

Rūdolfš Beļauņieks

SILILGRUPAS 1,2-NOBĪDES PIELIETOJUMS
FUNKCIONALIZĒTU ALKĒNU SINTĒZĒ NO
PROPARGILSILĀNIEM

Promocijas darba kopsavilkums

HARNESSING THE 1,2-SILYL SHIFT FOR THE SYNTHESIS
OF FUNCTIONALIZED ALKENES FROM
PROPARGYL SILANES

Summary of the Doctoral Thesis



RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

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

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

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

Rūdolfš Beļauņieks

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

SILILGRUPAS 1,2-NOBĪDES PIELIETOJUMS FUNCIONALIZĒTU ALKĒNU SINTĒZĒ NO PROPARGILSILĀNIEM

Promocijas darba kopsavilkums

HARNESSING THE 1,2-SILYL SHIFT FOR THE SYNTHESIS OF FUNCTIONALIZED ALKENES FROM PROPARGYL SILANES

Summary of the Doctoral Thesis

Zinātniskais vadītājs / Supervisor
profesors *Dr. chem.* MĀRIS TURKS

Rīga / Riga
RTU Izdevniecība / RTU Press
2023

Beļāuniņks, R. Sililgrupas 1,2-nobīdes pielietojums funkcionalizētu alkēnu sintēzē no propargilsilāniem. Promocijas darbs. – Rīga: RTU Izdevniecība, 2023. – 72 lpp.

Beļāuniņks, R. Harnessing the 1,2-Silyl Shift for the Synthesis of Functionalized Alkenes From Propargyl Silanes. Summary of the Doctoral Thesis. Riga: RTU Press, 2023. 72 p.

Iespiests saskaņā ar RTU promocijas padomes “RTU P-01” 2023. gada 12. septembra lēmumu, protokols Nr. 04030-9.1/56.

Published in accordance with the decision of the RTU Promotion Council “P-01” of September 12, 2023, Minutes No. 04030-9.1/43.

Vāka attēla autors – Rūdolfs Beļāuniņks
Cover picture by Rūdolfs Beļāuniņks

<https://doi.org/10.7250/9789934229640>
ISBN 978-9934-22-964-0 (pdf)

PATEICĪBAS

Milzīgs paldies manam draugam Mikum Puriņam un “Propargilsilānu” komandai – Rasmai Kroņkalnei, Rebekai Annai Līpiņai un Artjomam Ubaidullajevam par ieguldījumu šī darba tapšanā un paveikto kopīgu mērķu sasniegšanai!

Liels paldies manai ģimenei – mammai Emeritai, tētim Valdim, brālim Krišjānim un pārējiem par ieguldījumu, uzmundrinājumu un centību šad un tad saprast, ar ko es vispār nodarbojos!

Paldies arī maniem draugiem – Dacei, Kristeram, Agnijai, Nikam, Gintam, Elīzai, Reinim, Viktoram – par atbalstu, idejām, uzmundrinājumu un tām reizēm, kurās es nedomāju par šī darba izstrādi!

Visdziļākā pateicība manam darba vadītājam profesoram Mārim Turkam par zinātniskajām idejām, izaicinājumiem un sniegtajām zināšanām, kā arī par pasaules garšu izzināšanu formālās un neformālās sarunās!

Vissirsnīgākais paldies manai neoficiālajai darba vadītājai – sievai Santai par atbalstu, motivāciju un iedrošināšanu visu šo gadu laikā!

Promocijas darba pētījumi izstrādāti, pateicoties Eiropas Sociālā fonda finansējumam projektā Nr. 8.2.2.0/20/1/008 “Rīgas Tehniskās universitātes un Banku augstskolas doktorantu un akadēmiskā personāla stiprināšana stratēģiskās specializācijas jomās”, kā arī Rīgas Tehniskās universitātes doktorantūras grantam.

ACKNOWLEDGMENTS

My deepest gratitude to my dear friend Mikus Puriņš and “Team Propargyl Silanes” – Rasma Kroņkalne, Rebeka Anna Līpiņa, and Artjoms Ubaidullajevs for their contribution to the development of the Thesis!

I am grateful to my mom Emerita, dad Valdis, brother Krišjānis, and the rest of my family for their investment, encouragement, and for occasionally trying to understand what I was doing!

I am thankful to my friends – Dace, Kristers, Agnija, Niks, Gints, Elīza, Reinis, and Viktors – for their support, ideas, encouragement and for the special occasions where I was not thinking about this work!

My profound appreciation to my supervisor Professor Maris Turks, for the scientific ideas, challenges, and knowledge that I have gained, as well for the opportunity to discover diverse tastes of the world through our formal and informal conversations!

I sincerely appreciate my unofficial supervisor, my wife Santa, for all the conversations, support, and motivation during these years!

The Thesis research was supported by the European Social Fund within project No. 8.2.2.0/20/1/008 “Strengthening of Ph. D. students and academic personnel of Riga Technical University and BA School of Business and Finance in the strategic fields of specialization” and by Riga Technical University doctoral grant.

