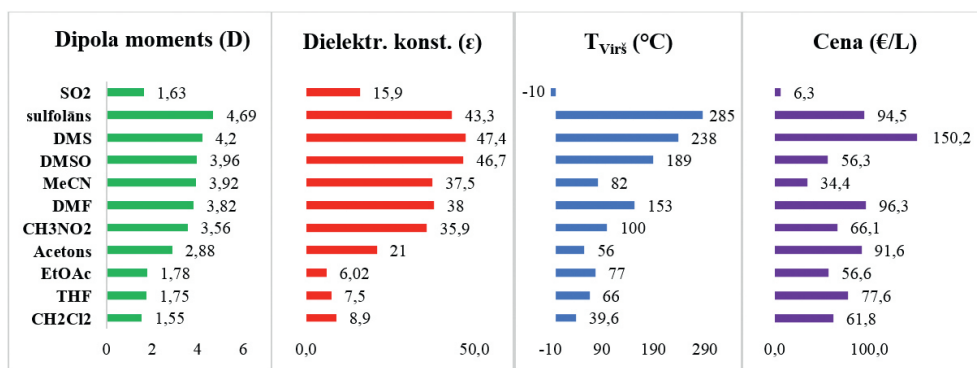
Sēra dioksīds normālos apstākļos ir bezkrāsaina nedegoša gāze ar asu smaku, tas ir viegli sašķidrināms plašā temperatūras diapazonā ($-75\ldots-10\text{ }^{\circ}\text{C}$) un izmantojams kā šķīdinātājs dažādu reakciju veikšanai. Šķīdram SO_2 ir zema viskozitāte, un to raksturo relatīvi zems piesātināta tvaika spiediens ($\sim 3\text{ bar}$ pie $20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Svarīgākās SO_2 fizikāli ķīmiskās īpašības apkopotas 1. tabulā.¹⁰

1. tabula

SO_2 fizikāli ķīmiskās īpašības

Īpašība	Vērtība
Dielektriskā konstante	15,9 ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Dipola moments	1,63 D
Blīvums	1,46 g/cm ³ ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Dinamiskā viskozitāte	368 Pa·s ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Kušanas temperatūra	$-75,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (101,3 kPa)
Viršanas temperatūra	$-10,1\text{ }^{\circ}\text{C}$ (101,3 kPa)
Trīskāršais punkts	$-75,5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1,7 MPa)
Kritiskais punkts	157,35 $^{\circ}\text{C}$ (7,88 MPa)

Šķidrums sēra pieskaitāms pie polāru aprotonu šķīdinātāju klases, un tā salīdzinājums ar citiem klasiskiem aprotoniem šķīdinātājiem apkopots 1. attēlā.¹¹ Šķīdinātāji, kas satur “S=O” struktūrelementu, ir dimetilsulfoksīds (DMSO), sulfolāns un dimetilsulfons (DMS), taču, salīdzinot šo molekulu dipola momentus, tie ir vismaz divas reizes lielāki, un SO_2 dipola moments ir tuvāks CH_2Cl_2 dipola momentam.



1. attēls. Polāru aprotonu šķīdinātāju salīdzinājums.

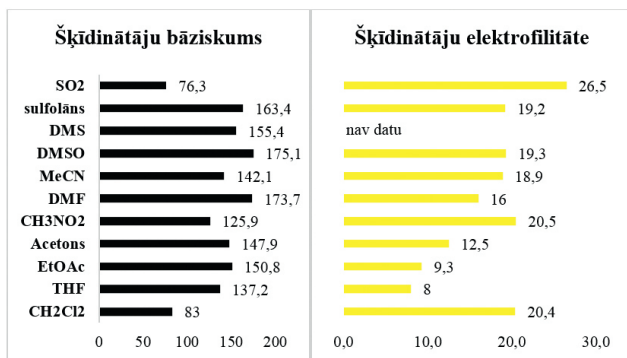
Ievērojami atšķiras arī SO_2 dielektriskās konstantes vērtība. Jāatzīmē, ka nav pierādīta tieša korelācija starp šiem abiem polaritātes kritērijiem. Taču, jo augstākas ir šķīdinātāja dipola momenta un dielektriskās konstantes vērtības, jo polārāks tas ir. Polāros šķīdinātājos pastāvošā spēcīgā starpmolekulārā mijiedarbība pamato arī to augsto viršanas temperatūru.

Salīdzinot komerciāla SO₂ (tīrība 99,98 %, ūdens saturs < 50 ppm) izmaksas (€/L) ar citu pēc tīrības un mitruma satura analoģu aprotonu šķīdinātāju izmaksām, redzam neapšaubāmu SO₂ pārākumu.¹² Tādējādi, SO₂ ir piecas reizes lētāks par MeCN un 14 reizes lētāks par acetonu.

Šķīdinātājus var iedalīt arī pēc to elektronu donorām un elektronu akceptorām īpašībām.

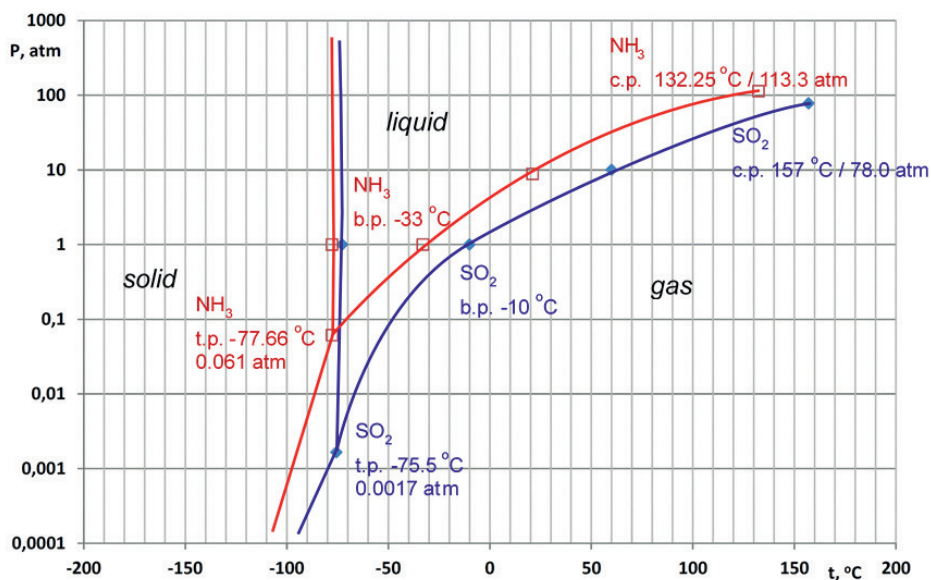
Pirmais, kas ievieša plaši lietotu un viegli saprotamu šķīdinātāju Luisa bāzes-skābes skalu, bija Gutmans (*Gutmann*).¹³ Ieviestais donora skaitlis (DS) raksturo šķīdinātāja spēju solvatēt kādu izvēlētu katjonu vai vispārējā gadījumā Luisa skābi. Savukārt Luisa skābuma (šķīdinātāja elektrofilās īpašības) attēlo akceptorais skaitlis (AS), kas raksturo spēju saistīties ar kādu izvēlētu Luisa bāzi. Sēra dioksīda un citu aptoronu polāru šķīdinātāju bāziskuma un elektrofilitātes salīdzinājums apkopots 2. attēlā.

Piemēram, salīdzinot šķīdinātāju bāziskumu – spēju solvatēt litija katjonu vakuumā, tika noteikts, ka DMSO-Li⁺ adukts ir par ~ 99 kJ/mol stabilāks nekā SO₂-Li⁺ adukts.¹⁴ Tādējādi – SO₂ salīdzinājumā ar “S=O” fragmentu saturošiem citiem šķīdinātājiem ir visvājākā bāze. Savukārt šķīdinātāju elektrofilitāte (akceptorais skaitlis) tika noteikts, salīdzinot šķīdinātāja ietekmi uz Et₃PO ³¹P-KMR signāla ķīmisko nobīdi attiecībā pret Et₃PO-SbCl₅ (1:1) adukta nobīdi.¹⁵ Pētījuma rezultātā novērots, ka sēra dioksīds, salīdzinot ar citiem šķīdinātājiem, ir elektrofilāks un tam piemīt vājas Luisa skābes īpašības.



2. attēls. Šķīdinātāju bāziskuma un elektrofilitātes salīdzinājums.

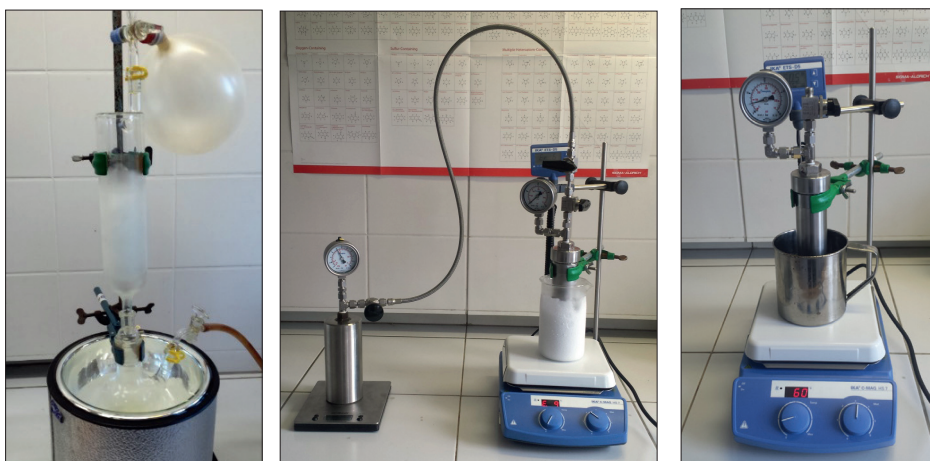
Sēra dioksīda un amonjaka ($T_{\text{virš.}} = -33\text{ }^{\circ}\text{C}$) fāžu pārejas diagrammas ir līdzīgas (3. attēls). Amonjaks izvēlēts salīdzināšanai, jo to plaši lieto kā polāru šķīdinātāju organiskajā sintēzē.^{16, 2b} Sēra dioksīdu var viegli sašķidrināt, pateicoties tā augstajai kritiskajai temperatūrai (157,35 °C; 7,88 MPa). Slēgtās sistēmās temperatūras starpības rezultātā tiek pārnesta SO₂ gāze, kas sekojoši tiek kondensēta atdzesētā reakcijas vidē, veidojot bezkrāsainu šķidrumu. Pārnesot SO₂ slēgtā sistēmā, tiek izslēgta tā saskarsme ar apkārtējo vidi un novērsta kaitīgā iedarbība uz cilvēku veselību (4. attēlā pa vidi). Turklāt, pārkondensējot SO₂ uz uzglabāšanas tvertni pēc reakcijas beigām, tas tiek reciklēts un ir atkārtoti izmantojams.



3. attēls. SO_2 un NH_3 fāžu pārejas diagrammu salīdzinājums.

Sēra dioksīds, ko izmantojām savos pētījumos, tika uzglabāts spiediena balonā, un atkarībā no reakciju temperatūras tika izmantots divu veidu tehniskais nodrošinājums (4. attēls).

- Reakcijas, kas noris temperatūru diapazonā $\leq -10\text{ °C}$, tika veiktas stikla kolbā (4. attēlā pa kreisi), kas aprīkota ar atteces dzesinātāju, kas pildīts ar dzesējošo maisījumu (sausā ledus spirta vai acetona maisījums).
- Reakcijas, kuru norisei nepieciešamā temperatūra bija virs -10 °C , tika veiktas spiedienizturīgos tērauda reaktoros (4. attēlā pa labi).



4. attēls. Tehniskais nodrošinājums reakcijām šķidrā SO_2 .

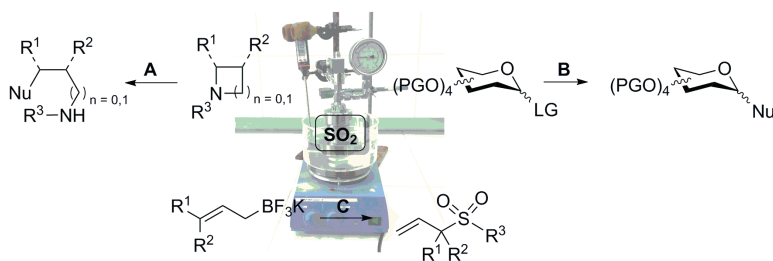
Nepieciešamības gadījumā tehnisko nodrošinājumu papildinājām ar SO₂ priekšžāvēšanas kolonnu, kas secīgi pildīta ar fosfora pentoksīda un alumīnija oksīda slāņiem kā žāvējošiem un skābi neitralizējošiem aģentiem.

Promocijas darbā, pamatojoties uz sēra dioksīda īpašībām, tas kā šķīdinātājs tika izmantots trīs pētījuma virzienos:

A – aziridīnu un azetidīnu nukleofilajās cikla atvēršanas reakcijās, jo, pateicoties augstam dipola momentam, SO₂ vienlīdz labi solvatē kā jonu tipa, tā arī polārus-kovalentus savienojumus;

B – glikozīdskābes saites veidošanā šķidrā sēra dioksīdā, jo SO₂ piemīt Luisa skābes, fluorofilās un karbēnija jonu stabilizējošas īpašības;

C – sulfonu sintēzē, kā atslēgstadiju pielietojot jaunatklātu bora-ēnu reakciju, jo SO₂ ir izcils būvbloks sulfonilgrupas ievadīšanai (1. shēma).



1. shēma. Promocijas darba pētījuma virzieni.

1. Aizsargātu *N*-heterociklu nukleofilās cikla atvēršanas reakcijas

Aziridīnu cikla atvēršana ļauj iegūt alkaloīdus, aminoskābju atvasinājumus un citus bioloģiski aktīvus savienojumus.¹⁷ Pateicoties cikla spriegumam, dominējošā reakcija aziridīnu izmantošanā ir cikla atvēršana ar dažādiem nukleofiliem. Zināms, ka aziridīni ar elektronatvelkošu aizvietotāju pie slāpekļa atoma – sulfonil-, sulfinil-, fosforil-, fosfinil-, karbonil- un karbamoilgrupu – ir reaģētspējīgāki cikla atvēršanai nekā neaizsargāti aziridīni. Salīdzinot ar vismazāk pētītiem *N*-karbamātaizsargātiem aziridīniem, sulfonil aizvietoti aziridīni ir visbiežāk izmantoti cikla atvēršanai, taču tālākā atbrīvošanās no sulfonamīdu funkcijas ir apgrūtināta. Aizvietotāji pie C(2) un C(3) atomiem, elektroniskie efekti, kā arī nukleofila raksturs ietekmē cikla atvēršanas reģioselektivitāti.¹⁸ 1,2-Aizvietotu aziridīnu gadījumos nukleofila uzbrukums lielākoties notiek pa stēriski brīvo C(3) pozīciju. Cita reģioselektivitāte tiek novērota divu C-N saišu nesimetriskās polarizēšanas un izteiktā pozitīvā lādiņa lokalizēšanas gadījumā pie viena no oglekļa atomiem, piemēram, 2-aril-aizvietotāju gadījumā.¹⁹ Aziridīnu cikla atvēršanu veic ar dažādiem C- un heteroatomu nukleofiliem. Taču neatkarīgi no aizvietotājiem pie C(2), C(3) un *N*-atomiem un nukleofila veida visbiežāk cikla atvēršanu veic, papildus aktivējot aziridīnu ar Luisa un/vai protisko skābju papildpiedevām.

Piemēram, C-nukleofilu gadījumos, lietojot dažādus Grinjāra reaģentus, pievieno katalītisku daudzumu Cu(I) vai Cu(II) sāļu.²⁰ Veicot cikla atvēršanu ar *O*-nukleofiliem, pievieno Sn(OTf)₂, BF₃·OEt₂, In(OTf)₃, *p*-TsOH, TFA vai katjonītu Amberlyst-15.²¹

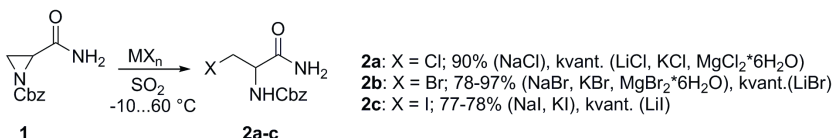
Katalītisks līdz ekvimolārs daudzums $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, $\text{Zn}(\text{OTf})_2$, ZnCl_2 , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Yb}(\text{OTf})_2$ vai $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ veicina aziridīnu cikla atvēršanu ar *S*-nukleofiliem.²² Arī *N*-nukleofīlu gadījumos veiksmīga cikla atvēršana pieprasa InBr_3 , BiCl_3 , YbCl_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, LiClO_4 , $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ un citu Luisa skābju papildpiedevas.²³ Halogēnu ievadišanas metodēs izmanto stipras protiskas skābes (HCl , HBr , HF) vai protisko skābju/ I vai II grupas metālu sāļu kombinācijas, kā arī Luisa skābes (InHal_3 , $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$) kā halogēna avotus. Līdzīgi kā spirtu gadījumā, izteikti skābās vides ģenerēšanai un cikla atvēršanai ar magnija vai litija sāļiem lieto katjonītu (Amberlyst-15) kā katalizatoru.²⁴

Azetidīni, salīdzinot ar aziridīniem, ir mazāk pētīti nukleofilās cikla atvēršanas reakcijās. Taču arī šajā gadījumā veiksmīgai cikla atvēršanai nepieciešams izmantot stipras Luisa skābes, tādas kā $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ u. c., un cikla atvēršana tiek veikta, par substrātiem izmantojot tikai 1,2-aizvietotus azetidīnus.²⁵

Mūsu promocijas darbā izvēlējamies pētīt ar karbamātu grupām aizsargātu aziridīnu un azetidīnu cikla atvēršanas reakcijas ar I un II grupas metālu halogēnīdiem un *S*-nukleofiliem šķidrā sēra dioksīdā kā šķīdinātāja bez Luisa skābes vai protiskās skābes piedevas. Savu izvēli pamatojam ar to, ka, salīdzinot ar *N*-sulfonilanalogiem, karbamātaizsargāti substrāti ir viegli modificējami un atbrīvošanās no aizsarggrupas nav apgrūtināša.²⁶

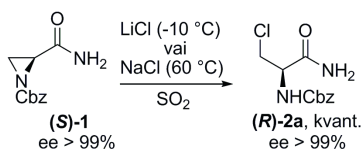
1.1. Ar karbamātgrupu aizsargātu aziridīnu reakcijas ar metālu sāļiem

Savu pētījumu sākām ar *N*-benziloksikarbonilaziridīn-2-karboksamīda (**1**) kā modeļsavienojuma un I un II grupas metālu halogēnīdu reakciju spēju izpēti šķidrā sēra dioksīdā (2. shēma). Reakciju rezultātā konstatējām, ka nukleofilās cikla atvēršanas reakcijas ar litija halogēnīdiem notiek jau sēra dioksīdā viršanas apstākļos ($-10\text{ }^\circ\text{C}$), dodot kvantitatīvu iznākumu divās stundās, kamēr ar nātrija un kālija sāļiem sekmīgām reakcijām jāpaildzina reakcijas laiks un jāpalielina reakcijas maisījuma temperatūra līdz $60\text{ }^\circ\text{C}$. Savukārt magnija sāļi sekmīgi reaģē jau istabas temperatūrā (2. shēma).



