

RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte
Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

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

Krista Gulbe

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

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

Promocijas darbs

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

Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs / Scientific supervisor
profesors *Dr. chem.* / Professor Dr. chem.
MĀRIS TURKS

RTU Izdevniecība / RTU Press
Rīga 2021 / Riga 2021

Gulbe, K. Sēra dioksīda fizikāli ķīmisko īpašību pielietojums jaunu organiskās sintēzes metožu izstrādē. Promocijas darbs. Rīga: RTU Izdevniecība, 2021. 174 lpp.

Gulbe, K. Development of New Organic Synthesis Methods Based on Physico-Chemical Properties of Sulfur Dioxide. Doctoral Thesis. Riga: RTU Press, 2021. 174 p.

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

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

Autore pateicas I. Mieriņai par palīdzību vāka attēla noformēšanā.

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

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

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

OFICIĀLIE RECENZENTI

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

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

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

APSTIPRINĀJUMS

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

Krista Gulbe
(*paraksts*)

Datums

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

SATURS

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	6
Tēmas aktualitāte.....	6
Pētījuma mērķis un uzdevumi	7
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti	7
Darba struktūra un apjoms	8
Darba aprobācija un publikācijas	8
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	11
1. Šķidra SO ₂ kā šķīdinātāja izmantošana organiskajā sintēzē	11
1.1. Alkīnu hidratēšana šķidrā SO ₂	15
1.2. Alkīnu hidrohalogenēšana šķidrā SO ₂	18
1.3. Metilēnciklopropānu cikla atvēršana ar halogēniem šķidrā SO ₂	20
1.4. Glikozilēšanas reakcija ar glikozilfluorīdiem šķidrā SO ₂	24
2. Ru(II)-katalizēta šķērssametināšanas reakcija ar SO ₂ iespēšanos.....	32
SECINĀJUMI	38
LITERATŪRAS SARAKSTS	40
PATEICĪBAS.....	43
PIELIKUMI	85

- Pielikums I: Suta, K.; Turks, M. Modern Approaches for SO₂ Insertion in Heterocyclic Synthesis (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 584.
- Pielikums II: Suta, K.; Turks, M. In(III) and Hf(IV) Triflate-Catalyzed Hydration and Catalyst-Free Hydrohalogenation of Aryl Acetylenes in Liquid Sulfur Dioxide. *ACS Omega* **2018**, 3, 18065.
- Pielikums III: Gulbe K.; Turks, M. Synthesis of Sulfones via Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 5660.
- Pielikums IV: Leškovskis, K.; Gulbe, K.; Mishnev, A.; Turks, M. Ring Opening of Methylenecyclopropanes with Halides in Liquid Sulfur Dioxide. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152528.
- Pielikums V: Gulbe, K.; Lugiņina, J.; Jansons, E.; Kinēns, A.; Turks, M. Metal-Free Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO₂. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, 17, 964.

- Pielikums VI: Lugiņina, J.; Suta, K.; Turks, M. Alkil- un aril-D-mannopiranozīdu un 1-tio-D-mannopiranozīdu iegūšanas paņēmiens šķidrā sēra dioksīdā. Latvijas Republikas patents **LV 15298 B**, 20.04.2018.
- Pielikums VII: Leškovskis, K.; Gulbe, K.; Turks, M. Homoalilhalogenīdu iegūšana šķidrā sēra dioksīdā. Latvijas Republikas patenta pieteikums **LV 15526 A**, 20.10.2020.
- Pielikums VIII: Npublicētie rezultāti: Pd(II)-TMM kompleksa pielietojums sulfonu sintēzē.

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

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

Sēra dioksīds ir lēta un viegli pieejama lielrūpniecības izejviela.³ Salīdzinot ar citām gāzēm, SO₂ ir relatīvi augsta viršanas temperatūra (−10 °C) un zems tvaika spiediens (3 bar, 20 °C), kas ļauj to viegli un ērti sašķidrināt. Šķidr SO₂ ir polārs šķīdinātājs ar Luisa skābes īpašībām un spēju šķīdināt gan kovalentus, gan atsevišķus jonu tipa savienojumus.⁴ Turklāt tam ir zema nukleofilitāte un laba anjonu, īpaši halogenīdu, solvatēšanas spēja. Viss iepriekš minētais līdz ar ekonomiskiem kritērijiem, kas saistīti ar SO₂ plašo pieejamību un reģenerēšanas iespējām, ir par iemeslu šķidra SO₂ potenciālajām priekšrocībām, salīdzinot ar klasiskajiem organiskajiem šķīdinātājiem. Līdz šim šķidra SO₂ pielietojums demonstrēts virknei ķīmisko pārvērtību, kas parasti notiek Luisa skābju klātbūtnē un/vai ar karbēnija jonu starpstāvokļiem.⁵

Sulfonilgrupu saturošiem savienojumiem, īpaši sulfoniem un sulfonamīdiem, ir svarīga loma medicīnas un farmācijas ķīmijā, kā arī agroķīmijā un materiālzinātnē. Tradicionāli šie savienojumi tiek iegūti, izmantojot sēru saturošas izejvielas, piemēram, sulfonilhlorīdus, sulfīnātus, tiolus vai sulfoksīdus, kuru sintēze nereti sagādā grūtības, jo paredz skarbus reakcijas apstākļus. Pēdējos gados attīstījušās daudz atomefektīvākas daudzkomponentu sintēzes metodes, kurās par sulfonilgrupas avotu kalpo gāzveida SO₂ vai tā surogāti (piem., DABSO, K₂S₂O₅), kas ir lēti un viegli pieejami.⁶ Šo sulfonu sintēzes metožu pamatā ir pārejas metālu katalīze, pericikliskās vai radikāļu tipa reakcijas, kā arī organometālisko reaģentu nukleofīla pievienošanās SO₂ molekulai. Viena no perspektīvākajām metodēm sulfonilsavienojumu sintēzē ir pārejas metālu katalizēta šķērssametināšanas reakcija ar SO₂ iespiešanos, kas savu attīstību uzsāka tikai 2010. gadā, kad Vilisa (*Willis*) grupa publicēja pirmo palādija katalizētu sulfonilēšanas reakciju *N*-aminosulfonamīdu iegūšanai no arilhalogenīdiem un DABSO.⁷

Promocijas darbā veikti fundamentāli pētījumi, kas sniedz jaunas zināšanas par SO₂ kā šķīdinātāja un reaģenta izmantošanas iespējām organiskajā sintēzē. Izstrādātas jaunas organiskās sintēzes metodes tādu sintētiski svarīgu organisko savienojumu iegūšanai kā arilketoni, α -arilvinilhalogenīdi, homoalilhalogenīdi, O-, S-, C-glikozīdi un sulfoni.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Par promocijas darba mērķi tika izvirzīta jaunu metožu izstrāde, demonstrējot SO_2 kā šķīdinātāja vai reaģenta fizikāli ķīmisko īpašību izmantošanas iespējas organiskajā sintēzē.

Darba mērķa īstenošanai tika definēti sekojoši uzdevumi:

1. Izpētīt šķīdru SO_2 kā polāru, jonizējošu un Luisa skābe šķīdinātāja izmantošanas iespējas tādu zināmu ķīmisko pārvērtību realizēšanai, kas notiek ar karbēnija jona kā starpstāvokļa veidošanos, t. i., alkīnu hidratēšana, alkīnu hidrohalogenēšana, metilēnciklopropānu cikla atvēršana un glikozilēšanas reakcija:
 - izstrādāt reakcijas apstākļus arilacetilēnu hidratēšanai šķīdrā SO_2 bez papildu Brensteda skābes piedevas;
 - izstrādāt reakcijas apstākļus arilacetilēnu hidrohalogenēšanai šķīdrā SO_2 , par halogenīdjona avotiem izmantojot I, II grupas metālu un amonija sāļus;
 - izstrādāt homoalilhalogenīdu sintēzes metodi metilēnciklopropānu cikla atvēršanas ceļā ar I, II grupas metālu un amonija sāļiem kā halogenīdjona avotiem šķīdrā SO_2 ;
 - demonstrēt šķīdru SO_2 spēju veicināt glikozilēšanas saites veidošanos bez papildu aktivatora klātbūtnes, izmantojot dažādi aizsargātus glikozilfluorīdus kā glikozildonorus.
2. Noskaidrot Ru(II) kompleksu spēju katalizēt sulfinātu veidošanos no arilborskābēm un DABSO kā SO_2 avota:
 - izstrādāt jaunu sintēzes metodi arilsulfonu iegūšanai reakcijā starp Ru(II) katalīzes ceļā ģenerētu sulfinātu un dažādiem elektrofilu.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Promocijas darbā veikto pētījumu rezultātā izstrādātas vairākas jaunas organiskās sintēzes metodes, kas demonstrē šķīdru SO_2 kā šķīdinātāja izmantošanas iespējas tādu ķīmisko pārvērtību realizēšanai, kas noris ar karbēnija jona kā starpstāvokļa veidošanos. Piedāvāti jauni, ar skābes labilām grupām savietojami reakcijas apstākļi arilacetilēnu hidratēšanai In(OTf)_3 vai Hf(OTf)_4 kā katalizatora klātbūtnē šķīdrā SO_2 bez papildu Brensteda skābes piedevas. Atklāta jauna metode α -arilvinilhalogenīdu iegūšanai no arilacetilēniem šķīdrā SO_2 , par halogenīdjona avotiem izmantojot I, II grupas metālu un amonija sāļus. Iepriekš minētie reakcijas apstākļi adaptēti metilēnciklopropānu cikla atvēršanas reakcijai, kas ļauj iegūt homoalilhalogenīdus un ir savietojama ar skābes labilas grupas saturošiem substrātiem. Noskaidrots, ka, pateicoties SO_2 spējai kovalenti saistīt fluorīda jonu, šķīdru SO_2 kā šķīdinātājs spēj veicināt glikozilēšanas reakciju ar glikozilfluorīdiem bez papildu aktivatora klātbūtnes. Jaunatklātās glikozilēšanas metodes pielietojums demonstrēts ar dažādi aizsargātiem mannozil- un glikozilfluorīdiem, iegūstot virkni O-, S- un C-glikozīdu ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem.

Visbeidzot, izmantojot DABSO kā SO_2 avotu, pirmo reizi demonstrēta Ru(II) kompleksu spēja katalizēt šķērssametināšanas reakciju ar SO_2 iespiešanos. Izstrādātas lētas un viegli mērogojamas vienas stadijas un vienas kolbas divu stadiju procedūras arilsulfonu iegūšanai

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

Darba struktūra un apjoms

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

Darba aprobācija un publikācijas

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

Zinātniskās publikācijas:

1. **Gulbe, K.**; Lugiņina, J.; Jansons, E.; Kinēns, A.; Turks, M. Metal-Free Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO₂. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 964.
doi: 10.3762/bjoc.17.78
2. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Mishnev, A.; Turks, M. Ring Opening of Methylenecyclopropanes with Halides in Liquid Sulfur Dioxide. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152528. doi: 10.1016/j.tetlet.2020.152528
3. **Gulbe, K.**; Turks, M. Synthesis of Sulfones *via* Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5660. doi: 10.1021/acs.joc.9b03403
4. **Suta, K.**; Turks, M. In(III) and Hf(IV) Triflate-Catalyzed Hydration and Catalyst-Free Hydrohalogenation of Aryl Acetylenes in Liquid Sulfur Dioxide. *ACS Omega* **2018**, *3*, 18065. doi: 10.1021/acsomega.8b01630
5. **Suta, K.**; Turks, M. Modern Approaches for SO₂ Insertion in Heterocyclic Synthesis (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 584.
doi: 10.1007/s10593-018-2310-2

Latvijas Republikas patents:

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

Latvijas Republikas patenta pieteikums:

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

Pētījumu rezultāti prezentēti šādās konferencēs:

1. **Gulbe, K.**; Turks, M. Glycosidic Bond Formation in Liquid SO₂. In: *WG1 Workshop (Virtual Meeting 1) of COST Action 18132 "Innovative glyconanomaterials for biomedical prognostic and diagnostic devices; Synthesis and application": Program and Abstracts*, online (Zoom Meeting), January 11, **2021**. Online: 2021, p. 15.
2. **Gulbe, K.** Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids: Novel Multi-Component Procedure towards Sulfones. In: *Thesis book of University of Latvia 78th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, March 6, **2020**. Riga: LU, 2020, p. 48.
3. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.** Homoallylhalide Synthesis from Cyclopropylidenes in Liquid SO₂ Medium. In: *Thesis book of University of Latvia 78th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, March 6, **2020**. Riga: LU, 2020, p. 51.
4. **Gulbe, K.**; Turks, M. Novel Ru(II)-Catalyzed Multi-Component Reaction towards Sulfones. In: *11th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstracts*, Riga, Latvia, September 19–20, **2019**. Riga: 2019, p. 32.
5. **Gulbe, K.**; Turks, M. Liquid Sulfur Dioxide – Beneficial Solvent for Alkyne Transformations via Vinyl Carbenium Ion Intermediate. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 281.
6. Lugiņina, J.; **Gulbe, K.**; Leškovskis, K.; Turks, M. Liquid SO₂ as a Solvent for Organic Transformations. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 282.
7. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Turks, M. Ring Opening of Methylenecyclopropanes in Liquid Sulfur Dioxide. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 288.
8. Leškovskis, K.; **Suta, K.**; Turks, M. Metilēnciklopropānu atvēršana šķidrā sēra dioksīdā. No: *RTU 60. Studentu zinātniskā un tehniskā konference, Tēžu krājums*, Rīga, Latvija, 25. aprīlis, **2019**. Rīga: 2019, 16. lpp.
9. **Suta, K.**; Leškovskis, K. Liquid Sulfur Dioxide – Beneficial Solvent for Transformations Involving Carbenium Ion Intermediates. In: *Thesis book of University of Latvia 77th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, February 8, **2019**. Riga: LU, 2019, p. 54.
10. **Suta, K.**; Turks, M. Synthesis of Ketones and α -Vinyl Halides from Alkynes in Liquid SO₂. In: *22nd International Conference on Organic Synthesis: Scientific Program and Abstract Book*, Florence, Italy, September 16–21, **2018**. Florence: 2018, p. 322.

11. Lugiņina, J.; **Suta, K.**; Leškovskis, K.; Turks, M. Organic Transformations in and with Liquid Sulfur Dioxide. In: *22nd International Conference on Organic Synthesis: Scientific Program and Abstract Book*, Florence, Italy, September 16–21, **2018**. Florence: 2018, p. 329.
12. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Posevins, D.; Turks, M. Organic Transformations Promoted by Liquid SO₂ as a Reaction Media. In: *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2018): Program and Abstracts*, Tallinn, Estonia, July 1–4, **2018**. Tallinn: 2018, p. 142.
13. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Posevins, D.; Turks, M. Application of Liquid SO₂ as a Solvent for Organic Synthesis. In: *German-Polish-Baltic Conference on Organic Chemistry: Book of Abstracts*, Hamburg, Germany, May 15–19, **2018**. Hamburg: 2018, p. 12.
14. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Turks, M. Study on Glycosylation of Alcohols and Thiols in Liquid SO₂. In: *Thesis book of University of Latvia 76th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, February 9, **2018**. Riga: LU, 2018, p. 47.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

Normālos apstākļos sēra dioksīds³ ir bezkrāsaina, nedegoša gāze ar raksturīgu asu smaržu un skābu garšu. Dabā SO₂ atrodams vulkāniskajās gāzēs. Industriāli SO₂ iegūst, sadedzinot sēru vai sēru saturošas metālu (Fe, Cu) rūdas. Sēra dioksīds ir viens no siltumnīcas efektu izraisošajiem gaisa piesārņotājiem, kas atmosfērā lielos daudzumos nonāk, sadegot sēru saturošam kurināmajam. Sēra dioksīds ir galvenā rūpniecības izejviela sērskābes, SO₃ un sulfītu ražošanai. Mazākos apjomos tas tiek izmantots arī kā dezinfekcijas līdzeklis, aukstumnesējs, balinātājs un pārtikas konservants.

Promocijas darbā veikti fundamentāli pētījumi ar mērķi paplašināt SO₂ kā lētas un viegli pieejamas izejvielas izmantošanas iespējas organiskajā sintēzē. Lielākā daļa pētījumu veltīta šķīdri SO₂ kā Luisa skāba, polāra un jonizējoša šķīdinātāja potenciāla izpētei. Savukārt SO₂ kā reaģenta un sulfonilgrupas avota izmantošanas iespējas attīstītas pārejas metālu katalizētās šķērssametinašanas reakcijās ar SO₂ iespiešanu.

1. Šķīdri SO₂ kā šķīdinātāja izmantošana organiskajā sintēzē

Salīdzinājumā ar citām gāzēm, sēra dioksīdam ir relatīvi augsta viršanas temperatūra (–10 °C) un zems tvaika spiediens (3 bar, 20 °C; 20 bar, 100 °C), tāpēc to ir viegli sašķidrināt un izmantot kā šķīdinātāju plašā temperatūru diapazonā (no t. k. –75,5 °C) (1. tab.). Šķīdri sēra dioksīds⁴ ir klasificējams kā aprotons vidēji polārs šķīdinātājs, kura dipola moments ir salīdzināms ar tetrahidrofurānu⁸ (1,75 D), bet dielektriskā konstante – ar acetonu⁸ (20,6). Sēra dioksīda Luisa bāziskums jeb elektronu donorās īpašības, ko raksturo šķīdinātāja afinitāte pret litija katjonu gāzes fāzē (LiCB), ir salīdzināmas ar dihlormetānu (83,10 kJ/mol).⁹ Savukārt tā Luisa skābums jeb elektronu akceptorās īpašības, ko raksturo ar šķīdinātāja ietekmi uz Et₃PO ³¹P-KMR ķīmisko nobīdi (AN), ir vērā ņemami izteiktākas par vairumu aprotonu polāru organisko šķīdinātāju.¹⁰ Tiek uzskatīts, ka šķīdri SO₂ ir lieliski piemērots šķīdinātājs kovalentiem savienojumiem, kas ir viegli polarizējami. Turklāt ar savienojumiem, kas darbojas kā *n*- vai *π*-elektronu donori, tas labprāt veido lādiņu pārnese kompleksus.

1. tabula

SO₂ fizikāli ķīmiskās īpašības

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

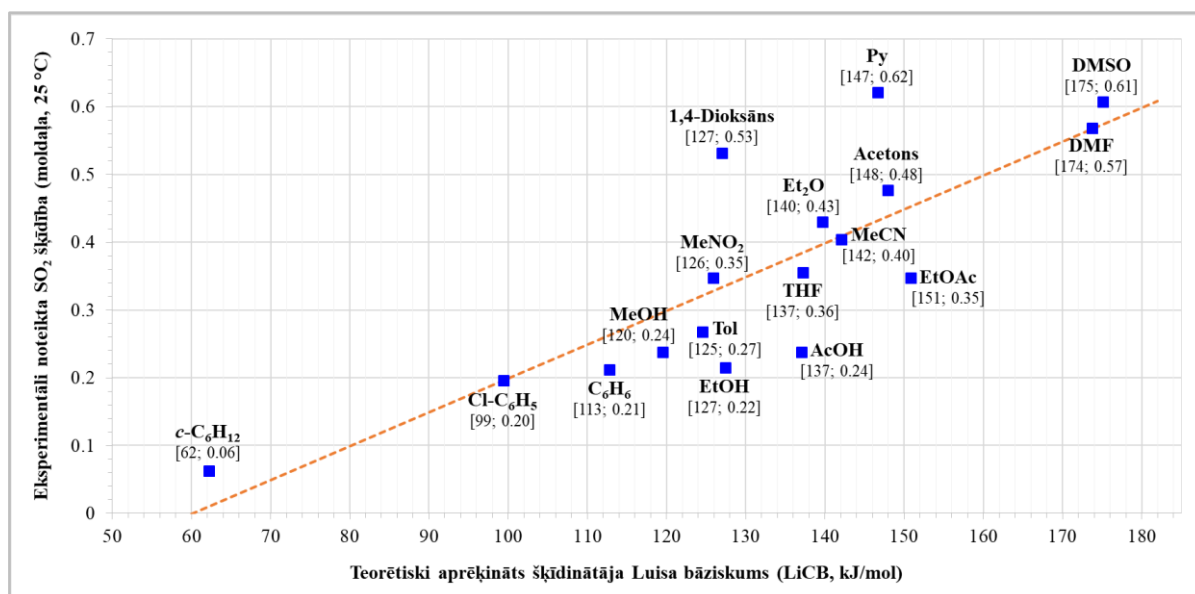
Šķidrā SO₂ labi šķīst lielākā daļa organisko savienojumu, izņemot alifātiskos ogļūdeņražus. Nepiesātinātu ogļūdeņražu šķīdību veicina SO₂ kā Luisa skābes spēja koordinēties ar nepiesātinātās molekulas π -elektronu sistēmu, veidojot van der Vālsa kompleksu. Šajā kontekstā līdz šim plašāk pētīta tieši aromātisko savienojumu mijiedarbība ar SO₂. Benzola gadījumā SO₂ molekula novietojas tā, lai sēra atoms būtu pietuvināts aromātiskās sistēmas π -elektronu mākonim, kamēr abu kompleksa molekulu dipola momenti vērsti pretējos virzienos. Jo elektroniem bagātāka aromātiskā sistēma, jo spēcīgāks komplekss veidojas, t. i., attālums starp molekulu masas centriem (R_{cm}) ir mazāks, savukārt to saistīšanās enerģija (BE) – lielāka. Šīs sakarības lieliski demonstrētas starp benzolu un tā monoaizvietotiem atvasinājumiem, kompleksu stabilitātei pieaugot rindā R = F < H < Me (2. tab.).

2. tabula

SO₂ un aromātisko ogļūdeņražu mijiedarbības raksturojums

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

No otras puses, ne mazāk svarīga ir gāzveida SO₂ šķīdība organiskajos savienojumos, īpaši organiskajos šķīdinātajos. Šķidra SO₂ vietā izmantojot ar to piesātinātus organiskos šķīdinātājus, nav nepieciešami augstspiediena reaktori, un reakcijas var veikt zemākā spiedienā plaši pieejamās stikla spiediena mēģenēs. Galvenie faktori, kas ietekmē SO₂ šķīdību organiskajos šķīdinātajos, ir to Luisa bāziskums, polaritāte un kohēzijas enerģija.¹⁴ 1. attēlā atspoguļota sakarība starp eksperimentāli noteiktu gāzveida SO₂ šķīdību organiskajos šķīdinātajos¹⁵ un to teorētiski aprēķināto Luisa bāziskumu (LiCB) gāzes fāzē⁹. Vairumā gadījumu novērojams, ka SO₂ šķīdība organiskajā šķīdinātājā pieaug, pastiprinoties tā Luisa



1. att. Sakarības “SO₂ šķīdība–šķīdinātāja LiCB” grafisks attēlojums.

bāzes raksturam. Negatīvas novirzes no tendences ir iespējamas šķīdinātājiem ar augstu kohēzijas enerģiju. Piemēram, starp etiķskābes (AcOH) molekulām šķīdumā pastāv spēcīgas ūdeņraža saites, kas kavē SO₂ difūziju, tāpēc, neskatoties uz etiķskābes relatīvi augsto LiCB vērtību, SO₂ šķīdība tajā ir salīdzināma ar gāzes šķīdību toluolā. Savukārt SO₂ paaugstināta šķīdība 1,4-dioksānā varētu norādīt uz gāzes papildu mijiedarbību ar šķīdinātāja molekulām, t. i., līdz ar $n \rightarrow \pi^*$ mijiedarbību var notikt ūdeņraža saišu veidošanās starp SO₂ skābekļa atomiem un ētera tipa šķīdinātāja ūdeņraža atomiem.

Šķidrā SO₂ ļoti labi šķīst kovalenti neorganiskie savienojumi, piemēram, halogēni, III un IV grupas elementu hlorīdi (AlCl₃, BCl₃, TiCl₄, SnCl₄), oksihalogenīdi, slāpekļa un sēra oksīdi. Savukārt atbilstoši šķidra SO₂ relatīvi zemajai dielektriskās konstantes vērtībai, jonu tipa neorganiskajiem sāļiem tajā ir ievērojami zemāka šķīdība. 3. tabulā apkopoti šķīdības dati sāļiem, kas izmantoti promocijas darba pētījumos.¹⁶ Kā redzams, monovalentu katjonu saturošu halogenīdu šķīdība samazinās rindā I > Br > Cl, kamēr atbilstošo magnija sāļu šķīdība visos gadījumos ir zema un raksturojas ar šķīdības rindu Br > Cl > I. Tiek uzskatīts, ka halogenīdjonu klātbūtne uzlabo sāļu šķīdību šķidrā SO₂. Šeit tas tiek demonstrēts ar sulfātu šķīdību, kas ir mazāka par to, kas novērota vairumam atbilstošo halogenīdu. Aplūkojot litija halogenīdu (Cl, Br, I) šķīdību atkarībā no jonu kristālrežģa enerģijas,¹⁷ var secināt, ka halogenīda šķīdība šķidrā SO₂ palielinās, samazinoties tā kristālrežģa enerģijai. Izņēmuma gadījums ir litija fluorīds, kam, neskatoties uz augsto kristālrežģa enerģiju, ir labāka šķīdība kā litija hlorīdam un bromīdam.