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai ķīmijas nozares organiskās ķīmijas apakšnozarē tiek publiski aizstāvēts 2023. gada 13. oktobrī plkst. 14.00 Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

Asociētais profesors *Dr. chem.* Kaspars Traskovskis,
Rīgas Tehniskā universitāte

Vecākais lektors *Dr. Mark McLaughlin*,
Karalienes Universitāte, Belfāsta (*Queen's University Belfast*), Apvienotā Karaliste

Asociētais profesors *Dr. Grzegorz Hreczycho*,
Ādama Mickēviča universitāte, Poznaņa (*Adam Mickiewicz University in Poznań*), Polija

APSTIPRINĀJUMS

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

Rūdolfs Beļauņieks

(paraksts)

Datums

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa ar kopsavilkumu latviešu un angļu valodā. Tajā ietverti četri zinātniskie oriģinālraksti. Publikācijas zinātniskajos žurnālos uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot pielikumus, ir 204 lpp.

SATURS

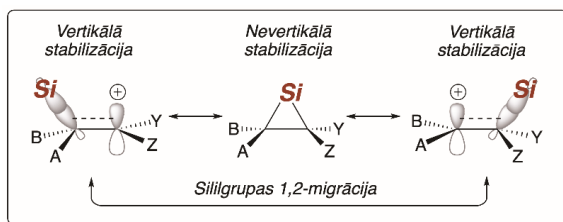
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	6
Tēmas aktualitāte.....	6
Pētījuma mērķis un uzdevumi.....	7
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti.....	8
Darba struktūra un apjoms.....	8
Darba aprobācija un publikācijas.....	8
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	11
1. β -Silīcija efekts un tā pielietojums 1,2-sililgrupas migrēšanai propargilsilānos.....	11
1.1. Sililsulfolēnu sintēze no propargilsilāniem šķidrā sēra dioksīdā.....	17
1.2. Elektrofilu ierosināta alilfunkcionalizētu vinilsilānu sintēze no propargilsilāniem.....	21
1.3. Elektrofilu ierosināta heterociklisku savienojumu ar vinilsilānu sānu ķēdi sintēze no termināli funkcionālizētiem propargilsilāniem.....	26
1.4. Propargilsilānu arilēšana ar joda(III) reaģentiem vara katalizētos apstākļos.....	31
SECINĀJUMI.....	35
LITERATŪRAS SARAKSTS.....	37

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Organiskās ķīmijas kontekstā silīcijs bieži vien tiek uzskatīts kā analogs ogleklim. Abi ir 14. grupas elementi, līdz ar to tiem ir raksturīga tetravalentā konfigurācija. Tie abi galvenokārt veido kovalentās saites, kas ar elektronegatīviem atomiem ir īpaši stipras,¹ un to ķīmiskās reaģētspējas īpatnības, piemēram, nukleofilās aizvietošanas reakcijas ar stereocentra konfigurācijas inversiju uz centrālā atoma,² vairumā gadījumu sakrīt. Atšķirības starp abiem elementiem ievieš silīcija atrašanās trešajā periodā, kas saskaņā ar vispārējām likumsakarībām palielina atoma izmēru,³ samazina tā elektronegativitāti⁴ un padara enerģētiski pieejamākas vakantās *d*-orbitāles.⁵ Visu šo efektu kopsūmā nodrošina silīcijam papildu īpašības, kas ir pamatā tā plašajam lietojumam organiskajā sintēzē: 1) efektīvas aizsarggrupas spirtiem un termināliem alkēniem;⁶ 2) spēja veidot hipervalentās saites,⁷ padarot to par spēcīgu Luisa skābi; 3) C-Si saites polarizējamība Tamao-Fleminga oksidēšanas⁸ un Hijamas-Denmarka šķērssametnāšanas reakcijās.⁹

Papildus tam silīcijam raksturīga un organiskajā ķīmijā plaši lietota īpašība ir tam piemītošā β -pozīcijā esošu karbkatjonu stabilizācija, kas plašāk zināma kā β -silīcija efekts.¹⁰ Šis efekts var izpausties divos galvenajos ceļos – vertikālā stabilizācija (C-Si saites hiperkonjugācija ar nepiesātināto π -sistēmu) vai nevertikālā stabilizācija (trīs atomu, četru elektronu cikliska silonija jona veidošanās; 1. shēma). Abi šie stabilizācijas veidi atrodas nepārtrauktā līdzsvarā, tāpēc, veidojoties jaunajai C-Si saitei cikliskajā stabilizācijas formā un pēc tam šķeļoties vecajai C-Si saitei, molekulā ir iespējams novērot izmaiņas tās skeleta struktūrā – 1,2-siligrupas migrāciju, iegūstot jau citu β -stabilizētu katjonu.¹⁰



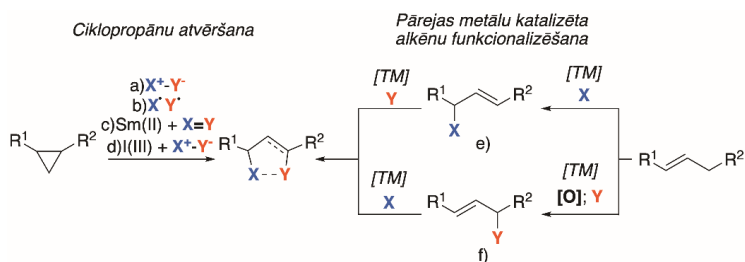
1. shēma. β -Silīcija efekts – vertikālā un nevertikālā stabilizācija karbēnija jonos un iespējamā siligrupas 1,2-migrācija.