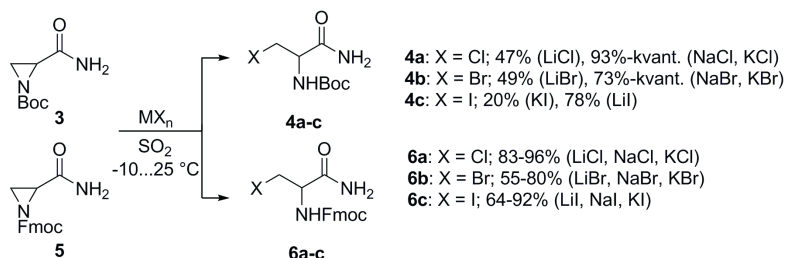
2. shēma. Aziridīna **1** un MX_n reakcijas šķidrā SO_2 .

Pētījumu turpinājam ar enantiomēri bagātinātā Cbz-aziridīna (*S*)-**1** atvēršanu ar LiCl un NaCl. Nukleofilās cikla atvēršanas reakcijas notiek reģioselektīvi, dodot izcilus rezultātus. Novērojām arī, ka reakcijas ar (*S*)-**1** notika bez hirālā centra racemizēšanās, saglabājot augstu enantiomērā pārkumu produktā (3. shēma).



3. shēma. Aziridīna (*S*)-**1** reakcijas ar LiCl un NaCl šķidrā SO_2 .

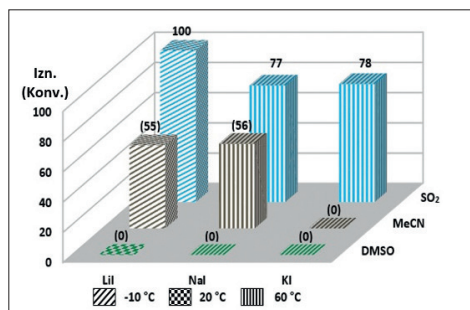
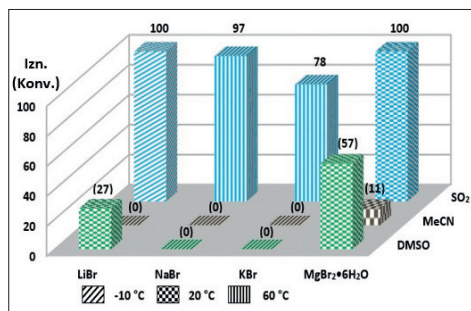
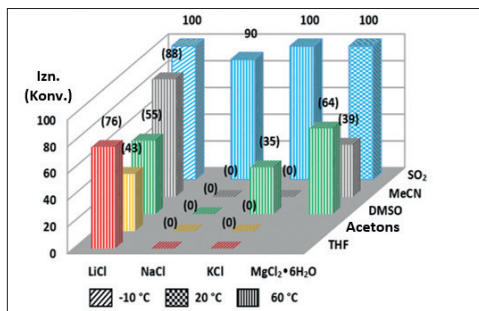
Reakcijas efektivitātes pierādīšanai paralēli veicām analogus eksperimentus arī tādos šķīdinātājos kā DMSO, MeCN, Me₂CO un THF (5. attēls). Piemēram, aziridīns **1** reakcijā ar LiCl jau 1,5 h laikā –10 °C temperatūrā kvantitatīvi veido vēlamu produktu **2a šķīdā SO₂** vidē. Identiska reakcija THF, DMSO, MeCN un acetona vidē notika tikai paaugstinātā 60 °C temperatūrā, dodot ievērojami zemākus reakciju iznākumus un izejvielas sadalīšanās piemaisījumus. Sekmīga NaCl reakcija ar aziridīnu **1** SO₂ notika 60 °C temperatūrā, bet analoga reakcija, kas tika veikta DMSO un MeCN vidē, pat minētajā temperatūrā produktu neveidoja vispār, bet, ilgstoši veicot reakciju, izejviela tikai degradējās. Līdzīgi rezultāti tika sasniegti arī ar metālu bromīdiem un jodīdiem. Plānotie produkti standarta šķīdinātājos ar ievērojami zemākiem rezultātiem tika iegūti litija un magnija sāļu gadījumos.



4. shēma. Aziridīnu **3** un **5** un MX_n reakcijas šķīdā SO₂.

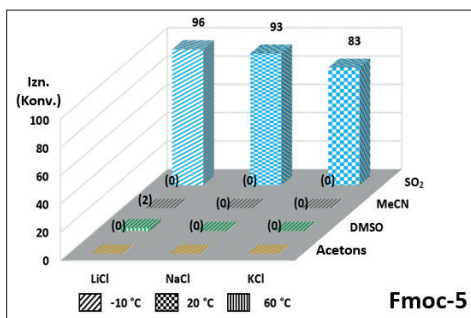
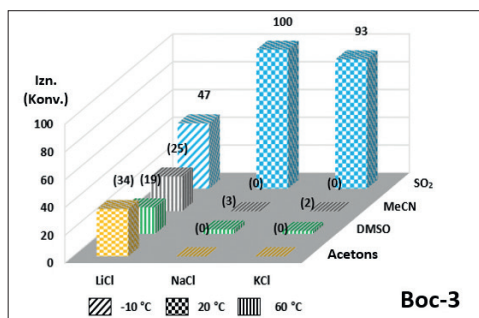
Tālāk pievērsāmies Boc- un Fmoc-aizsargātu aziridīnu un metālu sāļu reaģētspējas izpētei. Salīdzinot ar Cbz-aizsargātu aziridīnu **1**, aziridīns **3** uzrādīja labāku reakcijas spēju. Veiksmīga cikla uzslēgšana ar nātrija un kālija halogenīdiem notika jau istabas temperatūrā, kamēr litija sāļu un jodīdu klātienē izvēlēta aizsarggrupa bija nestabila, un reakcijas rezultāta vajadzīgais produkts tika iegūts ar vidējiem līdz labiem rezultātiem (4. shēma).

Arī *N*-Fmoc-aziridīna **5** gadījumā tika novērota izcila substrāta reaģētspēja ar metālu sāļiem šķīdā sēra dioksīdā. Tā nukleofilās cikla atvēršanas reakcijas notika jau istabas temperatūrā nātrija un kālija halogenīdu klātienē, kamēr litija sāļi līdzīgi Cbz-**1** un Boc-**3** substrātu gadījumos deva atvēršanas produktus šķīdā SO₂ –10 °C temperatūrā. Jāatzīmē, ka, salīdzinot ar Boc-aziridīnu **3**, Fmoc-aizsargāts substrāts **5** bija stabilāks reakcijas vidē (4. shēma).



5. attēls. Aziridīna **1** un MX_n reakcijas spējas salīdzinājums dažādos šķīdinātājos.

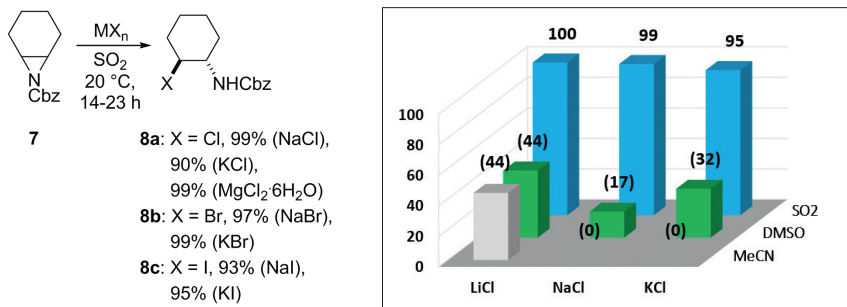
Paralēli pētījām aziridīnu **3** un **5** reakcijas ar metālu hlorīdiem klasiskajos šķīdinātājos: MeCN, DMSO un acetona. Piemēram, Boc-aizsargāts aziridīns **3** nestājas cikla atvēršanas reakcijās ar NaCl un KCl pat 60 °C DMSO, MeCN un acetona, bet LiCl veido vajadzīgo produktu šajos trīs šķīdinātājos tikai 60 °C temperatūrā. Savukārt šķidrā sēra dioksīdā minētā pārvērtība realizējama jau –10 °C temperatūrā. Fmoc-aizsargāts aziridīns **5**, pat ilgstoši atrodoties paaugstinātās 60 °C temperatūras režīmā ar metālu hlorīdiem MeCN, DMSO un acetona, vajadzīgo produktu neveido, un tiek novērota izejvielas sadalīšanās (6. attēls).



6. attēls. Aziridīnu **3** un **5** un MX_n reakcijas spējas salīdzinājums dažādos šķīdinātājos.

Pētījumu turpinājam ar aziridīna **7** un metālu sāļu reaģētspējas izpēti šķidrā sēra dioksīdā. Šajā gadījumā veiksmīga cikla atvēršana notika jau istabas temperatūrā, dodot vajadzīgos produktus ar augstiem rezultātiem. Salīdzinājam arī dotā substrāta reakcijas spēju DMSO un

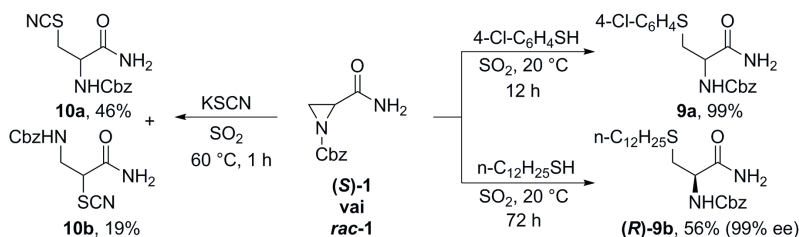
MeCN. Nukleofilās cikla atvēršanas reakcijas ar metālu hlorīdiem klasiskajos šķīdinātājos nedeļa pat pusi no iznākumiem, kas tika sasniegti, kā šķīdinātāju lietojot SO₂ (7. attēls).



7. attēls. Aziridīna **7** un MX_n reakcijas spējas salīdzinājums dažādos šķīdinātājos.

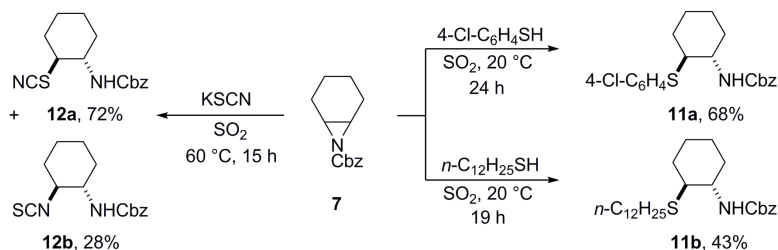
1.2. Ar karbamātgrupu aizsargātu aziridīnu reakcijas ar S-nukleofiliem

Tālāk veicām Cbz-aizsargātu aziridīnu cikla atvēršanu ar sēra-nukleofiliem: *para*-hlortiofenolu, dodekāntiolu un kālija rodanīdu. Aziridīns **1** reakcijā ar *para*-hlortiofenolu jau istabas temperatūrā deva plānoto produktu **9a** ar augstu iznākumu, bet reakcijā ar dodekāntiolu tika iegūts produkts **9b**, kura struktūru pilnībā pierādījām ar rentgenstruktūranalīzes datiem. Reģioizomērie produkti **10a** un **10b** tika iegūti savienojuma **1** reakcijā ar kālija rodanīdu (5. shēma).



5. shēma. Aziridīnu **1** un (*S*)-**1** reakcijas ar sēra nukleofiliem.

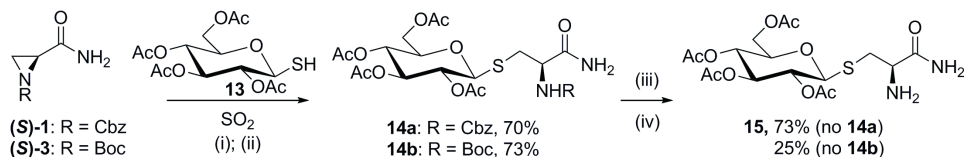
Veicām arī aziridīna **7** reakcijas izpēti ar sēra nukleofiliem šķidrā sēra dioksīdā. Šādi desimetrizējām izejvielu, veidojot produktus **11a** un **11b**. Reakcijā ar kālija rodanīdu nukleofilā cikla atvēršana ar ambidento nukleofilu-tiocianātu deva divus produktus – kinētisko **12a** un termodinamisko **12b** (6. shēma).



6. shēma. Aziridīna **7** reakcijas ar sēra nukleofiliem.

Tālāk pētījām cikla atvēršanu ar tioglikozīdu **13**. Savienojumi (**S**)-**1** un (**S**)-**3** veidoja vēlamos produktus ar līdzīgiem iznākumiem. Boc-aizsargāts aziridīns (**S**)-**3** veidoja produktu istabas temperatūrā, bet sekmīga Cbz-aizsargāta aziridīna (**S**)-**1** cikla atvēršanas reakcija pieprasīja 60 °C (7. shēma).

Atbrīvošanās no Cbz-aizsarggrupas, hidroģenējot pēc literatūras metodēm, ilgstoši neizdevās – domājams, ka tioacetāla funkcija darbojās kā katalizatora inde. Reakcijas vidē ievadījām tiofilo Luisa skābi - NiCl₂·6H₂O, kas maskēja tiofunkciju, un iegūvām savienojumu **15** ar 73 % iznākumu. Savukārt Boc-aizsarggrupas atbrīvošanās apstākļos līdz ar vēlamo produktu **15** (25 % iznākums) tika novērota arī daļēja ogļhidrāta acetātu aizsarggrupu nošķelšana (7. shēma).

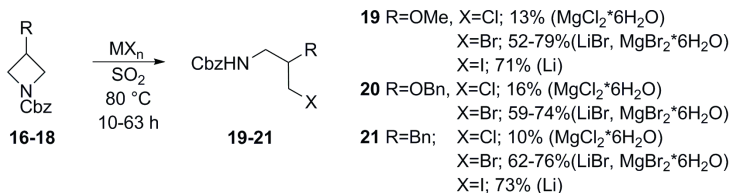


Reakcijas apstākļi: (i) (**S**)-**1** un **13**: 14 h, 60 °C; (ii) (**S**)-**3** un **13**: 18 h, 20 °C; (iii) **14a**: Pd(OH)₂/C, H₂ (30 atm), NiCl₂·6H₂O, EtOH, 72 h; (iv) **14b**: HCl dioksānā 3 h, 20 °C.

7. shēma. Savienojuma **15** vispārējā iegūšanas shēma.

1.3. Ar karbamātgrupu aizsargātu azetidīnu reakcijas ar metālu sāļiem

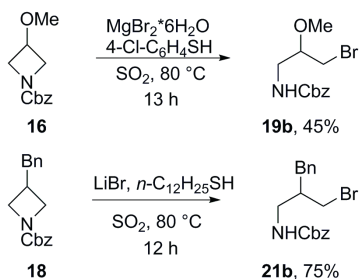
Pētījumu turpinājām ar Cbz-aizsargātu azetidīnu nukleofilām cikla atvēršanas reakcijām. Līdz šim nebija pieejami pētījumi par karbamātaizsargātu azetidīnu nukleofilām cikla atvēršanas reakcijām. Salīdzinot ar aziridīniem, cikla atvēršana pieprasīja augstāku temperatūru: 80 °C un ilgāku reakciju norises laiku. Veiksmīgu azetidīnu **16-18** cikla atvēršanu izdevās realizēt tikai reakcijās ar magnija un litija halogēnīdiem, kam piemīt Luisa skābes īpašības (8. shēma). Paralēlos eksperimentos veicām azetidīnu **16-18** nukleofilās cikla atvēršanas reakcijas ar MgBr₂·6H₂O un LiBr, kā šķīdinātājus lietojot DMSO un MeCN. Taču, lietojot klasiskos šķīdinātājus, azetidīnu **16-18** cikla atvēršanas reakciju produkti netika novēroti.



8. shēma. Azetidīnu un MX_n reakcijas šķidrā SO₂.

1.4. Ar karbamātgrupu aizsargātu azetidīnu reakcijas ar S-nukleofīliem

Veicām arī azetidīnu cikla atvēršanas reakciju izpēti ar sēra nukleofīliem šķidrā SO₂. Novērojām, ka savienojumi **16** un **18** reakcijās ar *para*-hlortiofenolu un dodekāntiolu gaidāmos produktus neveidoja. Magnija vai litija sāļu un sēra nukleofīlu kombinācijas arī nedevis tīru atvēršanas produktus, reakciju rezultātā tika iegūti savienojumi **19b** un **21b** (9. shēma). Eksperimentu rezultāti parāda, ka bromīdjoniem konkrētajos apstākļos piemīt labākas nukleofilās spējas nekā sēra nukleofīliem.



9. shēma. Azetidīnu **16** un **18** cikla atvēršanas reakcijas.

Originālpublikācija un patenti par šajā nodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodami III un VI–VIII pielikumos.

2. Neaizsargātu aziridīnu nukleofilās cikla atvēršanas reakcijas

Neaizsargāti aziridīni galvenokārt tiek izmantoti kā izejvielas dažādu funkcionalizētu amīnu un heterociklu sintēzē, sākotnēji ģenerējot aziridīnija jonu kā aktīvo starpproduktu, kam seko tālākā cikla modificēšana.²⁷ Bieži tos lieto arī kā substrātus *N*-alkilaziridīnu vai aktivēto aziridīnu sintēzē.²⁸ Literatūras pētījumi parādīja tikai dažus precedentus, kuros neaizsargāti NH-aziridīni tiek izmantoti nukleofilā cikla atvēršanas reakcijā.