3. tabula

I, II grupas metālu un amonija sāļu šķīdība šķidrā SO₂ (g/1 kg SO₂, 0 °C)*

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

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

Vairāki pētījumi atklāj, ka SO₂ piemīt īpaša afinitāte attiecībā pret halogenīdjoniem, jo to mijiedarbības rezultātā iespējama kovalentu halosulfītu anjonu HalSO₂⁻ veidošanās.¹⁸ 1995. gadā Bēze¹⁹ (Boese) un vēlāk Aisfelds²⁰ (Eisfeld) publicēja aprēķinos balstītus pētījumus par halogenīdjonu solvatēšanu SO₂ vidē, halosulfītu veidošanos un to stabilitāti. Tika noskaidrots, ka tikai fluorsulfīta veidošanās notiek bez aktivācijas barjeras un tai ir ievērojami lielāks enerģētiskais ieguvums, salīdzinot ar citiem halogenīdiem (4. tab.). Turklāt S–F saitei ir kovalents raksturs, kamēr pārējiem halogenīdiem tās garums ir ārpus kovalentās saites robežām un palielinās rindā Cl < Br < I. Līdzīgi – reakcijas entalpija un kompleksa stabilitāte samazinās, palielinoties halogēna atoma kārtas skaitlim. Pateicoties fluorsulfīta augstajai stabilitātei, tas nesadalās pat ļoti polārā vidē (piem., DMSO). Savukārt SO₂ vidē fluorsulfīts var tikt papildus stabilizēts ar apkārtējām SO₂ molekulām, tām solvatējoties gan

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

4. tabula

Halosulfītu anjonu HalSO_2^- stabilitātes raksturojums

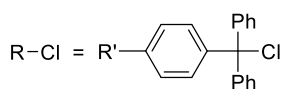
$\text{Hal}^- + n\text{SO}_2 \rightleftharpoons \text{Hal}(\text{SO}_2)_n^-$					
HalSO_2^-	ISO_2^-	BrSO_2^-	ClSO_2^-	FSO_2^-	$(\text{FSO}_2^-) \cdot 3\text{SO}_2$
$-\Delta H$ (kcal/mol)	~13	~18	19,8	46,9	91,9
S–Hal (Å)	3,37	2,95	2,62	1,77	1,69

Sēra dioksīdam piemīt afinitāte arī pret alkilhalogenīdiem, kas var veidot stabilus karbēnija jonus. Pirmais, kurš 20. gs. sākumā eksperimentāli novēroja, ka šķīdram SO_2 piemīt spēja jonizēt alkilhalogenīdus, bija P. Valdens. Viņš pierādīja karbēnija jona esamību trifenilmetilhlorīda un bromīda SO_2 šķīdumos un izmērija to elektrovadītspēju.²¹ Vēlāk Lihtins (*Lichtin*) noskaidroja, ka trifenilmetilhlorīda SO_2 šķīdumā pastāv līdzsvars starp neitrālu molekulu, ciešo jonu pāri un šķīdinātāja atdalītu jonu pāri, un noteica jonizācijas un disociācijas konstantes, kas raksturo līdzsvarus starp šiem sistēmas stāvokļiem (5. tab.).^{4, 22} Bez iepriekš minētā literatūrā atrodami arī citu stabilizētu karbēnija jonu, piemēram, ciklobutenil-,²³ ciklopropil-^{24a} un tropīlija jona,²⁵ ģenerēšanas piemēri šķīdram SO_2 vidē. Starp tiem ir arī Nobela prēmijas laureāta Olā (*Olah*) pētījumi, kuros izmantotas tādas spēcīgas jonizējošas reaģentu sistēmas kā $\text{SO}_2\text{F}_2\text{--SO}_2$, $\text{SbF}_5\text{--SO}_2$ un $\text{FSO}_3\text{H--SbF}_5\text{--SO}_2$.²⁴ Šeit svarīgi atzīmēt, ka šķīdram SO_2 veicina reakcijas ar katjoniem starpstāvokļiem, jo tie šajā vidē ir mazāk solvatēti nekā anjoni, kas spēj veidot donora-akceptora kompleksus ar SO_2 molekulām.

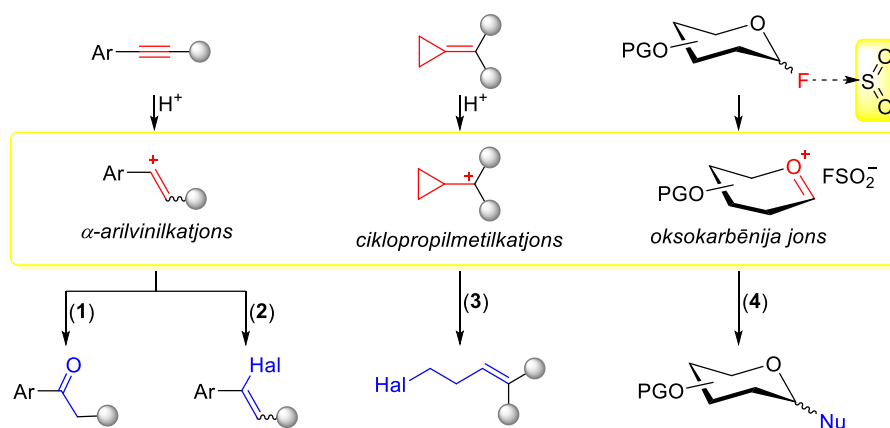
5. tabula

Trifenilmetilhlorīdu jonizācija šķīdram SO_2 (0 °C)

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

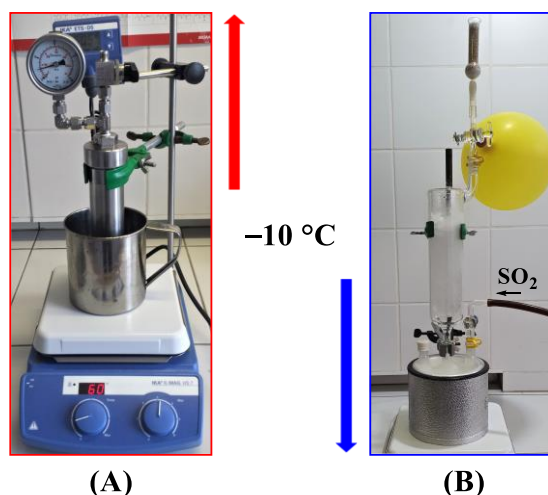


Iepriekš izklāstītās SO_2 fizikāli ķīmiskās īpašības ir kalpojušas par iedvesmas avotu promocijas darbā veiktajiem pētījumiem, kas veltīti šķīdram SO_2 kā šķīdinātāja pielietojumam ķīmiskajās pārvērtībās, kas tradicionāli notiek Luisa skābes klātbūtnē un/vai ar karbēnija jonu starpstāvokļiem (1. shēma): (1) arilacetilēnu hidratēšana; (2) arilacetilēnu hidrohalogenēšana; (3) metilēnciklopropānu cikla atvēršana ar halogenīdiem; (4) glikozilēšanas reakcija ar glikozilfluorīdiem. Turklāt glikozilēšanas reakcijā svarīga nozīme ir fluorīdijona un SO_2 molekulas savstarpējai mijiedarbībai, kas nodrošina oksokarbēnija jona ģenerēšanu no glikozilfluorīdiem.



1. shēma. Pētījuma virzieni šķidrā SO₂.

Atkarībā no nepieciešamās temperatūras reakcijas šķidrā SO₂ tika veiktas (A) tērauda spiediena reaktorā vai (B) stikla kolbā, kas aprīkota ar dzesinātāju, kas pildīts ar sausā ledus un etanola maisījumu kā dzesējošo aģentu (2. att.).



2. att. Tehniskais risinājums reakcijām šķidrā SO₂ atkarībā no temperatūras.²⁶

1.1. Alkīnu hidratēšana šķidrā SO₂

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

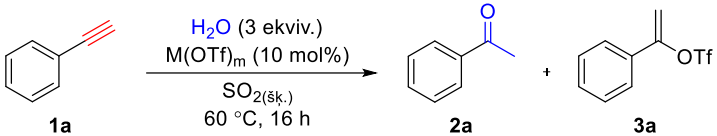
veiktas etilacetatā paaugstinātā temperatūrā Cu(II)²⁹ vai Ag(I)³⁰ triflāta kā katalizatora klātbūtnē. Tomēr jāteic, ka šo piemēru atkārtošana mūsu laboratorijā sagādāja grūtības.

Promocijas darbā izstrādājām jaunus ar skābes labilām grupām savietojamus In(III) vai Hf(IV) triflāta katalizētus arilacetilēnu hidratēšanas apstākļus arilketonu iegūšanai šķidrā SO₂ bez papildu Brensteda skābes piedevas.

Pētījuma sākumā pārbaudījām dažādu metālu triflātu M(OTf)_m spēju katalizēt fenilacetilēna (**1a**) hidratēšanu par acetofenonu (**2a**) šķidrā SO₂ (6. tab.). Noskaidrojām, ka izvēlētajos reakcijas apstākļos visaugstākā katalītiskā aktivitāte piemīt Sc(III), In(III) un Hf(IV) sāļiem, kas nodrošināja ≥72 % augstu ketona **2a** iznākumu (6. tab., 7.–9. piemērs). Atsevišķos gadījumos tika novērota viniltriflāta **3a** klātbūtne (6. tab., 3. un 6. piemērs), kas varētu norādīt uz reakcijas mehānismu ar α-viniltriflāta veidošanos pirmajā solī. Balstoties uz ekonomiskiem kritērijiem, pētījumi tika turpināti, priekšroku dodot In(III) triflātam.

6. tabula

Metālu triflātu M(OTf)_m spēja katalizēt fenilacetilēna (**1**) hidratēšanu šķidrā SO₂

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

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

2. shēmā demonstrēts substrātu klāsts In(III) vai Hf(IV) triflāta katalizētai alkīnu hidratēšanai šķidrā SO₂. Atklājām, ka katalizatora izvēle un daudzums, kā arī alkīna reaģētspēja, ir atkarīga no substrāta elektroniskajiem efektiem. Fenilacetilēniem **1c-j** ar elektrondonoriem α-vinilkarbēnija jonu stabilizējošiem aizvietotājiem (Ph-, Alk-, PhO-, AlkO-) tika novērota augsta reaģētspēja, kas ļāva samazināt nepieciešamo katalizatora daudzumu līdz ≤1 mol% In(OTf)₃. Samazinoties fenilgredzena elektrondonorajām īpašībām (**1a,k**), pilnīgas substrāta konversijas nodrošināšanai In(OTf)₃ daudzums tika palielināts līdz 10 mol%. Lai izvairītos no nepieciešamības palielināt katalizatora daudzumu, In(III) triflātu var aizstāt ar katalītiski aktīvāko Hf(IV) triflātu (**1b**), kura pielietojums alkīnu hidratēšanā līdz šim nav bijis zināms.

MeCN, DMSO, 1,4-dioksāns, sulfolāns), kas norāda uz SO₂ vides unikālo spēju veicināt alkīnu hidratēšanu metālu triflātu katalīzes apstākļos.

Originālpublikācija par šajā apakšnodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodama pielikumā II.

1.2. Alkīnu hidrohalogenēšana šķidrā SO₂

Vinilhalogenīdi ir svarīgi starpprodukti organiskajā sintēzē, īpaši kā substrāti pārejas metālu katalizētās šķērssametināšanas reakcijās. Viens no atomefektīvākajiem paņēmieniem, kā iegūt šos vērtīgos savienojumus, ir alkīnu hidrohalogenēšana.³¹ Reģioselektīva monoaizvietotu alkīnu hidrohalogenēšana ir liels izaicinājums. Līdz šīm augsta α -vinilbromīdu un jodīdu sintēzes reģioselektivitāte no monoaizvietotiem alkīniem sasniegta, veicot trīskāršās C $\equiv$ C saites haloborēšanu³² vai Ni(II)-katalizētu hidroaluminēšanu³³ ar sekojošu skābes vai halonija avota pievienošanu. Cita stratēģija ir monoaizvietotu alkīnu reakcija ar HX (X = Br, I), kas ģenerēts *in situ*, piemēram, no CuO·HBF₄/I₂/Et₃SiH, TMSCl/LiBr/TEAB, TMSI/H₂O vai I₂/PPh₃/H₂O.³⁴ Savukārt Bartoli (*Bartoli*) grupa publicējusi Luisa skābes veicinātu alkīnu hidrojodēšanu, izmantojot NaI kā jodīdijona avotu.³⁵ α -Vinilhlorīdu sintēze no monoaizvietotiem alkīniem ir maz pētīta. Jaunākie piemēri ir rutēnija³⁶ vai zelta³⁷ katalizēta HCl pievienošana trīskāršajai C $\equiv$ C saitei.

Savā pētījumā izstrādājām jaunu α -arilviniljodīdu, bromīdu un hlorīdu sintēzes metodi no arilacetilēniem šķidrā SO₂, izmantojot ļoti vienkāršas reaģentu sistēmas vai individuālus reaģentus, kuros par halogenīdijona avotu kalpo I, II grupas metālu (Li, Na, K, Cs, Mg) sāļi vai amonija jodīds.

Iedvesmojoties no Bartoli (*Bartoli*) grupas publicētajiem hidrojodēšanas apstākļiem,⁵¹ hidrohalogenēšanas pētījumus šķidrā SO₂ uzsākām, pārbaudot dažādu I, II grupas metālu un amonija halogenīdu reaģētspēju reakcijā ar fenilacetilēnu (**1a**) ūdens kā protona avota klātbūtnē (7. tab.). Dotajos apstākļos netika novērota α -vinilfluorīda **7a** veidošanās. Hlorīdu rindā tikai Luisa skābu katjonu saturošu sāļu (LiCl, MgCl₂) klātbūtnē veidojās neliels daudzums α -vinilhlorīda **6a**. Bromīdu un it īpaši jodīdu rindā tika novērota ļoti laba reaģētspēja. Atbilstošo α -vinilhalogenīdu ar augstu saturu un selektivitāti deva šādi sāļi: LiBr, MgBr₂, KI, CsI un NH₄I. Jodīdu rindā gandrīz visos gadījumos tika sasniegta pilnīga izejvielas konversija. Turklāt α -arilviniljodīdu zemā stabilitāte, salīdzinot ar citiem halogenīdiem, varētu būt par iemeslu tam, ka tika novērota dažādu blakusproduktu, tai skaitā – acetofenona (**2a**) veidošanās.

No 7. tabulas datiem izriet, ka halogenīdu reaģētspēja pieaug rindā F << Cl < Br < I, kas ir pretēja atbilstošo halosulfītu HalSO₂ stabilitātei, t. i., jo vājāk šķidrā SO₂ ir solvatēts halogenīdjons, jo vieglāk tas stājas reakcijā ar *in situ* ģenerēto α -vinilkatjonu.^{19,20} Tāpat, balstoties uz bromīdu reaģētspējas datiem, sastādījām šādu katjonu aktivitātes rindu: NH₄⁺ < Na⁺ < K⁺ < Cs⁺ < Mg²⁺ < Li⁺. Sāļiem, kas satur katjonus ar Luisa skābes raksturu (Li⁺, Mg²⁺), piemīt visaugstākā reaģētspēja, kamēr pārējo I grupas metālu sāļu gadījumā tā pieaug, palielinoties metāla katjona rādiusam.

I, II grupas metālu un amonija halogenīdu (MX_n) reakcija ar fenilacetilēnu (**1a**) šķidrā SO_2^a

$\text{1a} \xrightarrow[\text{SO}_2(\text{šķ.}), 105\text{ }^\circ\text{C}, 6\text{ h}]{\text{MX}_n (3\text{ ekv.}), \text{H}_2\text{O} (4\text{ ekv.})} \text{4a, X = I; 5a, X = Br; 6a, X = Cl; 7a, X = F} + \text{2a}$

Nr. p. k.	MX _n	I [−]			Br [−]			Cl [−]			F [−]		
		1a	4a	2a	1a	5a	2a	1a	6a	2a	1a	7a	2a
1.	Li ⁺	ND	ND	48	ND	96	<1	89	11	ND	>99	ND	ND
2.	Na ⁺	ND	ND	>99	97	2	<1	99	<1	<1	>99	ND	ND
3.	K ⁺	ND	96	4	96	4	ND	98	1	1	>99	ND	ND
4.	Cs ⁺	ND	90	4	87	11	ND	– ^b			>99	ND	ND
5. ^c	Mg ²⁺	– ^b			14	77	1	86	13	2	>99	ND	ND
6.	NH ₄ ⁺	16	83	1	99	1	ND	98	<1	<1	94	ND	6

^a Skaitļi raksturo reakcijas maisījuma sastāvu, kas noteikts, izmantojot GH-MS. ^b Halogenīds netika testēts.

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

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

$\text{1} \xrightarrow[\text{SO}_2(\text{šķ.})]{\text{MX}_n/\text{H}^+ (3\text{ ekv.})} \text{4, X = I; 5, X = Br; 6, X = Cl}$ 39 piemēri 38% līdz kvant. $R = \text{H, Ph, Me, Et, n-Pr, n-Bu, t-Bu, MeO, F}$	CsI: H_2O (1.2 ekv.), 105 °C, 3–6 h $\Rightarrow$ 4, 59–90% (4 piemēri) NH₄I: 70... 105 °C, 3–18 h $\Rightarrow$ 4, 38–98% (8 piemēri) KI: H_2O (1.2 ekv.), 80 °C vai 105 °C, 3–6 h $\Rightarrow$ 4, 49–95% (4 piemēri) NaI: H_2O (1.2 ekv.), 105 °C, 3 h $\Rightarrow$ 4, 75–86% (2 piemēri) LiBr: H_2O (1.2 ekv.), –10 °C vai 105 °C, 3–6 h $\Rightarrow$ 5, 57%–kvant. (9 piemēri) MgBr₂·6H₂O: 105 °C, 3–6 h $\Rightarrow$ 5, 84–96% (3 piemēri) CsBr: H_2O (1.2 ekv.), 150 °C, 19 h $\Rightarrow$ 5, 62% (1 piemērs) MgCl₂·6H₂O: 150 °C, 19–24 h $\Rightarrow$ 6, 45–88% (4 piemēri) LiCl: H_2O (4 ekv.), 150 °C, 19–24 h $\Rightarrow$ 6, 49–94% (4 piemēri)
---	--

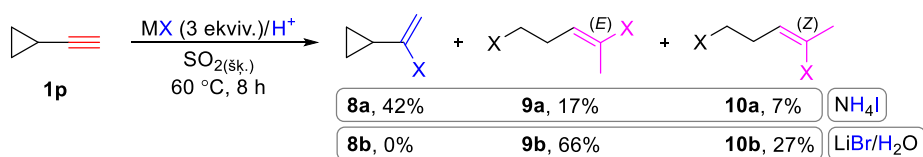
Reprezentatīvi piemēri:

4a { CsI: 90% NH₄I: 72% KI: 95% NaI: 75% 5a { LiBr: 91% MgBr₂: 84% 6a { MgCl₂: 51% LiCl: 56%	4b { CsI: 61% NH₄I: 66% KI: 80% 5b { LiBr: kvant. MgBr₂: 93% CsBr: 62% 6b: MgCl₂: 88%; LiCl: 94%	4c, 98% (NH₄I) 5c, 98% (LiBr)
4d, 44% (NH₄I) 5d, 57% (LiBr)	4e { NH₄I: 84% KI: 80% NaI: 86% 5e { LiBr: 68% MgBr₂: 96% 6e { MgCl₂: 45% LiCl: 49%	

3. shēma. Arilacetilēnu **1** hidrohalogenēšana šķidrā SO_2 .

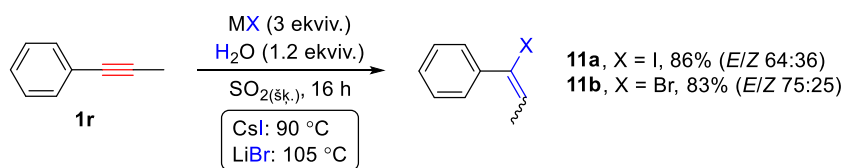
pievienojot trifenilfosfinu kā molekulārā joda reducētāju. No izvēlētajiem jodīdja avotiem vislabākie rezultāti tika sasniegti ar NH_4I (38–98 %, 8 piemēri). Turklāt tika atklāts, ka NH_4I gadījumā nav nepieciešama ūdens piedeva, jo dotajos apstākļos amonija jons spēj darboties kā protona avots. Hidrobromēšanas reakcijas iznākuma atkarība no aizvietotāju dabas bija mazāk izteikta, un α -vinilbromīdu **5** sērija tika iegūta ar ļoti labiem iznākumiem (57 %–kvant.), galvenokārt izmantojot LiBr kā bromīdja avotu (9 piemēri). Visbeidzot, paaugstinot reakcijas temperatūru līdz $150\text{ }^\circ\text{C}$, arilacetilēnu hidrobromēšanu un hidrohlorēšanu šķidrā SO_2 ar labiem iznākumiem demonstrējām arī mazāk reaģētspējīgo sāļu (CsBr , LiCl , MgCl_2) klātbūtnē. Jāmin, ka lielākā daļa no izvēlētajiem sāļiem alkīnu hidrohalogenēšanā izmantota pirmo reizi.

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



4. shēma. Ciklopropilacetilēna (**1p**) hidrohalogenēšana šķidrā SO_2 .

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



5. shēma. 1-Fenilpropīna (**1r**) hidrohalogenēšana šķidrā SO_2 .

Oriģinālpublikācija par šajā apakšnodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodama pielikumā II.

1.3. Metilēnciklopropānu cikla atvēršana ar halogenīdiem šķidrā SO_2

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

ērtā stratēģija sintētiski nozīmīgu homoalilhalogenīdu iegūšanai, metodes potenciāls literatūrā ir maz apzināts. Pirmais literatūrā atrodamais piemērs ir metilēnciklopropānu reakcija ar *in situ* ģenerētu HX (X = Cl, Br).³⁹ Vēlāk, attīstot šo metodoloģiju, Jamamoto (*Yamamoto*) grupa izstrādāja metodi, kurā izmantoja koncentrētus halogēnūdeņražskābju šķīdumus.⁴⁰ Pirmo Luisa skābes veicinātu metilēnciklopropānu hidrohalogenēšanu publicēja Šī (*Shi*) grupa.⁴¹ Izmantojot stehiometrisku daudzumu Luisa skābes (TiCl₄, TiBr₄, BiCl₃, FeCl₃, AlCl₃), kas reizē ir arī halogenīdjona avots, viņi ar labiem iznākumiem ieguva virkni homoalilhlorīdu un bromīdu. Homoaliljodīdu sintēze tika demonstrēta, izmantojot reaģentu sistēmu TiCl₄/TBAI. Visbeidzot, 2004. gadā Huangs (*Huang*) ar kolēģiem publicēja daudz ērtāku un videi draudzīgāku metilēnciklopropānu cikla atvēršanas procedūru etiķskābes šķīdumā ar sārmzemju metālu halogenīdiem (LiCl, LiBr, NaI).⁴²

Adaptējot iepriekš aprakstīto alkīnu hidrohalogenēšanas metodi, izstrādājām maigus, ar skābes labilām grupām savietojamus metilēnciklopropānu cikla atvēršanas reakcijas apstākļus homoalilhalogenīdu iegūšanai šķidrā SO₂, izmantojot I, II grupas metālu (Li, Na, K, Cs, Mg) sāļus un amonija jodīdu kā halogenīdjona avotus.

Vispirms no benzaldehīda atvasinātu MCP **12a** kā modeļsubstrātu pakļāvām reakcijai ar dažādiem I, II grupas metālu un amonija halogenīdiem šķidrā SO₂ paaugstinātā temperatūrā (8. tab.). Noskaidrojām, ka, salīdzinot ar fenilacetilēna (**1a**) trīskāršo C≡C saiti (7. tab.), fenil-MCP **12a** dotajos apstākļos ir reaģētspējīgāks, t. i., vieglāk pievieno protonu. Tā rezultātā cikla atvēršanas produkta **13** veidošanās tika novērota gandrīz visos gadījumos, izņemot ar LiI, NaI un MgI₂, kuru klātbūtnē izvēlētajos apstākļos dominēja degradēšanās procesi. Katjonu un anjonu reaģētspējas rinda fenil-MCP **12a** cikla atvēršanai atbilst tai, kas piedāvāta iepriekš fenilacetilēna (**1a**) hidrohalogenēšanas reakcijai. Jāatzīmē, ka savienojuma **12a** cikla atvēršana notika ar pilnīgu dubultsaites (*E*)-selektivitāti.

8. tabula

I, II grupas metālu un amonija halogenīdu (MX_n) reakcija ar fenil-MCP **12a** šķidrā SO₂

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

^a Noteikta, izmantojot GH-MS. ^b Iegūts grūti analizējams produktu maisījums. ^c Halogenīds netika testēts.

^d Izmantoti attiecīgi MgI₂·6H₂O, MgBr₂·6H₂O vai MgCl₂·6H₂O. ^e Bez H₂O piedevas.