Siligrupas pārnese galvenokārt ir raksturīga sistēmām, kas vai nu saskaņotā migrācijas rezultātā izraisa stabilāka produkta veidošanos, vai arī vairāku efektu rezultātā veido enerģētiski izdevīgāku reakcijas starpstāvokli. Tipiski šādas pārgrupēšanās ir novērotas un līdz ar to pētītas dažādās elektrofilu reakcijās ar nepiesātinātām sistēmām.

Visbiežāk vienkāršākās nepiesātinātās sistēmas, piemēram, alkēni, allēni un alkīni, kā arī to konjugētie analogi, ir plaši pētītas 1,2- un 1,4-difunkcionalizēšanas kontekstā. Savukārt alil-, allenil- un propargilsilāni elektrofilu reakcijās ar nepiesātināto sistēmu var ierosināt siligrupas

1,2-migrāciju, formāli veidojot 1,3-dipolu. Tas, reaģējot ar reakcijas vidē esošajiem nukleofiliem, noslēdz šādu nepiesātināto sistēmu 1,3-difunkcionalizēšanu.¹⁰

Vispārīgi literatūrā 1,3-difunkcionalizēšana ir pētīta salīdzinoši mazāk nekā analogās 1,2- un 1,4-difunkcionalizēšanas reakcijas. Kā galvenos piemērus var minēt (2. shēma): a) donoro un akceptoru grupu saturošo ciklopropānu atvēršanas reakcijas ar elektrofila/nukleofila pāriem;¹¹ b) ciklu atvēršanu ar reagentiem, kas veido radikāļu vai katjonradikāļu starpsavienojumus;¹² c) ciklu atvēršana reducējošos apstākļos, izmantojot SmI₂ kā reducētāju,¹³ d) hipervalentā joda katalizēta cikla atvēršana;¹⁴ e) pārejas metālu katalizētas 1,2-pievienšanās-nepiesātinātās sistēmas izomerizēšanās-reducējošā eliminēšana;¹⁵ f) alkēnu alilpozīcijas oksidēšana ar sekojošu nepiesātinātās sistēmas funkcionālizēšanu.¹⁶ Diemžēl neviena no šīm piedāvātajām metodēm neļauj veikt vienkāršu un secīgu izvēlētās triādes funkcionālizēšanu.



2. shēma. Ciklopropānu atvēršanas un pārejas metālu katalizētas alkēnu reakcijas 1,3-difunkcionālizētu produktu iegūšanai.

Promocijas darbā izstrādātas jaunas metodes, kas ļauj veikt propargilsilānu 1,3-difunkcionālizēšanu ar dažādiem elektrofila/nukleofila pāriem. Turklāt atkarībā no konkrētās metodes iegūtie produkti var saturēt līdz pat trīs reakcijas centriem C1, C2 un C3 pozīcijā. Tas paver iespēju šo būvbloku tālākai izmantošanai farmācijā vai materiālzinātnē noderīgu savienojumu selektīvā sintēzē.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir teorētiskā koncepta attīstīšana un jaunu sintēzes metožu izstrāde, ģenerējot alilkatjonus no propargilsilāniem un pārvēršot tos par funkcionālizētiem produktiem. Darba mērķa īstenošanai definēti vairāki uzdevumi.

1. Izpētīt šķidrā SO₂ kā Luisa skābe šķīdinātāja izmantošanu silildiēnu iegūšanai, kas reakcijas vidē tūlītēji piedalītos heletropajā reakcijā ar SO₂, dodot sililsulfolēnus viena reaktora sintēzē no propargilsilāniem.
2. Izstrādāt metodes alilfunkcionālizētu vinilsilānu iegūšanai elektrofilu ierosinātās propargilsilānu reakcijās ar šķīdinātājiem kā ārējiem nukleofiliem.
3. Piedalīties kopprojektā par terminālo alkēnu un iekšējo nukleofīlu saturošu propargilsilānu elektrofilu ierosinātās heterociklizācijas metodikas izstrādi un iegūto

produktu tālākas funkcionalizēšanas iespējamību. Pārbaudīt asimetriskās indukcijas koncepta iespējamību šo reakciju kontekstā.