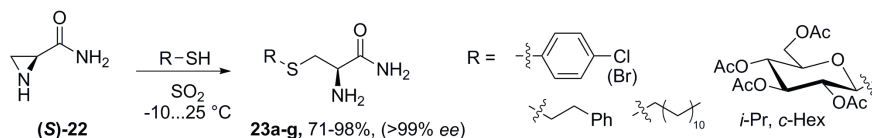
Efektīvai nukleofilā cikla atvēršanas reakciju norisei arī neaizsargātu aziridīnu gadījumos pievieno Luisa vai Brensteda skābju katalizatorus. Piemēram, β-halo-amīnus vai to amonija sāļus no sililaziridīniem iegūst HCl klātienē, bet β-fluoro-amīnus ģenerē ar HF.²⁹ Arī cikla atvēršanu ar fosfiniem un zinka selenolātiem veic, papildus aktivējot aziridīnus ar trifiliskābi vai HCl.³⁰ Neaizsargāti aziridīni ir pētīti arī cikla atvēršanas reakcijās ar S-nukleofīliem. Tā benzilpozīciju saturošiem aziridīniem novērota izcila reģioselektivitāte reakcijā ar tioliem, bet 2-fenilaziridīna vai 3-fenilaziridīna-2-karboksilāta cikla atvēršanā ar

Promocijas darbā izstrādājām neaizsargātu aziridīnu nukleofilās cikla atvēršanas reakcijas šķidra sēra dioksīdā bez papildu aktivatoru klātienēs. Kā modeļsavienojumu cikla atvēršanai ar *para*-hlortiofenolu izvēlējamies savienojumu (**rac**)-**22**. Paralēli pētījām cikla atvēršanas reakciju dažādos šķīdinātājos: DMSO_{d6}, DMF, sulfolānā, Me₂CO_{d6}, MeCN_{d3} un SO₂. Tādējādi tika novērots, ka reakcijas, kas tika veiktas klasiskajos šķīdinātājos, deva ievērojami zemākus rezultātus nekā šķidrās SO₂. Turklāt reakcijā veidojās reģioizomēro produktu **23a** un **24** maisījums. Turpretim cikla atvēršanas reakcijā SO₂ vidē veidojās viens produkts: savienojums **23a** ar praktiski kvantitatīvu iznākumu (2. tabula).

Aziridīna (*rac*)-22 un parahloriofenola reakcijas spējas pētīšana dažādos šķīdinātajos

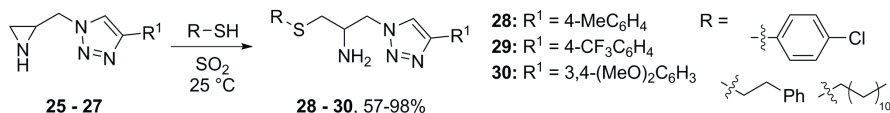
Šķīdinātājs	DMSO _{d6}	DMF	Sulfolāns	Acetons _{d6}	MeCN _{d3}	MeCN _{d3} + SO ₂	SO ₂
23a	60	37	51	31	34	69	97
24	40	12	13	7	8	—	—

Noskaidrojām, ka aziridīna (**S**)-**22** nukleofilā cikla atvēršana ar *para*-hlortiofenolu dod augstāku (97 %) iznākumu istabas temperatūrā nekā sēra dioksīda –10 °C temperatūrā (55 %). Tālāk cikla atvēršanas reakcijās paplašinājām tiolu klāstu. Reģioselektīva cikla atvēršanas reakcija ar enantiomēri bagātinātu savienojumu (**S**)-**22** deva labus līdz izcilus rezultātus (10. shēma). Reakcijā netika novērota racemizācija, kas liecina par reakcijas apstākļu piemērotību enantiomēri tīru substrātu derivatizēšanai.



10. shēma. Aziridīna (**S**)-**22** reakcijas ar tioliem šķidrā SO₂.

Neaizsargātu aziridīnu klāstu papildinājām ar triazolilmetilgrupu saturošiem aziridīniem **25-27**, kurus var uzskatīt par neaktivētiem aziridīniem. Veiksmīgas cikla atvēršanas reakcijas tika realizētas istabas temperatūrā ar *para*-hlortiofenolu, dodekāntiolu un 2-feniletāntiolu. Arī šo substrātu gadījumā ar labiem iznākumiem veidojās viens reģioizomērs produkts (11. shēma).



11. shēma. Aziridīnu **25-27** reakcijas ar tioliem šķidrā SO₂.

Salīdzinājām aziridīna **26** reakcijas spēju ar dodekāntiolu arī klasiskajos šķīdinātājos DMSO_{d6}, MeCN_{d3} un Me₂CO_{d6}. Ilgstoša savienojuma **26** cikla atvēršanas reakcija ar dodekāntiolu pat paaugstinātā 60 °C temperatūrā veidoja vajadzīgo produktu **29b** vien ar 6 % iznākumu acetona un ar 1 % iznākumu DMSO_{d6} un MeCN_{d3}. Sēra dioksīdā minētā pārvērtība noris jau istabas temperatūrā, dodot vajadzīgo produktu ar augstu iznākumu (3. tabula).

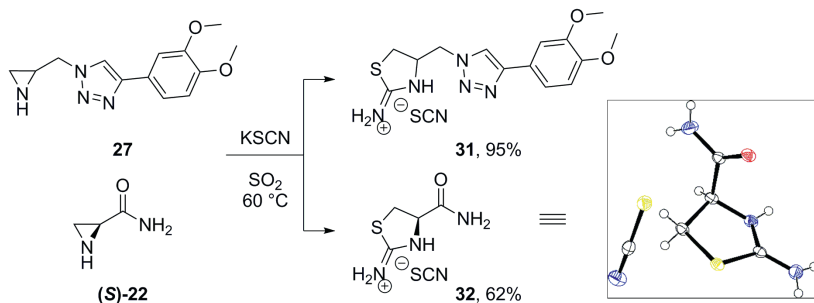
3. tabula

Aziridīna **26** un dodekāntiola reakcijas spējas pētīšana dažādos šķīdinātajos

26 29b				
Nr. p. k.	Šķīdinātājs	Temp.	Laiks, h	Iznākums, %
1.	DMSO _{d6}	60 °C	45	1 ^a
2.	MeCN _{d3}	60 °C	45	< 1 ^a
3.	Me ₂ CO _{d6}	60 °C	45	6 ^a
4.	SO ₂	25 °C	14	95 ^b

[a] Konversija noteikta ar AEŠH. [b] Izdalītais iznākums.

Veicām arī neaizsargātu aziridīnu (**S**)-**22** un **27** reakcijas ar KSCN šķidrā SO₂. Reakciju rezultātā ieguvām savienojumus **31** un **32** rodanīda sāls veidā. Savienojuma **32** struktūru papildus pierādījām ar rentgenstruktūranalīzes datiem (12. shēma).



12. shēma. Aziridīnu **27** un (*S*)-**22** reakcijas ar KSCN šķidrā SO₂.

Originālpublikācija par šajā nodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodama IV pielikumā.

3. Glikozīdiskās saites veidošana šķidrā sēra dioksīdā

Glikozilēšana ir svarīga dažādu glikozīdu un oligosaharīdu sintēzes metode. Ogļhidrātu ķīmijā vēl joprojām ir aktuāla jaunu glikozīdiskās saites izveides metožu izstrāde. No sintētiskā viedokļa noteicošie efektivitātes kritēriji glikozilsaites vidošanai ir reakcijas iznākums, reģio- un stereoselektivitāte.³³ Viens no glikozilēšanas reakcijas stereoselektivitāti ietekmējošiem faktoriem ir šķīdinātājs. Izteikta šķīdinātāja ietekme uz stereoselektivitāti novērojama gadījumos, kad par glikozildonoru izmanto ētera tipa aizsarggrupu saturošus ogļhidrātus. Turklāt šāda tipa substrātos tiek izslēgta aizsarggrupu ietekme uz oksokarbēnija jona stabilizēšanu. Tā, piemēram, gadījumos, kad par šķīdinātāju lieto dietilēteri, novēro izcili α -glikozīdu, bet acetonitrila vidē β -glikozīdu veidošanos. Acetonitrila gadījumā *in situ* veidojas nitrīlija katjons, kas pieņem aksiālu orientēšanos telpā un veicina ekvatoriālu nukleofila uzbrukumu, veidojot β -glikozīdu. Savukart ētera tipa šķīdinātājs veido ekvatoriālu eksociklisku oksonija kompleksu, kas sekmē aksiālu nukleofila uzbrukumu un α -glikozīda veidošanos. Visos gadījumos glikozilēšanas reakcijās ir svarīgi lietot ūdeni nesaturošus šķīdinātājus, tādējādi izvairoties no ogļhidrāta hidrolīzes.

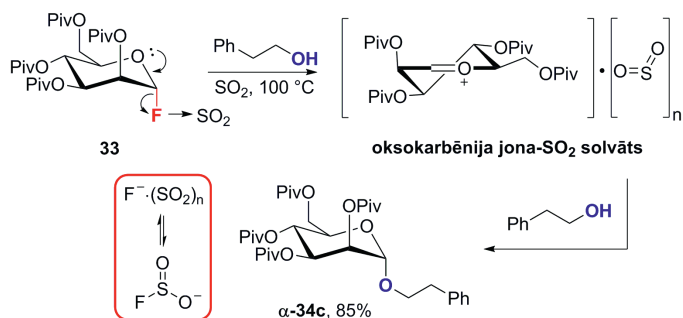
Neksatoties uz to, ka glikozīdiskās saites veidošanas pirmsākumi ir datējami ar 19. gadsimta beigām, līdz šim nav izdevies izstrādāt universālu metodi, kas veiksmīgi darbotos visu glikozildonoru un nukleofilu gadījumos.³⁴ Turklāt sekmīgai reakciju norisei papildus ir jāizmanto dažādi aktivatori.

Visbiežāk par glikozildonoriem lieto glikozilhalogenīdus, un atkarībā no aizejošās grupas un glikozilakceptora veida ir izstrādātas daudzas glikozilēšanas metodes. Tā, piemēram, glikozilbromīda vai hlorīda reakcijās ar spirtiem kā nukleofiliem pārsvarā lieto Ag(I) un Hg(I) sāļus un/vai to kombinācijas, lieto dažādas Luisa skābes (SnCl₄, BF₃·Et₂O, TrCl-ZnCl₂, LiClO₄, I₂-DDQ, InCl₃, u. c.) vai fāžu pārnese katalizatorus (Et₃N⁺BnBr⁻, Et₃N⁺BnCl⁻, Me(CH₂)₁₅N⁺Me₃Br⁻, Bu₄N⁺Br⁻ u. c.). Glikoziljodīdu gadījumā kā aktivatorus lieto TBAI-DIEA, FeCl₃-I₂, CuCl-I₂ vai NIS-I₂-TMSOTf reaģentu kombināciju. Savukārt glikozilfluorīds stājas nukleofilā apmaiņas reakcijā tikai SnCl₂-AgClO₄ (TrClO₄ vai AgOTf), TMSOTf, SiF₄, BF₃·Et₂O, TiF₄, SnF₄, Tf₂O, Cu(OTf)₂ un citu aktivatoru klātienē.³⁵

Glikozīdiskās saites veidošanas pētījumu šķidrā sēra dioksīdā uzsākām, par modeļsubstrātu izvēloties ar pivaloilgrupām aizsargātu mannopiranozilfluorīdu **33**.³⁶ Balstoties uz Aisfelda (*Eisfeld*) pētījumiem par SO₂ spēju izcili solvatēt fluorīdjonu, veidojot

fluorsulfīta anjonu, izvirzījām hipotēzi, ka šī SO_2 solvatēšanas spēja būtu virzītājspēks glikozīdiskās saites veidošanai.³⁷ Turklāt, salīdzinot ar citiem glikozilhalogenīdiem, glikozilfluorīdi ir ievērojami stabilāki un ilgstoši uzglabājami.

Pētījumu rezultātā noskaidrojām, ka mannozilfluorīds **33** reakcijā ar 2-feniletān-1-olu veido vēlamu produktu 100 °C temperatūrā. Reakcijas temperatūras režīmam ir būtiska nozīme, jo reakcijās, kas tika veiktas zemākā temperatūrā, netika novērota izejvielas konversija. Reakcijā tika sasniegta arī pilnīga *O*-glikozīda α -selektivitāte. 13. shēmā attēlots iespējamais reakcijas mehānisms: sēra dioksīds vienlaikus darbojas kā šķīdinātājs un Luisa skābe, kas aktivē aizejošās grupas (fluorīda) atraušanos no mannozilfluorīda **33** un veido SO_2 stabilizētu oksokarbēnija jonu, kas α -selektīvi reaģē ar reakcijas vidē esošu nukleofīlu 2-feniletān-1-olu.



13. shēma. Mannozilfluorīda **33** reakcija ar 2-feniletān-1-olu šķidrā SO_2 .

Pēc reakciju apstākļu optimizēšanas tika veiktas *O*-glikozilēšanas reakcijas ar dažādiem spirtiem (4. tabula). Novērojām produktu iznākumu samazināšanos, kas bija proporcionāls spirtu nukleofilitātes samazinājumam ($1^\circ > 2^\circ > sp^2$). Izņēmums ir mannozilfluorīda **33** reakcija ar propanolu, kurā ieguvām α -**34a** glikozīdu ar 69 % iznākumu. Novērojām arī anomērā hemiacetāla α -**35** veidošanos, kas radās glikozilfluorīda **33** hidrolīzes rezultātā (4. tabula). Glikozilēšanās reakciju rezultātā tika novērota pilnīga *O*-glikozīda α -selektivitāte, izņemot reakciju, kas tika veikta ar dodekanolu, kur produktu α -**34**: β -**34** anomēru attiecība bija 93:7 (4. tabula, 2. piemērs).

Mannozilfluorīda **33** reakcijas ar spirtiem šķidrā SO₂

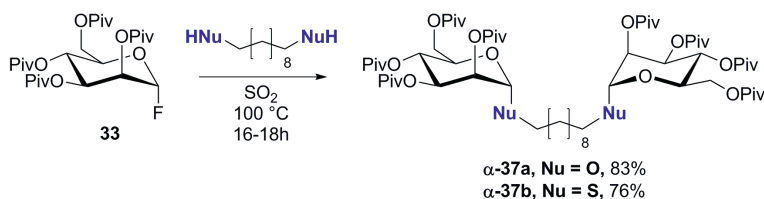
Nr. p. k.	ROH	Reakcijas maisījuma ¹ H-KMR analīze (mol%)			Izdalītais iznākums	
		α -34	β -34	α -35	%	α -34: β -34
1.		70	0	30	69	100:0
2.		93	7	0	91	93:7
3.		100	0	0	85	100:0
4.		73	0	27	72	100:0
5.		78	0	22	72	100:0
6.		54	0	46	34	100:0

Izmantojot iepriekš izstrādātos glikozilēšanas apstākļus, veicām virkni *S*-glikozilēšanas reakcijas (5. tabula). Tiolu gadījumā novērojām zemāku α -selektivitāti *S*-glikozīdu veidošanai. Tā reakciju rezultātā produktu α -36: β -36 anomēru attiecība praktiski visur bija aptuveni 8:2, izņemot reakciju ar *para*-hlortiofenolu, kurā sasniegta pilnīga α -glikozīda α -36a veidošanās stereoselektivitāte. Hemiacetāla α -35 veidošanās tika novērota tikai glikozilfluorīda **33** reakcijās ar ar *para*-hlortiofenolu un *izo*-propāntiolu.

Mannozilfluorīda **33** reakcijas ar tioliem šķidrā SO₂

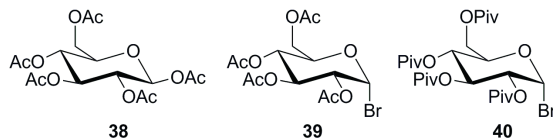
Nr. p. k.	RSH	Reakcijas maisījuma ¹ H-KMR analīze (mol%)			Izdalītais iznākums	
		α-36	β-36	α-35	%	α-36:β-36
1.		76	0	24	60	100:0
2.		81	19	0	96	82:18
3.		81	19	0	96	82:18
4.		62	16	22	42	80:20
5.		83	17	0	87	84:16

Pārbaudījām arī mannozilfluorīda **33** reakcijas spēju ar dinukleofiliem. Tādējādi ar labiem iznākumiem tika iegūti simetriski diglikozīdi **α-37a** un **α-37b** (14. shēma). Reakcijās novērojām izcilu α-selektivitāti.

14. shēma. Mannozilfluorīda **33** reakcijas ar dinukleofiliem šķidrā SO₂.

Promocijas darbā veicām arī glikozilēšanas reakcijas izpēti, kā glikozildonorus lietojot dažādus glikozes atvasinājumus **38-40** (8. attēls). Piemēram, sekmīgai glikozilsaites veidošanai starp **38** un 2-feniletān-1-olu vai 2-feniletān-1-tiolu bija jālieto papildu katalītisks Luisa skābes daudzums. Reakciju rezultātā produktu α:β anomēru attiecība bija aptuveni 1:1. Savukārt glikozīdiskās saites veidošanas reakcijai, par substrātu lietojot glikozilbromīdu

39 un 2-feniletān-1-olu, bija jāpievieno ekvimolārs daudzums AgOTf. Jāatzīmē, ka acetātu aizsarggrupas ir nesamērojamas ar reakcijas vidi un doto reakciju rezultātā tika novēroti deacilētas glikozes blakusprodukti. Labākais rezultāts, kurā substrāts uzrādīja labu reakcijas spēju bez papildu Luisa skābes klātienē, tika sasniegts glikozilbromīda **40** reakcijā ar 2-feniletān-1-olu: 58 % vēlamā produkta iznākums un β -selektivitāte (α/β 12:88).



8. attēls. Glikozes atvasinājumi **38-40**.

Patenta pieteikuma manuskripts un npublicētie dati par šajā nodaļā aprastajiem pētījumiem atrodami IX–XI pielikumos.

4. Sulfonu sintēze pielietojot bora-ēnu reakciju

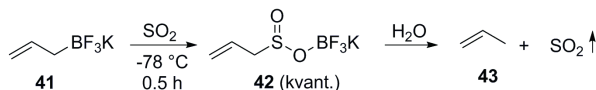
Noslēdzošais pētījuma objekts promocijas darbā bija sulfonu sintēzes metodes izstrāde, kā atslēgstadiju izmantojot bora-ēnu reakciju.

Literatūras pētījums atklāja vienīgo piemēru bora-ēnu reakcijai, ko realizēja Vožels ar līdzautoriem: alilpinakolborāta un sēra dioksīda reakcijā tika ģenerēts jauktais anhidrīds, ko tālāk ar metālorganiskajiem reaģentiem pārvērta par sulfoksīdiem.³⁸ Attīstot šo ķīmiju, Vožela grupa pētīja H-ēnu reakciju starp alkēniem un SO₂ Luisa skābju klātienē.³⁹ Autori atklāja, ka BCl₃ klātienē tiek iegūts sulfīnskābes·BCl₃ komplekss, un tālāk izmantoja to kā substrātu sulfonu un sulfonātu ieguvē.