Dažādi aizvietotu aril-MCP **12b-h** hidrohalogenēšanas rezultāti šķidrā SO₂ apkopoti 9. tabulā. Novērojām, ka substrāta reaģētspēja, kā arī tieksme stāties blakusreakcijās, pieaug, palielinoties aizvietotāja elektrondonorajām īpašībām. Atbilstoši substrāta reaģētspējai tika piemēlēts optimālais temperatūras režīms un halogenīdjona avots cikla atvēršanai šķidrā SO₂. Piemēram, MCP hidrobromēšanas reakcijas temperatūra tika palielināta no 25 °C līdz 100 °C, samazinoties aizvietotāja elektrondonorajām īpašībām substrātu rindā **12b** > **12c,d** > **12e**. No tabulas datiem var secināt, ka izvēlētajiem metālu jodīdiem un bromīdiem piemīt salīdzināma reaģētspēja, jo vairumā gadījumu optimizētās reakcijas temperatūras homoaliljodīdu un bromīdu iegūšanai bija vienādas. Mazāk nukleofilā hlorīdjona pievienošanai bija nepieciešama ievērojami augstāka temperatūra (līdz 140 °C). Turklāt LiCl reakcijā ar stipru elektronakceptoru grupu saturošu MCP **12f** pat 140 °C temperatūrā cikla atvēršanas produktu nenovērojām. Turpinot noskaidrojām, ka no benzofenona atvasinātam difenil-MCP **12g** piemīt izcila reaģētspēja šķidrā SO₂. Atbilstošais homoalilbromīds **13gb** ar augstu iznākumu veidojās jau –10 °C temperatūrā.

9. tabula

Metilēnciklopropānu **12** cikla atvēršana ar halogenīdiem šķidrā SO₂

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

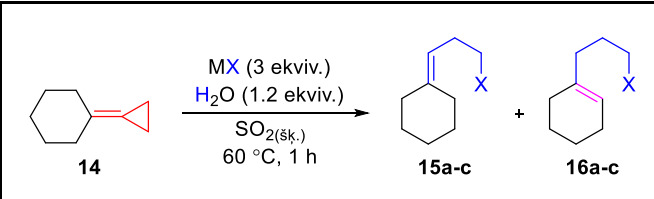
* Reakcija atstāta pa nakti.

Jaunatklātā MCP hidrohalogenēšanas metode ir lieliski piemērota substrātiem ar skābes labilām grupām. Cikla atvēršanas produktus **13h(a-c)** no *N*-Boc-aizsargāta MCP **12h** ieguvām ar augstiem iznākumiem un (*E*)-selektivitāti bez karbamāta grupas šķelšanas (9. tab.). Salīdzinājumam: pakļaujot doto substrātu **12h** Šī (*Shi*) grupas homoalilhlorīdu sintēzes apstākļiem (TiCl₄, DCM, -78 °C), veidojās neidentificējams degradēšanās produktu maisījums. Līdzīgu tendenci novērojām arī ar citiem MCP **12b-d,f**.

Alifātiskajiem metilēnciklopropāniem piemīt zemāka reaģētspēja, jo tajos karbēnija jona starpstāvoklis nav pietiekami stabilizēts. Literatūrā atrodami tikai pāris alkilaizvietotu MCP ciklu atvēršanas piemēri.^{40, 42} Lai gan ar zemiem iznākumiem, šajā pētījumā izdevās demonstrēt no cikloheksanona atvasināta MCP **14** cikla atvēršanu šķidrā SO₂ ar daļēju dubultsaites izomērizēšanos (**15** → **16**) vairumā gadījumu (10. tab.). Ņemot vērā produktu **15** tieksmi izomerizēties un polimerizēties, homoaliljodīda **15a** iznākums (43 %) uzskatāms par atzīstamu sasniegumu.

10. tabula

No cikloheksanona atvasināta MCP **14** atvēršana šķidrā SO₂

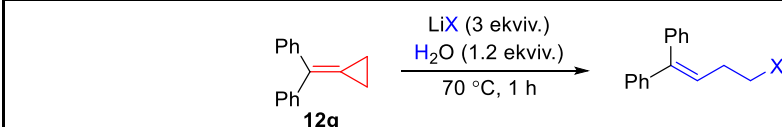
 14	Nr. p. k.	MX	Iznākums (%)*	
			15	16
	1.	NaI	15a , 43	16a , ND
	2.	LiBr	15b , 9	16b , 19
	3.	KCl	15c , 19	16c , 5

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

Pētījumā veicām arī MCP reaģētspējas salīdzinājumu dažādās reakcijas vidēs. Pakļaujot no benzofenona atvasinātu MCP **12g** cikla atvēršanas reakcijai ar litija sāļiem THF šķīdumā paaugstinātā temperatūrā, homoalilhalogenīda **13** veidošanās netika novērota (11. tab.). Līdzīgi – reakcija nenotika arī THF šķīdumā, kas saturēja katalītisku daudzumu Brensteda skābes H₃PO₄ (pK_a 2,12), kuras pK_a ir salīdzināms ar to, kas atbilst H₂SO₃ (pK_a 1,81) kā potenciālam protona avotam SO₂ vidē. Visbeidzot, SO₂ kā Luisa skābes ieguldījums MCP cikla

11. tabula

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

 12g					
Nr. p. k.	Produkts	Iznākums 13 (%)			
		THF	THF + H ₃ PO ₄ (1 mol%)	SO ₂ (šķ.)*	3M SO ₂ šķ. THF
1.	13ga	ND	ND	89	80
2.	13gb	ND	ND	89	66

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

atvēršanas reakcijās tika nepārprotami demonstrēts, kad homoalilhalogenīdus **13g(a,b)** ar labiem iznākumiem ieguvām, izmantojot ar SO₂ daļēji piesātinātu THF šķīdumu. Jāmin, ka izejviela tika pilnība atgūta arī citos gadījumos, kad reaģentu maisījums **12b** + LiBr vai **12g** + LiI tika karsēts klasiskajos organiskajos šķīdinātājos (THF, DCM, toluols, MeCN, DMSO, HFIP, acetons u. c.) bez SO₂ klātbūtnes.

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

1.4. Glikozilēšanas reakcija ar glikozilfluorīdiem šķidrā SO₂

Glikozilēšanas reakcija joprojām ir viena no svarīgākajām ķīmiskajām pārvērtībām ogļhidrātu ķīmijā. Pastāvot lielai glikozildonoru un akceptoru daudzveidībai, nav zudis pieprasījums pēc jaunām glikozilēšanas metodēm, kas nodrošinātu augstu iznākumu un selektivitāti glikozīdiskās saites veidošanai starp dažādām donors-akceptors kombinācijām. 1981. gadā Mukajamas (*Mukaiyama*) grupa kā pirmie atklāja glikozilfluorīdus kā jaunu glikozildonoru klasi.⁴³ Mūsdienās glikozilfluorīdi ierindojas starp visplašāk izmantotajiem glikozildonoriem, jo, salīdzinot ar atbilstošajiem hlorīdiem un bromīdiem, tie izceļas ar augstu termisko un ķīmisko stabilitāti.⁴⁴ Atbilstoši cietu-mīkstu skābju-bāzu (HSAB) teorijai fluorīds kā aizejošā grupa ir cieta Luisa bāze.⁴⁵ Likumsakarīgi, kā glikozilfluorīdu aktivatori glikozilēšanas reakcijās parasti tiek izmantotas cietu Luisa skābes centru saturošas reaģentu sistēmas.⁴⁶ Populārākās no tām ir SnCl₂-AgX (X = ClO₄ vai B(C₆F₅)₄), IVB grupas metalocēni (Cp₂MCl₂-AgClO₄, M = Zr, Hf, Ti), BF₃·OEt₂ un Brensteda skābes (TfOH, HClO₄, HB(C₆F₅)₄). Šīm metodēm ir vairāki vērā ņemami trūkumi: (1) stehiometrisks daudzums aktivatora, kas nereti satur smagos metālus; (2) papildu piedevas, kas veicina reakciju un/vai kavē blakusproduktu veidošanos; (3) zemas temperatūras; (4) sarežģītas eksperimentālās procedūras.

Pamatojoties uz šķidra SO₂ spēju veicināt reakcijas ar katjoniem starpstāvokļiem, kā arī unikālo afinitāti pret fluorīda jonu, izstrādājām vienkāršu procedūru glikozilēšanas reakcijai ar dažādi aizsargātiem glikozilfluorīdiem šķidrā SO₂ bez papildu aktivatora klātbūtnes.

Pētījumu iesākām ar pivaloilaizsargātu mannozilfluorīdu **α-17a** kā modeļsubstrātu (12. tab.). Reakcijas veicām stikla mēģenē, kas ievietota tērauda spiediena reaktorā. Tika noskaidrots, ka 100 °C temperatūrā 2-feniletanola (**18a**) glikozilēšana notiek ar pilnīgu glikozildonora **α-17a** konversiju (12. tab., 2. piemērs). Turklāt dotajos apstākļos mērķa glikozīds **19a** veidojās ar augstu iznākumu un α -selektivitāti. Hemiacetāls **α-20** tika izdalīts kā vienīgais blakusprodukts, kas veidojās glikozildonora **α-17a** reakcijā ar ūdeni kā konkurējošo nukleofilu, ko satur komerciāli pieejamais SO₂ (≤ 50 ppm). Jāmin, ka optimizētajos glikozilēšanas apstākļos modeļreakcija nenotika, kad šķidra SO₂ vietā tika izmantots kāds no glikozilēšanas reakcijās plaši izmantotiem tradicionālajiem organiskajiem šķīdinātājiem, t. i., MeCN, THF, toluols vai DCM.

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

glikozilēšanas reakciju ar *in situ* ģenerētu SiF₄, kas rodas reakcijā starp glikozilēšanas reakcijas sākumā atbrīvotu HF un stikla virsmu. Lai noskaidrotu, kāda ir stikla trauka ietekme uz glikozilēšanas reakcijas norisi šķidrā SO₂, atsevišķus eksperimentus veicām teflona mēģenē (12. tab., 3.–5. piemērs). Jāatzīst, ka mēģenes nomaiņa atstāja negatīvu ietekmi uz glikozilēšanas reakcijas norisi – lai sasniegtu pilnīgu izejvielas α -**17a** konversiju, bija nepieciešams palielināt akceptora **18a** pārākumu līdz 3 ekviv. un reakcijas temperatūru līdz 150 °C (12. tab., 5. piemērs). Tomēr atšķirībā no minētā literatūras piemēra reakcijas trauka nomaiņa pilnībā neinhibēja glikozilēšanas reakciju šķidrā SO₂. Iegūtie rezultāti ļauj secināt, ka SO₂ piemīt spēja aktivēt glikozilfluorīdu, bet neizslēdz stikla papildu veicinošo efektu.

12. tabula

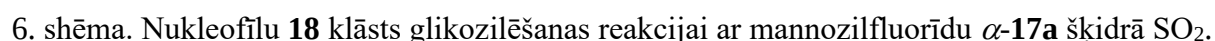
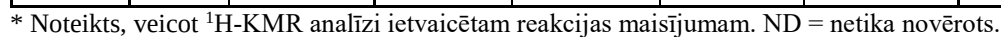
Reakcijas apstākļu optimizācija glikozilēšanas reakcijai šķidrā SO₂

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

* Noteikts, veicot ¹H-KMR analīzi ietvaicētam reakcijas maisījumam. NR = reakcija nenotiek.

Turpinājumā salīdzinājām dažādu mannozilhologenīdu α -**17** reaģētspēju reakcijā ar O- un S-nukleofilu šķidrā SO₂ (13. tab.). 2-Feniletanola (**18a**) kā O-nukleofila gadījumā visiem mannozilhologenīdiem α -**17** tika novērota līdzīga reaģētspēja (13. tab., 1.–3. piemērs). Savukārt reakcijā ar tiolu **18b** kā S-nukleofilu šķidra SO₂ un mannozilfluorīda α -**17a** kombinācija nodrošināja pilnīgu glikozildonora konversiju un divas reizes augstāku tiomannozīda **19b** iznākumu nekā no atbilstošā hlorīda α -**17b** vai bromīda α -**17c** (13. tab., 4.–6. piemērs).

Izmantojot modeļsubstrātu α -**17a** kā glikozildonoru, tika iegūta virkne O-, S- un C-glikozīdu, kas demonstrē metodes savietojamību ar dažādiem nukleofīliem **18** kā glikozilakceptoriem (6. shēma). Novērojām, ka gan spirtu, gan tiolu gadījumā nukleofīla reaģētspēja samazinās rindā 1° > 2° > sp². Lielākā daļa pirmējo O- (**18a,c-e**) un S-nukleofīlu (**18b,m**) tika glikozilēti ar augstu iznākumu (līdz 95 %). Lai nodrošinātu labākus iznākumus mazāk reaģētspējīgo otrējo, kā arī aromātisko spirtu (**18g,h,j-l**) un tiolu (**18n,p**) glikozilēšanas reakcijās, nukleofīlu pievienojām līdz 3,3 ekviv. lielā pārākumā. Atsevišķiem spirtiem (**18f,i,s**), kas spēj veidot stabilus karbēnija jonus, tika novērota samazināta reaģētspēja glikozilēšanas reakcijā šķidrā SO₂. Piemēram, ciklopropilmetanols (**18s**) reakcijas vidē spēj veidot stabilu ciklopropilmetilkatjonu, kura pārgrupēšanās un sekojošas hidrolīzes



26

Noskaidrojām, ka atsevišķi substrāti nav savietojami ar jaunatklātajiem glikozilēšanas apstākļiem šķidrā SO₂. Piemēram, pakļaujot no glikozes atvasinātu glikozilakceptoru α -**21** glikozilēšanas reakcijai ar mannozilfluorīdu α -**17a**, netika iegūts gaidītais disaharīds (6. shēma). Tā vietā tika izdalīta 1,6-anhidroglikoze β -**22** un pilnībā atgūts glikozildonors α -**17a**. Citi limitējošie faktori, kas ierobežoja nukleofila reaģētspēju reakcijā ar mannozilfluorīdu α -**17a**, bija stēriskie efekti, kā arī Luisa bāziska slāpekļa vai fluorofilas trimetilsililgrupas klātbūtne glikozilakceptora molekulā.

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

Spirta un tiola glikozilēšanas reakcijas šķidrā SO₂ ar O-acil-glikozilfluorīdiem β -**24** un α -**25** notika ar vidējiem līdz labiem iznākumiem (14. tab.). Salīdzinot anomēru attiecības starp glikozīdiem **27** un **28**, secinājām, ka šķidrā SO₂ Luisa bāziskais karbonilgrupas skābeklis acetilgrupā ir vairāk solvatēts un mazāk nukleofils nekā pivaloilgrupā, tāpēc anomērā efekta ietekme pirmajā gadījumā ir lielāka (**28**, PG = Ac, $\alpha \sim \beta$), savukārt otrajā dominē blakus esošās aizsarggrupas ietekme (**27**, PG = Piv, $\alpha < \beta$). Tika novērots, ka glikozes substrāti ir mazāk stabili nekā mannozes analogi, jo abās glikozes sērijās identificējām vairāk blakusproduktu, kas veidojušies hidrolīzes un/vai aizsarggrupu migrēšanas rezultātā.

14. tabula

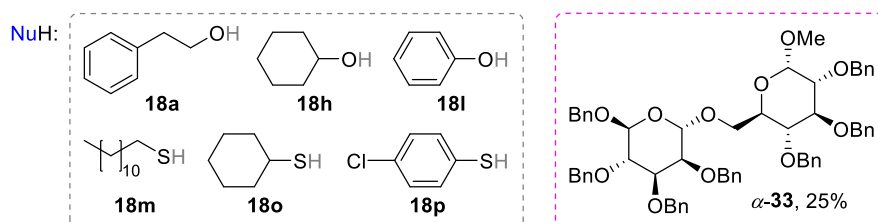
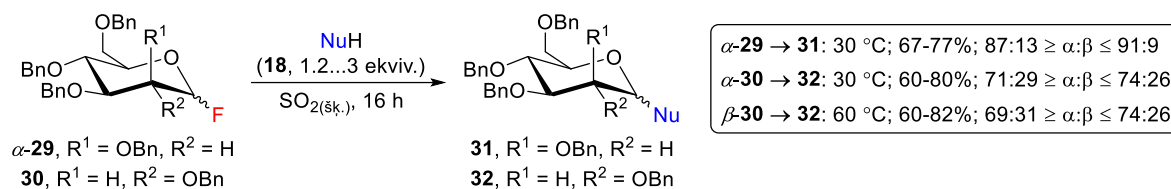
O-Acil-mannozil- un glikozilfluorīdi kā glikozildonori šķidrā SO₂

α-23, R¹ = OPG = OAc, R² = H β-24, R¹ = H, R² = OPG = OPiv α-25, R¹ = H, R² = OPG = OAc α-26, R¹ = OPG = OAc, R² = H α-27, R¹ = H, R² = OPG = OPiv α-28, R¹ = H, R² = OPG = OAc				
Nr. p. k.	Fluorīds	Y (18)	$\alpha:\beta^*$	Iznākums (%)
1.	α - 23	O	91:9	26a , 55
2.		S	78:22	26b , 67
3.	β - 24	O	15:85	27a , 61
4.		S	24:76	27b , 57
5.	α - 25	O	54:46	28a , 43
6.		S	48:52	28b , 76

* Noteikts, veicot ¹H-KMR analīzi ietvaicētam reakcijas maisījumam.

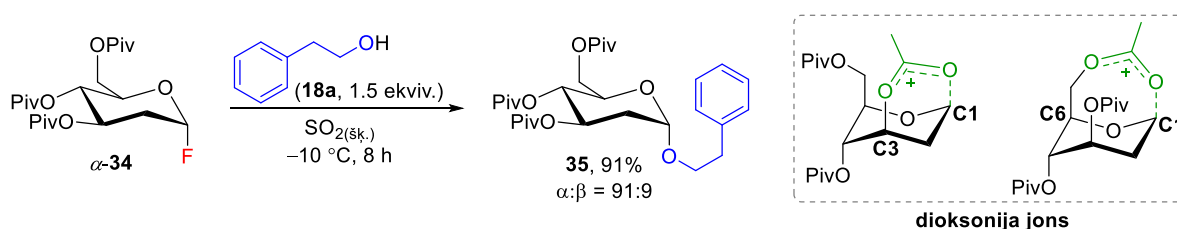
Noskaidrojām, ka O-benzil-glikozilfluorīdi α -**29** un **30** ir reaģētspējīgāki par to acilētajiem analogiem, un atbilstošie glikozīdi ar labiem iznākumiem veidojas zemākā temperatūrā (7. shēma). Šāda reakcijas apstākļu modifikācija deva iespēju demonstrēt disaharīda α -**33** sintēzi reakcijā starp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

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



7. shēma. O-Benzil-mannozil- un glikozilfluorīdi kā glikozildonoru šķidrā SO₂.

Atklājām, ka glikozilēšanas metode šķidrā SO₂ piemērojama arī 2-dezoksiglikozīdu sintēzei. Veicot spirta **18a** glikozilēšanas reakciju ar 2-dezoksiglikozilfluorīdu α -**34** kā glikozildonoru -10 °C temperatūrā, atbilstošais O-glikozīds **35** tika izdalīts ar augstu iznākumu un labu α -selektivitāti, kas skaidrojama ar oksokarbēnija jona stabilizāciju, piedaloties attālajām (C3 un C6) acilgrupām (8. shēma).



8. shēma. 2-Dezoksiglikozilfluorīds α -**34** kā glikozildonors šķidrā SO₂.

Noskaidrojām, ka ar mainīgiem iznākumiem glikozilēšanas reakcija notiek arī ar SO₂ piesātinātos organiskajos šķīdinātājos, piemēram, DCM un toluols (15. tab.). Šādas stratēģijas galvenā priekšrocība ir iespēja veikt reakcijas zemākā spiedienā plaši pieejamās stikla spiediena mēģenēs. Kā redzams no tabulas datiem, DCM šķīdumā tika iegūti labāki rezultāti nekā toluola šķīdumā. Veicot glikozilēšanas reakciju DCM šķīdumā, O-mannozīds **19a** tika iegūts ar izcilu iznākumu pat grama mērogā (15. tab., 5. piemērs). Savukārt tiomannozīda **19b** iznākums šķīdumos (15. tab., 3. un 6. piemērs) bija ievērojami zemāks nekā tīrā SO₂ (6. shēma). Jāatzīmē, ka ar SO₂ piesātinātā THF vai MeCN šķīdumā O-glikozīda **19a** veidošanās netika novērota.

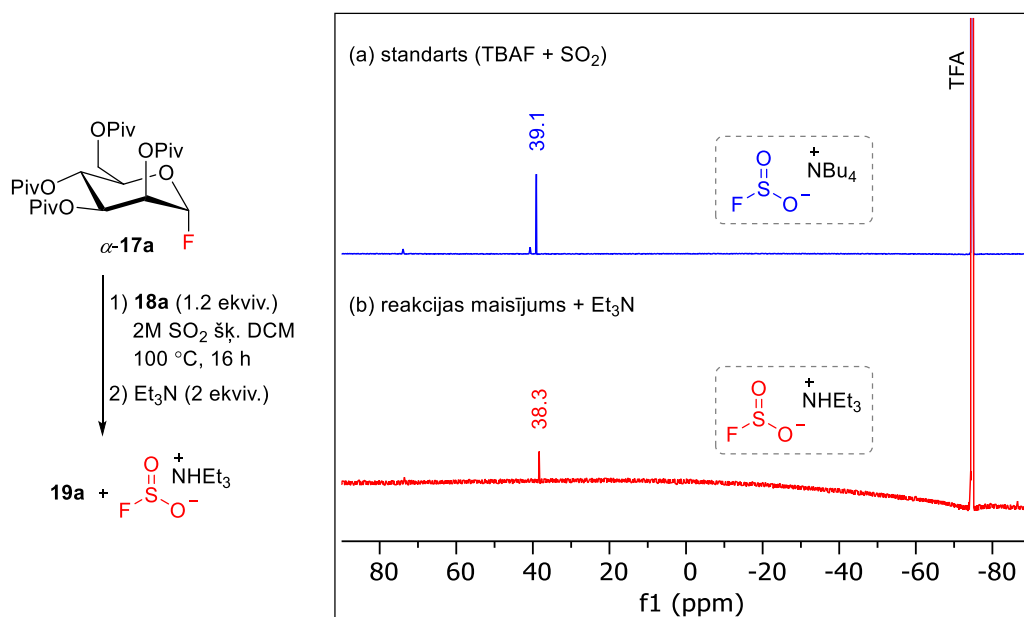
Glikozilēšanas reakcija ar SO₂ piesātinātos šķīdumos

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

* Noteikts, veicot ¹H-KMR analīzi ietvaicētam reakcijas maisījumam.

Balstoties uz eksperimentālajiem novērojumiem, secinājām, ka glikozilēšanas reakcijas stereoselektivitāte šķidrā SO₂ ir atkarīga no substrāta stereoelektroniskajiem efektiem un tiecas uz termodinamisko līdzsvaru, ko nosaka anomērais efekts vai anomērā efekta un blakus esošās estera tipa aizsarggrupas summārā ietekme. Tas nozīmē, ka ar vislielāko varbūtību glikozilēšanas pirmajā solī notiek oksokarbēnija jona un tā pretjona (piem., FSO₂⁻) šķīdinātāja atdalītā jonu pāra veidošanās.

Izmantojot ¹⁹F-KMR spektroskopiju, izdevās pierādīt fluorsulfīta jona FSO₂⁻ veidošanos glikozilēšanas reakcijas maisījumā SO₂ klātbūtnē (9. shēma). ¹⁹F-KMR spektrs tika uzņemts pēc reakcijas maisījuma apstrādes ar Et₃N (9. shēma, (b)) un salīdzināts ar spektru

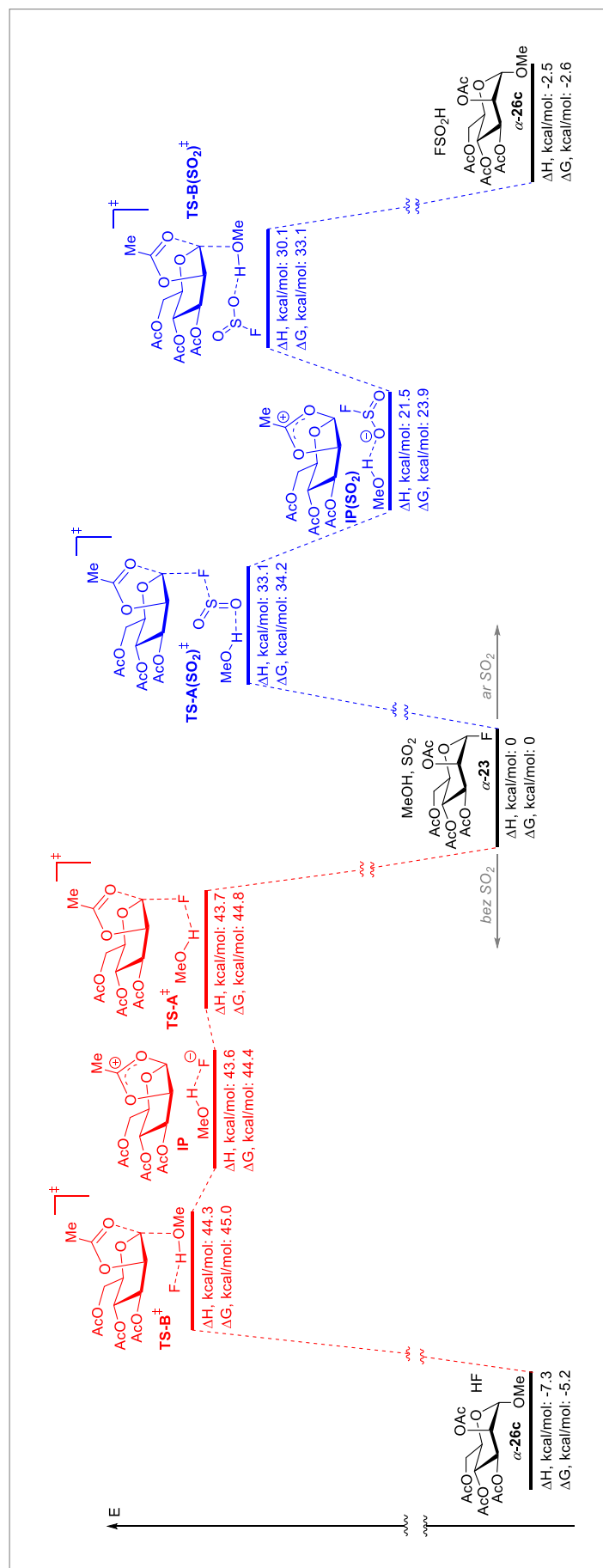


9. shēma. Fluorsulfīta jona FSO₂⁻ pierādīšana reakcijas maisījumā, izmantojot ¹⁹F-KMR (471 MHz, D₂O) ar TFA kā ārējo standartu.

standartam (9. shēma, (a)), kas iegūts reakcijā starp TBAF un SO₂. Signāls, kas atbilst FSO₂⁻ jonam, tika novērots pie 38,3 ppm.