4. Pārbaudīt propargilsilānu arilēšanas iespējas ar hipervalentajiem joda savienojumiem vara katalizētos apstākļos.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Veikto pētījumu rezultātā izstrādātas jaunas organiskās sintēzes metodes, kas nostiprina propargilsilānu kā formālu 1,3-dipolu lietojumu. Tas ir iespējams, pateicoties β -silīcija efektam un no tā izrietošajai sililgrupas 1,2-migrācijai. Jauniegūtie savienojumi tika demonstrēti kā vērtīgas izejvielas tālākās funkcionalizēšanas reakcijās.

Promocijas darbā izstrādāta metode, kurā silildiēnus ir iespējams sintezēt no propargilsilāniem šķidrā SO_2 kā Luisa skābē vidē. Tas ļauj samazināt procesa aktivācijas barjeru un izmantot daudz vājākas Brensteda skābes, piemēram, TsOH un pat H_2O (salīdzinot ar iepriekš lietotajām TfOH un HNTf_2). Iegūtie silildiēni šajos pašos reakcijas apstākļos stājās heletropajās reakcijās ar SO_2 , ļaujot iegūt sililsulfolēnus viena reaktora sintēzē.

Promocijas darbā radīta jauna sintēzes metode (*E*)-selektīvai alilfunkcionalizētu trīsaizvietotu vinilsilānu iegūšanai elektrofilu ierosinātās propargilsilānu reakcijās ar nukleofiliem šķīdinātājiem. Šis koncepts izmantots arī (*E*)-selektīvai iekšējo nukleofilu saturošu propargilsilānu heterociklizācijai, iegūstot heterociklus ar funkcionalizētu vinilsilānu sānu ķēdi. Tika veiksmīgi demonstrēta jauniegūto savienojumu, kas satur divus vai trīs reakcijascentrus, tālāka funkcionalizēšana pārejas metālu katalizētā šķērssametnāšanas, silīcija elektrofilās aizvietošanas un joniskās iekšmolekulārās ciklizācijas reakcijās. Pierādīta asimetriskās katalīzes koncepta iespējamība propargilsilānu heterociklizācijas reakcijās hirālu Brensteda skābju klātienē.

Promocijas darbā piemeklēti eksperimentālie apstākļi propargilsilānu arilēšanas reakcijām ar hipervalentā joda reaģentiem vara katalizētos apstākļos, kas nākotnē tiks izstrādāta kā jauna sintēzes metode.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienotu zinātnisko publikāciju kopa, kas veltīta pētījumiem par propargilsilānu izmantošanu augsti funkcionalizētu alkēnu sintēzē ar sililgrupas 1,2-migrāciju. Tas ietver trīs oriģinālpublikācijas *SCI* žurnālos un vienu apskatrakstu.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti publicēti trīs zinātniskajos oriģinālrakstos. Promocijas darba izstrādes laikā sagatavots viens apskatraksts. Pētījumu rezultāti prezentēti 10 zinātniskajās konferencēs.

1. Kronkalne, R., **Beļauņieks, R.**, Ubaidullajevs, A., Mishnev, A., Turks, M. 1,2-Silyl Shift-Induced Heterocyclization of Propargyl Silanes: Synthesis of Five-Membered Heterocycles Containing Functionalized Olefin Side Chain. *J. Org. Chem.* **2023**, DOI: 10.1021/acs.joc.3c01481.
2. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Līpiņa, R. A., Mishnev, A., Turks, M. 1,3-Difunctionalization of Propargyl Silanes with Concomitant 1,2-Silyl Shift: Synthesis of Allyl Functionalized Vinyl Silanes. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4627.
3. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Kumpiņš, V., Turks, M. Synthesis of 3-Silylated 3-Sulfolenes from Propargylsilanes and their Reductive Desulfitation. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *3*, 18065.
4. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Turks, M. Manifestation of the β -Silicon Effect in the Reactions of Unsaturated Systems Involving a 1,2-Silyl Shift. *Synthesis* **2020**, *52* (15), 2147–2161.

Pētījumu rezultāti prezentēti 10 zinātniskajās konferencēs.

1. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Līpiņa, R. A., Turks, M. Synthesis of Allyl Functionalized Vinyl Silanes from Propargyl Silanes via 1,2-Silyl Migration. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis, Book of Abstracts*, Portugal, Evora, September 5–8, **2023**, p. 126.
2. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Līpiņa, R. A., Turks, M. Use of Propargylsilanes for the Preparation of Highly Functionalized Alkenes via 1,2-Silyl Migration. In: *81st International Scientific Conference of the University of Latvia, Chemistry section, Book of Abstracts*, Latvia, Riga, March 17, 2023. Riga: University of Latvia, 2023, p. 15.
3. Kronkalne, R., **Beļauņieks, R.**, Ubaidullajevs, A., Turks, M. Use of Terminally Functionalized Propargyl Silanes for the Synthesis of Various 5-Membered Heterocycles via 1,2-Silyl Migration. In: *81st International Scientific Conference of the University of Latvia, Chemistry section, Book of Abstracts* Latvia, Riga, March 17, 2023. Riga: University of Latvia, 2023, 14.
4. Kronkalne, R., Ubaidullajevs, A., **Beļauņieks, R.**, Turks, M. Heterocyclization of Terminally Functionalized Propargyl Silanes via 1,2-Silyl Shift. In: *Balticum Organicum Syntheticum 2022: Program and Abstract Book*, Lithuania, Vilnius, July 3–6, **2022**. Vilnius: UAB Kalanis, 2022, 104.
5. **Beļauņieks, R.**, Līpiņa, R. A., Puriņš, M., Turks, M. Synthesis of Trisubstituted Vinyl Silanes from Propargyl Silanes via 1,2-Silyl Migration. In: *Balticum Organicum Syntheticum 2022: Program and Abstract Book*, Lithuania, Vilnius, July 3–6, **2022**. Vilnius: UAB Kalanis, 2022, p. 52.
6. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Kronkalne, R., Līpiņa, R. A., Ubaidullajevs, A., Turks, M. Synthesis of Highly Functionalized Alkenes from Propargyl Silanes via 1,2-Silyl Migration. In: *Stereoselective Alkene Functionalizations: Beilstein Organic Chemistry Symposium 2022*, Germany, Rüdeshheim am Rhein, April 26–28, **2022**. Beilstein Institut, 2022, p. 32.

7. **Beļāuniņš, R.**, Puriņš, M. Electrophile-Induced Transformations of Propargyl Silanes. In: *Riga Technical University 62nd International Scientific Conference “Materials Science and Applied Chemistry”: Program and Abstracts*, Latvia, Riga, October 22, **2021**. Riga: Riga Technical University, 2021, p. 11.
8. **Beļāuniņš, R.**, Puriņš, M., Kumpiņš, V., Turks, M. Exploration of Various Electrophile-induced Transformations of Propargyl Silanes. In: *27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers with International Participation 5th Symposium Vladimir Prelog: Book of Abstracts*, Croatia, Veli Lošinj, October 5–8, **2021**. Zagreb: 2021, p. 266.
9. **Beļāuniņš, R.** Use of Propargylsilanes in Tandem Transformation for the Synthesis of Silyl Sulfolenes. In: *Materials Science and Applied Chemistry 2020*, Latvia, Riga, October 23, 2020. Riga: Riga Technical University 2020, p. 13.
10. **Beļāuniņš, R.**, Puriņš, M. Synthesis of Silyl Sulfolenes in Tandem Transformation from Propargyl Silanes in Liquid SO₂. In: *78st International Scientific Conference of the University of Latvia, Chemistry section, Book of Abstracts*, Latvia, Rīga, March 6, 2020. Riga: University of Latvia, 2020, p. 46.

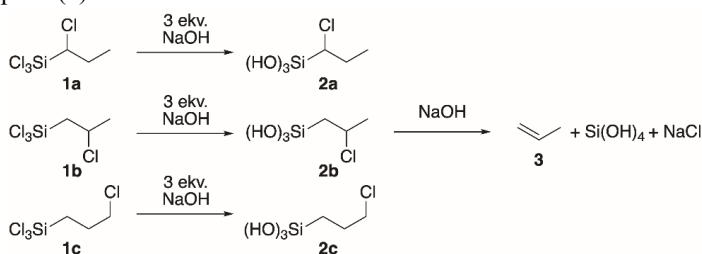
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

Silīcija atvasinājumus organiskajā sintēzē lieto kā efektīvas aizsarggrupas gan spirtiem, gan terminālajiem alkīniem.⁶ To lietojums ir arī salīdzinoši plaši aptverts tādās reakcijās kā Pītersona olefinēšana,¹⁷ Tamao-Fleminga oksidēšana,⁸ kā arī Hijamas-Denmarka⁹ šķērssametnāšanas reakcija. Turpretim β -silīcija efekts ir labi izpētīts, bet mazāk izmantota silīcijam raksturīga īpašība organisko pārvērtību veikšanai. Kā galveno piemēru, kurā β -silīcija efektam ir liela nozīme, var minēt alilsilānu pārvērtības Hosomi-Sakurai tipa reakcijās.¹⁸ Tajās elektrofilis inducē katjona veidošanos nepiesātinātās sistēmās, ko stabilizē β -pozīcijā esošā sililgrupa. Šāda tipa reakcijās spēj piedalīties arī propargilsilāni. Literatūrā ir zināmi piemēri propargilsilānu elektrofilai aktivācijai ar sekojošu sililgrupas eliminēšanos, bet promocijas darba autoram sintētiski interesantāka likās pēc aktivācijas sekojoša sililgrupas 1,2-migrācija, kas paver iespēju propargilsilānus izmantot kā formālus 1,3-dipolus.