Savukārt Villis (*Willis*) un Vu (*Wu*) sulfonu un sulfonamīdu sintēzei lietoja arilborskābes un SO₂ pārejas metālu katalizatoru klātienē.⁴⁰ Citā piemērā Tosta (*Toste*) un kompānijas “Pfizer” grupu sadarbībā tapa Au(I) katalizēta arilborskābes un SO₂ transformācija līdz atbilstošajiem sulfoniem.⁴¹

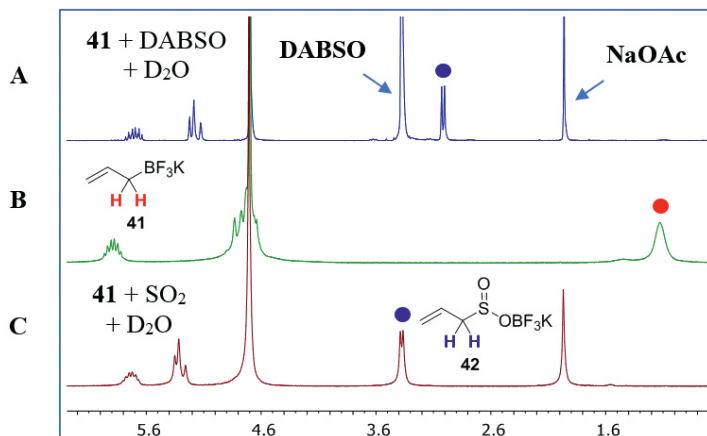
Šajā darbā bora-ēnu pētījumiem kā izejvielas izvēlējamies dažādus kālija aliltrifluorborātus. Līdz šim šāda tipa savienojumi nav pielietoti minētai transformācijai. Jāuzsver, ka tie ir ievērojami stabilāki par iepriekš pētītajiem alilpinakolborātiem.

Bora-ēnu reakciju realizējām starp kālija aliltrifluorborātu **41** un SO₂ (15. shēma). Reakcija tika veikta –78 °C, un jau 30 minūtēs novērojām pilnīgu izejvielas konversiju par sulfinātu **42**. Minētā pārvērtība notika ātri, reakcija neprasa papildu šķīdinātāju vai katalizatoru klātbūtni un pēc SO₂ atdestilēšanas deva vajadzīgo sulfinātu ar kvantitatīvu iznākumu. Ilgstošas savienojuma uzglabāšanas laikā tika novērota tā sadalīšanās par propēnu **43**, SO₂ un neorganiskajiem atlikumiem.



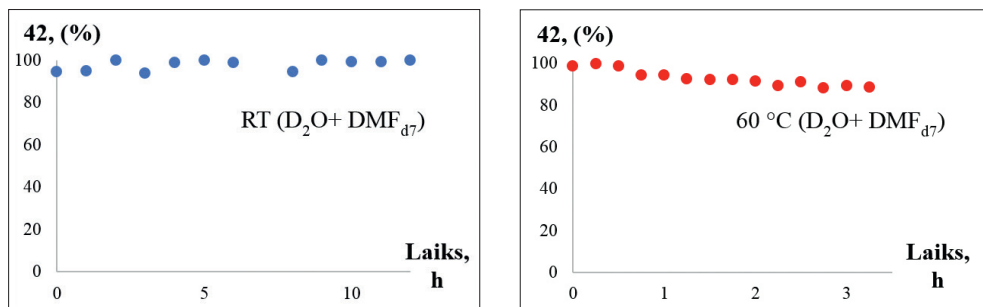
15. shēma. Kālija 3-((alilsulfinil)oksi)trifluoroborāta **42** sintēze.

Papildus pētījām arī sulfināta **42** veidošanos ar ^1H -KMR. Tādējādi alilborāts **41** (9. attēls, B ^1H -KMR) stājas bora-ēnu reakcijā, veidojot sulfinātu **42** kvantitatīvi, gan ar DABSO kā SO_2 surogātu (9. attēls, A ^1H -KMR), gan arī piesātinot ūdens šķīdumu ar gāzveida SO_2 (9. attēls, C ^1H -KMR). Reakcijās kā iekšējo standartu lietojām nātrija acetātu (9. attēls).



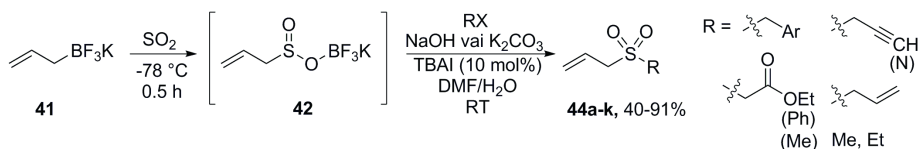
9. attēls. Sulfināta **42** veidošanās ^1H -KMR pētījums D_2O (300 MHz).

Taču tālākā sulfināta **42** izmantošana sulfonu sintēzei tika apgrūtināta ar substrāta zemo šķīdību. Problēma tika atrisināta pēc šķīdinātāju skrīninga un sulfināta stabilitātes pētījumiem dažādos šķīdinātājos. Rezultātā par piemērotāko šķīdinātāju sistēmu tālākai sulfonu sintēzei tika izvēlēts $\text{H}_2\text{O}/\text{DMF}$ maisījums istabas temperatūrā, jo paaugstinātā 60°C tika novērota sulfināta lēna degradācija (10. attēls).



10. attēls. Sulfināta **42** stabilitātes pētīšana $\text{D}_2\text{O} + \text{DMF}_{d7}$ šķīdumos.

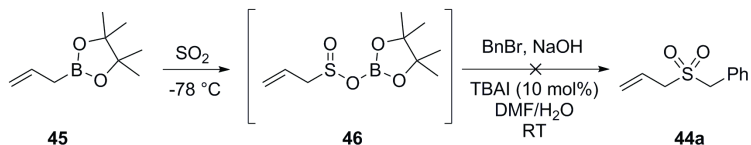
Sekojoši veicām sulfonu sintēzes apstākļu optimizēšanu ar benzilbromīdu kā modeļelektrofilu no *in situ* ģenerētā sulfināta **42**. Tā kā savienojums **42** iegūts kā sulfināta kālija sāls, sākotnējā alkilēšana tika veikta bez papildus bāzes klātienēs. Šādā gadījumā novērojām sliktu sulfonu **44a** iznākumu. Arī paaugstinātā 40 °C reakcijas temperatūra nedeļa apmierinošus rezultātus sulfona **44a** sintēzē. Ievērojami uzlabojumi tika sasniegti pēc papildus bāzes (NaOH vai K₂CO₃) un TBAI kā fāžu pārnese katalizatora pievienošanas. Pēc alkilēšanas reakcijas apstākļu optimizēšanas veicām sulfonu **44a-k** sintēzi ar dažādiem elektrofilu (RX). Atsevišķos gadījumos, novērojot alkilējošā aģenta straujo hidrolīzi reakcijas vidē, veicām šķīdinātāju attiecības (H₂O/DMF 1:1 → 1:3) un/vai bāzes maiņu (NaOH → K₂CO₃) (16. shēma).



16. shēma. Sulfonu **44a-k** sintēze no *in situ* ģenerētā sulfināta **42**.

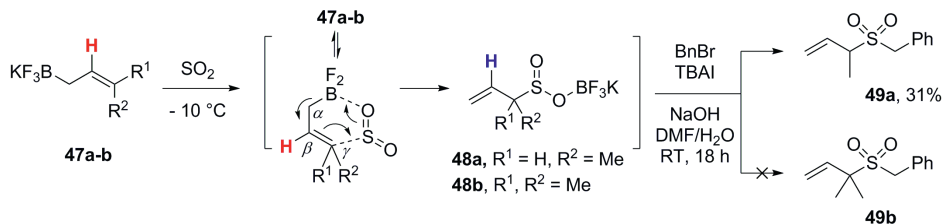
Benzilbromīdi ar elektronodonorām un elektronatvelkošām grupām deva līdzīgus sulfonu iznākumus (70–78 %). Vislabākais iznākums (91 %) tika sasniegts ar Sangeru reaģentu nukleofilā aromātiskā aizvietošanās reakcijā. Reakcijas ar hlorsaturošiem elektrofilu – hlorsetonitrilu, hlorsetonu un *p*-hlorsbenzilhlorsīdu – deva atbilstošus sulfonus ar iznākumu līdz 10 %, kas pamatojums ar lēnāku S_N2 I⁻ > Br⁻ > Cl⁻ nomaiņu.⁴²

Interesanti, ka jauktais anhidrīds **46**,³⁸ kas tika svaigi iegūts no alilpinakolborāta **45** un SO₂, reakcijā ar benzilbromīdu nedeļa gaidāmo sulfonu **44a** (17. shēma).



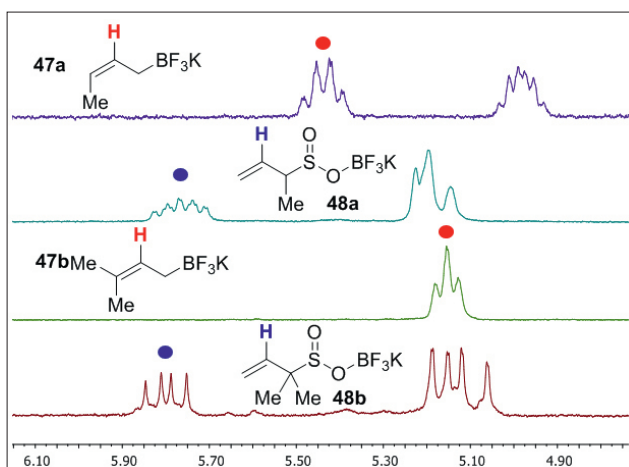
17. shēma. Sulfona **44a** iegūšana no alilpinakolborāna **45**.

Tālāk pievērsāties krotil- un prenilsistēmu pētīšanai, vēloties noskaidrot, vai atbilstošie borāti stājas bora-ēnu reakcijās. Izejvielas **47a** un **47b** sintezējām pēc literatūrā zināmas metodes.⁴³ Sekojoši pakļaujot substrātus **47a** un **47b** bora-ēnu reakcijas apstākļiem, novērojām, ka savienojuma **47a** pārvērtība par sulfinātu **48a** reakcijā ar SO₂ notiek augstākā temperatūrā –10 °C 30 minūtēs nekā iepriekš pētītā pārvērtība **41**+SO₂→**42**. Savukārt papildus metilgrupas esamība **47b** prenilsistēmā paildzināja reakcijas laiku līdz 2h (18. shēma).



18. shēma. Krotil- un prenilsubrātu **47a** un **47b** bora-ēnu reakcijas ar SO_2 , sulfonu sintēze.

Abos gadījumos reakciju norisei sekojām ar ^1H -KMR spektroskopijas palīdzību, kas pierādīja, ka borātu **47a** un **47b** bora-ēnu reakcijā ar SO_2 C-S saites veidošanās noris γ -pozīcijā, dodot *in situ* sulfinātus **48a** un **48b** (11. attēls).



11. attēls. Borātu **47a-b** un sulfinātu **48a-b** ^1H -KMR salīdzinājums $\text{DMSO}-d_6$ (300 MHz).

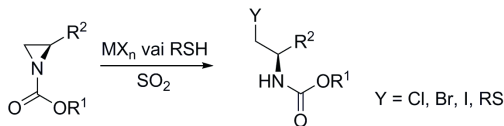
Izvēlētajā ^1H -KMR spektra (300MHz, $\text{DMSO}-d_6$) reģionā novērojām attiecīgo vinilsistēmu protonu nobīžu un multiplicitāšu izmaiņu pirms un pēc bora-ēnu reakcijas: krotilsubrātām **47a** $\rightarrow$ **48a** (5.44 ppm $\rightarrow$ 5.77 ppm) un prenilsubrātām **47b** $\rightarrow$ **48b** (5.15 ppm $\rightarrow$ 5.80 ppm) (11. attēls).

Veicām virkni sulfonu sintēžu mēģinājumu no sulfinātiem **48a** un **48b**, atkārtojot iepriekšizstrādāto procedūru. Salīdzinot ar alilsulfinātu **42**, savienojumi **48a** un **48b** bija ievērojami mazāk stabili, taču, neskatoties uz to, mums tomēr izdevās iegūt sulfonu **49a** sulfināta **48a** reakcijā ar benzilbromīdu (18. shēma).

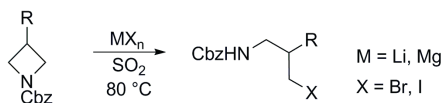
Originālpublikācija par šajā nodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodama V pielikumā.

SECINĀJUMI

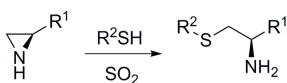
1. Ar karbamātgrupām aizsargāti aziridīni viegli stājas nukleofilās cikla atvēršanas reakcijās ar I un II grupas metālu halogenīdiem (MX_n) un tioliem (RSH), lietojot šķidru sēra dioksīdu kā polāru reakcijas vidi ar Luisa skābām īpašībām. SO_2 ir piemērots šķīdinātājs enantiomēri bagātinātu aziridīnu cikla atvēršanas reakcijām, jo izstrādātajos reakcijas apstākļos nenovēro produktu racemizāciju.



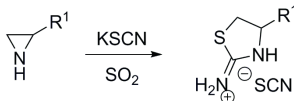
2. Šķidrums sēra dioksīds dod augstākus reakciju iznākumus ar karbamātgrupām aizsargātu aziridīnu nukleofilās cikla atvēršanas reakcijās ar I un II grupas metālu halogenīdiem (MX_n) nekā klasiskie šķīdinātāji: DMSO, MeCN, Me_2CO vai THF. *N*-Boc aizsargāti aziridīni ir reaģētspējīgāki nukleofilās cikla atvēršanas reakcijās ar MX_n nekā *N*-Fmoc un *N*-Cbz-aizsargāti aziridīni.
3. Azetidīni stājas nukleofilā cikla atvēršanas reakcija ar $MgBr_2 \cdot 6H_2O$, LiBr vai LiI 80 °C temperatūrā šķidrā SO_2 . Konkrētajos reakcijas apstākļos bromīdi ir labāki nukleofili par tioliem.



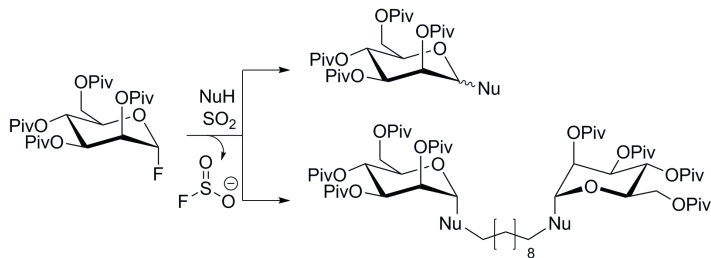
4. NH-aziridīni stājas nukleofilās cikla atvēršanas reakcijās ar tioliem istabas temperatūrā, lietojot šķidru sēra dioksīdu kā polāru reakcijas vidi ar Luisa skābām īpašībām. Izstrādātie reakcijas apstākļi ir piemēroti enantiomēri bagātinātu aziridīnu derivatizēšanai, un reakcijās nenovēro produktu racemizāciju.



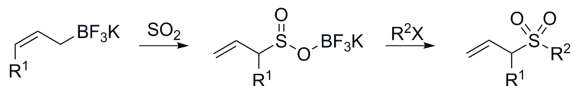
5. Neaizsargātu aziridīnu reakcijas ar kālija rodanīdu šķidrā sēra dioksīdā dod produktus rodanīda sāls veidā.



6. Pivaloilaizsargāts mannopiranozilfluorīds viegli veido *O*- un *S*-glikozīdus, lietojot šķidru sēra dioksīdu, kas darbojas kā šķīdinātājs un aktivējošs reāģents, stabilizējot oksokarbēnija jonu un solvatējot atbrīvotu fluorīdjonu reakcijas vidē.



7. Atklāta jauna bora-*ēnu* reakcija starp kālija aliltrifluorborātiem un SO₂, kurā veidojas sulfināti ar kvantitatīviem iznākumiem. Iegūtie sulfināti stājas reakcijās ar elektrofilēm, dodot attiecīgos alilsulfonu atvasinājumus.



LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Walden, P. *Chem. Ber.* **1902**, 35, 2018.
2. a) Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1393. b) Lagowski, J. J. *The Chemistry of Non-aqueous Solvents: Solution phenomena and aprotic solvents*. Academic Press, 1978, 311.
3. Mayr, H.; Gorath, G.; Bauer, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 788.
4. Bouchez, L.; Vogel, P. *Synthesis* **2002**, 225.
5. a) Stikute, A.; Peipiņš, V.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4578. b) Markovic, D.; Tchawou, W. A.; Novosjolova, I.; Laclef, S.; Stepanovs, D.; Turks, M.; Vogel, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 4196.
6. Schmidt, D.; Leutbecher, H.; Conrad, J.; Klaiber, I.; Mika, S.; Greiner, G.; Beifuss, U. *Synlett* **2007**, 1725.
7. Posevins, D.; Suta, K.; Turks, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1414.
8. Chénédé, A.; Fleming, I.; Salmon, R.; West, M. C. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 686, 84.
9. b) Deeming, A.; Emmett, E.; Richards-Taylor, C.; Willis, M. *Synthesis* **2014**, 46, 2701. b) Fonquerne, F. *Synlett* **2005**, 1340. c) Vogel, P.; Turks, M.; Bouchez, L.; Markovic, D.; Varela-Alvarez, A.; Sordo, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 931. d) Bissere, P.; Blanchard, N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5393. e) Emmett, E. J.; Willis, M. C. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 602. f) Luginina, J. *Synlett*, **2014**, 25, 2962. g) Liu, G.; Fan, C.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 1592.
10. Hasenberg, L.; Bender, R. In *Corrosion Handbook, Corrosive Agents and Their Interaction with Materials*, Volume 10, Sodium Dioxide, Sodium Sulfate, 2nd Edition; Kreysa, G., Schutze, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, 1.
11. Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**.
12. a) http://www.lindegas.com/en/products_and_supply/packaged_chemicals/product_range/sulphur_dioxide.html. b) <https://www.fishersci.com/us/en/catalog/search/products?keyword=dimethylsulfoxide&nav>.
13. Cox, B. G. *Acids and Bases, Solvent Effects on Acid-Base Strength*, Oxford University Press, **2013**.
14. a) Laurence, C.; Gal, J.-F. *Lewis Basicity and Affinity Scales: Data and Measurement*, John Wiley & Sons, **2010**. b) Burk, P.; Koppel, I.A., Koppel, I. et al. *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, 2824.
15. a) Gutmann, V. *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum Press, **1978**. b) Godfrey, S. M.; McAuliffe, C. A.; Ranger, G. C.; Kelly, D. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 2809.
16. Glasser, L. *J. Chem. Educ.* **2009**, 86, 1457.
17. a) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347. b) Feng, J. J.; Zhanh, J. *ACS Catal.* **2016**, 6, 6651.
18. a) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701. b) Lu, P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2549. d) *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2006.
19. a) Sayyad, M.; Wani, I. A.; Babu, R.; Nanaji, Y.; Ghorai, M. K. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2364. b) Sengoden, M.; Bhowmick, A.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett.* **2017**, 19, 158.
20. a) Muller, P.; Nury, P. *Helv. Chem. Acta* **2001**, 84, 662. b) Gini, F.; Moro, F. D.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8559.
21. a) Prasad, B. A. B.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4677. b) Saha, B.; Nandy, J. P.; Shukla, S.; Siddiqui, I.; Iqbal, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7858.
22. a) Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1314. b) Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; Suárez, J. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9411.
23. Yavad, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, K. V.; Raj, K. S.; Prasad, A. R. *Synthesis* **2002**, 1061.
24. a) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, 11, 16. b) Righi, G.; Potini, C.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5867.
25. a) Dwivedi, S. K.; Gandhi, S.; Rastogi, N.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5375. b) Ghorai, M. K.; Das, K.; Shukla, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5859.
26. *Protecting groups*, Kocięński, P. J., Ed.; Thieme, Stuttgart, Germany, 2005.
27. Stanković, S.; D'hooge, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N.; Ha, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 643.
28. Yudin, A. K.; Watson, I. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5160.
29. a) Bassindale, A. R.; Kyle, P. A.; Soobramaniam, M.-C.; Taylor, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 439. b) Wade, T. N. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5328.
30. a) Caiazzo, A.; Dalili, S.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2597. b) Salman, S. M.; Schwab, R. S.; Alberto, E. E.; Vargas, J.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Synlett* **2011**, 69.