Visbeidzot, lai novērtētu SO₂ ietekmi uz glikozīdiskās C–F saites disociāciju, sadarbībā ar Latvijas Organiskās sintēzes institūta pētnieku Arti Kinēnu tika veikti DFT aprēķini metanola glikozilēšanas reakcijai ar acetilaizsargātu mannozilfluorīdu **α-23** ar vai bez SO₂ klātbūtnes (3. att.). Noskaidrojām, ka SO₂ kā Luisa skābes koordinēšanās pie fluorīda (pārejas stāvoklis TS-A[‡] vs. TS-A(SO₂)[‡]) samazina C–F saites disociācijas enerģiju ($\Delta\Delta G$) par 10,6 kcal/mol.

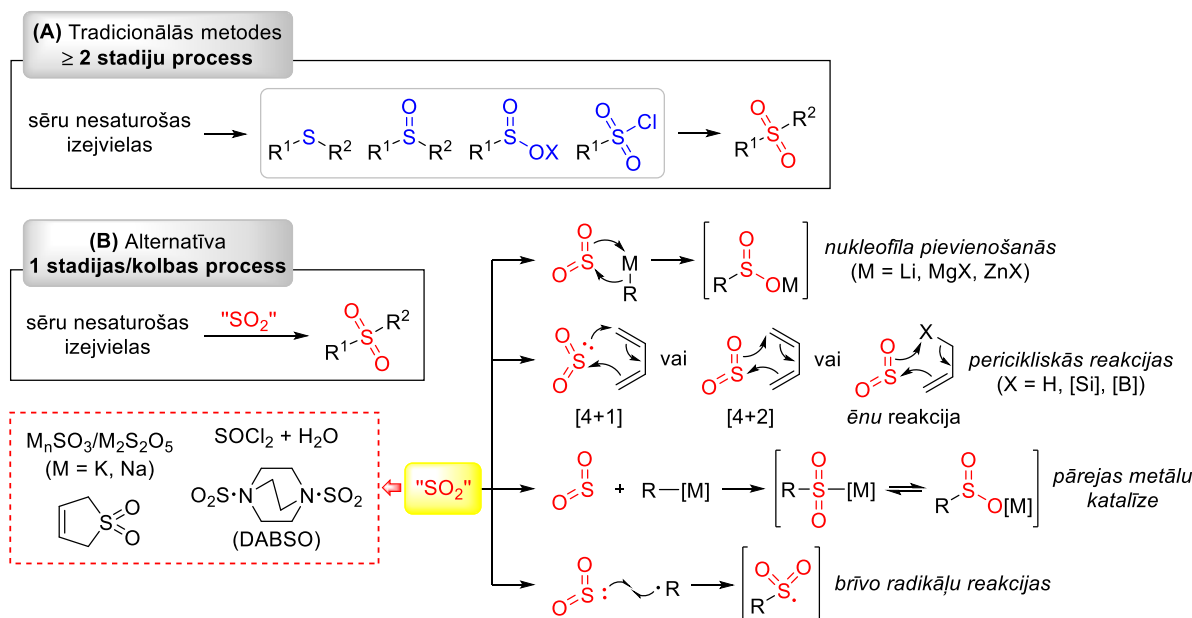
Originālpublikācija un Latvijas Republikas patents par šajā apakšnodaļā aprakstītajiem pētījumiem atrodami pielikumos V un VI.



3. att. DFT aprēķini glikozilēšanas reakcijai $\alpha\text{-23} + \text{MeOH} \rightarrow \alpha\text{-26c}$ ar vai bez SO_2 (Dr. chem. A. Kinēns).

2. Ru(II)-katalizēta šķērssametnāšanas reakcija ar SO₂ iespiešanos

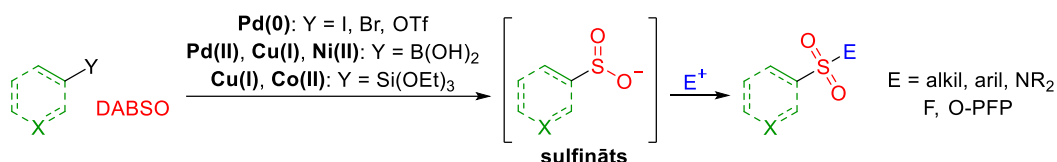
Sulfonilgrupu saturošiem savienojumiem, īpaši sulfoniem un sulfonamīdiem, ir svarīga loma medicīnas un farmācijas ķīmijā, kā arī agroķīmijā un materiālzinātnē. Tradicionāli šie savienojumi tiek iegūti divu vai vairāku stadiju procesā ar tādiem sēru saturošiem starpproduktiem kā sulfonilhlorīdi, sulfīnāti, tioli vai sulfoksīdi (10. shēma, (A)). Pēdējās desmitgadēs attīstījušās daudz atomefektīvākas daudzkomponentu sintēzes metodes, kurās sulfonilsavienojumi tiek iegūti vienas stadijas/kolbas procesā no sēru nesaturošām organiskām izejvielām un SO₂ kā sulfonilgrupas avota (10. shēma, (B)).⁶ Sākotnēji šī pieeja tika demonstrēta, izmantojot gāzveida SO₂, kas atsevišķos gadījumos kalpo arī kā reakcijas šķīdinātājs. Šādi reakcijas apstākļi ir savietojami ar sulfonilsavienojumu sintēzi no metālorganiskajiem savienojumiem⁴⁸ vai periciklisko reakciju ceļā⁴⁹. Kopš 2010. gada strauji attīstījušies pētījumi, kuros SO₂ kā reāģents tiek izmantots arī pārejas metālu katalizētās⁶ un brīvo radikāļu reakcijās,⁵⁰ galvenokārt pateicoties viegli pieejamiem, lētiem un stabiliem SO₂ surogātiem,⁵¹ t. i., savienojumiem, kas reakcijas vidē spēj atbrīvot SO₂ molekulu. No tiem visplašāk tiek izmantots diamīna DABCO un SO₂ lādiņu pārnese kompleks DABSO, kā arī kālija metabisulfīts (K₂S₂O₅), kas skābes klātbūtnē sadalās, atbrīvojot SO₂. Sēra dioksīda surogātiem ir praktiskas priekšrocības, jo nav nepieciešams spiedienizturīgs aprīkojums un tos var ērti dozēt atbilstoši nepieciešamajam SO₂ daudzumam. Šeit jāmin, ka promocijas darba izstrādes laikā tika sagatavots arī apskatraksts, kas sniedz ieskatu par SO₂ iespiešanās reakciju pielietojumu heterociklu sintēzē (skat. pielikumu I).



10. shēma. Sulfonu sintēzes metodes organiskajā ķīmijā.

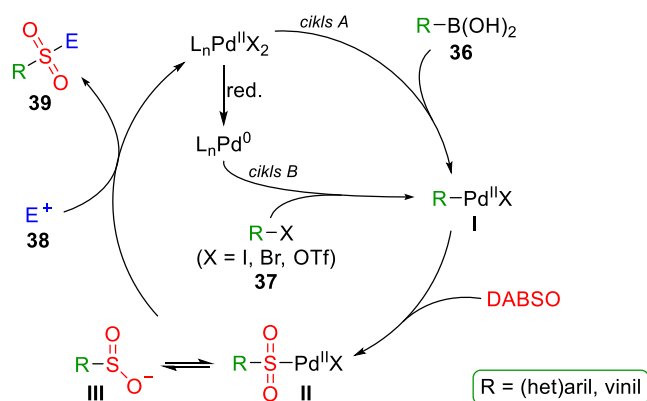
Mūsu pētījumiem saistoša ir tieši pārejas metālu katalīzes izmantošana sulfonilsavienojumu sintēzē ar SO₂ iespiešanu. Šīs sulfonilsavienojumu sintēzes stratēģijas vēsture ir visai īsa. Pirmo pētījumu 2010. gadā publicēja Vilisa (Willis) grupa.⁷ Viņi atklāja, ka DABSO ir lieliska alternatīva gāzveida SO₂ un ir savietojams ar palādijs katalīzi, demonstrējot tā pielietojumu

N-aminosulfonamīdu sintēzē no arilhalogenīdiem un hidrazīniem. Tam sekoja strauja metodes attīstība. Pārejas metālu katalizēta sulfonilēšana tika izmantota arī citu sulfonilgrupu saturošu savienojumu kā sulfoni, sulfonamīdi, sulfonilfluorīdi un sulfonāti iegūšanai, galvenokārt pamatojoties uz *in situ* ģenerēta sulfināta starpprodukta reakciju ar dažādiem elektrofilu.⁵² 11. shēma apkopo līdz šim publicētās pārejas metālu katalizētas sulfonilsavienojumu sintēzes metodes ar sulfināta starpproduktu un DABSO kā SO₂ avotu. Kā redzams, visplašāk izmantota palādija katalīze. Cu(I) katalīzes pielietojums demonstrēts, izmantojot (het)arilborskābes un (het)aril/alkiltrietoksilānus. Pēdējie stājas sulfonilēšanas reakcijā arī Co(II) katalīzes apstākļos. Savukārt 2019. gadā publicēta pirmā Ni(II)-katalizēta (het)arilsulfonilsavienojumu sintēze no borskābēm. Galvenie minēto metožu trūkumi: (1) katalizatora daudzums sasniedz stehiometrisku attiecību (piem., 1 ekviv. CoO); (2) gaisa/mitruma jutīgs katalizators/bāze (piem., Cu(MeCN)₄BF₄, CsF, *t*-BuOLi); (3) nepieciešamība pēc ārējā liganda (piem., PAd₂Bu, tmphen); (4) stipri polāri/toksiski šķīdinātāji (piem., DMPU, DMI).



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

Atkarībā no izejvielas Pd-katalizēta sulfonilēšanas reakcija notiek pa vienu no diviem iespējamajiem katalītiskajiem cikliem (12. shēma). Ja par izejvielu kalpo borskābe **36**, reakcijas pirmajā solī notiek transmetalēšana un veidojās R-Pd(II) komplekss **I** (12. shēma, cikls A). Tam seko koordinēšanās ar DABSO un SO₂ iespiešanās C-Pd(II) saitē. Izveidojies komplekss **II** reakcijas vidē var atbrīvot sulfinātu **III**. Jebkurš no savienojumiem **II** un **III** var stāties reakcijā ar elektrofilu **38**, kā rezultātā rodas mērķa sulfonilsavienojums **39** un reģenerējas Pd(II) katalizators. Šis katalītiskais cikls ir redoks neitrāls. Gadījumā, kad kā izejviela tiek izmantots atbilstošais jodīds, bromīds vai triflāts, reakcijas pirmajā solī (**37** → **I**) notiek oksidējošā pievienošanās Pd(0) kompleksam, kas tiek ģenerēts *in situ* reducētāja (piem., *i*-PrOH) klātbūtnē (12. shēma, cikls B). Turpmākās stadijas sakrīt ar ciklu A.



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

Rutēnija kompleksiem tiek piedēvēts liels potenciāls plaša spektra pārejas metālu katalizētās ķīmiskajās pārvērtībās, jo, salīdzinot ar palādiju, rutēnijam ir vairāk stabila oksidēšanās pakāpe un līdz ar to lielāka kompleksu ģeometrijas dažādība.⁵³ Turklāt rutēnijs ir lētāks par palādiju. Iedvesmojoties no literatūras piemēriem, kuros demonstrēta no arilborskābēm ģenerēta aril-Ru(II) pievienošanās C=O saitei,⁵⁴ savos pētījumos atklājām Ru(II) kompleksu spēju katalizēt sulfinātu veidošanos no (het)aril/alkenilborskābēm un DABSO kā SO₂ avota. Iegūtie sulfināti reakcijās ar dažādiem elektrofilu ļauj iegūt virkni sulfonilsavienojumu.

Dažādu Ru(II) kompleksu katalītisko aktivitāti sulfonu sintēzē ar SO₂ iespiešanu pārbaudījām modeļreakcijā starp bifēnilborskābi **40a**, etilbromacetātu (**41a**) un DABSO kā SO₂ avotu (16. tab.). Gandrīz visi Ru(II) kompleksi nodrošināja >50 % iznākumu. Nelielos daudzumos tika novērota pāresterificēšanās produkta **42ab** veidošanās, kas varēja būt sagaidāma izvēlētajos reakcijas apstākļos. Līdz šim plaši izmantotā Pd(II) katalīze šajos apstākļos bija mazāk efektīva (16. tab., 10. piemērs). Turpmākiem pētījumiem tika izvēlēts RuCl₂(PPh₃)₃, kas ir lēts un gaisā stabils Ru(II) komplekss (16. tab., 2. piemērs).

16. tabula

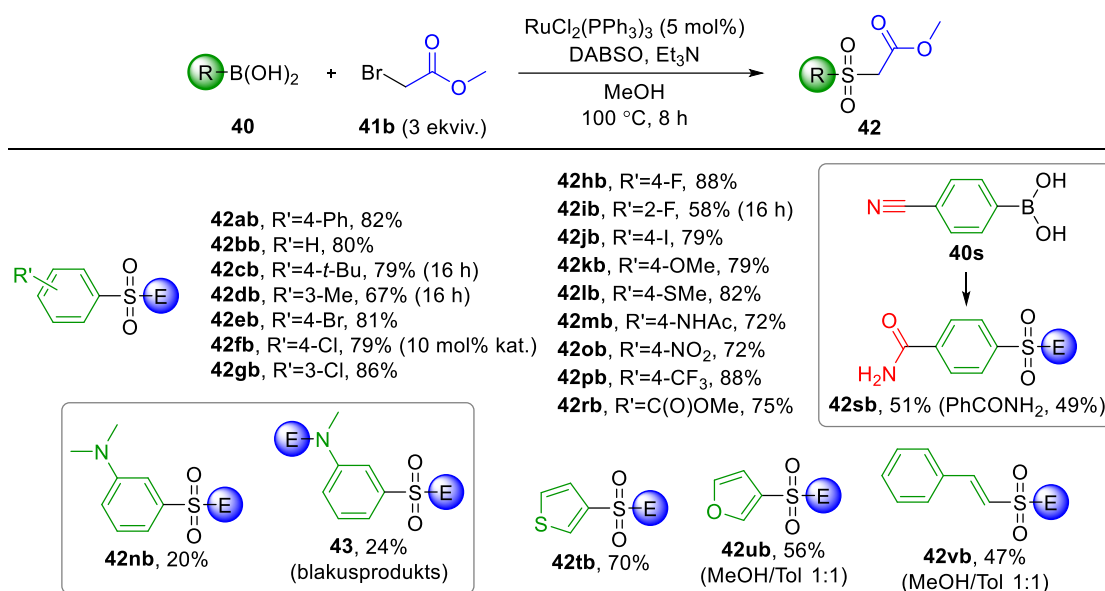
Ru(II) kompleksu katalītiskā aktivitāte šķērssametināšanas reakcijā ar SO₂ iespiešanos

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

^a Iekavās norādīts pāresterificēšanās produkta **42ab** iznākums, kas noteikts, izmantojot ¹H-KMR. ^b N₂ atmosfērā.

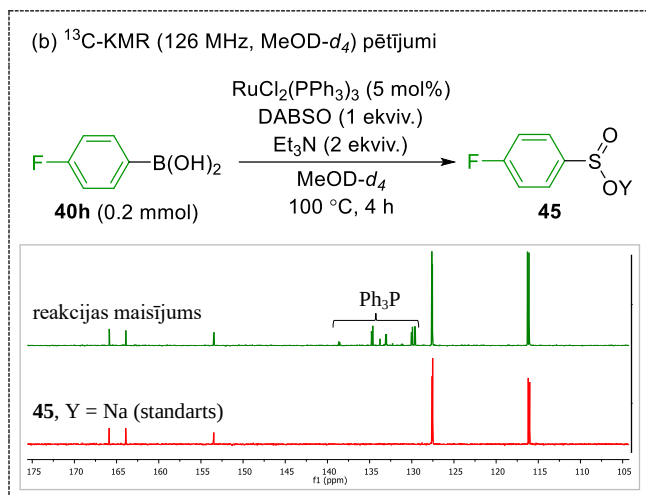
Turpinot reakcijas apstākļu optimizāciju, atklājām, ka neorganisku bāzu (K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, KF) klātbūtnē reakcija nenotiek, savukārt starp amīniem, kuru klātbūtnē vairumā gadījumu tika novērota sulfona **42** veidošanās, vislabāko rezultātu dod Et₃N. Tāpat secinājām, ka metanolam kā šķīdinātājam ir būtiska loma reakcijas norisē. Piemēram, modeļreakcijas iznākums binārā šķīdinātāju sistēmā MeOH/Tol (1:1) bija 79 %, tīrā toluolā – tikai 7 %. Jāmin, ka citos spirtos (EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH, CF₃CH₂OH) reakcijas iznākums bija ievērojami zemāks. Citi SO₂ avoti, piemēram, K₂S₂O₅ un gāzveida SO₂, dotajos apstākļos bija neefektīvi, savukārt DMAP·SO₂ deva vidēju iznākumu (51 %). Reakcijas apstākļu optimizācijas rezultātā tika samazināts katalizatora daudzums (10 → 5 mol%) un reakcijas laiks (17 → 8 h).

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



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

Pakļaujot optimizētajiem reakcijas apstākļiem dažādus elektrofilus, noskaidrojām, ka α -bromesteriem (**42ab** un **42ac**), α -haloamīdiem (**42ad**), alkiljodīdam (**42ae**), kā arī akrilātam (**42aj**) piemīt laba reaģētspēja (14. shēma). Jāteic, ka Maikla akceptora tipa elektrofilu (**42aj**) līdz šim nav plaši izmantoti šāda tipa šķērssametināšanas reakcijās. Zemāki iznākumi tika novēroti alkilbromīda (**42ae**) un α -bromketona (**42af**) gadījumā. Negaidīti zemos iznākumus eksperimentos ar alil- (**42ag**) un benzilhalogēniem (**42ah**) skaidrojām ar kvaternāro amonija sāļu veidošanos reakcijā starp halogēniem un Et_3N vai DABCO. Kā elektrofilu izmantojot epoksīdu, ar 42 % iznākumu ieguvām α -hidroksisulfonu **42ak**. Savukārt reakcijā ar λ^3 -jodāna kompleksu $(4\text{-F-C}_6\text{H}_4)_2\text{IOTf}$ tika izdalīts diarilsulfons **42al**.



17. shēmā piedāvāts redoks neitrāls mehānisms Ru(II)-katalizētai šķērssametināšanas reakcijai ar SO₂ iespiešanu. Reakcijas pirmajā solī notiek transmetalēšanās starp MeO-Ru(II) kompleksu **I** un bororganisko savienojumu **II**, kuras rezultātā veidojas starpprodukts **III** un atbrīvojas metilborāts. Tam seko SO₂ molekulas iespiešanās C–Ru(II) saitē un iegūtā sulfīnāta (**IV–VI**) reakcija ar elektrofilu **41**, veidojoties mērķa sulfonilsavienojumam **42**.

(PPh₃)₃RuCl₂

MeOH/Et₃N

40 R-B(OH)₂

II R-B(OH)_{2-m}(OMe)_m

B(OH)_{3-m}(OMe)_m

42 R-O-SO₂-E

41 E⁺

I L_nRu(II)-X

X = Cl, OMe
L = PPh₃, Et₃N

III L_nRu(II)-X-R

DABSO

VI Et₃NH⁺ O-SO₂-R

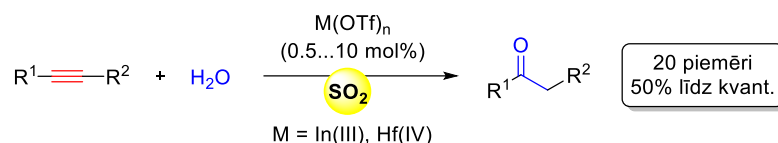
V L_nRu(II)-X-SO₂-R

IV L_nRu(II)-X-O-SO₂-R

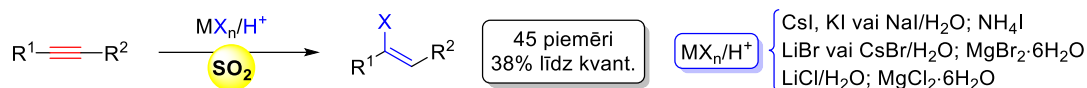
37

SECINĀJUMI

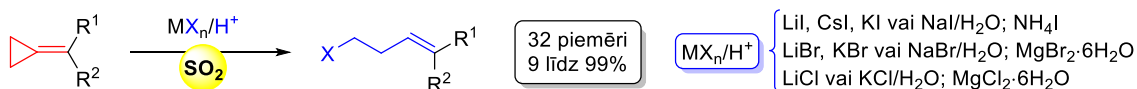
1. In(III) un Hf(IV) triflāti katalizē mono- un diaizvietotu arilacetilēnu hidratēšanu šķidrā SO₂ bez papildu Brensteda skābes piedevas. Spēcīgu elektrondonoru aizvietotāju saturošu fenilacetilēnu gadījumā katalizatora daudzumu var samazināt līdz ≤1 mol%. Hf(IV) triflāta kā katalizatora izmantošana alkīnu hidratēšanā demonstrēta pirmo reizi.



2. Arilacetilēnu hidrohalogenēšana šķidrā SO₂ notiek ar labiem iznākumiem, izmantojot I, II grupas metālu sāļus un amonija jodīdu kā halogenīdona avotus. Lielākā daļa no izvēlētajiem sāļiem alkīnu hidrohalogenēšanas reakcijā izmantoti pirmo reizi. Amonija jodīda gadījumā nav nepieciešama ūdens piedeva, jo amonija jons reakcijas vidē darbojas kā protona avots.

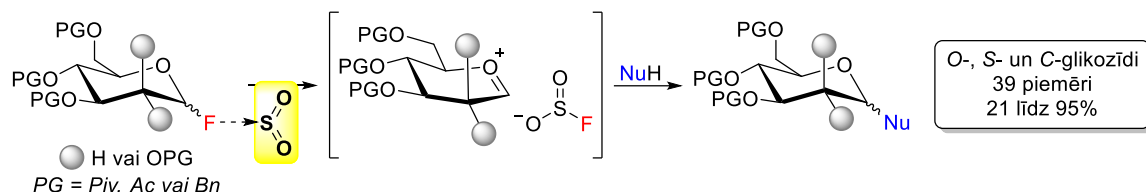


3. Metilēnciklopropāni stājas cikla atvēršanas reakcijās ar I, II grupas metālu halogenīdiem un amonija jodīdu šķidrā SO₂, veidojot homoalilhalogenīdus. Vairums izvēlēto halogenīdu līdz šim nav izmantoti metilēnciklopropānu hidrohalogenēšanas reakcijās. Jaunatklātā metode ir viena no retajām, kuras pielietojums demonstrēts arī alkilaizvietotu metilēnciklopropānu atvēršanai.

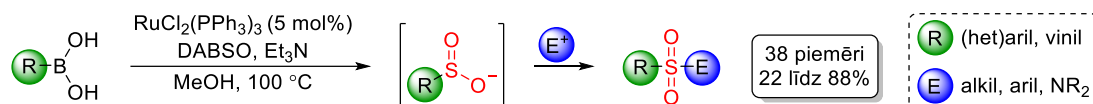


4. Izstrādātās arilacetilēnu hidratēšanas un metilēnciklopropānu cikla atvēršanas metodes nodrošina maigus reakcijas apstākļus, kas ir savietojami ar skābes labilas grupas (piemēram, Boc) saturošiem substrātiem.
5. I, II grupas metālu un amonija halogenīdu reaģētspēja alkīnu hidrohalogenēšanas un metilēnciklopropānu cikla atvēršanas reakcijās šķidrā SO₂ pieaug katjonu rindā NH₄⁺ < Na⁺ < K⁺ < Cs⁺ < Mg²⁺ < Li⁺ un anjonu rindā Cl⁻ < Br⁻ < I⁻.