Promocijas darbā izstrādātas jaunas sintētiskās metodes ar mērķi paplašināt propargilsilānu lietojumu kā formālu 1,3-dipolu un iegūt organiskajā sintēzē plaši lietojamas, augsti funkcionalizētas atomu triādes.

1. β -Silīcija efekts un tā lietojums 1,2-sililgrupas migrēšanai propargilsilānos

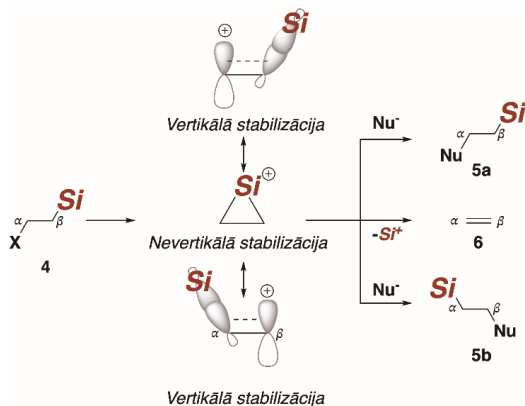
Pirmie ziņojumi par reaģētspējas izmaiņām, ko veicina β -silīcija aizvietotājs, tika publicēti 1946. gadā no Sommera (*Sommer*) un Vitmora (*Whitmore*) laboratorijas.^{19,20} Titrējot dažādus 1-trihlorsililpropāna monohlorētos reģioizomērus **1a-c** ar 3 ekvivalentiem auksta 0.5 M NaOH šķīduma, visos gadījumos tika novēroti Si-Cl saites hidrolīzes produkti **2a-c** (3. shēma). Pārsteidzoši, ka, turpinot bāzes šķīduma pievienošanu, tikai β -aizvietotais 2-hlor-1-trihlorsililpropāns **1b** turpināja reaģēt ar papildu 1 ekvivalentu NaOH, dodot eliminēšanās produktu propēnu (**3**).



3. shēma. Pirmie demonstrējumi β -silīcija efektam – monohlorētu 1-trihlorsililpropāna reaģētspēja ar 0.5 M NaOH šķīdumu.

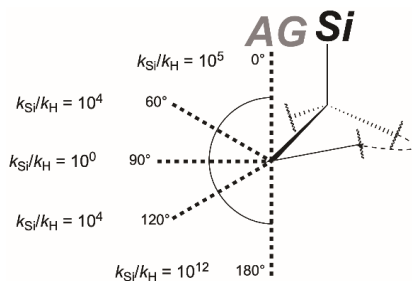
Papildu eksperimenti eliminēšanās produkta veidošanās mehānisma izprašanai liecināja par to, ka šāda tipa solvolīzes reakcijas noris caur E1 tipa mehānismu, kur pirmais un lēnākais solis ir aizejošās grupas saites šķelšana, veidojoties β -silīcija stabilizētam karbēnija jonam. Šo parādību postulēja kā β -silīcija efektu¹⁰ – stabilu reakcijas starpstāvokli, kuram tika piedāvāti divi izšķirami strukturāli modeļi pozitīvā lādiņa stabilizācijai: vertikālās stabilizācijas

starpstāvoklis, kur hiperkonjugācijas rezultātā C-Si σ -saites elektroni tiek donēti vakantajā p -orbitālē vai nevertikālais stabilizācijas starpstāvoklis, kur veidojas četru elektronu, trīs atomu cikliskais silonija jons, kur pozitīvais lādiņš ir delokalizēts uz silīcija atoma (4. shēma).



4. shēma. Iespējamie starpstāvokļi β -silīcija stabilizētos karbēnija jonus.

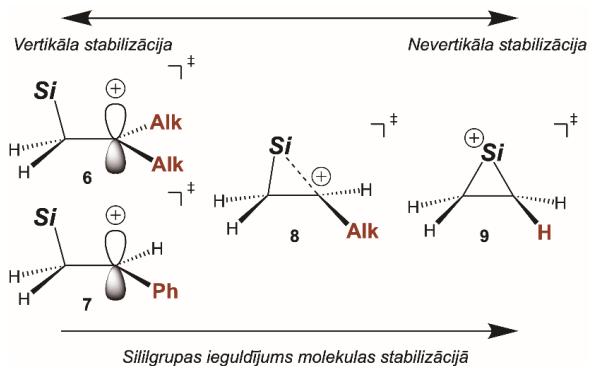
β -Silīcija aizvietotāju ietekme uz aizejošās grupas jonizācijas ātrumu var sasniegt līdz pat 12 kārtu paātrinājumu, tāpēc vairākas zinātnieku grupas ķērās klāt šī fenomena izprašanai. Lai noteiktu konformacionālos ierobežojumus, lielu ieguldījumu ir sniedzis Lamberts (*Lambert*) ar darba grupu (5. shēma).^{21–25} Sintezējot dažādus konformacionāli ierobežotus sililatvasinājumus, kur silīcija un aizejošās grupas (AG) torsijas leņķis ir fiksēts, iegūtie savienojumi tika salīdzināti solvolīzes reakcijās ar to nesililētiem analogiem. Tika noskaidrots, ka lielākais reakcijas ātruma pieaugums ir novērojams *anti*-periplanārā novietojumā – 10^{12} reīžu. *Sin*-periplanārā novietojumā tika novērots mazāks reakcijas ātruma pieaugums, ko, iespējams, kavēja aizejošās grupas mijiedarbība ar stabilizējošo sililaizvietotāju – 10^5 reizes.