31. a) Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; Spek, A. L.; Schoemaker, H. E.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3010. b) Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1314. c) Xiong, C.; Wang, W.; Cai, C.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1399.
32. Liew, S. K.; He, Z.; Denis, J. D.; Yudin, A. K. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 11637.
33. Robina, I.; Carmona, A. T.; Moreno-Vargas, A. J. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *11*, 33.
34. Koenigs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957.
35. Toshima, K. In *Glycoscience (2nd ed.)*; Fraser-Reid, B.O., Tatsuta, K., Thiem, J., Eds.; Springer: Berlin, 2008.
36. Suta, K. Šķidra SO₂ kā polāra šķīdinātāja izmantošana organiskajā sintēzē. Maģistra darbs, RTU, Rīga, **2017**.
37. Eisfeld, W.; Regitz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11918.
38. Turks, M.; Lawrence, A. K.; Vogel, P. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 2783.
39. Marković, D.; Volla, C. M. R.; Vogel, P.; Varela-Alvarez, A.; Sordo, J. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5969.
40. a) Deeming, A. S.; Russell, C. J.; Willis, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 747. b) Ye, S.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7753.
41. Johnson, M. W.; Bagley, S. W.; Mankad, N. P.; Bergman, R. G.; Mascitti, V.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4404.
42. Stikute, A. No elementorganiskajiem savienojumiem iegūtu alilsulfinātu izmantošana organiskajā sintēzē. Maģistra darbs, RTU, Rīga, **2016**.
43. Luo, Y.; Hepburn, H. B.; Chotsaeng, N.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8309.

PATEICĪBAS

Īpašs paldies:

- *Dr. chem.* Dmitrijam Stepanovam par viņa ieguldījumu un savienojumu rentgen-struktūranalīžu uzņemšanu;
- *Dr. chem.* Artim Kinēnam par AEŠH analīzēm;
- Kristai Sūtai un Agnesei Stikutei par ieguldījumu šī promocijas darba tapšanas laikā;
- Uldim Peipiņam par nepieciešamā tehnoloģiskā nodrošinājuma sagādi;
- *L'OREAL* Latvija par stipendiju „Sievietēm zinātnē” ar *UNESCO* Latvijas Nacionālās komisijas un Latvijas Zinātņu akadēmijas atbalstu;
- A/S „OlainFarm” par stipendiju;
- SIA „Grindex” par šķīdinātājiem;
- LZP projektam 12.0291 par finansējumu.

Atsevišķs paldies Aijai Miglancei, izcilām sievietēm zinātnē: Kristīnei Šalmai-Ancānei un Ilzei Dimantai par viņu nebeidzamo optimismu un atbalstu.

Paldies Rīgas Tehniskās universitātes mācībspēkiem un darbiniekiem par viņu darbu visu šo gadu laikā.

Paldies maniem kolēģiem, draugiem un ģimenei par pozitīvās atmosfēras uzturēšanu un viņu atbalstu.

Mīļš paldies Irinai un Vitālijam, jūs palīdzējāt veikt pirmos soļus laboratorijas dzīvē un bijāt blakus visus šos gadus, bez jums es netiktu tik tālu.

Visbeidzot, paldies manam promocijas darba vadītājam un izcilajam skolotājam profesoram Mārim Turkam par viņa bezgalīgo pacietību – nu jau ir 10 gadu, kopš es ienācu laboratorijā. Paldies par “pozitīvo stresu”, idejām un ticību manām spējām. Paldies par to, ka, neskatoties uz manu spītīgo raksturu, izaudzināji mani par to, kas es esmu šodien – ķīmiķi.

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

To be granted the scientific degree of Doctor of Chemical Sciences, the present Doctoral Thesis will be defended at a public session on 30 November 2017 at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry of Riga Technical University, Paula Valdena Street 3, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Senior researcher, *Dr. habil. chem.* Grigorijs Veinbergs
(Latvian Institute of Organic Synthesis, Latvia)

Senior researcher, *Dr. chem.* Pāvels Arsenjans
(Latvian Institute of Organic Synthesis, Latvia)

Professor, *Ph.D.* Jørn H. Hansen
(University of Tromsø – The Arctic University of Norway, Norvēģija)

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

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

Jevgeņija Lugiņina (*signature*)

Date

CONTENTS

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	37
Introduction	37
Aims and objectives	37
Scientific novelty and main results	37
Structure and volume of the thesis	38
Publications and approbation of the thesis	38
MAIN RESULTS OF THE THESIS	41
1. Nucleophilic ring opening reactions of protected <i>N</i> -heterocycles	43
1.1. Reactions of carbamate-protected aziridines with metal salts	44
1.2. Reactions of carbamate-protected aziridines with <i>S</i> -nucleophiles	46
1.3. Reactions of carbamate-protected azetidines with metal salts	47
1.4. Reactions of carbamate-protected azetidines with <i>S</i> -nucleophiles	48
2. Nucleophilic ring opening reactions of unprotected aziridines	48
3. Glycosidic bond formation reactions in liquid SO ₂	50
4. Sulfone synthesis <i>via</i> bora- <i>ene</i> reaction	54
CONCLUSIONS	57
REFERENCES	59
ACKNOWLEDGEMENTS	61

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

Sulfur dioxide is known for centuries as a bleaching and disinfecting agent. Its physical properties make it liquefiable at a wide range of temperatures, and as a liquid it can dissolve both the ionic and covalent compounds. In 1902, Paul Walden measured the conductivity of the solution of trityl chloride and bromide in liquid SO₂, thus proving the formation of carbenium ion in the solution.¹ Since then, liquid SO₂ has proven to be an excellent media for the reactions of carbenium ions. The Nobel Prize winner George Olah used SO₂ in mixtures with HF, SbF₅, and FSO₃H-SbF₅ for the generation of carbenium ions.² Mayr and coworkers have developed a method for allylation of aromatic aldehydes in liquid SO₂ in the absence of Lewis acidic additives.³ Vogel and coworkers have developed a method for the synthesis of sulfones from silylsulfonates generated in *sila-ene* reaction of allyl silanes and SO₂.⁴ Later, silyl sulfonates were used as the silylating agents for the quantitative GC analysis of (poly)alcohols, carboxylic acids, and nucleosides, as well as for the synthesis of sulfoxides.⁵ Beifuss group applied SO₂ to study cyclization of epoxyalkenes.⁶ Liquid SO₂ as a solvent promotes the Ritter reaction.⁷ Fleming and coworkers studied the influence of SO₂ and other polar solvents on rearrangements of carbenium ions.⁸ The application of SO₂ and its transfer reagents (surrogates) is well reviewed.⁹

However, liquid SO₂ still has not become an everyday solvent in organic chemistry. Here, we have conducted a fundamental research on application of liquid SO₂ in several areas of organic chemistry: nucleophilic ring opening reactions (NROR) of small *N*-heterocycles, formation of glycosidic bonds, and *bora-ene* reaction between SO₂ and potassium allyl trifluoroborates.

Aims and objectives

The aim of the thesis is to develop synthetic methods that use liquid SO₂ as a solvent. The focus is on the reactions that are facilitated by Lewis acidity of SO₂, its excellent solvating properties, and its reactivity in sulfonylation reactions.

The following tasks were set:

- to research NROR of small *N*-heterocycles using halides of group I and II metals and thiols;
- to develop glycosylation reaction of carbohydrates with *O*- and *S*-nucleophiles;
- to research *bora-ene* reaction of SO₂ and potassium allyl trifluoroborates, followed by alkylation of the resulting sulfonates with various electrophiles.

Scientific novelty and main results

As the result of this thesis, several methods for NROR of small *N*-heterocycles in liquid SO₂ were developed. The NROR of carbamate-protected aziridines with group I and II metal halides was thoroughly studied. NROR of azetidines with lithium and magnesium bromides and iodides requires elevated temperatures. Unprotected aziridines undergo

regioselective ring opening with thiols. Conditions for bora-ene reaction of SO₂ and borates, and subsequent alkylation of the intermediate sulfinates to obtain sulfones were established. It was proved that SO₂ is an excellent solvent for glycosylation of tetra-*O*-pivaloyl mannopyranosyl fluoride with various nucleophiles.

Structure and volume of the thesis

The thesis is a compilation of scientific publications focusing on application of liquid SO₂ as a solvent and a reagent in organic synthesis. It contains publications in the SCI journals, patents, and patent application.

Publications and approbation of the thesis

Results of the thesis are discussed in 5 publications, 3 patents and 1 patent application manuscript.

Scientific publications:

1. Stikute, A.; **Lugiņina, J.**; Turks, M. Synthesis of Allyl Sulfones from Potassium Allyltrifluoroborates. *Tetrahedron Lett.*, **2017**, 58, 2727.
2. **Lugiņina, J.**; Turks, M. Regioselective Ring Opening of N-H-Aziridines with Sulfur Nucleophiles in Liquid SO₂, *Synlett*, **2017**, 28, 939.
3. **Lugiņina, J.**; Uzuleņa, J.; Posevins, D.; Turks, M. A Ring-Opening of Carbamate-Protected Aziridines and Azetidines in Liquid Sulfur Dioxide. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1760.
4. **Lugiņina, J.**; Turks, M. Non-Activated Aziridines as a Building Blocks for the Synthesis of Aza-Heterocycles, *Chem. Heterocycl. Comp.* **2016**, 52, 773.
5. **Lugiņina, J.** Sulfur Dioxide in the Past Decade. *Synlett*, **2014**, 25, 2962.

Latvian patents:

1. **Lugiņina, J.**; Rjabovs, V.; Turks, M. Ring opening of azetidines with nucleophiles in liquid sulfur dioxide. **LV15096B**, 20.03.2016.
2. **Lugiņina, J.**; Turks, M. Nucleophilic ring opening of annulated aziridines in liquid sulfur dioxide. **LV14955B**, 20.04.2015.
3. **Lugiņina, J.**; Mackeviča, J.; Rjabovs, V.; Method for the synthesis of 2-amino-3-halo-amino acid and 2-amino-3-pseudohalo-amino acid derivatives. **LV14778B**, 20.03.2014.

Patent application:

1. **Lugiņina, J.**; Suta, K.; Turks, M. Synthesis of alkyl- and aryl-D-mannopyranosides and 1-thio-D-mannopyranosides in liquid sulfur dioxide, *manuscript in preparation*.

Results of the thesis were presented at the following conferences:

1. **Lugiņina, J.**, Suta, K., Turks, M. Application of liquid sulfur dioxide as a solvent for organic transformations. In: *20th European Symposium on Organic Chemistry, Program, Section: Synthesis*, Germany, Cologne, 2–6 July, 2017. Cologne: 2017, pp. SY095-SY095.

2. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Suta, K., Posevins, D., Stikute, A., Novosjolova, I., Cīrule, D., Purins, M. Sulfur dioxide: useful reagent and solvent in organic chemistry. In: *20th European Symposium on Organic Chemistry (ESOC 2017), Program, Section: Synthesis*, Germany, Cologne, 2–6 July, 2017. Cologne: 2017, pp. SY089-SY089.
3. **Lugiņina, J.** Aziridine Ring Opening and Other Reactions in Liquid Sulfur Dioxide. In: *10th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry*, Latvia, Riga, 15–16 June, 2017. Riga: 2017, pp. 22–22. (invited lecture)
4. Suta, K., Posevins, D., **Lugiņina, J.**, Turks, M. Liquid Sulfur Dioxide Promoted Ritter Reaction and Other Transformations through Carbenium Ion Intermediates. In: *Riga Technical University 57th International Scientific Conference "Materials Science and Applied Chemistry" (MSAC 2016): Proceedings and Programme*, Latvia, Rīga, 21–22 October, 2016. Riga: RTU Press, 2016, pp. 177–180.
5. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Posevins, D., Novosjolova, I., Peipiņš, V., Suta, K., Puriņš, M. Organic Synthesis involving Sulfur Dioxide as Solvent and Reagent. In: *Dombay Organic Conference Cluster DOCC-2016: Book of Abstracts*, Russia, Dombay, 29 May–4 June, 2016. Dombay: 2016, pp. 72–72.
6. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Stikute, A., Posevins, D., Novosjolova, I., Peipiņš, V., Suta, K., Puriņš, M. Sulfur Dioxide: Useful Reagent and Solvent in Organic Chemistry. In: *8th Young Investigators Workshop EuCheMS - Division of Organic Chemistry*, Spain, Islantilla, Huelva, 16–17 September, 2016. Huelva: 2016, pp. 24–24.
7. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Small N-Heterocycles in Liquid SO₂. In: *Abstracts of 17th Tetrahedron Symposium*, Spain, Sitges, 28 Jun-1 July, 2016. Sitges: 2016, pp. 69–69.
8. Suta, K., **Lugiņina, J.**, Posevins, D., Turks, M. Liquid Sulfur Dioxide Promotes Transformations Involving Carbenium Ion Intermediates. In: *Balticum Organicum Syntheticum: Program and Abstracts*, Latvia, Riga, 3–6 July, 2016. Rīga: 2016, pp. 155–155.
9. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Protected and Unprotected small N-Heterocycles in Liquid SO₂. In: *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2016): Program and Abstract Book*, Latvia, Riga, 3–6 July, 2016. Riga: 2016, pp. 109–109.
10. **Lugiņina, J.** Nucleophilic ring opening of small N-heterocycles in liquid SO₂. In: *Latvijas Universitātes 74. konferences ķīmijas sekcijas tēžu krājums*, Latvia, Rīga, 12–12 February, 2016. Rīga: 2016, pp. 15–15.
11. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Sulfur Dioxide Promoted Nucleophilic Ring Opening of Small N-Heterocycles. In: *Drug Discovery Conference: Abstract Book*, Latvia, Rīga, 27–29 August, 2015. Rīga: 2015, pp. 119–119.
12. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Posevins, D., Stikute, A., Novosjolova, I., Peipiņš, V., Kumpiņš, V. Novel Applications of Sulfur Dioxide in Organic and Analytical Chemistry. In: *19th European Symposium of Organic Chemistry (ESOC 2015): Book of Abstracts*, Portugal, Lisbon, 12–16 July, 2015. Lisbon: 2015, pp. 273–273.
13. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Small Size N-Heterocycles in Liquid Sulfur Dioxide. In: *19th European Symposium of Organic Chemistry (ESOC 2015): Book of Abstracts*, Portugal, Lisbon, 12–16 July, 2015. Lisbon: 2015, pp. 269–269. ISBN 978-989-8124-11-1.

14. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Carbamate-Protected Aziridine and Azetidide with Metal Halides in Liquid Sulfur Dioxide. In: *Proceedings of 16th Florida Heterocyclic and Synthetic Conference*, United States of America, Gainesville, 1–4 March, 2015. Gainesville: 2015, pp. 149–149.
15. **Lugiņina, J.** Sulfur Dioxide - Powerful Solvent for Nucleophilic Ring Opening Reactions of Small N-Heterocycles. *Materials Sciences and Applied Chemistry*. Vol. 31, 2015, pp. 69–69.
16. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Aziridine and Azetidide Derivatives in Liquid Sulfur Dioxide. In: *Chemistry and Chemical Technology 2015: International Conference of Lithuanian Chemical Society: Programme and Proceedings of the International Conference*, Lithuania, Vilnius, 23 January, 2015. Vilnius: Vilnius University, 2015, pp. 187–188.
17. Turks, M., **Lugiņina, J.**, Stikute, A., Posevins, D., Novosjolova, I. Novel Applications of Sulfur Dioxide in Organic Synthesis and Analysis of Organic Compounds. No: *Chemistry and Chemical Technology 2015: International Conference of Lithuanian Chemical Society: Programme and Proceedings of the International Conference*, Lithuania, Vilnius, 23 January, 2015. Vilnius: Vilnius University, 2015, pp. 21–22.
18. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Reactions of Aziridines with Metal Halides in Liquid Sulfur Dioxide. No: *Abstracts of the Riga Technical University 55th International Scientific Conference: Section: Material Science and Applied Chemistry*, Latvia, Riga, 14–17 October, 2014. Riga: RTU Press, 2014, pp. 21–21.
19. **Lugiņina, J.**, Turks, M. A Facile Synthesis of Amino Acid Derivatives from Aziridines in Liquid Sulfur Dioxide. *ChemMedChem*, 2014, Special Issue, pp. 329–330.
20. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Substitutions in Liquid Sulfur Dioxide: Ring Opening of Aziridines. No: *Proceedings of 8th Biennial International Conference on Organic Synthesis (BOS2014)*, Lithuania, Vilnius, 6–9 July 2014. Vilnius: 2014, pp. 95–95.
21. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of Aziridines in Liquid Sulfur Dioxide. In: *26th International Symposium on Organic Chemistry of Sulfur (ISOCS-26)*, Turkey, Istanbul, 24–29 August, 2014. Istanbul: 2014, pp.106–106.
22. **Lugiņina, J.**, Turks, M. Nucleophilic Ring Opening of N-Protected Leukadine in Liquid Sulfur Dioxide. In: *Chemistry and Chemical Technology 2014: International Conference of Lithuanian Chemical Society: Conference Proceedings*, Lithuania, Kaunas, 25 April, 2014. Kaunas, 2014, p.188.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

Sulfur dioxide is a colorless gas with pungent smell. It is easily liquefied below $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ and can be used as a solvent. Liquid SO_2 has low viscosity and vapor pressure, and can be described as a polar aprotic solvent. The main physico-chemical properties of SO_2 are summarized in Table 1.¹⁰

Table 1

Physico-chemical properties of SO_2

Properties	Value
Dielectric constant	15.9 ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Dipole moment	1.63 D
Density	1.46 g/cm^3 ($-10\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Dynamic viscosity	368 $\text{Pa}\cdot\text{s}$ ($0\text{ }^{\circ}\text{C}$)
Melting point	$-75.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (101.3 kPa)
Boiling point	$-10.1\text{ }^{\circ}\text{C}$ (101.3 kPa)
Triple point	$-75.5\text{ }^{\circ}\text{C}$ (1.7 MPa)
Critical point	157.35 $^{\circ}\text{C}$ (7.88 MPa)

In comparison with other “S=O” bond-containing solvents: dimethyl sulfoxide (DMSO), dimethyl sulfone (DMS) and sulfolane, SO_2 has a smaller dipole moment, similar to that of CH_2Cl_2 (Fig. 1).¹¹ The values of the dielectric constant and boiling points also differ. At the same time, the price per liter of anhydrous solvent ($\text{H}_2\text{O} < 50\text{ ppm}$) is cheaper compared to other solvents of the same quality.¹²

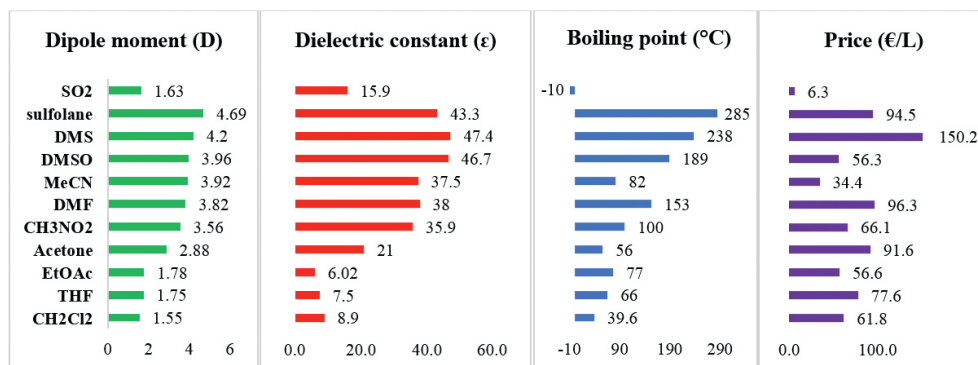


Fig. 1. Comparison of polar aprotic solvents.

Additionally, solvents can be ranked by their electron donating or accepting properties. Gutmann expressed the solvent's ability to solvate a cation (or Lewis acid) as the donor number, while the ability to solvate Lewis base is named as the acceptor number.¹³ When comparing the ability of SO_2 to form $\text{SO}_2\text{-Li}^+$ adduct to other “S=O” containing molecules, it can be seen that DMSO-Li^+ adduct is by 99 kJ/mol more stable.¹⁴ At the same time, observation of changes of ^{31}P -NMR signal of $\text{Et}_3\text{PO-SbCl}_5$ (1:1) complex in the presence of SO_2 showed that it has pronounced electrophilic properties.¹⁵

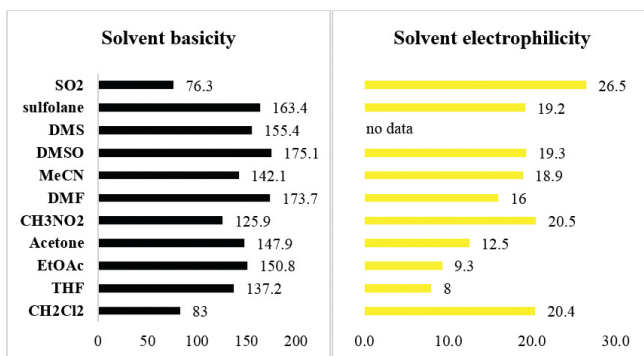


Fig. 2. Comparison of solvent basicity and electrophilicity.

If one compares the phase diagrams, in many aspects SO₂ is similar to NH₃ ($T_{b.p.} = -33\text{ }^{\circ}\text{C}$) which is widely used as a polar solvent (Fig. 3).^{16, 2b} It is easily liquefiable and can be transferred in closed systems using different temperatures between storage and reaction vessels. In this way, it can be recycled after the reaction without contact with the environment or with the chemist.

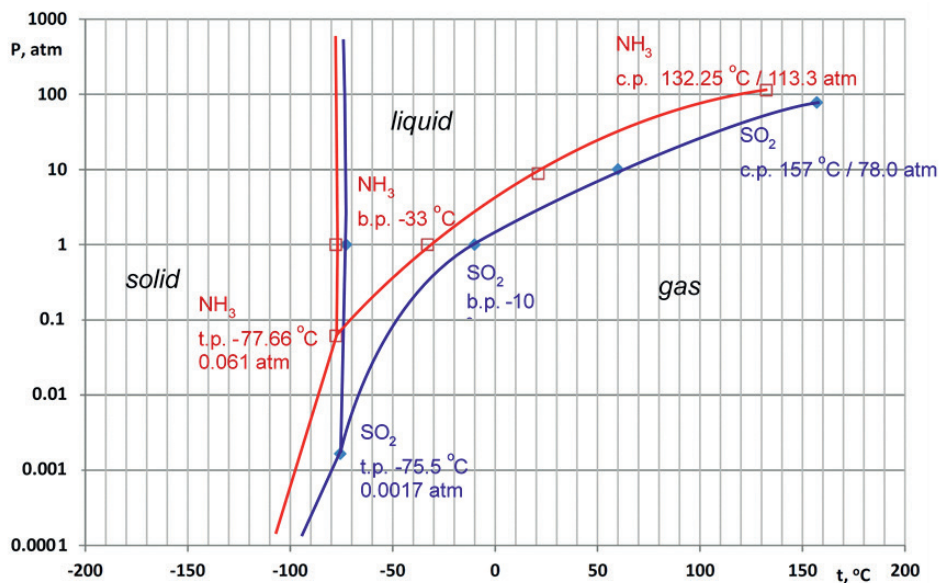


Fig. 3. Phase diagrams of SO₂ (blue) and NH₃ (red).

In our practice, we used commercial SO₂ (H₂O < 50 ppm) in a pressure cylinder. To conduct the reaction at the reflux temperature of the solvent, we used a glass flask equipped with dry ice condenser (Fig. 4, left). For the reactions > -10 °C, we used steel pressure reactors (Fig. 4, centre, right). For extra-dry (anhydrous) conditions we used a drying column filled with P₂O₅ and Al₂O₃ as chemical desiccants.

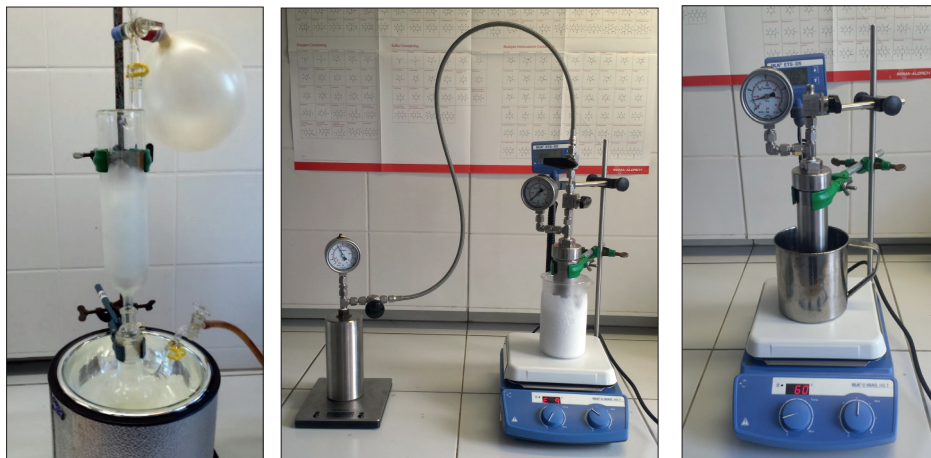


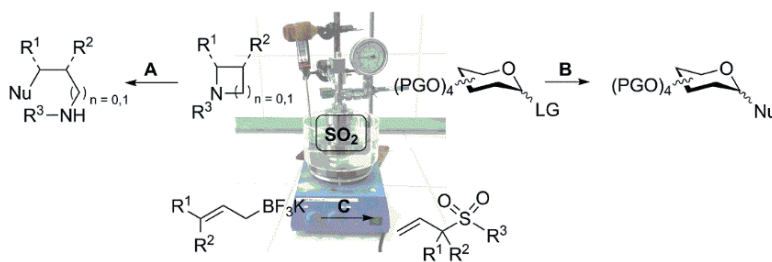
Fig. 4. Technical equipment for reactions in liquid SO₂.

Liquid sulfur dioxide as a solvent and/or reagent was applied in the following research directions:

A – nucleophilic ring opening reactions of aziridines and azetidines facilitated by the ability of SO₂ to equally solvate ionic type as well as polar covalent compounds;

B – formation of glycosidic bond facilitated by Lewis acidic, fluorophilic and carbenium ion stabilizing properties of SO₂;

C – sulfone synthesis using *bora-ene* reaction as a key step, because SO₂ is a useful building block for introduction of sulfonyl group (Scheme 1).



Scheme 1. Research directions of doctoral thesis.

1. Nucleophilic ring opening reactions of protected *N*-heterocycles

Due to the ring strain, NROR of aziridines with different nucleophiles is the main point of interest in the aziridine chemistry. These reactions allow synthesis of alkaloids, amino acid derivatives and other biologically active compounds.¹⁷ It is known that the aziridines with electron withdrawing *N*-substituents such as sulfonyl, phosphoryl, and carbamoyl groups are more susceptible to ring opening. In comparison, the *N*-carbamate derivatives are studied less than *N*-tosyl aziridines, despite the fact that deprotection of the latter is harsh. Both steric and electronic effects of substituents at the C(2) and C(3) as well as the

nucleophile influence the regioselectivity of the NRORs.¹⁸ In the case of 1,2-disubstituted aziridines, the nucleophile attacks the sterically less hindered C(3). On the other hand, in the case of unsymmetrical polarization of the C-N bonds, which is dictated by formation of the positive charge stabilized by 2-aryl substituent, the regioselectivity is reversed.¹⁹ Regardless of the substituents and the nucleophile, the NRORs are promoted by Lewis and/or protic acids.

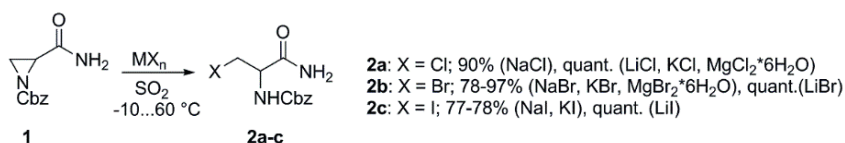
In the case of using Grignard reagents as C-nucleophiles, catalytic amounts of Cu(I) or Cu(II) salts can be used.²⁰ With *O*-nucleophiles, Sn(OTf)₂, BF₃·OEt₂, In(OTf)₃, *p*-TsOH, TFA or Amberlyst-15 are used.²¹ Catalytic or equimolar amounts of CF₃SO₃H, Zn(OTf)₂, ZnCl₂, Cu(OTf)₂, Yb(OTf)₂ or BF₃·OEt₂ promote NRORs of aziridines with *S*-nucleophiles.²² *N*-Nucleophiles require addition of InBr₃, BiCl₃, YbCl₃, BF₃·OEt₂, B(C₆F₅)₃, LiClO₄, CeCl₃·7H₂O and other Lewis acids.²³ For the introduction of halogens, strong acids (HCl, HBr, HF) or mixtures of group I and II metal salts with acids are used. For lithium and magnesium salts, Amberlyst-15 can be used.²⁴

Azetidines are less studied than aziridines in the NRORs, however, strong Lewis acids such as BF₃·OEt₂, Cu(OTf)₂, Yb(OTf)₃, and Sc(OTf)₃ and 1,2-substituted azetidines must be used.²⁵

In this thesis, we studied NRORs of *N*-carbamate protected aziridines and azetidines with group I and II metal salts and *S*-nucleophiles in liquid SO₂ as the solvent without addition of Lewis or protic acids. We chose carbamates as the protecting groups because they are easily removable.²⁶

1.1. Reactions of carbamate-protected aziridines with metal salts

We chose benzyl 2-carbamoyl aziridine-1-carboxylate (**1**) as a model substrate for the studies of NRORs in liquid SO₂. We can conclude that NRORs with lithium salts occur with quantitative yields under refluxing SO₂ (−10 °C) in 2 h, while NRORs with sodium and potassium salts need longer time and elevated (60 °C) temperature. Magnesium salts react at ambient temperature (Scheme 2).



Scheme 2. Reaction of aziridine **1** with MX_n in liquid SO₂.

Enantiomerically pure (**S**)-**1** regioselectively reacts with LiCl and NaCl without racemization (Scheme 3). We have studied the same reaction in conventional solvents: DMSO, MeCN, Me₂CO, and THF (Fig. 5). The expected products were observed only in the case of lithium and magnesium salts. NROR with LiCl proceeded in THF, DMSO, MeCN at 60 °C with lower yields and noticeable decomposition by-products. MgCl₂ partially reacted also in DMSO and MeCN while NaCl did not react in any of the solvents. Similar results were obtained for metal bromides and iodides.



Scheme 3. Reactions of **(S)-1** with LiCl and NaCl in liquid SO₂.

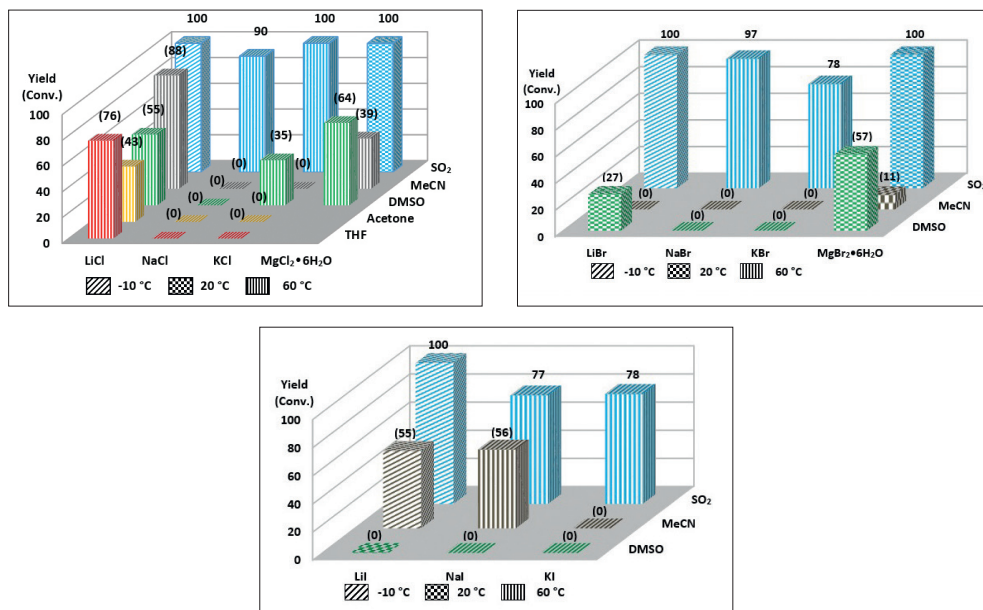
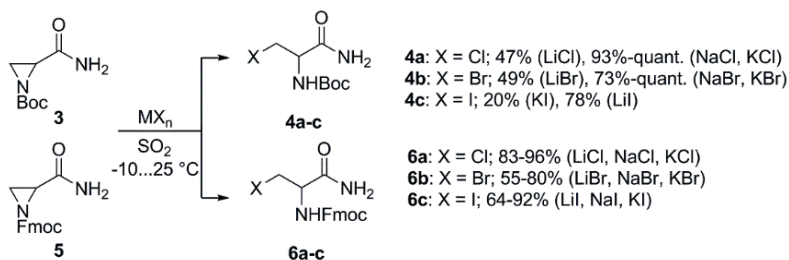


Fig. 5. Comparison of aziridine **1** reactivity with MX_n in different solvents.

Further, we have studied Boc- and Fmoc-protected aziridines **3** and **5**. The former reacted with sodium and potassium salts at ambient temperatures while lithium salts and iodides caused some decompositions thus lowering yields (Scheme 4). Compound **5** reacted with lithium salts at -10 °C and with sodium and potassium salts at ambient temperature with no decomposition. These substrates were unreactive towards metal salts in other solvents, except for compound **3** that reacted with LiCl at 60 °C (Fig. 6).



Scheme 4. Reactions of aziridines **3** and **5** with MX_n in liquid SO₂.

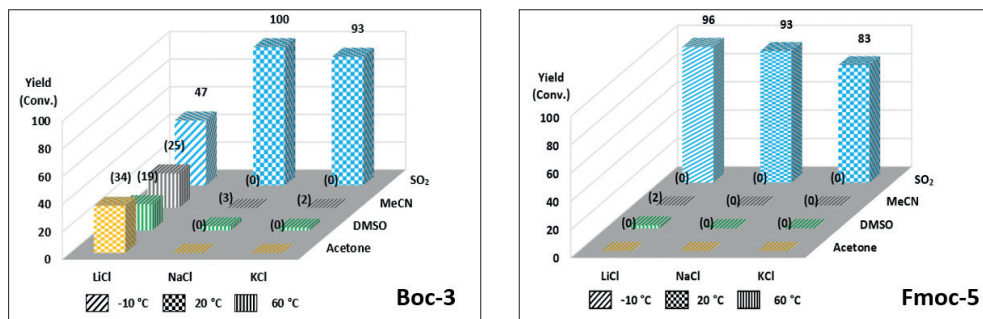


Fig. 6. Comparison of aziridines **3** and **5** reactivities with MX_n in different solvents.

Bicyclic aziridine **7** reacted with metal halides at ambient temperature (Fig. 7). On the other hand, the yields of similar reactions in MeCN and DMSO were much lower.