6. Pateicoties SO_2 spējai kovalenti saistīt fluorīda jonu fluorsulfīta FSO_2^- formā (^{19}F -KMR, DFT), šķidr SO_2 veicina glikozilēšanas reakciju ar glikozilfluorīdiem bez papildu aktivatora klātbūtnes. Jaunatklātā metode ļauj iegūt virkni O-, S- un C-glikozīdu ar vidējiem līdz augstiem iznākumiem, izmantojot O-benzil- vai O-acil-mannozil- un glikozilfluorīdus, tai skaitā 2-dezoksiglikozilfluorīdu. Glikozilēšanas reakcijas α,β -selektivitāte šķidrā SO_2 ir atkarīga no substrāta elektroniskajiem efektiem un atspoguļo termodinamisko līdzsvaru.



7. Ar SO_2 piesātinātos vai daļēji piesātinātos organiskajos šķīdinātājos saglabājas SO_2 kā Luisa skābes pozitīvā ietekme uz (1) metilēnciklopropānu cikla atvēršanas reakciju ar halogēnīdiem (THF); (2) glikozilēšanas reakciju ar glikozilfluorīdiem (DCM, toluols). Šāda reakcijas apstākļu modifikācija dod iespēju minētās pārvērtības veikt zemākā spiedienā un plaši pieejamās stikla spiediena mēģenēs.
8. Ru(II) kompleksi katalizē (het)aril- un vinilsulfīnātu veidošanos no borskābēm un DABSO kā SO_2 avota. *In situ* iegūto sulfīnātu reakcijas ar dažādiem elektrofilu var izmantot sulfonilsavienojumu iegūšanai. Atkarībā no elektrofila savietojamības ar sulfīnāta ģenerēšanas apstākļiem sulfonilsavienojumu sintēzei var izmantot vienas stadijas vai vienas kolbas divu stadiju procedūru.



LITERATŪRAS SARAKSTS

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

22. (a) Lichtin, N. N.; Vignale, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 579. (b) Lichtin, N. N.; Rowe, P. E.; Puar, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, 84, 4259.
23. Gold, E. H.; Katz, T. J. *J. Org. Chem.* **1966**, 31, 372.
24. (a) Olah, G. A.; Bollinger, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 6082. (b) Olah, G. A.; Donovan, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, 100, 5163. (c) Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, 34, 1393.
25. Feigel, M.; Kessler, H.; Leibfritz, D.; Walter, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1943.
26. Lugiņina, J. *Organisko savienojumu reakcijas šķidrā SO₂ un ar to*. Promocijas darbs. Rīga: RTU, 2017.
27. Hintermann, L.; Labonne, A. *Synthesis* **2007**, 1121.
28. Gao, Q.; Li, S.; Pan, Y.; Xu, Y.; Wang, H. *Tetrahedron* **2013**, 69, 3775.
29. Hassam, M.; Li, W.-S. *Tetrahedron* **2015**, 71, 2719.
30. Das, R.; Chakraborty, D. *Appl. Organomet. Chem.* **2012**, 26, 722.
31. Li, W.; Zhang, J. Addition of HX Reagents to Alkenes, Alkynes, and Allenes without Transition Metal. In *Comprehensive Organic Synthesis*, 2nd ed.; Knochel, P.; Molander, G. A., Eds.; Elsevier: Amsterdam, 2014; Vol. 4, pp. 342–363.
32. Hara, S.; Dojo, H.; Takinami, S.; Suzuki, A. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 731.
33. Gao, F.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 10961.
34. (a) Sato, A. H.; Ohashi, K.; Ito, K.; Iwasawa, T. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2878. (b) Bunrit, A.; Ruchirawat, S.; Thongsornkleeb, C. *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 3124. (c) Campos, P. J.; García, B.; Rodríguez, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 6111. (d) Kawaguchi, S.-i.; Gonda, Y.; Masuno, H.; Vū, H. T.; Yamaguchi, K.; Shinohara, H.; Sonoda, M.; Ogawa, A. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 6779.
35. Bartoli, G.; Cipolletti, R.; Di Antonio, G.; Giovannini, R.; Lanari, S.; Marcolini, M.; Marcantoni, E. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 3509.
36. Dérien, S.; Dixneuf, P. H. *J. Organomet. Chem.* **2004**, 689, 1382.
37. Liang, S.; Ebule, R.; Hammond, G. B.; Xu, B. *Org. Lett.* **2017**, 19, 4524.
38. (a) Shao, L.-X.; Shi, M. *Curr. Org. Chem.* **2007**, 11, 1135. (b) Shi, M.; Lu, J.-M.; Wei, Y.; Shao, L.-X. *Acc. Chem. Res.* **2012**, 45, 641.
39. Köster, R.; Arora, S.; Binger, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 1619.
40. Siriwardana, A. I.; Nakamura, I.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 985.
41. Xu, B.; Shi, M. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1415.
42. Huang, J.-W.; Shi, M. *Tetrahedron* **2004**, 60, 2057.
43. Mukaiyama, T.; Murai, Y.; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1981**, 10, 431.
44. Shoda, S.-I.; Kulkarni, S. S.; Gervay-Hague, J. Glycoside Synthesis from Anomeric Halides. In *Handbook of Chemical Glycosylation: Advances in Stereoselectivity and Therapeutic Relevance*; Demchenko, A. V., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2008; pp. 29–93.
45. Pearson, R. G.; Songstad, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, 89, 1827.
46. (a) Toshima, K. *Carbohydr. Res.* **2000**, 327, 15. (b) Toshima, K. Glycosyl Halides. In *Glycoscience: Chemistry and Chemical Biology*; Fraser-Reid, B. O.; Tatsuta, K.; Thiem, J.; Côté, G. L.; Flitsch, S.; Ito, Y.; Kondo, H.; Nishimura, S.-i.; Yu, B., Eds.;

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

PATEICĪBAS

Atsevišķs paldies:

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

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

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

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

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

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

OFFICIAL REVIEWERS

Professor Dr. Edgars Sūna,
University of Latvia, Latvia

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

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

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

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

Krista Gulbe
(signature)

Date

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

CONTENTS

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS	47
Introduction	47
Aims and Objectives	48
Scientific Novelty and Main Results.....	48
Structure and Volume of the Thesis	49
Publications and Approbation of the Thesis	49
MAIN RESULTS OF THE THESIS	52
1. Applications of Liquid SO ₂ as a Solvent in Organic Synthesis	52
1.1. Alkyne Hydration in Liquid SO ₂	56
1.2. Alkyne Hydrohalogenation in Liquid SO ₂	59
1.3. Ring Opening of Methylenecyclopropanes with Halides in Liquid SO ₂	61
1.4. Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO ₂	65
2. Ru(II)-Catalyzed Cross-Coupling with the Insertion of SO ₂	73
CONCLUSIONS	79
REFERENCES.....	81
ACKNOWLEDGEMENTS	84
APPENDICES.....	85

- Appendix I: Suta, K.; Turks, M. Modern Approaches for SO₂ Insertion in Heterocyclic Synthesis (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, 54, 584.
- Appendix II: Suta, K.; Turks, M. In(III) and Hf(IV) Triflate-Catalyzed Hydration and Catalyst-Free Hydrohalogenation of Aryl Acetylenes in Liquid Sulfur Dioxide. *ACS Omega* **2018**, 3, 18065.
- Appendix III: Gulbe K.; Turks, M. Synthesis of Sulfones via Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids. *J. Org. Chem.* **2020**, 85, 5660.
- Appendix IV: Leškovskis, K.; Gulbe, K.; Mishnev, A.; Turks, M. Ring Opening of Methylenecyclopropanes with Halides in Liquid Sulfur Dioxide. *Tetrahedron Lett.* **2020**, 61, 152528.
- Appendix V: Gulbe, K.; Lugiņina, J.; Jansons, E.; Kinēns, A.; Turks, M. Metal-Free Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO₂. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, 17, 964.

- Appendix VI: Lugiņina, J.; Suta, K.; Turks, M. Method for the synthesis of alkyl- and aryl-D-mannopyranosides and 1-thio-D-mannopyranosides in liquid sulfur dioxide. Patent of the Republic of Latvia **LV 15298 B**, 20.04.2018.
- Appendix VII: Leškovskis, K.; Gulbe, K.; Turks, M. Obtaining homoallylic halides in liquid sulfur dioxide. Application for Patent of the Republic of Latvia **LV 15526 A**, 20.10.2020.
- Appendix VIII: Unpublished results: Application of Pd(II)-TMM complex for the synthesis of sulfones.

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

Over the last decades, increasing attention has been paid to chemical processes characterized by high atom efficiency, low cost, and minimal impact on the environment. One of the factors that can determine whether the selected conditions for a chemical reaction meet these criteria is the choice of solvent.¹ The right selection of solvent can reduce or even exclude the need for reaction-promoting additives as well as lower the energy consumption required for solvent evaporation. On the other hand, even more significant economy of reagents, energy, and time can be achieved by applying the concept of multi-component reactions² based on one-pot or one-step procedures.

Sulfur dioxide is a cheap and readily available raw material of a large scale industry.³ Compared to other gases, SO₂ has a relatively high boiling point (−10 °C) and low vapor pressure (3 bar at 20 °C), which makes it easy to liquefy and handle in its liquid state. Liquid SO₂ is a polar solvent that possesses Lewis acid properties and dissolves covalent as well as several ionic compounds.⁴ In addition, liquid SO₂ has low nucleophilicity and good solvation ability towards anions, especially halides. The aforementioned facts along with economic considerations, taking into account its widespread availability and ease of recovery, illustrate the advantages of liquid SO₂ over conventional organic solvents. To date, the application of liquid SO₂ has been demonstrated in a series of Lewis acid promoted and/or carbenium ion mediated chemical transformations.⁵

Sulfonyl group-containing compounds, particularly sulfones and sulfonamides, are highly valued in the pharmaceutical industry, agrochemistry, and materials science. Traditionally, these compounds have been synthesized from sulfur-containing starting materials such as sulfonyl chlorides, sulfinates, thiols or sulfoxides. These intermediates are often difficult to obtain due to the harsh reaction conditions required for their synthesis. In recent years, more atom-efficient multi-component synthetic methods have been developed for the introduction of sulfonyl group by employing gaseous SO₂ or its surrogates (e.g., DABSO, K₂S₂O₅) that are cheap and readily available.⁶ These methods can be classified according to the mechanism of SO₂ insertion: transition metal catalysis, pericyclic or radical type transformations, and nucleophilic additions using organometallic reagents. Transition metal catalyzed cross-coupling reactions with the insertion of SO₂ are considered to be one of the most promising strategies for the preparation of sulfonyl compounds. The first report describing palladium catalyzed synthesis of *N*-aminosulfonamides from aryl halides and DABSO was published by the Willis group in 2010.⁷

The Doctoral Thesis has been devoted to fundamental research on the applications of SO₂ in organic synthesis. Novel methods providing access to synthetically useful organic compounds such as aryl ketones, α -arylvinyl halides, homoallylic halides, O-, S-, C-glycosides, and sulfones have been developed by employing SO₂ as a solvent or reagent.

Aims and Objectives

The aim of the Thesis was to develop novel synthetic methods for organic chemistry by applying the physico-chemical properties of SO₂ as a solvent or reagent.

The following tasks were defined:

1. To explore the applications of liquid SO₂ as a polar, ionizing, and Lewis acidic solvent for chemical transformations that proceed *via* carbenium ion intermediates, i.e., alkyne hydration, alkyne hydrohalogenation, ring opening of methylenecyclopropanes, and glycosylation reaction:
 - to develop reaction conditions for alkyne hydration in liquid SO₂ without external Brønsted acid additive;
 - to develop reaction conditions for alkyne hydrohalogenation in liquid SO₂ by employing group I and II metal and ammonium salts as halide ion sources;
 - to develop a method for the synthesis of homoallylic halides *via* ring opening of methylenecyclopropanes with group I and II metal and ammonium salts as halide ion sources in liquid SO₂;
 - to demonstrate the ability of liquid SO₂ to promote glycosidic bond formation in the absence of external promoter by using variously protected glycosyl fluorides as glycosyl donors.
2. To investigate the catalytic activity of Ru(II) complexes towards the formation of sulfinates from aryl boronic acids and DABSO as a source of SO₂:
 - to develop Ru(II)-catalyzed procedure for the synthesis of aryl sulfones from *in situ* generated aryl sulfinates and various electrophiles.

Scientific Novelty and Main Results

We have developed several novel synthetic methods that represent applications of liquid SO₂ as a solvent for chemical transformations that proceed *via* carbenium ion intermediates. We have proposed mild In(OTf)₃ or Hf(OTf)₄ catalyzed conditions for the hydration of aryl acetylenes in liquid SO₂ without an external Brønsted acid additive. A new method for the synthesis of α -arylvinyl halides has been discovered in liquid SO₂, starting from aryl acetylenes and using group I and II metal and ammonium salts as halide ion sources. The alkyne hydrohalogenation approach has been adapted for the ring opening of methylenecyclopropanes in order to obtain homoallylic halides under conditions that are compatible with substrates containing acid-labile groups. Referring to the covalent bonding between SO₂ and fluoride ion, we have discovered the ability of liquid SO₂ to facilitate glycosylation with glycosyl fluorides in the absence of an external promoter. The newly developed glycosylation method has been applied for the synthesis of O-, S-, and C-glycosides from variously protected manno- and glucopyranosyl fluorides in moderate to excellent yields.

Finally, the catalytic activity of Ru(II) complexes towards the formation of sulfinates from aryl boronic acids and DABSO as an SO₂ source has been discovered. By applying this

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

Structure and Volume of the Thesis

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications by the author and dedicated to the applications of SO₂ as a solvent or reagent in the synthesis of organic compounds. The Thesis unites five publications in the SCI journals, one patent of the Republic of Latvia, and one application for a patent of the Republic of Latvia.

Publications and Approbation of the Thesis

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

Scientific publications:

1. **Gulbe, K.**; Lugiņina, J.; Jansons, E.; Kinēns, A.; Turks, M. Metal-Free Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO₂. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 964. doi: 10.3762/bjoc.17.78
2. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Mishnev, A.; Turks, M. Ring Opening of Methylenecyclopropanes with Halides in Liquid Sulfur Dioxide. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*, 152528. doi: 10.1016/j.tetlet.2020.152528
3. **Gulbe, K.**; Turks, M. Synthesis of Sulfones via Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 5660. doi: 10.1021/acs.joc.9b03403
4. **Suta, K.**; Turks, M. In(III) and Hf(IV) Triflate-Catalyzed Hydration and Catalyst-Free Hydrohalogenation of Aryl Acetylenes in Liquid Sulfur Dioxide. *ACS Omega* **2018**, *3*, 18065. doi: 10.1021/acsomega.8b01630
5. **Suta, K.**; Turks, M. Modern Approaches for SO₂ Insertion in Heterocyclic Synthesis (microreview). *Chem. Heterocycl. Compd.* **2018**, *54*, 584. doi: 10.1007/s10593-018-2310-2

Patent of the Republic of Latvia:

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

Application for Patent of the Republic of Latvia:

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

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

1. **Gulbe, K.**; Turks, M. Glycosidic Bond Formation in Liquid SO₂. In: *WG1 Workshop (Virtual Meeting 1) of COST Action 18132 "Innovative glyconanomaterials for biomedical prognostic and diagnostic devices; Synthesis and application": Program and Abstracts*, online (Zoom Meeting), January 11, **2021**. Online: 2021, p. 15.
2. **Gulbe, K.** Ru(II)-Catalyzed Sulfination of Boronic Acids: Novel Multi-Component Procedure towards Sulfones. In: *Thesis book of University of Latvia 78th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, March 6, **2020**. Riga: LU, 2020, p. 48.
3. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.** Homoallyl Halide Synthesis from Cyclopropylidenes in Liquid SO₂ Medium. In: *Thesis book of University of Latvia 78th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, March 6, **2020**. Riga: LU, 2020, p. 51.
4. **Gulbe, K.**; Turks, M. Novel Ru(II)-Catalyzed Multi-Component Reaction towards Sulfones. In: *11th Paul Walden Symposium on Organic Chemistry: Program and Abstracts*, Riga, Latvia, September 19–20, **2019**. Riga: 2019, p. 32.
5. **Gulbe, K.**; Turks, M. Liquid Sulfur Dioxide – Beneficial Solvent for Alkyne Transformations via Vinyl Carbenium Ion Intermediate. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 281.
6. Lugiņina, J.; **Gulbe, K.**; Leškovskis, K.; Turks, M. Liquid SO₂ as a Solvent for Organic Transformations. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 282.
7. Leškovskis, K.; **Gulbe, K.**; Turks, M. Ring Opening of Methylenecyclopropanes in Liquid Sulfur Dioxide. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis 2019 (ISySyCat2019): Book of Abstracts*, Evora, Portugal, September 3–6, **2019**. Evora: 2019, p. 288.
8. Leškovskis, K.; **Suta, K.**; Turks, M. Ring Opening of Methylenecyclopropanes in Liquid Sulfur Dioxide. In: *Thesis book of RTU 60th Student scientific conference*, Riga, Latvia, April 25, **2019**. Riga: 2019, p. 16.
9. **Suta, K.**; Leškovskis, K. Liquid Sulfur Dioxide – Beneficial Solvent for Transformations Involving Carbenium Ion Intermediates. In: *Thesis book of University of Latvia 77th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, February 8, **2019**. Riga: LU, 2019, p. 54.

10. **Suta, K.**; Turks, M. Synthesis of Ketones and α -Vinyl Halides from Alkynes in Liquid SO₂. In: *22nd International Conference on Organic Synthesis: Scientific Program and Abstract Book*, Florence, Italy, September 16–21, **2018**. Florence: 2018, p. 322.
11. Lugiņina, J.; **Suta, K.**; Leškovskis, K.; Turks, M. Organic Transformations in and with Liquid Sulfur Dioxide. In: *22nd International Conference on Organic Synthesis: Scientific Program and Abstract Book*, Florence, Italy, September 16–21, **2018**. Florence: 2018, p. 329.
12. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Posevins, D.; Turks, M. Organic Transformations Promoted by Liquid SO₂ as a Reaction Media. In: *Balticum Organicum Syntheticum (BOS 2018): Program and Abstracts*, Tallinn, Estonia, July 1–4, **2018**. Tallinn: 2018, p. 142.
13. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Posevins, D.; Turks, M. Application of Liquid SO₂ as a Solvent for Organic Synthesis. In: *German-Polish-Baltic Conference on Organic Chemistry: Book of Abstracts*, Hamburg, Germany, May 15–19, **2018**. Hamburg: 2018, p. 12.
14. **Suta, K.**; Lugiņina, J.; Turks, M. Study on Glycosylation of Alcohols and Thiols in Liquid SO₂. In: *Thesis book of University of Latvia 76th International Scientific Conference, Section: Organic Chemistry*, Riga, Latvia, February 9, **2018**. Riga: LU, 2018, p. 47.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

Under normal conditions, sulfur dioxide³ is a colorless, non-flammable gas with a pungent odor and a sour taste. Volcanic gases are a natural source of gaseous SO₂. Industrially, it is produced by burning sulfur or sulfur-containing ores of metals (Fe, Cu). Sulfur dioxide is one of the greenhouse gases produced in large quantities during burning of sulfur-containing fuels. Sulfur dioxide is the main raw material for the production of sulfuric acid, SO₃, and sulfites. In smaller quantities it is also used as a disinfectant, refrigerant, bleach, and a food preservative.

Herein, we have carried out fundamental research in order to demonstrate some new applications of SO₂ as a cheap and readily available raw material in synthetic organic chemistry. Most of the Thesis has been focused on the use of liquid SO₂ as a Lewis acidic, polar, and ionizing solvent. Whereas, the application of SO₂ as a reagent and a source of sulfonyl group has been developed in the form of transition metal catalyzed cross-coupling reactions with SO₂ insertion.

1. Applications of Liquid SO₂ as a Solvent in Organic Synthesis

Compared to other gases, sulfur dioxide has a relatively high boiling point (−10 °C) and low vapor pressure (3 bar at 20 °C; 20 bar at 100 °C). Thus, it can be easily liquefied and used as a solvent over a wide temperature range (from bp −75.5 °C) (Table 1). Liquid sulfur dioxide⁴ is classified as an aprotic medium polarity solvent with a dipole moment that is comparable to tetrahydrofuran⁸ (1.75 D) and a dielectric constant comparable to acetone⁸ (20.6). The electron donor or acceptor properties of solvents can be characterized by their Lewis basicity or acidity, respectively. According to the electron donating properties, which are defined as the affinity towards lithium cation in the gas phase (LiCB), liquid SO₂ is comparable to dichloromethane (83.10 kJ/mol).⁹ Whereas, in terms of electron acceptor properties, which are characterized by the acceptor number (AN) derived from the solvent effect on the chemical shift of Et₃PO (³¹P NMR), liquid SO₂ is more Lewis acidic than most of polar aprotic organic solvents.¹⁰ Liquid SO₂ is considered to be an excellent solvent for covalent compounds that are easily polarizable. Besides, it readily forms charge transfer complexes with compounds bearing *n*- or π -donating moieties.

Table 1

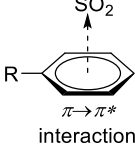
The Physico-Chemical Properties of SO₂

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

Most organic compounds, except for aliphatic hydrocarbons, have good solubility in liquid SO₂. The solubility of unsaturated hydrocarbons is facilitated by the interaction between SO₂ as a Lewis acid and the π -system of the unsaturated molecule as an electron donor, together forming a van der Waals complex. The interactions between SO₂ and aromatic compounds have been studied in more detail. In complexes with benzene derivatives, the SO₂ molecule is positioned with sulfur atom near the π -electron system and the dipole moment is directed opposite to that of benzene. Electron-rich aromatics produce more stable complexes with SO₂. Compared to electron-deficient aromatics, they have higher binding energy (BE) and shorter distance between the molecular mass centers (R_{cm}). These relationships have been well demonstrated with benzene and its monosubstituted derivatives (Table 2). Thus, the stability of complexes increases in the order of R = F < H < Me.

Table 2

Characterization of Interactions between SO₂ and Aromatic Hydrocarbons

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

On the other hand, solubility of gaseous SO₂ in organic compounds, especially in organic solvents, is also very important. By replacing liquid SO₂ with saturated SO₂ solutions in organic solvents, there is no need for high-pressure reactors and the reactions can be carried out under low pressure in widely available glass pressure tubes. The main factors that determine the solubility of SO₂ in organic solvents are their Lewis basicity, polarity, and cohesion.¹⁴ Figure 1 shows the relationship between the experimentally determined solubility of gaseous SO₂ in organic solvents¹⁵ and their theoretically calculated Lewis basicity (LiCB)

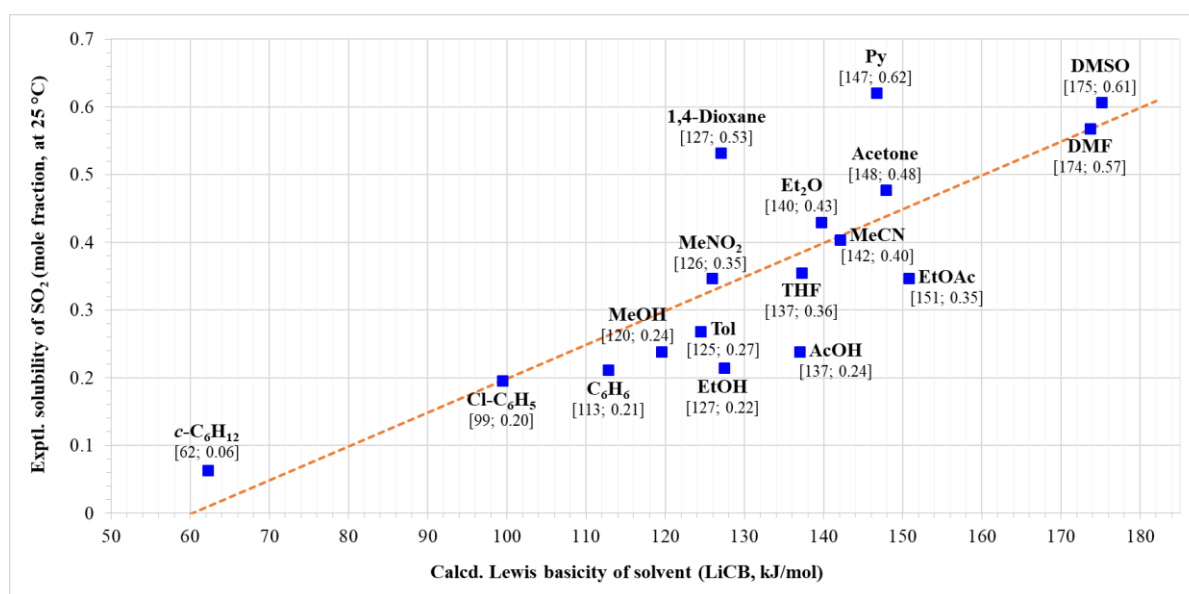


Fig. 1. Graphic representation of the relationship “solubility of SO₂–LiCB of solvent”.

in gas phase.⁹ In most cases, the solubility of SO₂ increases with stronger Lewis base properties of organic solvent. Negative deviations from this trend are possible for solvents with high cohesion energy. For example, due to the strong hydrogen bonding between molecules of acetic acid (AcOH), diffusion of SO₂ in this medium is hindered, leading to a reduced solubility despite the relatively high value of LiCB. On the other hand, increased solubility of SO₂ in 1,4-dioxane may point to some additional interactions, i.e., hydrogen bonding between the oxygen atoms of SO₂ and the hydrogen atoms of ether type solvent may occur along with $n \rightarrow \pi^*$ interaction.