5. shēma. Solvolīzes ātruma izmaiņas atkarībā no Si-C-C-AG torsijas leņķa.

Reakcijas ātruma pieaugums tika novērots arī *gauche* un *anti*-klinālajā konformācijā (10^4 reizes). Tas netieši liecina, ka β -silīcija efekts var izpausties arī ar daļēju orbitāļu pārklāšanos. Savukārt ortogonālajā konfigurācijā netika novērots nekāds reakcijas ātruma pieaugums, kas liecina, ka β -silīcija efekta izpausme ir iespējama, pateicoties vertikālajai un nevertikālajai stabilizācijai, bet ne indukcijas efektam no elektronus donējošā sililaizvietotāja.^{21–25}

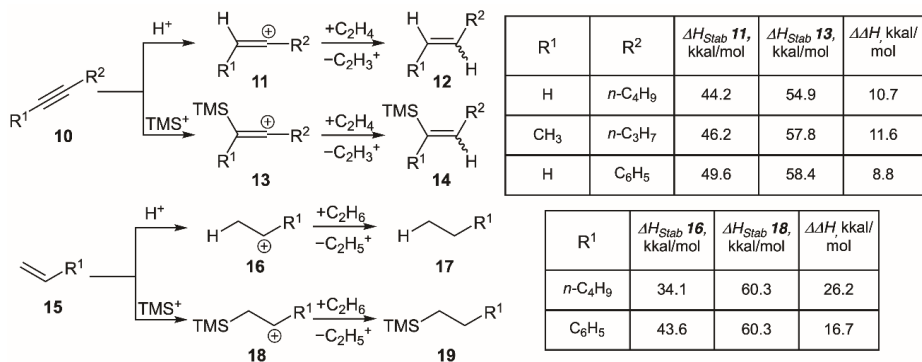
Konformacionāli ierobežotie silāni gan nesniedz atbildi, vai un kāda nozīme β -silīcija efekta izpausmē ir nevertikāli stabilizētajam starpstāvoklim, jo iepriekšējos rezultātus var viegli pamatot ar hiperkonjugācijas esamību. Jorgensena (*Jorgensen*) grupas kvantu aprēķini^{26, 27} un Fudžio (*Fujio*) grupas (6. shēma) veiktie eksperimenti²⁸⁻³¹, kas tika interpretēti ar Jukavas-Cuno (*Yukawa-Tsuno*) vienādojuma palīdzību, deva ieskatu šajā jautājumā.



6. shēma. MP3/6-31G* līmeņa stabilizācijas enerģijas aprēķini dažādām β -silīcija karbkatjonu sistēmām un vertikālās un nevertikālās stabilizācijas nozīme atkarībā no aizvietotājiem pie katjonā centra.

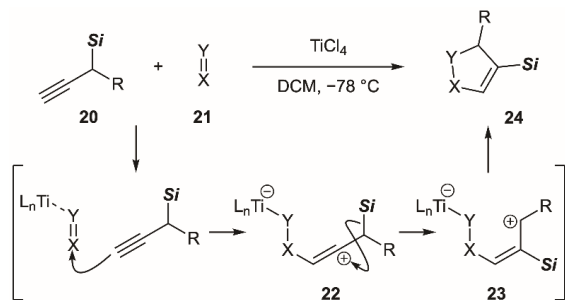
No rezultātiem tika secināts, ka sistēmās bez stabilizējošām grupām pie katjona centra, kā tas ir savienojumā **9**, dominē nevertikālais stabilizācijas modelis un sililgrupas ieguldījums tās stabilizācijā ir salīdzinoši lielāks. Savukārt dialkilaizvietotos katjonos **6** un benzilkatjonos **7** dominē vertikālais stabilizācijas modelis, kā arī sililaizvietotāja ieguldījums kopējā molekulas stabilizācijā ir salīdzinoši zemāks nekā savienojumā **9**. Monoalkilaizvietotos β -silīcija stabilizētos karbkatjonos **8** rezultāti liecina par nenoteiktu stāvokli starp vertikālo un nevertikālo stabilizāciju.²⁶⁻³¹

β -Silīcija stabilizācijas spējas ir pētītas arī vinilkatjonos. Stouns (*Stone*)³² un viņa līdzstrādnieki analizēja termodinamiskos datus elektrofilu (TMS^+ un H^+) pievienošanai dažādi aizvietotiem alkīniem un alkēniem (7. shēma). No izmērītajām rašanās ΔH vērtībām var secināt, ka β -silīcija efekta piesums, kas tika noteikts kā starpība starp sililētu karbkatjonu **11** un nesililētu karbkatjonu **13** rašanās vērtībām, $\Delta\Delta H$ ir 8.8–11.6 kkal/mol. Līdzīgi tika noteikta arī β -silīcija efekta ieguldījums karbkatjonu **16** un **18** stabilizēšanā. Alkilaizvietotu karbkatjonu gadījumā sililgrupas piesums $\Delta\Delta H$ bija pat 26,2 kkal/mol, savukārt ar arilaizvietotāju – vien 16.7 kkal/mol, kas apstiprina iepriekš aprakstītos rezultātus.