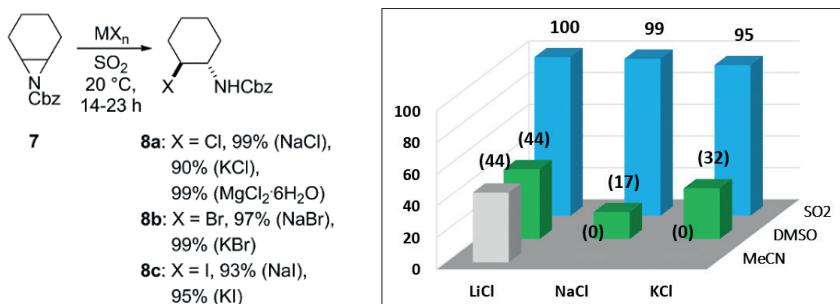
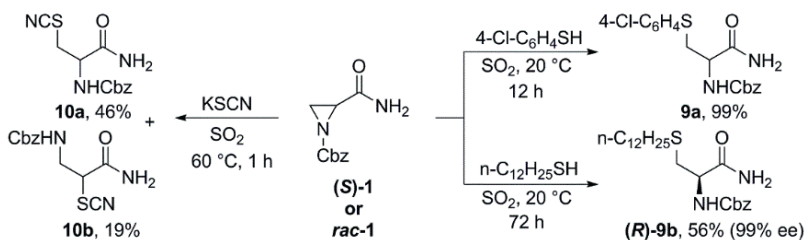


Fig. 7. Comparison of aziridine **7** reactivity with MX_n in different solvents.

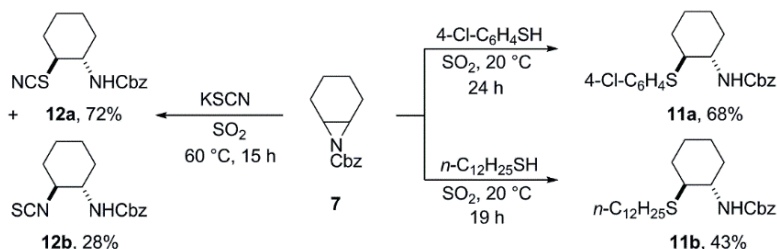
1.2. Reactions of carbamate-protected aziridines with *S*-nucleophiles

We studied NRORs of aziridines with 4-chlorobenzenethiol, dodecane-1-thiol, and KSCN as the *S*-nucleophiles. Aziridine **1** reacted regioselectively with thiols at ambient temperature forming products **9a** and **9b** (Scheme 5). On the other hand, in the reaction with KSCN two regioisomers **10a** and **10b** were formed at 60 °C.



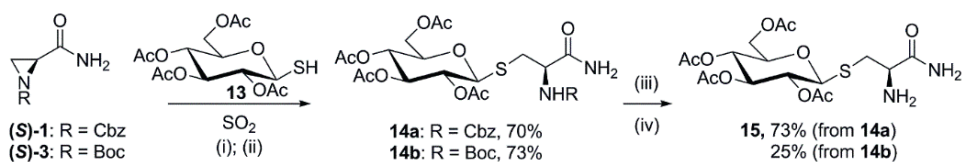
Scheme 5. Reactions of aziridines **1** and (*S*)-**1** with *S*-nucleophiles.

Aziridine **7** showed similar results, except that with KSCN products of both *S*- and *N*-substitution were formed (Scheme 6).



Scheme 6. Reactions of aziridines **7** with *S*-nucleophiles.

Enantiomerically pure (*S*)-**1** and (*S*)-**3** were reacted with thioglucoside **13** with good yields and no racemization (Scheme 7). Further these carbohydrate derivatives **14a,b** were *N*-deprotected to give free amine **15**. During the hydrolysis of *N*-Boc group deprotection of acetates was observed thus lowering the yield. On the other hand, hydrogenolysis of *N*-Cbz could only be achieved after the addition of $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ for masking the thioether.

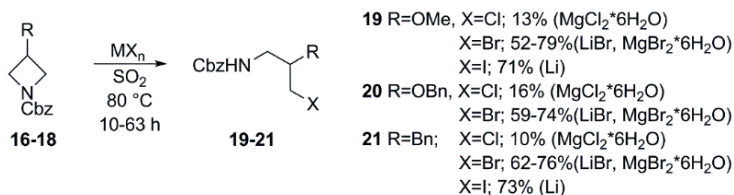


Reagents and conditions: (i) (*S*)-**1** and **13**: 14 h, 60°C ; (ii) (*S*)-**3** and **13**: 18 h, 20°C ; (iii) **14a**: $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$, H_2 (30 atm), $\text{NiCl}_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, EtOH, 72 h; (iv) **14b**: HCl in dioxane 3 h, 20°C .

Scheme 7. General scheme for the synthesis of compound **15**.

1.3. Reactions of carbamate-protected azetidines with metal salts

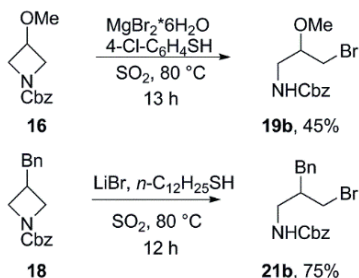
We continued ring opening experiments with Cbz-protected azetidines **16-18** and concluded that these reactions require 80°C and longer time (Scheme 8). The products were obtained only with lithium and magnesium salts and their bromides and iodides provided the best yields. On the other hand, no products were formed in similar reactions in DMSO and MeCN.



Scheme 8. Reaction of azetidines with MX_n in liquid SO_2 .

1.4. Reactions of carbamate-protected azetidines with *S*-nucleophiles

Unlike aziridines, Cbz-protected azetidines did not react with 4-chlorobenzenethiol and dodecane-1-thiol. Addition of lithium and magnesium bromides to the reaction mixture resulted in the formation of brominated products **19** and **21** (Scheme 9).



Scheme 9. Ring opening of azetidines **16** and **18** in the presence of competing nucleophiles.

The research publication covering the topics of this chapter can be found in Appendix III and Appendices VI–VIII.

2. Nucleophilic ring opening reactions of unprotected aziridines

The main application of unprotected aziridines is the syntheses of functionalized amines and heterocycles *via* aziridinium ion intermediate²⁷ and as the substrates for the *N*-substituted aziridines.²⁸ Literature survey showed few reports on NRORs of unprotected aziridines. For the successful reaction, addition of Lewis or protic acids is required. Thus, β -haloamines are obtained in the presence of HCl or HF.²⁹ For the ring opening with phosphines or zinc selenolates, triflic acid or HCl is used.³⁰ 2-Aryl aziridines regioselectively react with alkyl thiols while aromatic thiols require the addition of catalytic amounts of ZnCl_2 and $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.³¹ On the other hand, aziridines with non-activating C(2)- and C(3)-substituents in the uncatalyzed reactions give mixtures of regioisomers.³²

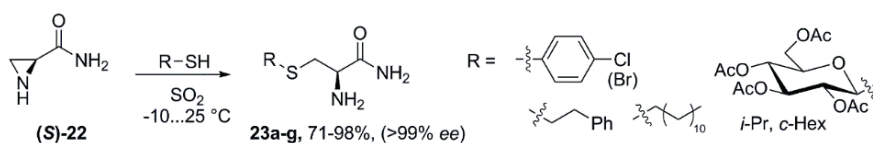
We have chosen starting material (*rac*)-**22** and 4-chlorobenzenethiol for the screening of the optimal reaction conditions. Additionally, the same reaction was conducted in other solvents: DMSO_{d6} , DMF, sulfolane, $\text{Me}_2\text{CO}_{d6}$, and $\text{MeCN}_{d3}/\text{SO}_2$ mixture. The best yields were obtained at 25°C in liquid SO_2 . On the other hand, conventional solvents gave mixtures of regioisomers with poor to good yields (Table 2). We found that Lewis acidic properties of SO_2 are also observed when it is used as an additive to other solvents. Thus, the yield and regioselectivity of the described reaction was improved by using acetonitrile saturated with SO_2 (Table 2).

Table 2

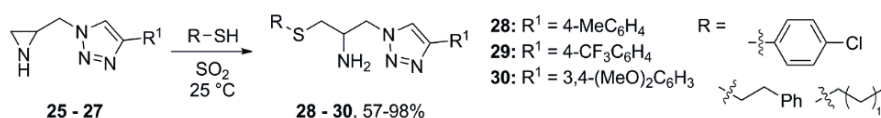
Reactivity of (*rac*)-**22** with 4-chlorobenzenethiol in different solvents

Solvent Ratio of product, %	DMSO _{d6}	DMF	Sulfolane	Acetone _{d6}	MeCN _{d3}	MeCN _{d3} + SO ₂	SO ₂
23a	60	37	51	31	34	69	97
24	40	12	13	7	8	—	—

Further, we used (*S*)-**22** to explore the scope of the *S*-nucleophiles. The reactions with aromatic and aliphatic thiols gave good yields of only one regioisomer with no decrease in enantiomeric purity of the product (Scheme 10).

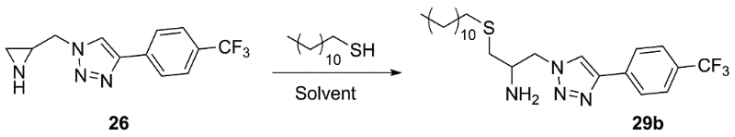
Scheme 10. Reactions of (*S*)-**22** with thiols in liquid SO₂.

We also used 2-(1-(1,2,3-triazolyl)methyl) aziridines **25–27** and showed that the NRORs with thiols proceed at ambient temperature (Scheme 11).

Scheme 11. Reactions of aziridines **25–27** with thiols in liquid SO₂.

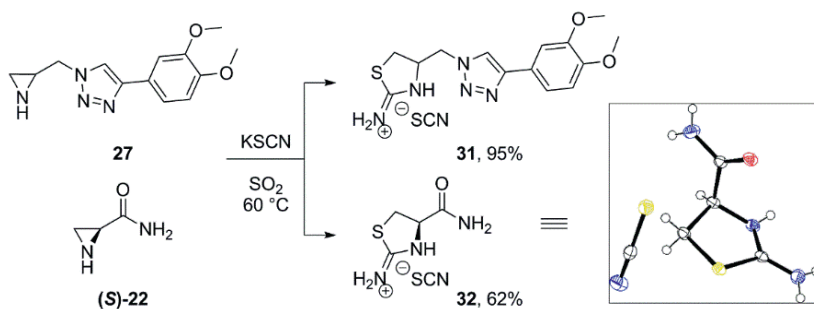
On the other hand, aziridine **26** and dodecane-1-thiol gave only 6 % and 1 % yields in acetone and DMSO_{d6} solutions (Table 3).

Reactivity of **26** with dodecane-1-thiol in different solvents

				
Entry	Solvent	Temp.	Time, h	Yield, %
1.	DMS _{Od} 6	60 °C	45	1 ^a
2.	MeC _{Nd} 3	60 °C	45	<1 ^a
3.	Me ₂ C _{Od} 6	60 °C	45	6 ^a
4.	SO ₂	25 °C	14	95 ^b

[a] Conversion to product **29b** by HPLC-DAD analysis; [b] Isolated yield.

We have also reacted aziridines (**S**)-**22** and **27** with KSCN in liquid SO₂. In both cases we obtained products of the ring opening – intramolecular cyclization reaction **31** and **32** (Scheme 12).

Scheme 12. Reaction of aziridines **27** and (**S**)-**22** with KSCN in SO₂.

The research publication covering the topic of this chapter can be found in Appendix IV.

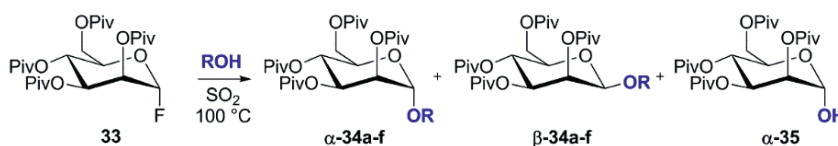
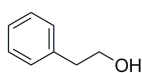
3. Glycosidic bond formation reactions in liquid SO₂

Formation of glycosidic bond is a challenging task because the regio- and stereoselectivity as well as the yield of the reaction is of the utmost importance.³³ In these reactions, the solvent has a pronounced effect especially if the non-participating 2-*O*-protecting groups are used. Thus, it was shown that diethyl ether promotes the formation of α - while acetonitrile promotes the formation of β -glycosides.

There is no universal method for the glycosylation reactions,³⁴ each substrate requires a specific combination of glycosyl donor and acceptor and an activator. Major part of the donors are glycosyl halogenides. For the reactions of glycosyl chlorides and bromides, Ag(I) and Hg(I) salts are used as well as Lewis acids (SnCl₄, BF₃·Et₂O, TrCl-ZnCl₂, LiClO₄, I₂-DDQ, InCl₃) and phase transfer catalysts (Et₃N⁺BnBr⁻, Et₃N⁺BnCl⁻, Me(CH₂)₁₅N⁺Me₃Br⁻,

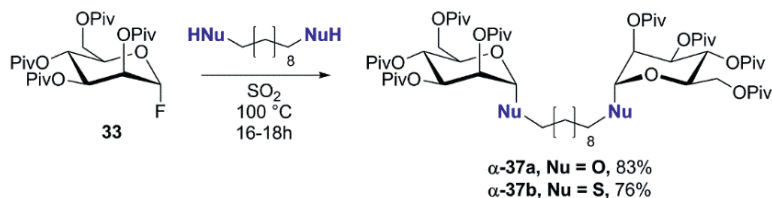
Table 4

Reactions of mannopyranosyl fluoride **33** with alcohols in liquid SO₂

						
Entry	ROH	¹ H-NMR analysis of reaction mixture (mol%)			Isolated yield	
		α-34	β-34	α-35	%	α-34:β-34
1.		70	0	30	69	100:0
2.		93	7	0	91	93:7
3.		100	0	0	85	100:0
4.		73	0	27	72	100:0
5.		78	0	22	72	100:0
6.		54	0	46	34	100:0

We applied the same reaction conditions to the reactions with *S*-nucleophiles (Table 5). These reactions were less selective with up to 20 % of β-products formation. The only exception was 4-chlorobenzenethiol that gave only α-mannoside with 60 % isolated yield. Here, and in the reaction with 2-phenylethane-1-thiol, we observed the hydrolysis of the substrate.

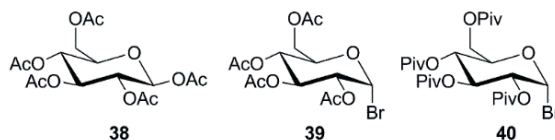
On the other hand, fluoride **33** gave great yields of bis-α-mannosides in the reactions with 1,10-decanediol and 1,10-decanedithiol (Scheme 14).

Scheme 14. Reactions of mannopyranosyl fluoride **33** with dinucleophiles in liquid SO₂.

Reactions of mannopyranosyl fluoride 33 with thiols in liquid SO₂

Entry	RSH	¹ H-NMR analysis of reaction mixture (mol%)			Isolated yield	
		α-36	β-36	α-35	%	α-36:β-36
1.		76	0	24	60	100:0
2.		81	19	0	96	82:18
3.		81	19	0	96	82:18
4.		62	16	22	42	80:20
5.		83	17	0	87	84:16

We also studied glucosides **38–40** (Fig. 8) as the substrates in the reaction with 2-phenylethan-1-ol and 2-phenylethane-1-thiol. For the successful glucosylation with penta-*O*-acetyl glucose **38** we had to add catalytic amount of Lewis acid. However, in that case a 1:1 mixture of α- and β-anomers was obtained. The reaction of bromide **39** required equimolar amount of AgOTf to proceed. Under these conditions, the acetate protecting groups were unstable and deacetylation by-products were observed. Tetra-*O*-pivaloyl glucosyl bromide **40** was more reactive even without the addition of Lewis acid. The product of the reaction with 2-phenylethan-1-ol was obtained with 58 % yield and good β-selectivity (α/β = 12/88).

Fig. 8. Glucose derivatives **38–40**.

The manuscript of patent application and unpublished results of the studies can be seen in Appendices IX–XI.

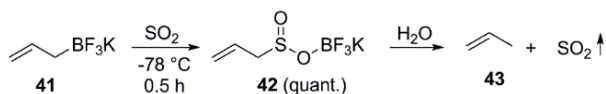
4. Sulfone synthesis via bora-ene reaction

The final part of the thesis is devoted to the method development for synthesis of sulfones *via* bora-ene reaction.

The only literature example of bora-ene reaction describes the reaction of allyl pinacol boronate and SO₂ to form a mixed anhydride that further was reacted with organometallic compounds in the synthesis of sulfoxides by Vogel.³⁸ Further, Vogel and co-workers studied H-ene reaction of alkenes and SO₂ in the presence of Lewis acids.³⁹ They revealed that with BCl₃ the complex with sulfinic acid is formed and used it as a substrate for sulfone and sulfonate synthesis. On the other hand, arylboronic acids were shown to be very useful for the sulfone synthesis via transition metal catalysis. So, Willis and Wu used DABSO (DABCO and SO₂ complex) and Pd(II)⁴⁰ while Toste used potassium metabisulfite (K₂S₂O₅) (SO₂ surrogate) and Au(I) catalyst for the sulfone synthesis.⁴¹

In our work, we chose potassium allyl trifluoroborates as the more stable versions of allyl pinacol borates. Prior to our work there were no reports on sulfone synthesis using potassium allyl trifluoroborates.

We started with the bora-ene reaction between potassium allyl trifluoroborate **41** and SO₂ and after 30 minutes at -78 °C we observed full conversion to sulfinate **42** that was obtained in quantitative yield after the evaporation of SO₂ (Scheme 15). The product decomposed during storage to propene **43**, SO₂ and inorganic residue.



Scheme 15. Synthesis of sulfinate **42**.

We studied the reaction by NMR (Fig. 9). Thus, potassium allyl trifluoroborate **41** (Fig. 9, B) readily reacted with DABSO (Fig. 9, A) and SO₂ in aqueous solution (Fig. 9, C) and formed sulfinate **42** quantitatively. We used sodium acetate as the internal standard in both cases.

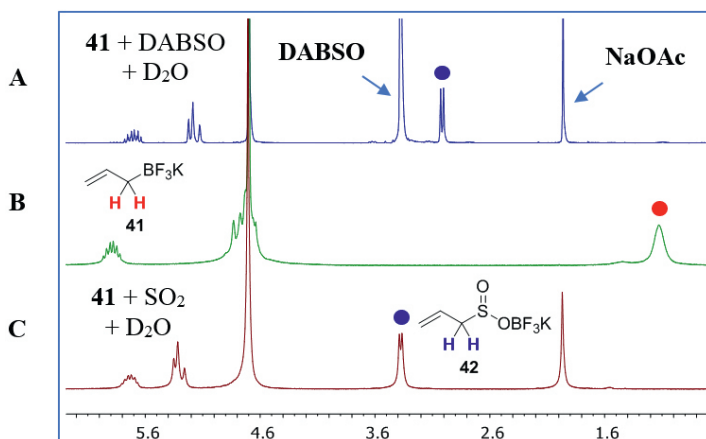


Fig. 9. ¹H-NMR analysis of sulfinate **42** formation in D₂O (300 MHz).