Covalent inorganic compounds like elemental halogens, chlorides of group III and IV elements (AlCl₃, BCl₃, TiCl₄, SnCl₄), oxyhalides, nitrogen and sulfur oxides have good solubility in liquid SO₂. Inorganic salts are significantly less soluble due to the relatively low dielectric constant of liquid SO₂. Table 3 summarizes the solubility data in liquid SO₂ for the salts used in our studies.¹⁶ As shown, the solubility of halides containing monovalent cation decreases in the order of I > Br > Cl, while the solubility of all magnesium salts is low and can be arranged in the order of Br > Cl > I. It has been proposed in the literature that the presence of halide ions improves the solubility of salts in liquid SO₂. For example, the observed solubility of sulfates is lower than that of the corresponding halides. Referring to the crystal lattice energies¹⁷ of lithium halides (Cl, Br, I), it can be concluded that the solubility of halides in liquid SO₂ increases with a decrease in crystal lattice energy. Lithium fluoride is an exception which, despite the high energy of crystal lattice, has a higher solubility compared to the lithium chloride and bromide.

Table 3

Solubility of Group I and II Metal and Ammonium Salts in Liquid SO₂ (g/1 kg SO₂ at 0 °C)*

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

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

Several studies have revealed the ability of SO₂ to covalently bind halide ions in the form of halosulfite HalSO₂⁻ anions.¹⁸ In 1995, Boese¹⁹ and later Eisfeld²⁰ published computational studies on the solvation of halide ions in SO₂ medium, including the formation of halosulfites and their stability. It was found that only the formation of fluorosulfite takes place without an activation barrier and has the highest energy gain among all the halides (Table 4). Besides, S–F bond is considered to be covalent in nature, while for the other halides the length of the S–Hal bond is outside the range of covalent bond and increases according to the order of Cl < Br < I. Similarly, the reaction enthalpy and the stability of complexes decrease with increasing atomic number of halogen. Due to the enhanced stability, fluorosulfite does not decompose even in a highly polar medium (e.g., DMSO). In SO₂ medium, fluorosulfite can be

stabilized by the surrounding SO₂ molecules through both the fluorine and oxygen atoms. The energy gain from such stabilization in the case of complex 1:3 reaches 91.9 kcal/mol.

Table 4

Characterization of the Stability of Halosulfite Anions HalSO₂⁻

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

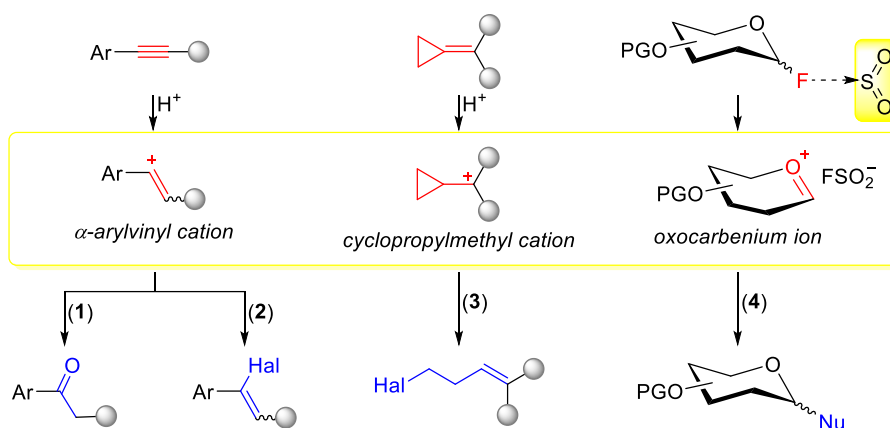
Sulfur dioxide also shows affinity towards alkyl halides that can form stable carbenium ions. At the beginning of the 20th century, P. Walden was the first to experimentally observe the ability of liquid SO₂ to ionize alkyl halides. He proved the formation of carbenium ions from triphenylmethyl chloride and bromide in liquid SO₂ and measured the conductivity of these solutions.²¹ Later, Lichtin proposed an equilibrium between a neutral molecule, contact ion pair, and solvent-separated ion pair in the solution of triphenylmethyl chloride in liquid SO₂. He also determined the ionization and dissociation constants that characterize the equilibrium between these species (Table 5).^{4, 22} Additionally, examples for the generation of other stabilized carbenium ions like cyclobutenyl²³, cyclopropyl^{24a} and tropylium ion²⁵ in liquid SO₂ are also known in the literature. These include studies by Nobel Prize winner G. Olah who used highly ionizing systems such as SO₂F₂–SO₂, SbF₅–SO₂, and FSO₃H–SbF₅–SO₂.²⁴ At this point, it is important to note that liquid SO₂ facilitates chemical transformations that proceed *via* cationic intermediates, as they are less solvated than anions capable of forming donor-acceptor complexes with SO₂ molecules.

Table 5

Ionization of Triphenylmethyl Chloride in Liquid SO₂ (at 0 °C)

$\text{R-Cl}_{(\text{SO}_2)} \xrightleftharpoons{K_{\text{ion}}} [\text{R}^+ \text{Cl}^-]_{(\text{SO}_2)} \xrightleftharpoons{K_{\text{dis}}} \text{R}^+_{(\text{SO}_2)} + \text{Cl}^-_{(\text{SO}_2)}$			
$\text{R-Cl} = \text{R}' - \text{C}(\text{Ph})_2\text{Cl}$			
Entry	R'	K _{ion} (mol/L × 10 ²)	K _{dis} (mol/L × 10 ³)
1	H	1.460	2.88
2	Cl	0.033	3.71
3	<i>t</i> -Bu	23.00	3.90

The physico-chemical properties of SO₂ described above have served as a source of inspiration for our study on the applications of liquid SO₂ as a solvent for traditionally Lewis acid promoted and/or carbenium ion mediated chemical transformations (Scheme 1): (1) hydration of aryl acetylenes; (2) hydrohalogenation of aryl acetylenes; (3) ring opening of methylenecyclopropanes; (4) glycosylation reaction. In the case of the latter, the interaction between fluoride ion and SO₂ had a crucial role in the generation of oxocarbenium ion from glycosyl fluorides.



Scheme 1. Research topics for the applications of liquid SO₂.

Depending on the temperature, reactions in liquid SO₂ were performed in (A) a stainless steel high-pressure reactor or (B) a glass flask equipped with a condenser filled with dry ice and ethanol mixture as a cooling agent (Fig. 2).

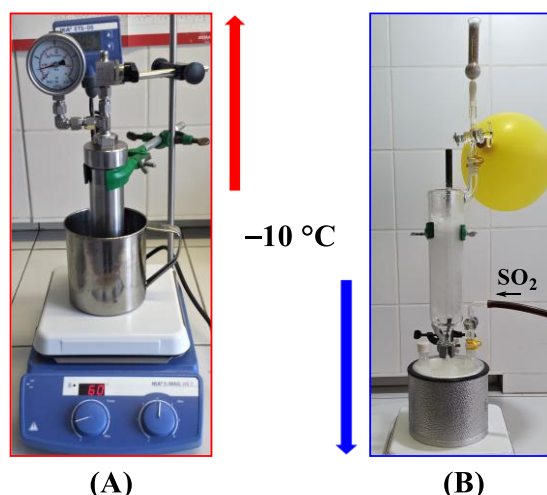


Fig. 2. Equipment for the reactions in liquid SO₂ depending on the temperature.²⁶

1.1. Alkyne Hydration in Liquid SO₂

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

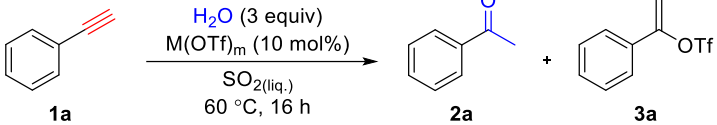
triflate-catalyzed alkyne hydration without the presence of an externally added Brønsted acid. In both cases, the reactions were carried out in ethyl acetate at elevated temperature in the presence of Cu(II)²⁹ or Ag(I)³⁰ triflate as a catalyst. However, we were not able to repeat these reactions at our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

In this Thesis, novel In(III) or Hf(IV) triflate-catalyzed conditions have been provided for the hydration of aryl acetylenes in liquid SO₂, in order to obtain aryl ketones. The developed method does not require an external Brønsted acid additive and is compatible with substrates containing acid-labile groups.

Initially, the catalytic activity of various metal triflates M(OTf)_m were screened for the hydration of phenyl acetylene (**1a**) in liquid SO₂ (Table 6). Under the selected reaction conditions, Sc(III), In(III), and Hf(IV) salts exhibited the highest catalytic activity and provided the desired acetophenone (**2a**) in ≥72 % yields (Table 6, entries 7–9). In some cases, the presence of α-vinyl triflate **3a** was detected (Table 6, entries 3 & 6). The latter observation may point to the reaction mechanism occurring *via* α-vinyl triflate as an intermediate formed in the first step. Based on the projected cost efficiency, In(III) triflate was the catalyst of choice for further research.

Table 6

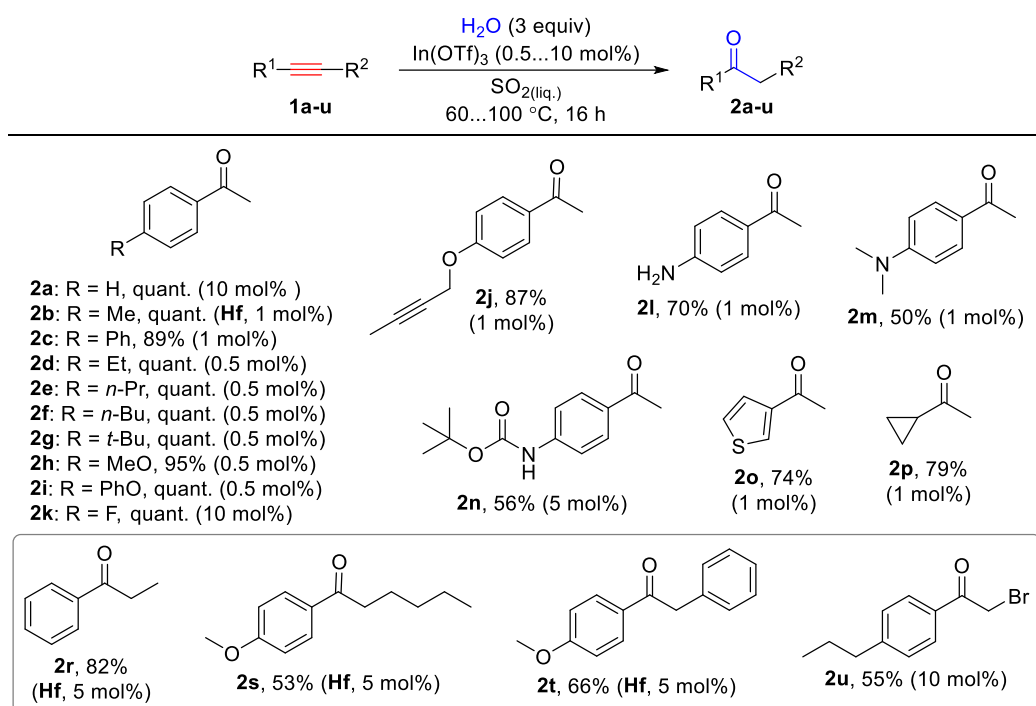
Catalytic Activity of Metal Triflates M(OTf)_m for the Alkyne Hydration in Liquid SO₂

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

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

The scope of substrates for In(III) or Hf(IV) triflate-catalyzed alkyne hydration in liquid SO₂ is summarized in Scheme 2. We noticed that the reactivity of alkyne and consequently the choice and loading of the catalyst depended on the electronic effects of the substrate. Phenyl acetylenes **1c-j** with electron-donating substituents (Ph-, Alk-, PhO-, AlkO-) capable of providing stabilized α-vinyl carbenium ion intermediates reacted smoothly with ≤1 mol% In(OTf)₃. To ensure full conversion, the loading of In(OTf)₃ was increased to 10 mol% for substrates with reduced electron density within the aromatic system (**1a,k**).

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



Scheme 2. The scope of substrates for alkyne hydration in liquid SO_2 .

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

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

Considering the possible formation of Brønsted acid in the reaction medium from water and catalyst or SO_2 (TfOH or H_2SO_3), we performed some experiments to clarify the impact of protic acid on alkyne hydration in liquid SO_2 . We discovered that the catalytic activity of TfOH in liquid SO_2 is not comparable to that of $\text{In}(\text{OTf})_3$. In the case of catalysis by TfOH only, ketone **2c** was isolated in merely 15 % yield. Next, *N*-Boc-protected aniline as a model compound containing acid-labile group was recovered in 96 % yield after being subjected to the conditions of alkyne hydration in liquid SO_2 . We hypothesized that the HSO_3^- ion is not sufficiently solvated by liquid SO_2 as a weak Lewis acid. Thus, the equilibrium $\text{SO}_2 + 2\text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{HSO}_3^-$ is not efficiently shifted to the right in the liquid SO_2 medium.

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

Finally, no hydration of phenyl acetylene (**1a**) was observed in traditional organic solvents (EtOAc, MeCN, DMSO, 1,4-dioxane, sulfolane) under the following conditions: 3 equiv H₂O, 10 mol% In(OTf)₃ at 100 °C for 16 h. Thus, liquid SO₂ as a solvent has a unique ability to facilitate alkyne hydration catalyzed by metal triflates.

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

1.2. Alkyne Hydrohalogenation in Liquid SO₂

Vinyl halides are important intermediates in organic synthesis, especially for transition metal catalyzed cross-coupling reactions. Hydrohalogenation of alkynes provides a straightforward strategy towards these valuable compounds.³¹ Regioselective hydrohalogenation of terminal alkynes is quite challenging. To date, highly regioselective synthesis of α -vinyl bromides and iodides from terminal alkynes have been demonstrated by haloboration³² or Ni(II)-catalyzed hydroalumination³³ of alkyne C $\equiv$ C bonds, followed by acidic work-up or the addition of a halonium source, respectively. Another approach involves Markovnikov addition of HX (X = Br, I) that is generated *in situ* from various combinations of reagents, for example, CuO·HBF₄/I₂/Et₃SiH, TMSCl/LiBr/TEAB, TMSI/H₂O or I₂/PPh₃/H₂O.³⁴ The Bartoli group has published Lewis acid promoted hydroiodination of alkynes by employing NaI as a source of iodide anion.³⁵ Selective synthesis of α -vinyl chlorides from terminal alkynes has yet not been sufficiently studied. The latest reports offer direct addition of HCl in the presence of ruthenium³⁶ or gold³⁷ catalyst.

In this study, we have developed a novel method for the synthesis of α -arylvinyl iodides, bromides, and chlorides from aryl acetylenes in liquid SO₂ by employing simple reagents that include group I and II metal (Li, Na, K, Cs, Mg) salts and ammonium iodide as the halide ion sources.

Referring to the hydroiodination of alkynes published by Bartoli et al.,³⁵ we screened the reactivity of various group I and II metal and ammonium halides towards phenyl acetylene (**1a**) in the presence of water as a proton source (Table 7). Under the selected conditions, the formation of α -vinyl fluoride **7a** was not observed. Small amounts of α -vinyl chloride **6a** were detected in the presence of salts containing a Lewis acidic cation (LiCl, MgCl₂). At the same time, bromides and, especially, iodides exhibited high reactivity. The corresponding α -vinyl halides were formed in high yields (GC) and with good selectivity in the presence of the following salts: LiBr, MgBr₂, KI, CsI, and NH₄I. All iodides provided full conversion of phenyl acetylene (**1a**). However, due to the lower stability of α -arylvinyl iodide compared to the other halides, formation of various side products, including acetophenone (**2a**), was observed.

Based on the data summarized in Table 7, the reactivity of halides increases in the order of F << Cl < Br < I that is opposite to the stability trend of the corresponding halosulfite anions HalSO₂⁻.^{19, 20} Thus, halides that are less solvated in liquid SO₂ react with α -vinyl carbenium ion more easily. According to the reactivity of bromides, we established a cation reactivity

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

Table 7

Halide (MX_n) Reactivity Screening for the Alkyne Hydrohalogenation in Liquid SO_2^a

Entry	MX_n	I^-			Br^-			Cl^-			F^-		
		1a	4a	2a	1a	5a	2a	1a	6a	2a	1a	7a	2a
1	Li^+	ND	ND	48	ND	96	<1	89	11	ND	>99	ND	ND
2	Na^+	ND	ND	>99	97	2	<1	99	<1	<1	>99	ND	ND
3	K^+	ND	96	4	96	4	ND	98	1	1	>99	ND	ND
4	Cs^+	ND	90	4	87	11	ND	- ^b			>99	ND	ND
5 ^c	Mg^{2+}	- ^b			14	77	1	86	13	2	>99	ND	ND
6	NH_4^+	16	83	1	99	1	ND	98	<1	<1	94	ND	6

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

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

	39 examples 38% to quant.	4 , X = I 5 , X = Br 6 , X = Cl	CsI : H_2O (1.2 equiv), 105 °C, 3–6 h $\Rightarrow$ 4 , 59–90% (4 examples)
			NH₄I : 70...105 °C, 3–18 h $\Rightarrow$ 4 , 38–98% (8 examples)
<i>R</i> = H, Ph, Me, Et, <i>n</i> -Pr, <i>n</i> -Bu, <i>t</i> -Bu, MeO, F			KI : H_2O (1.2 equiv), 80 °C or 105 °C, 3–6 h $\Rightarrow$ 4 , 49–95% (4 examples)
			NaI : H_2O (1.2 equiv), 105 °C, 3 h $\Rightarrow$ 4 , 75–86% (2 examples)
			LiBr : H_2O (1.2 equiv), –10 °C or 105 °C, 3–6 h $\Rightarrow$ 5 , 57%–quant. (9 examples)
			MgBr₂ · 6H₂O : 105 °C, 3–6 h $\Rightarrow$ 5 , 84–96% (3 examples)
			CsBr : H_2O (1.2 equiv), 150 °C, 19 h $\Rightarrow$ 5 , 62% (1 example)
			MgCl₂ · 6H₂O : 150 °C, 19–24 h $\Rightarrow$ 6 , 45–88% (4 examples)
			LiCl : H_2O (4 equiv), 150 °C, 19–24 h $\Rightarrow$ 6 , 49–94% (4 examples)

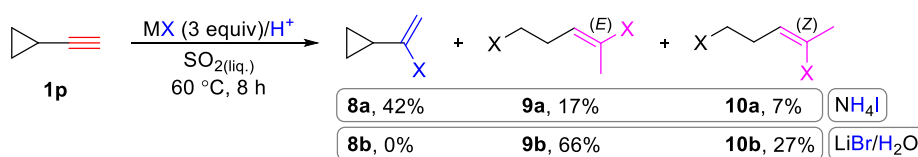
Representative examples:

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

Scheme 3. Hydrohalogenation of aryl acetylenes **1** in liquid SO_2 .

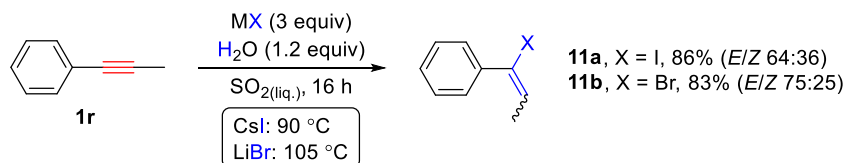
in order of $F < H < \text{Alk} < \text{MeO}$. In some cases, the formation of iodination side product was observed. The latter process can be slightly inhibited by adding triphenylphosphine as a reducing agent for molecular iodine. Among the iodides tested within this study, NH_4I provided the best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

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



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

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



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

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

1.3. Ring Opening of Methylenecyclopropanes with Halides in Liquid SO_2

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

especially in ring opening reactions.³⁸ Although the ring opening of MCPs with halide ions offers a convenient strategy towards synthetically valuable homoallylic halides, very limited information about this reaction is available in the literature. The first report describes a reaction between methylenecyclopropanes and *in situ* generated HX (X = Cl, Br).³⁹ Yamamoto et al. developed this approach further by employing concentrated solutions of hydrogen halides.⁴⁰ The Shi group published the first report on Lewis acid promoted hydrohalogenation of MCPs.⁴¹ They used stoichiometric amount of metal halides (TiCl₄, TiBr₄, BiCl₃, FeCl₃, AlCl₃) as both Lewis acid and the halide ion source to obtain a series of homoallylic chlorides and bromides in good yields. Furthermore, the synthesis of homoallylic iodides was demonstrated by applying a combination of TiCl₄ and TBAI. In 2004, Huang et al. published a more convenient and environmentally friendly procedure for ring opening of MCPs by alkali metal halides (LiCl, LiBr, NaI) in acetic acid solution.⁴²

Herein, we have adapted previously described method for alkyne hydrohalogenation to provide mild conditions for the synthesis of homoallylic halides *via* ring opening of methylenecyclopropanes in liquid SO₂ using group I and II metal (Li, Na, K, Cs, Mg) salts and ammonium iodide as the halide ion sources.

Benzaldehyde-derived MCP **12a** was selected as a model substrate and subjected to the reaction with various group I and II metal and ammonium halides in liquid SO₂ at elevated temperature (Table 8). Compared to the C≡C bond of phenyl acetylene (**1a**, Table 7), phenyl-MCP **12a** was more reactive under the present conditions, i.e., accepted the proton more easily. As a result, the ring opening product **13** was observed in most of the cases, except for reactions with LiI, NaI, and MgI₂ that led to degradation products. The cation and anion reactivity trends towards ring opening of MCP matched the previously proposed reactivity orders for alkyne hydrohalogenation. It should be noted that the ring opening of model substrate **12a** occurred with complete (*E*)-selectivity at the double bond.

Table 8

Halide (MX_n) Reactivity Screening for the Ring Opening of MCP in Liquid SO₂

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

^a Determined by GC-MS. ^b Complex mixture was formed. ^c Halide was not tested. ^d MgI₂·6H₂O, MgBr₂·6H₂O or MgCl₂·6H₂O was used, respectively. ^e Without H₂O additive.

The results of hydrohalogenation reactions using variously substituted aryl-MCPs **12b-h** in liquid SO₂ are summarized in Table 9. We observed that the substrate reactivity as well as the prevalence of side reactions increased with higher electron density in the aromatic system. According to the substrate reactivity, the optimal temperature regime and halide ion source were selected. For example, the temperature for hydrobromination was increased from 25 °C to 100 °C following a decrease of electron donating properties in the substrate series according to the order of **12b** > **12c,d** > **12e**. As the optimized temperatures for the synthesis of the corresponding homoallylic iodides and bromides were similar, the selected metal iodides and bromides were considered to possess similar reactivity. At the same time, the ring opening with less nucleophilic chloride anion required a significantly higher temperature (up to 140 °C). Moreover, in the case of MCP **12f**, which contains a strong electron-withdrawing substituent, the ring opening product was not observed even at 140 °C. Next, we examined the ring opening of benzophenone-derived MCP **12g**. It showed excellent reactivity and the corresponding homoallylic bromide **13gb** was formed at –10 °C and isolated in high yield.

Table 9

The Ring Opening of MCPs **12** with Halides in Liquid SO₂

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

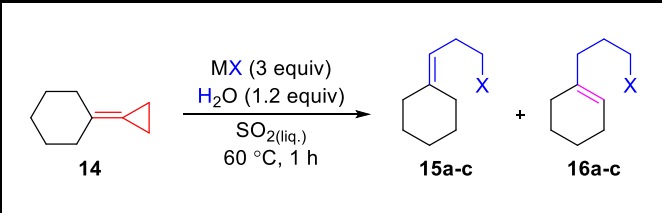
* Reaction left stirring overnight.

The newly developed conditions for hydrohalogenation of MCPs were well suited for substrates containing an acid-labile group. The ring opening products **13h(a-c)** from *N*-Boc-protected substrate **12h** were obtained in high yields and with good (*E*)-selectivity without cleavage of the carbamate group (Table 9). For comparison, a mixture of unidentifiable degradation products was formed when the latter substrate was subjected to the conditions for the synthesis of homoallylic chlorides (TiCl₄, DCM, -78 °C) reported by Shi et al. A similar trend was observed also for other MCPs **12b-d,f**.

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

Table 10

The Ring Opening of Cyclohexanone-Derived MCP **14** in Liquid SO₂

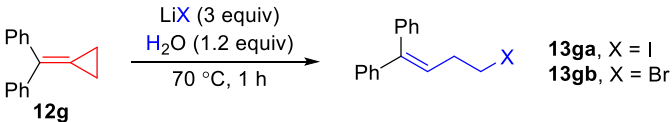
	Entry	MX	Yield (%) [*]	
			15	16
	1	NaI	15a , 43	16a , ND
	2	LiBr	15b , 9	16b , 19
	3	KCl	15c , 19	16c , 5

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

Next, we tested the reactivity of benzophenone-derived MCP **12g** depending on the reaction medium (Table 11). Homoallylic halide **13** was not observed when substrate **12g** was stirred in the presence of lithium salts in pure THF at elevated temperature. Similarly, the reaction did not occur in THF solution containing a catalytic amount of H₃PO₄ (pK_a 2.12) as a Brønsted acid with comparable pK_a value to that of H₂SO₃ (pK_a 1.81) possibly present in

Table 11

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

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

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

liquid SO₂ medium. Finally, the contributory effect of SO₂ to the ring opening of MCPs was clearly demonstrated when the allylic halide **13** was obtained in a good yield by employing partially saturated SO₂ solution in THF. It should be noted that the starting material was fully recovered also in other cases when the reagent mixture **12b** + LiBr or **12g** + LiI was heated in traditional organic solvents (THF, DCM, toluene, MeCN, DMSO, HFIP, acetone, etc.) in the absence of SO₂.

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

1.4. Glycosylation with Glycosyl Fluorides in Liquid SO₂

Glycosylation is one of the most important chemical transformations in carbohydrate chemistry. Due to the large diversity of glycosyl donors and acceptors, new glycosylation methods that provide high yielding and stereoselective glycosidic bond formation between various donor-acceptor combinations are still in high demand. In 1981, Mukaiyama et al. introduced glycosyl fluorides as a new class of glycosyl donors.⁴³ Today, glycosyl fluorides are among the most widely used glycosyl donors. Compared to the corresponding bromides and chlorides, glycosyl fluorides stand out with their considerably higher thermal and chemical stability.⁴⁴ According to the hard-soft acid-base (HSAB) theory, fluoride leaving group is considered to be a hard Lewis base.⁴⁵ Thus, fluoride activating systems containing hard Lewis acidic centers are commonly used as promoters for glycosylation with glycosyl fluorides.⁴⁶ The most widely applied promoters are: SnCl₂–AgX (X = ClO₄ or B(C₆F₅)₄), group IVB metallocenes (Cp₂MCl₂–AgClO₄, M = Zr, Hf, Ti), BF₃·OEt₂ and Brønsted acids (TfOH, HClO₄, HB(C₆F₅)₄). Nevertheless, these methods suffer from some considerable disadvantages: (1) a need for stoichiometric amount of promoters, often heavy metals; (2) multiple additives to facilitate the reaction and/or suppress the formation of side products; (3) low temperatures; (4) complex experimental procedures.

Based on the well-established ability of liquid SO₂ to promote chemical transformations *via* carbenium ion intermediates and the covalent bonding of fluoride anion in the form of FSO₂[–], we developed a simple procedure for glycosylation in liquid SO₂ by employing differentially protected glycosyl fluorides as glycosyl donors in the absence of an external promoter.

We started our study by brief screening of glycosylation conditions in liquid SO₂ by employing pivaloyl-protected mannosyl fluoride α -**17a** as a glycosyl donor and 2-phenylethanol (**18a**) as a glycosyl acceptor (Table 12). The reactions were carried out in a stainless steel pressure reactor equipped with a glass tube. The reaction temperature was optimized to 100 °C (Table 12, entry 2). Under the optimized glycosylation conditions, the target glycoside **19a** was isolated in a high yield and α -selectivity. The hemiacetal α -**20** was isolated as the only side product formed *via* glycosyl donor hydrolysis with water present in commercial SO₂ ($\leq$ 50 ppm). The optimized model reaction did not occur when traditional organic solvents (MeCN, THF, toluene or DCM) that are widely applied for glycosylation reactions were used instead of liquid SO₂.

Unexpectedly, in early 2020, Pedersen et al. published a study on the glass vessel effect on the C–F bond activation of glycosyl fluorides.⁴⁷ They proposed autocatalytic glycosylation by SiF₄ generated *in situ* from initially released HF and silicates of glassware surface. To clarify the effect of a glass vessel on the glycosylation in liquid SO₂, we performed several experiments in a pressure reactor equipped with a PTFE tube (Table 12, entries 3–5). Clearly, the tube replacement had an adverse effect. Thus, in order to provide a full conversion of mannosyl fluoride α -**17a**, the excess of nucleophile was increased to 3 equiv and the temperature raised to 150 °C (Table 12, entry 5). Nevertheless, contrary to the literature,⁴⁷ glycosylation in liquid SO₂ was not fully stopped by changing the material of reaction tube from glass to PTFE. At this point, we confirmed the ability of SO₂ to activate glycosyl fluoride but did not yet exclude the co-promoting assistance of the glass tube.

Table 12

Optimization of Reaction Conditions for Glycosylation in Liquid SO₂

The reaction scheme shows the glycosylation of α-17a (a pivaloyl-protected mannosyl fluoride) with 2-phenylethanol (18a) in liquid SO₂ for at least 15 hours. The products are 19a (the α-glycoside) and α-20 (the α-mannoside with a free OH group).						
Entry	Reaction tube	18a (equiv)	T (°C)	α : β *	Yield 19a (%)	Yield α - 20 (%)
1	glass	1.1	30...80	NR		
2		1.1	100	97:3	87	12
3	PTFE	1.1	100	94:6	8	40
4		3	100	96:4	23	35
5		3	150	97:3	69	30

* Determined by ¹H NMR analysis of a crude reaction mixture. NR = no reaction.

Next, we compared the reactivity of various mannosyl halides α -**17** towards O- and S-nucleophiles in liquid SO₂ (Table 13). In the case of 2-phenylethanol (**18a**) as O-nucleophile, a similar reactivity, yield of **19a** and α -selectivity were observed among all the halides α -**17** (Table 13, entries 1–3). However, only the combination of mannosyl fluoride α -**17a** and liquid SO₂ provided full conversion of the glycosyl donor when thiol **18b** was used as the acceptor (Table 13, entry 4). Moreover, the yield of S-mannoside **19b** from fluoride α -**17a** was twice as high as from the corresponding chloride α -**17b** or bromide α -**17c** (Table 13, entries 4–6).

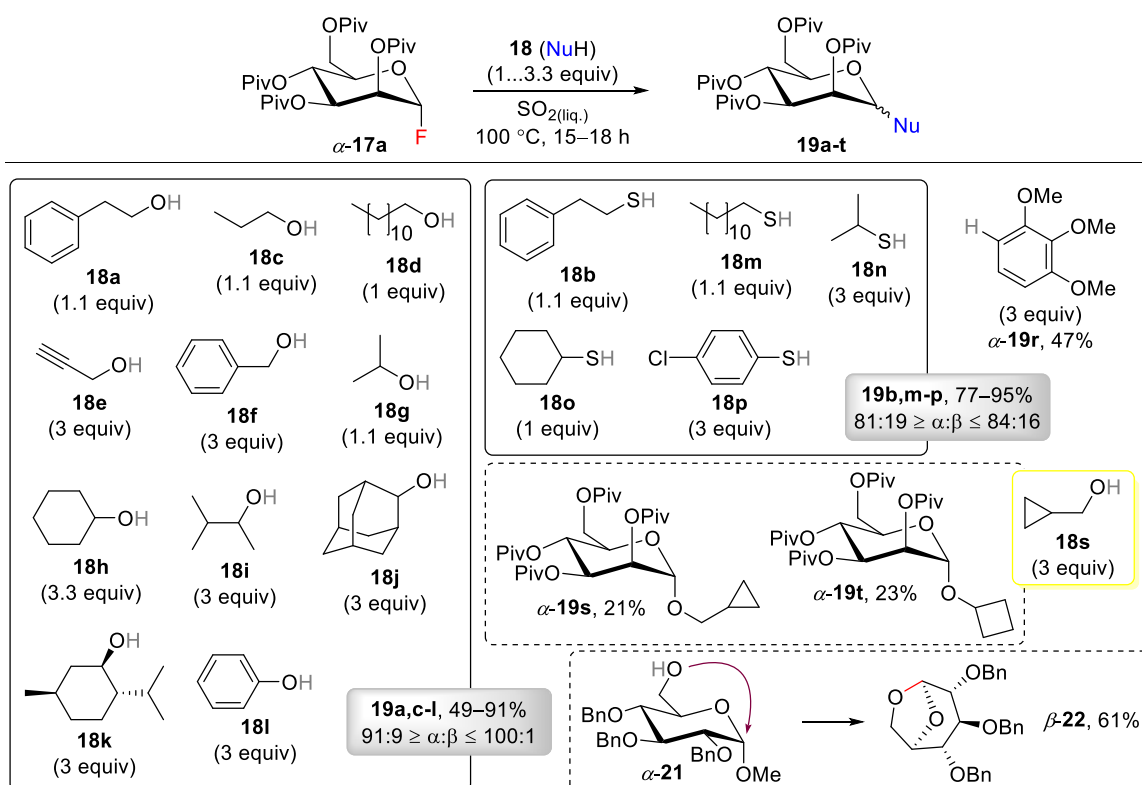
The pivaloyl-protected mannosyl fluoride α -**17a** was further applied for the synthesis of various O-, S-, and C-glycosides to demonstrate the scope of nucleophiles **18** compatible with the newly developed glycosylation conditions in liquid SO₂ (Scheme 6). In series of both alcohols and thiols, the reactivity of nucleophile diminished in the order of 1° > 2° > *sp*². Most of the primary O- (**18a,c-e**) and S-nucleophiles (**18b,m**) were glycosylated in excellent yields (up to 95 %). To ensure better yields for the glycosylation of less reactive secondary

Table 13

Reactivity Comparison of Mannopyranosyl Halides α -17a-c in Liquid SO₂

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

* Determined by ¹H NMR analysis of a crude reaction mixture. ND = not detected.



Scheme 6. The scope of glycosyl acceptors **18** for glycosylation with pivaloyl-protected mannopyranosyl fluoride α -17a in liquid SO₂.

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

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

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

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

Table 14

O-Acyl-Manno- and Glucopyranosyl Fluorides as Glycosyl Donors in Liquid SO₂

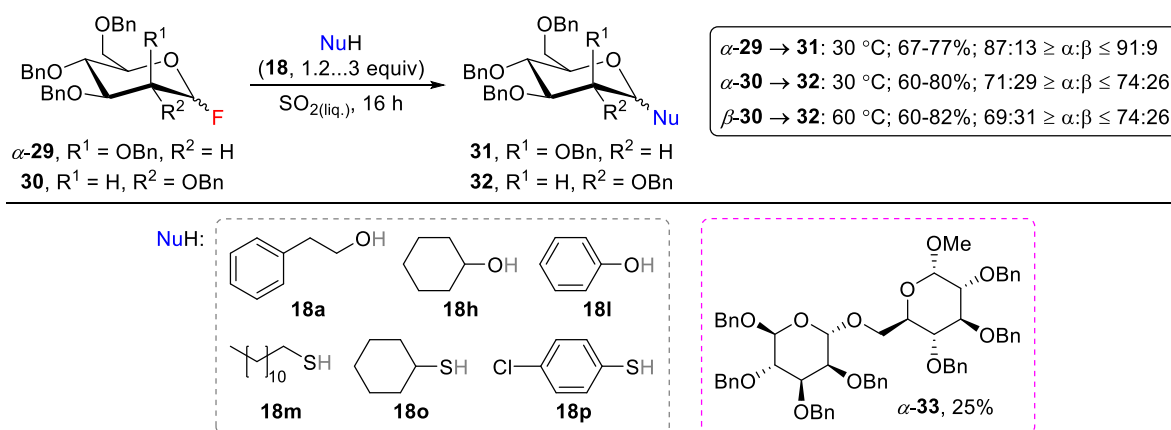
α-23, R¹ = OPG = OAc, R² = H β-24, R¹ = H, R² = OPG = OPiv α-25, R¹ = H, R² = OPG = OAc 26, R¹ = OPG = OAc, R² = H 27, R¹ = H, R² = OPG = OPiv 28, R¹ = H, R² = OPG = OAc				
Entry	Fluoride	Y (18)	α : β *	Yield (%)
1	α - 23	O	91:9	26a , 55
2		S	78:22	26b , 67
3	β - 24	O	15:85	27a , 61
4		S	24:76	27b , 57
5	α - 25	O	54:46	28a , 43
6		S	48:52	28b , 76

* Determined by ¹H NMR analysis of a crude reaction mixture.

Glycosylation reactions in liquid SO₂ with acyl-protected glucosyl fluorides β -**24** and α -**25** gave moderate to good yields (Table 14). Based on the differences between anomeric ratios of glucosides **27** (PG = Piv, $\alpha < \beta$) and **28** (PG = Ac, $\alpha \sim \beta$), we came to conclusion that the Lewis basic carbonyl oxygen atom of acetyl group is more coordinated and less nucleophilic in liquid SO₂ than the carbonyl oxygen atom of pivaloyl group. Thus, the latter is more capable of shifting equilibrium towards β -glucoside. Glucose-derived substrates were less stable than their mannose-derived analogs under the selected reaction conditions. In both

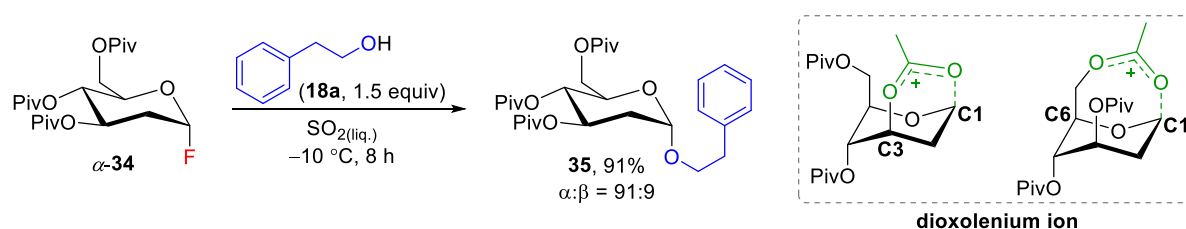
series of glucosides, several side products formed by hydrolysis and/or protecting group migration were identified.

The benzyl-protected glycosyl fluorides α -**29** and **30** were more reactive than their acylated analogs and the corresponding glycosides **31** and **32** were formed in good yields at lower temperatures (Scheme 7). Such a modification of the reaction conditions allowed us to obtain disaccharide α -**33** from mannosyl fluoride α -**29** and 1-*O*-methyl glucoside α -**21**. By employing the benzyl-protected glucose **30**, primary nucleophiles were glycosylated in better yields than with the previously demonstrated acylated analogs β -**24** and α -**25** (Table 14). We found that the stereoselectivity of glycosylation reaction in liquid SO₂ does not depend on the anomeric ratio of glycosyl donor, i.e., both anomers of **30** yielded the desired glucosides **32** in similar anomeric ratios. As expected, due to the absence of neighboring ester type protecting group, in both series of glycosides **31** and **32** the α -selectivity was determined by the anomeric effect.



Scheme 7. *O*-Benzyl-manno- and glucopyranosyl fluorides as glycosyl donors in liquid SO₂.

The glycosylation method in liquid SO₂ was also applied for the synthesis of 2-deoxyglycoside **35** (Scheme 8). The latter was isolated in a high yield and good α -selectivity by glycosylation of alcohol **18a** with 2-deoxyglucosyl fluoride α -**34** at -10 °C. Such a good α -selectivity may occur due to the stabilization of oxocarbenium ion intermediate in a form of dioxolenium ion by the remote protecting group at the C3 or C6 position.



Scheme 8. 2-Deoxyglycosyl fluoride α -**34** as a glycosyl donor in liquid SO₂.

Next, we demonstrated an application of saturated SO₂ solutions in conventional solvents like DCM and toluene (Table 15). Such a strategy does not require specific equipment and the

reactions can be performed in widely available glass pressure tubes. As shown, higher yields were obtained in DCM solutions. *O*-Mannoside **19a** was isolated in an excellent yield even on a gram scale (Table 15, entry 5) when saturated DCM solution was used instead of liquid SO₂, whereas the yields of thiomannoside **19b** in both saturated solutions (Table 15, entries 3 & 6) were significantly lower than in pure SO₂ (Scheme 6). *O*-Mannoside **19a** was not observed when saturated solutions of SO₂ in THF or MeCN were applied.

Table 15

Glycosylation in Saturated SO₂ Solutions

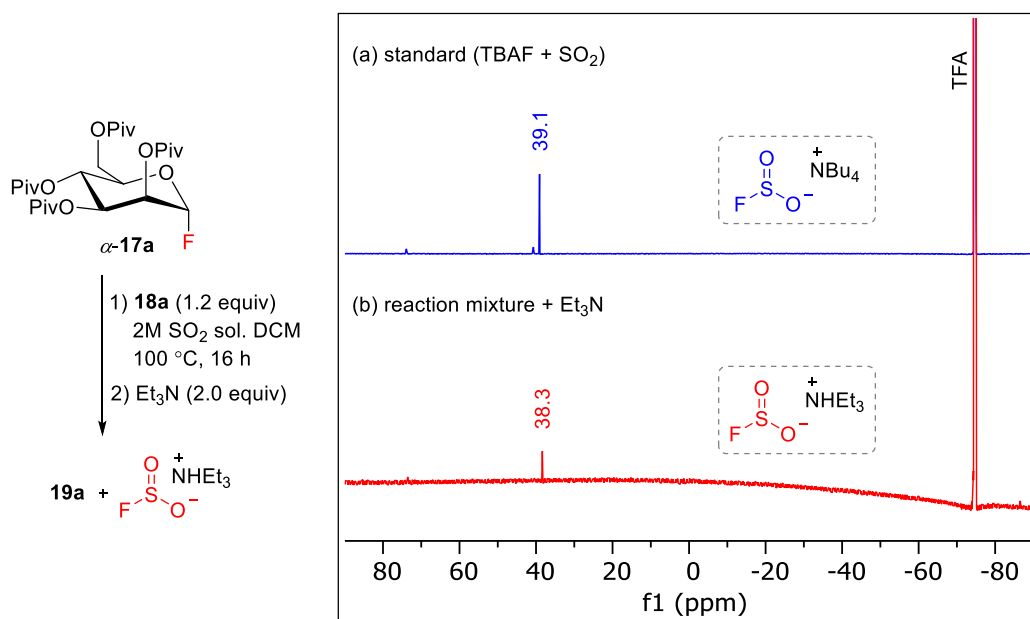
Entry	Scale (α-17a , g)	Solvent	Conc. (mL/g)	Y	α:β*	Yield 19 (%)
1	0.2	2.7M SO ₂ solution in toluene	75	O	>99:1	19a , 66
2	1.5		10	O	95:5	19a , 75
3	0.1		75	S	90:10	19b , 32
4	0.2	2.0M SO ₂ solution in DCM	75	O	98:2	19a , 84
5	1.5		10	O	96:4	19a , 94
6	0.1		75	S	86:14	19b , 64

* Determined by ¹H NMR analysis of a crude reaction mixture.

Based on our experimental observations, we concluded that the stereoselectivity of glycosylation in liquid SO₂ is substrate-controlled and reaches thermodynamic equilibrium determined by the anomeric effect or the combined interaction between the anomeric effect and the ester type protecting group at the C2 position. Thus, we proposed the formation of solvent separated ion pair between the oxocarbenium ion and the counteranion (e.g., FSO₂[−]) as the most likely scenario in the first step of glycosylation reaction in liquid SO₂.

Next, we proved the formation of fluorosulfite species during the glycosylation in the presence of SO₂ by employing ¹⁹F NMR spectroscopy (Scheme 9). The spectrum of crude reaction mixture was recorded after its treatment with Et₃N (Scheme 9, (b)) and compared with the spectrum of a standard obtained from the reaction between TBAF and SO₂ (Scheme 9, (a)). The peak corresponding to the FSO₂[−] anion was observed at 38.3 ppm.

Finally, to elucidate the influence of SO₂ on the dissociation of the glycosidic C–F bond, DFT calculations were performed on the reaction between methanol and acetyl-protected glucosyl fluoride **α-23** in collaboration with Dr. Artis Kinēns (Latvian Institute of Organic Synthesis) (Fig. 3). It was found that the coordination of Lewis acidic SO₂ to fluoride (transition state TS-A[‡] vs. TS-A(SO₂)[‡]) decreases the C–F bond dissociation energy (ΔΔG) by 10.6 kcal/mol.



Scheme 9. Detection of FSO₂⁻ species by ¹⁹F NMR (471 MHz, D₂O) with TFA as an external standard.

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

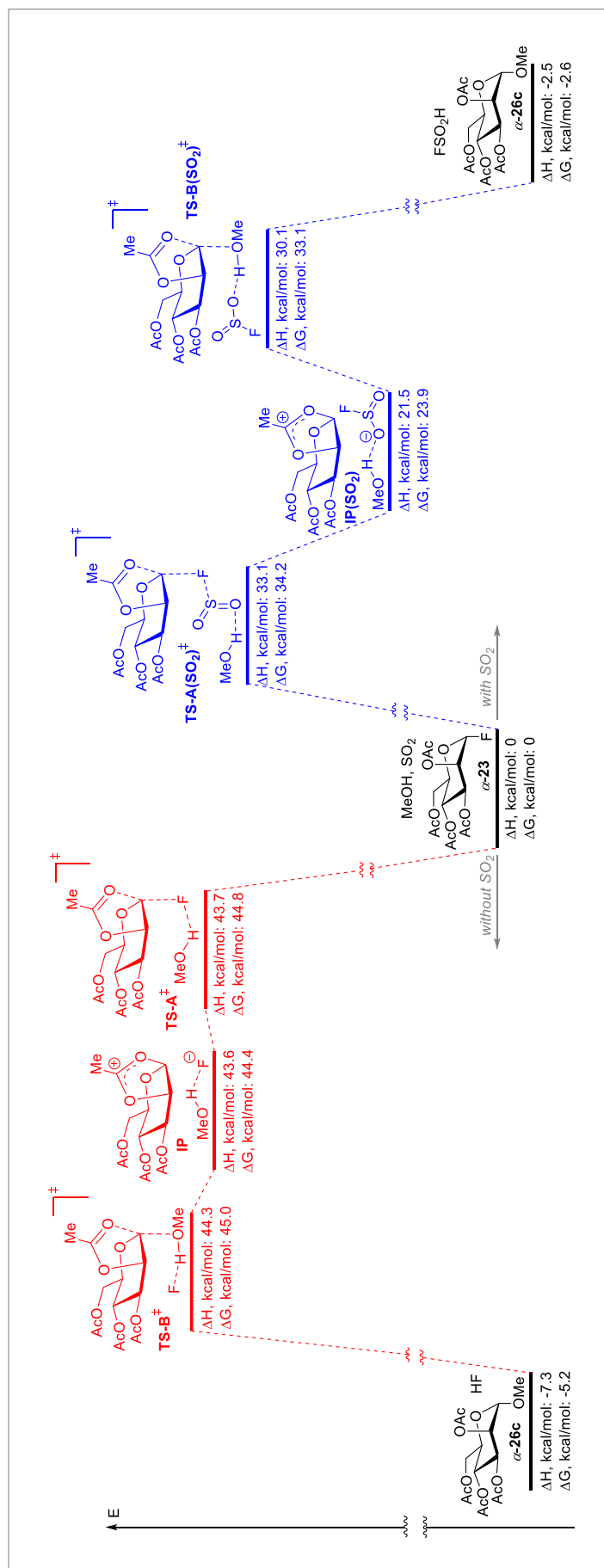
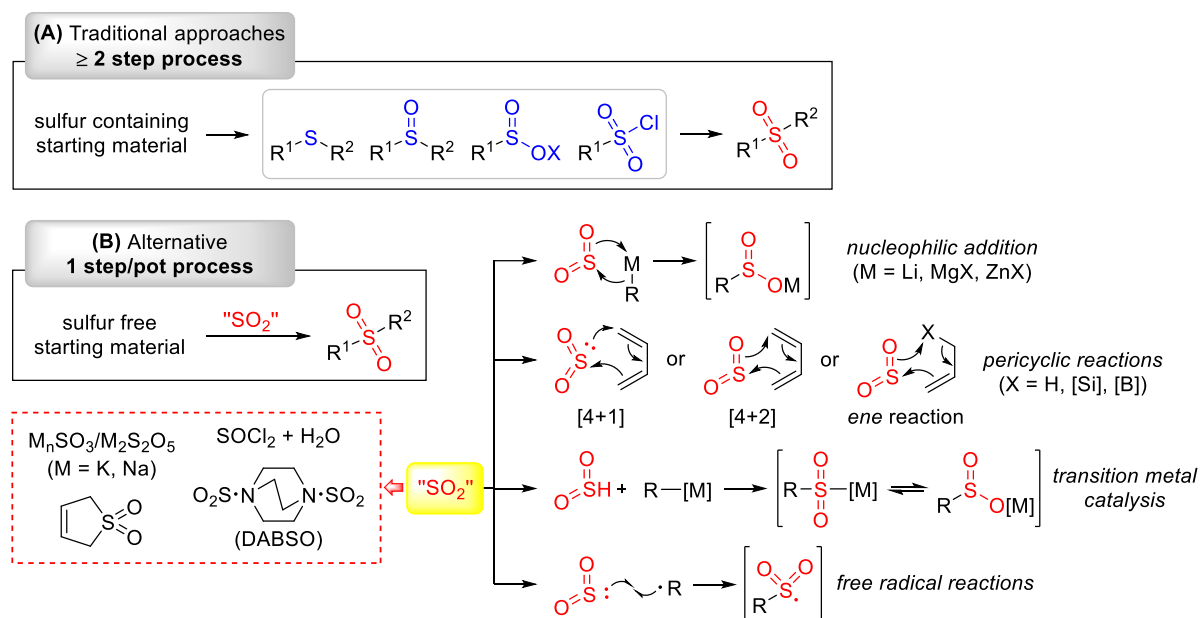


Fig. 3. DFT calculations for glycosylation reaction $\alpha\text{-23} + \text{MeOH} \rightarrow \alpha\text{-26c}$ in the presence or absence of SO_2 (Dr. A. Kinēns).