However, due to poor solubility of sulfinate **42** further syntheses required optimization of the solvent mixture. After the stability studies in different solvents, we concluded that in H₂O/DMF compound **42** is readily soluble and relatively stable up to 60 °C temperature (Fig. 10).

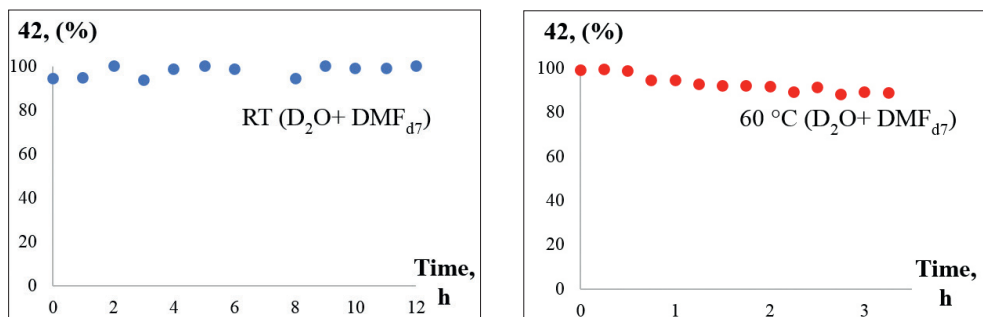
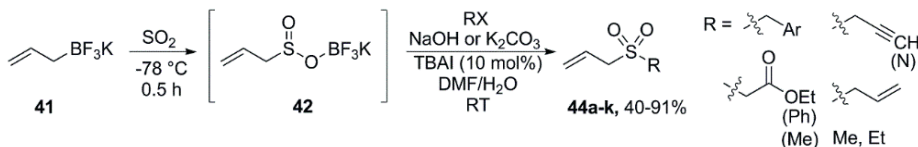


Fig. 10. Stability studies of sulfinate **42** in D₂O + DMF_{d7}.

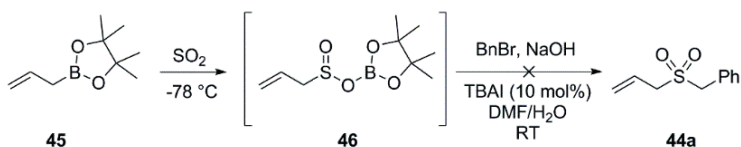
Then we optimized reaction conditions for the syntheses of sulfones with the *in situ* generated sulfinate **42** and benzyl bromide as the electrophile. Since the sulfinate **42** is a salt, we did not add any base, but the yield of sulfone **44a** was low even at elevated temperature (40 °C). Noticeable improvement was observed after the addition of base (NaOH or K₂CO₃) and TBAI as the phase transfer catalyst. Under these conditions, we synthesized sulfones **44a-k** (Scheme 16). In some cases, we observed a hydrolysis of the electrophile, so the solvent composition or the base were altered (H₂O/DMF 1:1 → 1:3, and/or NaOH → K₂CO₃).



Scheme 16. Synthesis of sulfones **44a-k** from *in situ* generated sulfinate **42**.

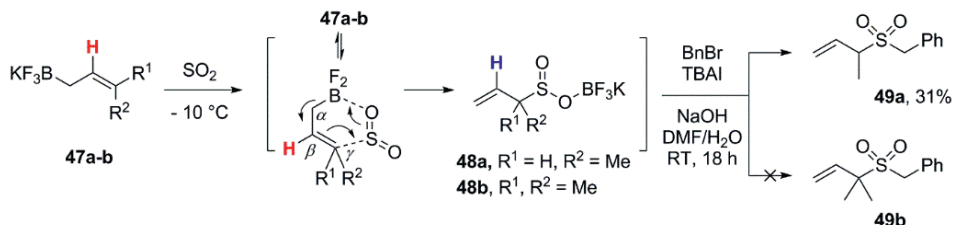
Different benzyl bromides gave similar yields while the best yield was obtained with the Sanger reagent *via* the nucleophilic aromatic substitution. On the other hand, chloride containing electrophiles (chloroacetonitrile, chloroacetone, and *p*-chlorobenzyl chloride) gave yields < 10 % due to slower nucleophilic substitution (S_N2 I⁻ > Br⁻ > Cl⁻).⁴²

Interestingly, the freshly prepared⁴³ mixed anhydride **46** did not react with benzyl bromide under the previously described reaction conditions (Scheme 17).



Scheme 17. Synthesis of sulfone **44a** from allyl pinacol boronate.

We also studied reactivity of crotyl and prenyl borates **47a** and **47b**⁴³ in bora-ene reactions (Scheme 18). Potassium crotyl trifluoroborate **47a** reacted with SO₂ at -10 °C in 30 minutes. On the other hand, an extra methyl group containing **47b** required 2 h to give the corresponding sulfinate **48b**. Both reactions were monitored by NMR, and the spectra confirmed that the formation of C-S bond in bora-ene reaction proceeds at γ -position forming sulfonates **48a** and **48b** (Fig. 11).



Scheme 18. Bora-ene reaction of crotyl and prenyl substrates **47a** and **47b** with SO₂ and sulfone synthesis.

Figure 11 shows the corresponding chemical shifts and multiplicity of vinylic protons before and after the bora-ene reactions in ¹H-NMR spectra (300MHz, DMSO_{d6}) for crotyl substrate **47a** → **48a** (5.44 ppm → 5.77 ppm) and prenyl substrate **47b** → **48b** (5.15 ppm → 5.80 ppm).

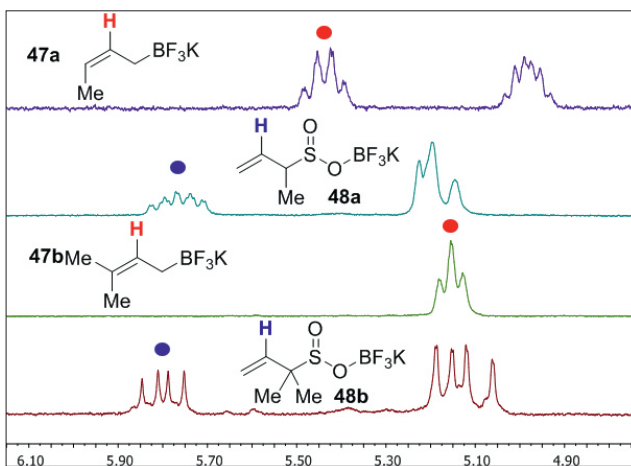


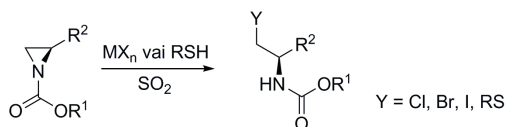
Fig. 11. Comparison of borates **47a-b** and sulfonates **48a-b** ¹H-NMR spectra in DMSO_{d6} (300 MHz).

Compared to sulfinate **42**, both **48a** and **48b** were less stable under sulfone synthesis reaction conditions. Nevertheless, we obtained sulfone **49a** in the reaction of **48a** and benzyl bromide (Scheme 18).

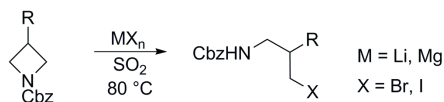
The research publication covering the topics of this chapter can be found in Appendix V.

CONCLUSIONS

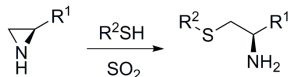
1. Liquid sulfur dioxide as polar and weakly Lewis acidic media promotes the nucleophilic ring opening reactions (NROR) of *N*-carbamate protected aziridines with metal halides and (MX_n) and thiols (RSH) without the erosion of enantiomeric purity of the products.



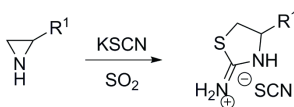
2. When compared to conventional solvents (DMSO, MeCN, Me_2CO or THF), liquid SO_2 gives better yields in the NRORs of *N*-carbamate protected aziridines with metal halides. *N*-Boc protected aziridines are more reactive than *N*-Fmoc and *N*-Cbz protected aziridines towards MX_n .
3. Liquid SO_2 allows NRORs of azetidines with $\text{MgBr}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, LiBr, and LiI at 80 °C. Under these conditions, bromide ions are more nucleophilic than thiols.



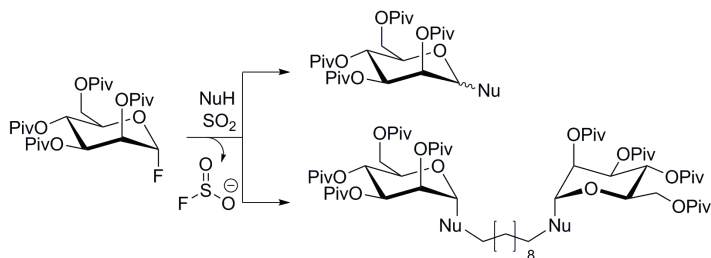
4. Unprotected aziridines react with thiols in liquid SO_2 at room temperature. These conditions are suitable for derivatization of enantiomerically pure substrates.



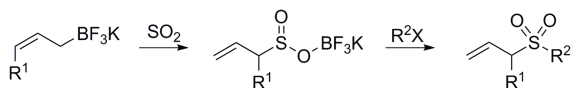
5. Reaction of unprotected aziridines with potassium rhodanide gives cyclic products such as rhodanide salts.



6. Tetra-*O*-pivaloyl mannopyranosyl fluoride readily reacts with *O*- and *S*-nucleophiles in liquid SO_2 that acts as the activating agent by solvation of the fluoride ion and by stabilization of the oxocarbenium ion.



7. Liquid SO_2 reacts with potassium allyl trifluoroborates in bora-*ene* reaction forming sulfinates with quantitative yields. The obtained sulfinates react with electrophiles forming allyl sulfones.



REFERENCES

1. Walden, P. *Chem. Ber.* **1902**, 35, 2018.
2. a) Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1393. b) Lagowski, J. J. *The Chemistry of Non-aqueous Solvents: Solution phenomena and aprotic solvents*. Academic Press, 1978, 311.
3. Mayr, H.; Gorath, G.; Bauer, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1994**, 33, 788.
4. Bouchez, L.; Vogel, P. *Synthesis* **2002**, 225.
5. a) Stikute, A.; Peipinš, V.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 4578. b) Markovic, D.; Tchawou, W. A.; Novosjolova, I.; Laclef, S.; Stepanovs, D.; Turks, M.; Vogel, P. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 4196.
6. Schmidt, D.; Leutbecher, H.; Conrad, J.; Klaiber, I.; Mika, S.; Greiner, G.; Beifuss, U. *Synlett* **2007**, 1725.
7. Posevins, D.; Suta, K.; Turks, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1414.
8. Chénédé, A.; Fleming, I.; Salmon, R.; West, M. C. *J. Organomet. Chem.* **2003**, 686, 84.
9. b) Deeming, A.; Emmett, E.; Richards-Taylor, C.; Willis, M. *Synthesis* **2014**, 46, 2701. b) Fonquerne, F. *Synlett* **2005**, 1340. c) Vogel, P.; Turks, M.; Bouchez, L.; Markovic, D.; Varela-Alvarez, A.; Sordo, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, 40, 931. d) Bissere, P.; Blanchard, N. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 5393. e) Emmett, E. J.; Willis, M. C. *Asian J. Org. Chem.* **2015**, 4, 602. f) Luginina, J. *Synlett*, **2014**, 25, 2962. g) Liu, G.; Fan, C.; Wu, J. *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 1592.
10. Hasenberg, L.; Bender, R. In *Corrosion Handbook, Corrosive Agents and Their Interaction with Materials*, Volume 10, Sodium Dioxide, Sodium Sulfate, 2nd Edition; Kreysa, G., Schutze, M., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**, 1.
11. Reichardt, C. *Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry*, 3rd ed., Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **2003**.
12. a) http://www.lindegas.com/en/products_and_supply/packaged_chemicals/product_range/sulphur_dioxide.html. b) <https://www.fishersci.com/us/en/catalog/search/products?keyword=dimethylsulfoxide&nav>.
13. Cox, B. G. *Acids and Bases, Solvent Effects on Acid-Base Strength*, Oxford University Press, **2013**.
14. a) Laurence, C.; Gal, J. -F. *Lewis Basicity and Affinity Scales: Data and Measurement*, John Wiley & Sons, **2010**. b) Burk, P.; Koppel, I. A.; Koppel, I. et al. *J. Phys. Chem. A*, **2000**, 104, 2824.
15. a) Gutmann, V. *The Donor-Acceptor Approach to Molecular Interactions*, Plenum Press, **1978**. b) Godfrey, S. M.; McAuliffe, C. A.; Ranger, G. C.; Kelly, D. G. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1993**, 2809.
16. Glasser, L. *J. Chem. Educ.* **2009**, 86, 1457.
17. a) McCoull, W.; Davis, F. A. *Synthesis* **2000**, 1347. b) Feng, J. J.; Zhanh, J. *ACS Catal.* **2016**, 6, 6651.
18. a) Hu, X. E. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2701. b) Lu, P. *Tetrahedron* **2010**, 66, 2549. d) *Aziridines and Epoxides in Organic Synthesis*; Yudin, A. K., Ed.; Wiley-VCH, Weinheim, Germany, 2006.
19. a) Sayyad, M.; Wani, I. A.; Babu, R.; Nanaji, Y.; Ghorai, M. K. *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 2364. b) Sengoden, M.; Bhowmick, A.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett.* **2017**, 19, 158.
20. a) Muller, P.; Nury, P. *Helv. Chem. Acta* **2001**, 84, 662. b) Gini, F.; Moro, F. D.; Macchia, F.; Pineschi, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8559.
21. a) Prasad, B. A. B.; Sekar, G.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4677. b) Saha, B.; Nandy, J. P.; Shukla, S.; Siddiqui, I.; Iqbal, J. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7858.
22. a) Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1314. b) Concellón, J. M.; Bernad, P. L.; Suárez, J. R. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9411.
23. Yavad, J. S.; Reddy, B. V. S.; Rao, K. V.; Raj, K. S.; Prasad, A. R. *Synthesis* **2002**, 1061.
24. a) Legters, J.; Thijs, L.; Zwanenburg, B. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1992**, 11, 16. b) Righi, G.; Potini, C.; Bovicelli, P. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 5867.
25. a) Dwivedi, S. K.; Gandhi, S.; Rastogi, N.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5375. b) Ghorai, M. K.; Das, K.; Shukla, D. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 5859.
26. *Protecting groups*, Kociński, P. J., Ed.; Thieme, Stuttgart, Germany, 2005.
27. Stanković, S.; D'hooge, M.; Catak, S.; Eum, H.; Waroquier, M.; Van Speybroeck, V.; De Kimpe, N.; Ha, H.-J. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 643.
28. Yudin, A. K.; Watson, I. D. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5160.
29. a) Bassindale, A. R.; Kyle, P. A.; Soobramaniam, M.-C.; Taylor, P. G. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 439. b) Wade, T. N. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 5328.
30. a) Caiazzo, A.; Dalili, S.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2597. b) Salman, S. M.; Schwab, R. S.; Alberto, E. E.; Vargas, J.; Dornelles, L.; Rodrigues, O. E. D.; Braga, A. L. *Synlett* **2011**, 69.

31. a) Petra, D. G. I.; Kamer, P. C. J.; Spek, A. L.; Schoemaker, H. E.; van Leeuwen, P. W. N. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3010. b) Wu, J.; Hou, X.-L.; Dai, L.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, 1314. c) Xiong, C.; Wang, W.; Cai, C.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1399.
32. Liew, S. K.; He, Z.; Denis, J. D.; Yudin, A. K. *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 11637.
33. Robina, I.; Carmona, A. T.; Moreno-Vargas, A. J. *Curr. Org. Synth.* **2008**, *11*, 33.
34. Koenigs, W.; Knorr, E. *Chem. Ber.* **1901**, *34*, 957.
35. Toshima, K. In *Glycoscience (2nd ed.)*; Fraser-Reid, B.O., Tatsuta, K., Thiem, J., Eds.; Springer: Berlin, 2008.
36. Suta, K. Use of liquid SO₂ as a polar solvent in organic synthesis. Master's thesis, RTU, Riga, **2017**.
37. Eisfeld, W.; Regitz, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 11918.
38. Turks, M.; Lawrence, A. K.; Vogel, P. *Tetrahedron. Lett.* **2006**, *47*, 2783.
39. Marković, D.; Volla, C. M. R.; Vogel, P.; Varela-Alvarez, A.; Sordo, J. A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5969.
40. a) Deeming, A. S.; Russell, C. J.; Willis, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, *55*, 747. b) Ye, S.; Wu, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 7753.
41. Johnson, M. W.; Bagley, S. W.; Mankad, N. P.; Bergman, R. G.; Mascitti, V.; Toste, F. D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4404.
42. Stikute, A. Application of element organic compound-derived allylsulfinates in organic synthesis. Master's thesis, RTU, Riga, **2016**.
43. Luo, Y.; Hepburn, H. B.; Chotsaeng, N.; Lam, H. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8309.

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank:

- *Dr. chem.* Dmitrijs Stepanovs for X-ray analyses;
- *Dr. chem.* Artis Kinēns for determination of enantiomeric excess by HPLC analyses;
- Krista Suta and Agnese Stikute for their contribution to development of this thesis;
- Uldis Peipiņš for providing the technical equipment;
- L'ORÉAL Baltic „For Women In Science” fellowship with the support from the
- Latvian National Commission for UNESCO and the Latvian Academy of Sciences;
- JSC „OlainFarm” for the scholarship;
- JSC „Grindex” for solvents;
- The Latvian Council of Science project NR. 12.0291 for funding;

I would like to specially thank Aija Miglane and outstanding women in science: Kristīne Šalma-Ancāne and Ilze Dimanta for their never-ending optimism and support.

I thank my *Alma mater* Riga Technical University and its academic staff for their work over the years.

I thank my colleagues for the positive atmosphere in the lab, and my friends and family for their support.

Thank you Irina and Vitālijs, you helped me to make my first steps in the laboratory life and you were by my side all these years, without your support I would not get this far.

The most special thank you goes to my supervisor and excellent teacher – Professor Māris Turks for his endless patience since the day I entered the laboratory 10 years ago. Thank you for “positive stress”, your ideas and faith in me. Thank you for raising me to who I am today – a chemist, despite my stubborn nature.