2. Ru(II)-Catalyzed Cross-Coupling with the Insertion of SO₂

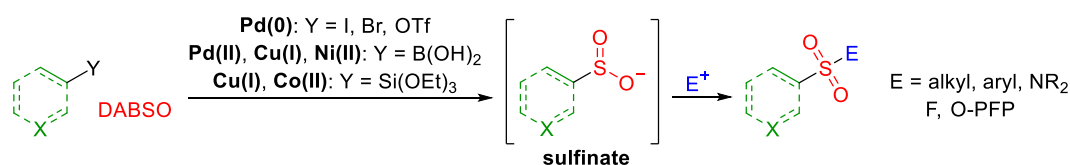
Compounds containing sulfonyl groups, particularly sulfones and sulfonamides, are highly valued in medicinal and pharmaceutical chemistry, as well as in agrochemistry and materials science. Traditionally, these compounds are obtained in multi-step synthesis involving sulfur-containing intermediates such as sulfonyl chlorides, sulfinates, thiols or sulfoxides (Scheme 10, (A)). Over the recent decades, more atom-efficient multi-component one-step or one-pot synthetic methods have been developed by employing sulfur-free starting materials and SO₂ as the source of sulfonyl group (Scheme 10, (B)).⁶ In the early stages of this methodology, gaseous SO₂ was used, which in some cases also served as a reaction solvent. The great excess of SO₂ can be applied for the synthesis of sulfonyl compounds from organometallic compounds⁴⁸ or through pericyclic reactions⁴⁹. Since 2010, the use of SO₂ as a reagent has grown rapidly also for transition metal catalyzed reactions⁶ and transformations involving radical intermediates⁵⁰. The basis of this evolution was the development of readily available, cheap and stable SO₂ surrogates⁵¹ that are capable of releasing molecules of SO₂ in the reaction medium. The most widely used SO₂ surrogates are a charge-transfer complex between DABCO and SO₂ called DABSO and potassium metabisulfite (K₂S₂O₅) that decomposes in the presence of acid. Overall, SO₂ surrogates offer some practical advantages such as no need for high-pressure equipment and ease of dosing according to the required amount of SO₂. In this context, we have published a microreview that provides examples for the synthesis of heterocyclic compounds *via* the insertion of SO₂ (see Appendix I).



Scheme 10. Synthetic methods for the preparation of sulfones.

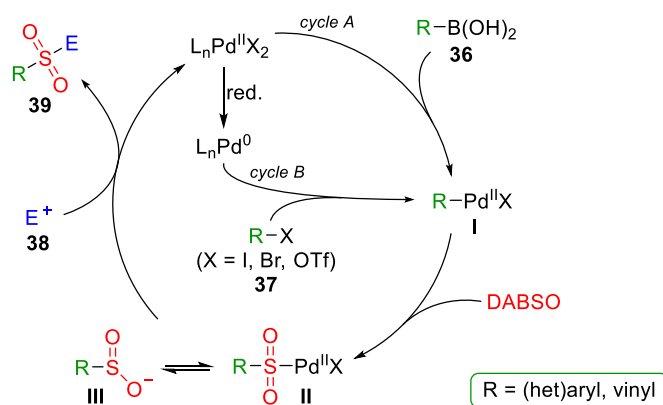
During our study, we became interested in the synthesis of sulfonyl-derived compounds *via* the insertion of SO₂ in the presence of transition metal catalysts. The history of this straightforward synthetic strategy towards sulfonyl compounds is quite short. The first report was published by the Willis group in 2010.⁷ They suggested DABSO as an excellent

alternative to gaseous SO₂ that is mostly not compatible with transition metal catalysts. Thus, they developed a method for the synthesis of *N*-aminosulfonamides from aryl halides, hydrazines, and DABSO in the presence of palladium catalyst. Since then, transition metal catalyzed sulfonylation has been applied for the synthesis of various sulfonyl-derived compounds such as sulfones, sulfonamides, sulfonyl fluorides, and sulfonate esters. Most of these methods are based on the reaction between *in situ* generated sulfinate intermediate and various electrophiles.⁵² Scheme 11 summarizes the reports on transition metal catalyzed sulfonylation reactions that employ DABSO as an SO₂ surrogate and propose the formation of sulfinate intermediates. As shown, palladium catalysis is the most widely applied. The use of Cu(I) catalysis has been demonstrated by employing (het)aryl boronic acids and (het)aryl/alkyl triethoxysilanes. The latter can be sulfonylated also in the presence of a Co(II) catalyst. The first Ni(II)-catalyzed procedure for the synthesis of (het)aryl sulfonyl compounds from boronic acids was published in 2019. The main disadvantages of these methods are: (1) catalyst loading up to 1 equiv (CoO); (2) air/moisture sensitive catalyst/base (e.g., Cu(MeCN)₄BF₄, CsF, *t*-BuOLi); (3) external ligands (e.g., PAd₂Bu, tmphen); (4) highly polar/toxic solvents (e.g., DMPU, DMI).



Scheme 11. Transition metal catalyzed generation of sulfinate intermediate by employing DABSO as an SO₂ surrogate.

Depending on the starting material, the Pd-catalyzed sulfonylation proceeds according to one of the two possible catalytic cycles (Scheme 12). In the case of boronic acid **36** as a starting material, the first step is transmetalation that leads to the formation of R-Pd(II) complex (**I**, Scheme 12, cycle A). Next, DABSO delivers the SO₂ molecule that inserts into the C-Pd(II) bond. The resulting complex **II** is capable of releasing sulfinate **III**. Nevertheless, both of them (**II** & **III**) can provide the target sulfonyl compound **39** after being trapped by electrophile **38**, while Pd(II) catalyst re-enters the cycle. In this case, the catalytic cycle is redox-neutral.



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

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

Unlike palladium, ruthenium has a wide range of oxidation states that lead to diverse coordination geometries of its complexes. Thus, they have a great potential for a large variety of catalytic transformations.⁵³ Besides, ruthenium is more affordable than palladium. Inspired by the literature that describes the addition of aryl-Ru(II) species to C=O systems,⁵⁴ we discovered the ability of Ru(II) complexes to catalyze the sulfonation of (het)aryl/alkenyl boronic acids with DABSO as an SO₂ surrogate. The sulfinates that are generated can be trapped by various electrophiles to form a series of sulfonyl-derived compounds.

We screened the catalytic activity of various Ru(II) complexes for the synthesis of sulfones with the insertion of SO₂ by employing the biphenyl boronic acid **40a**, ethyl bromoacetate (**41a**), and DABSO as an SO₂ surrogate (Table 16). Almost all of the tested catalysts gave >50 % yields. Due to the selected conditions, it was no surprise to observe transesterification to methyl ester **42ab** in a trace amount. The widely explored Pd(II) catalysis was less effective under these conditions (Table 16, entry 10). RuCl₂(PPh₃)₃ as a cheap and air-stable catalyst was selected for further research (Table 16, entry 2).

Table 16

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

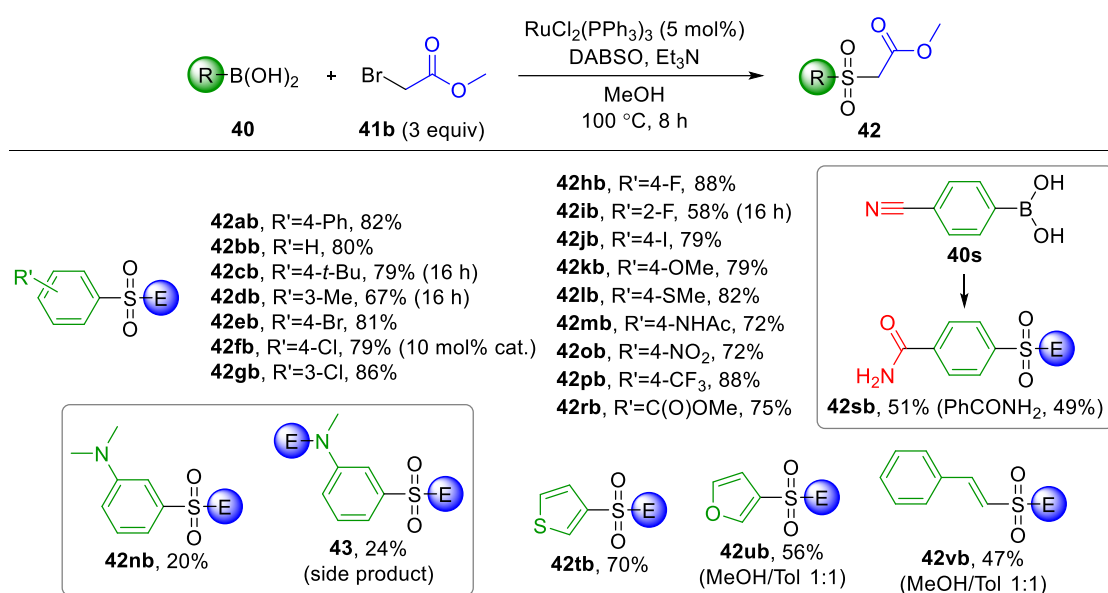
Entry	Catalyst (10 mol%)	Yield 42aa+42ab (%) ^a	Entry	Catalyst (10 mol%)	Yield 42aa+42ab (%) ^a
1	—	NR	6 ^b	[RuCl ₂ (mesitylene)] ₂	60 (<1)
2	RuCl ₂ (PPh ₃) ₃	72 (3)	7	[RuCl ₂ (<i>p</i> -cymene)] ₂	57 (<1)
3 ^b	RuCl(PPh ₃) ₃ OAc	72 (2)	8	[RuCl ₂ (C ₆ H ₆)] ₂	54 (<1)
4 ^b	Ru(2-methallyl) ₂ (COD)	71 (4)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

^a In parenthesis, the yield (%) of transesterification product **42ab** determined by ¹H NMR. ^b N₂ atmosphere.

Next, we tested various bases and solvents. All of the inorganic bases screened (K₂CO₃, K₃PO₄, Cs₂CO₃, KF) were inefficient, while amines showed good results, with Et₃N being superior to others. We also concluded that methanol as a solvent is mandatory for the reaction to occur. For example, the yield of the model reaction in MeOH/toluene (1:1) was 79 %, but only 7 % of sulfone was isolated from the reaction in pure toluene. The reaction yield in other alcohols (EtOH, *i*-PrOH, *t*-BuOH, CF₃CH₂OH) was significantly lower. Other sources of SO₂ like K₂S₂O₅ and gaseous SO₂ did not provide the desired sulfone under our reaction conditions, while the use of DMAP·SO₂ led to a moderate yield (51 %). Optimization of the

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

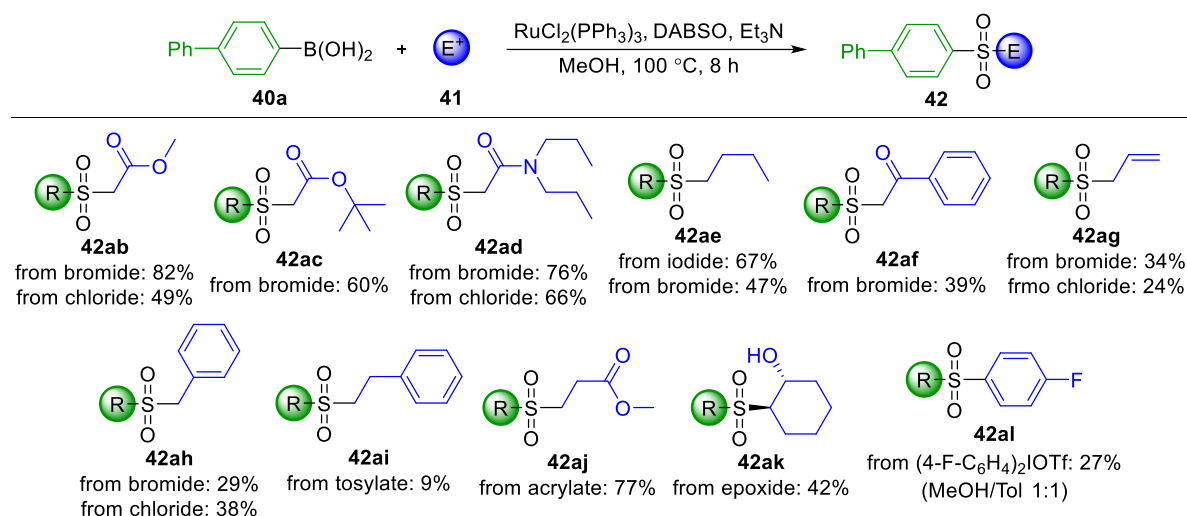
Phenyl boronic acids **40** bearing either electron-donating or electron-withdrawing *para*- or *meta*-substituents exhibited good reactivity under the newly developed conditions for Ru(II)-catalyzed sulfonylative cross-coupling reaction (Scheme 13). Functional groups such as halides (**42(e-j)b**),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



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

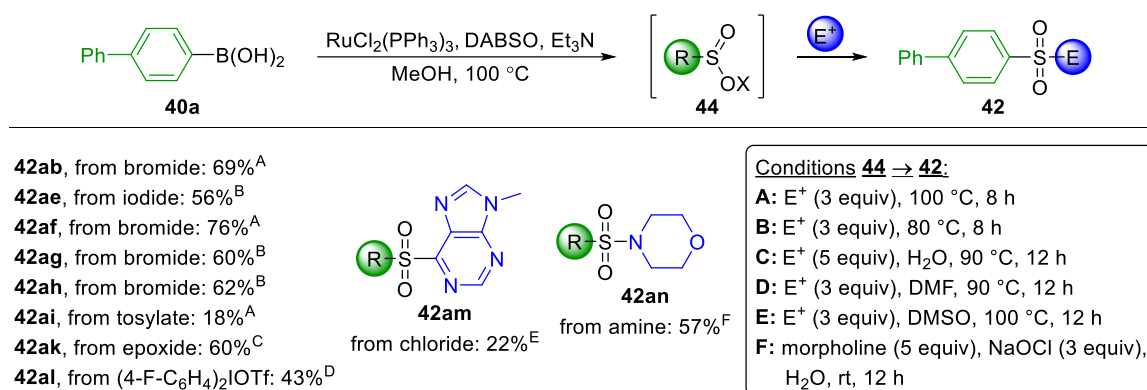
Next, we screened the reactivity of various C-electrophiles under the optimized reaction conditions (Scheme 14). C-Electrophiles like α -bromoesters (**42ab** & **42ac**), α -haloamides (**42ad**), alkyl iodide (**42ae**), and methyl acrylate (**42aj**) as a Michael acceptor led to good yields of the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

halide and Et₃N or DABCO. Finally, the opening of cyclohexene oxide led to α -hydroxy sulfone **42ak**, while the diaryl sulfone **42al** was obtained by employing the λ^3 -iodane complex (4-F-C₆H₄)₂IOTf.



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

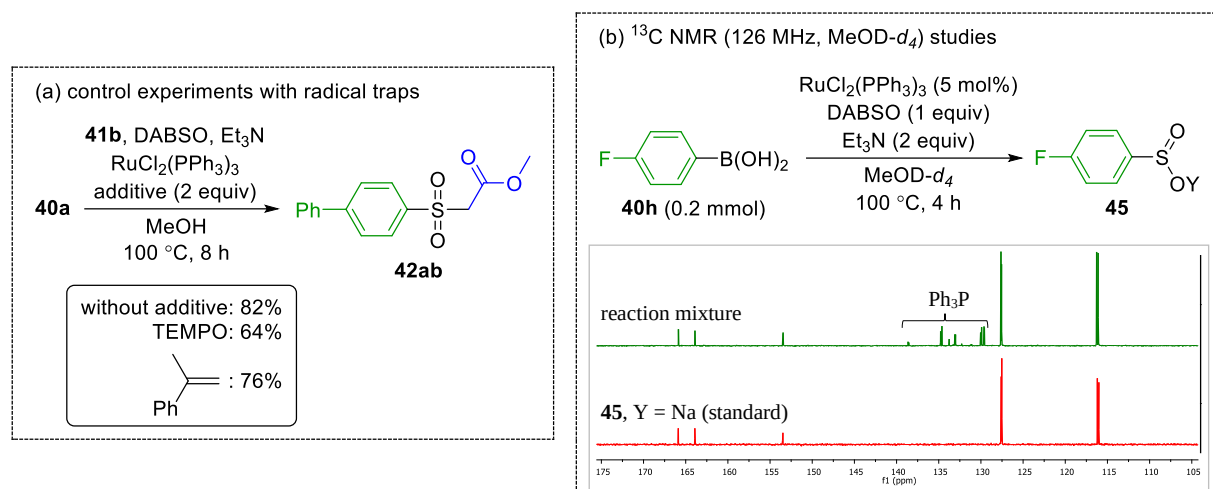
In order to improve the initial yields, as well as to broaden the scope of the target sulfones, we developed an alternative one-pot two-step procedure (Scheme 15). We proposed the possible formation of sulfinate **44** under optimized reaction conditions in the absence of electrophile in the first step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



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

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

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

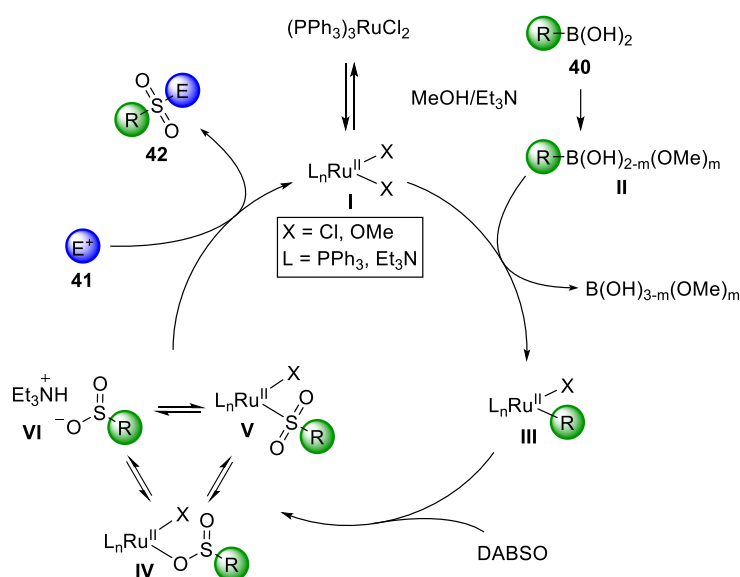


Scheme 16. Mechanistic studies on the Ru(II)-catalyzed sulfonation.

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

Finally, we proposed a redox-neutral mechanism for the Ru(II)-catalyzed cross-coupling with the insertion of SO₂ (Scheme 17). The catalytic cycle starts with transmetalation between the MeO-Ru(II) complex **I** and organoboron species **II** that leads to the intermediate **III** and releases methyl borate. This is followed by the insertion of SO₂ molecule into the C–Ru(II) bond. The resulting sulfonates (**IV–VI**) can then be trapped by electrophile **41** to provide the desired sulfonyl compound **42**.

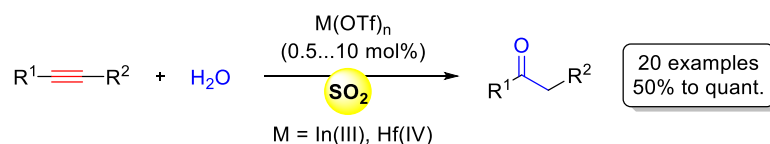
For the publication that covers the studies described in this chapter, see Appendix III.



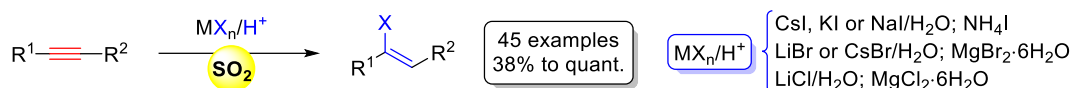
Scheme 17. The proposed mechanism for Ru(II)-catalyzed sulfonylative cross-coupling.

CONCLUSIONS

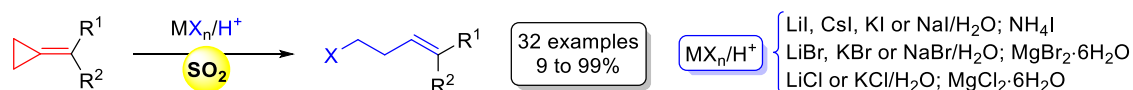
1. In(III) and Hf(IV) triflates catalyze the hydration of mono- and disubstituted aryl acetylenes in liquid SO₂ without external Brønsted acid additive. Catalyst loading can be reduced to less than 1 mol% for alkynes containing strong electron-donating groups. The catalytic activity of Hf(IV) triflate towards alkyne hydration has been demonstrated for the first time.



2. Aryl acetylenes are hydrohalogenated in good yields in liquid SO₂ by employing group I and II metal halides and ammonium iodide as the halide ion sources. Most of these salts have been used in alkyne hydrohalogenation for the first time. In the case of ammonium iodide, there is no need for water additive, as the ammonium ion can act as a proton source.

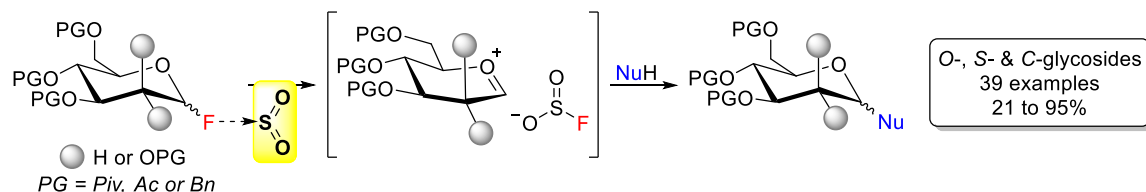


3. Methylenecyclopropanes undergo ring opening reactions with group I and II metal halides and ammonium iodide in liquid SO₂, yielding homoallylic halides. Most of these salts have been demonstrated to be effective for the hydrohalogenation of methylenecyclopropanes for the first time. The newly developed method is one of the few that has been applied for the ring opening of alkyl-substituted methylenecyclopropanes.

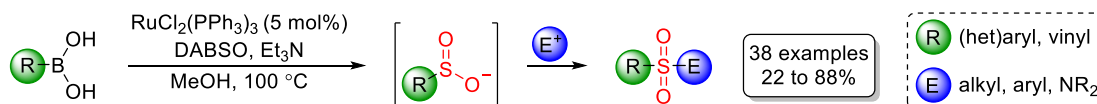


4. The developed methods for alkyne hydration and ring opening of methylenecyclopropanes provide mild conditions that are compatible with substrates containing acid-labile groups (e.g., Boc).
5. The reactivity of group I and II metal and ammonium halides towards alkyne hydrohalogenation and ring opening of methylenecyclopropanes in liquid SO₂ increases in the order of cations NH₄⁺ < Na⁺ < K⁺ < Cs⁺ < Mg²⁺ < Li⁺ and anions Cl⁻ < Br⁻ < I⁻.

6. Due to the ability of SO_2 to covalently bind fluoride anion in a form of FSO_2^- (^{19}F NMR, DFT), liquid SO_2 promotes glycosylation with glycosyl fluorides without the need for an external promoter. The developed method is suitable for the synthesis of O-, S-, and C-glycosides in moderate to excellent yields by employing benzyl- and acyl-protected manno- and glucopyranosyl fluorides, including 2-deoxyglycopyranosyl fluoride. The α,β -selectivity of glycosylation reaction in liquid SO_2 is substrate-controlled and represents a thermodynamic equilibrium.



7. Saturated solutions of SO_2 in conventional organic solvents retain the promoting effect of SO_2 as a Lewis acid towards (1) ring opening of methylene cyclopropanes with halides (THF) and (2) glycosylation with glycosyl fluorides (DCM, toluene). Such a modification of reaction conditions does not require high-pressure stainless steel equipment and the reactions can be performed in widely available glass pressure tubes.
8. Ru(II) complexes catalyze the formation of (het)aryl and vinyl sulfinates from boronic acids and DABSO as an SO_2 surrogate. The *in situ* formed sulfinates can be trapped by various electrophiles to provide a series of sulfonyl-derived compounds. Depending on the compatibility of electrophile with the conditions for the sulfinite generation step, a one-step or one-pot two-step procedure can be adapted.



REFERENCES

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

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

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

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank:

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

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

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

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

PIELIKUMI / APPENDICES