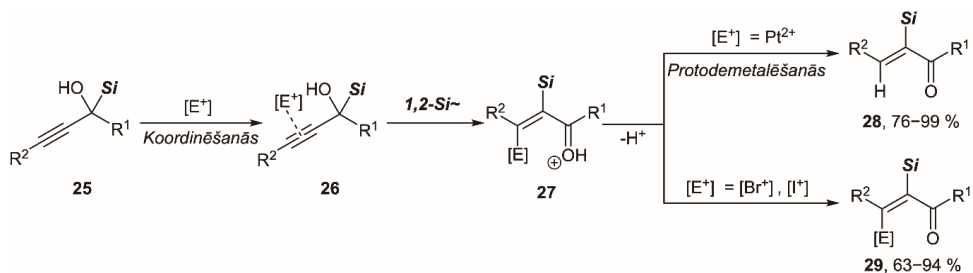
7. shēma. Sililvinil- un sililkarbkatjonu un to ģenerēšana hiperkonjugācijas efektu pētīšanai.

β -Sililgrupu saturošs karbkatjons var veidot nevertikāli stabilizēto silonija jonu, kurā var notikt sililgrupas 1,2-migrācija, ja tas saskaņotā procesā izraisa stabilāka produkta rašanos vai vairāku apstākļu rezultātā rodas enerģētiski izdevīgāks starpprodukts. Pirmo reizi sililgrupas 1,2-migrāciju propargilsilānos novēroja 1985. gadā Miginjaka (*Miginiac*) grupā kā blakusreakciju starp propargilsilāniem un acetātiem.³³ Tālākus plašus pētījumus šajā virzienā veica Danheizers (*Danheiser*) ar līdzstrādniekiem [2 + 3] annulēšanas ķīmijā. Pēc vispārējās shēmas 1,2-dipola **21** elektrofilā daļa reaģē ar propargilsilānu **20**, un pēc sililgrupas 1,2-migrācijas veidojas starpsavienojums **23**, kas tālāk saslēdz ciklu, alilkatjonam reaģējot ar iekšmolekulāro nukleofilo centru. Tādējādi rodas [2 + 3] ciklizēšanas produktu **24** – ciklopentēni, 1,2,5,7a-tetrahidro-3*H*-pirolizīn-3-oni, izoksazoli un azulēni (8. shēma).³⁴



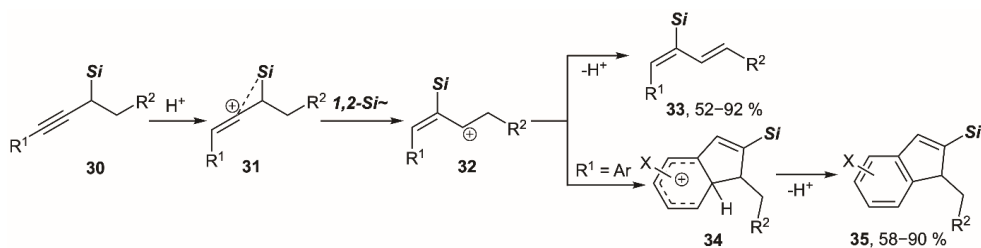
8. shēma. Vispārīgā shēma annulēšanas reakcijām no 1,2-dipoliem un propargilsilāniem.

Līdz šim visās apskatītajās reakcijas ar propargilsilāniem pamatā bija divu stuktūrfragmentu saistīšana, veidojot sarežģītākas molekulārās struktūras no vienkāršām izejvielām. Nozīmīgu ieguldījumu propargilsilānu funkcionalizēšanā ir veikusi Fereiras (*Ferreira*) grupa. Viņi pirmo reizi demonstrēja, ka α -hidroksipropargilsilānus **25** ir iespējams aktivēt un ierosināt semisililpinakola tipa sililgrupas 1,2-migrāciju ar pārejas metālu un halogēnu elektrofilajiem reaģentiem (9. shēma). Tiek ģenerēts oksokarbēnija jons **27**, kas pēc sekojošas deprotonēšanas dod α,β -nepiesātinātus ketonus **28** un **29** ar augstu stereokontroli un tālākām funkcionalizēšanas iespējām.^{35,36}



9. shēma. α -Hidroksipropargilsilānu **25** aktivēšanas reakcijas ar pārejas metālu un halogēnu elektrofilēm.

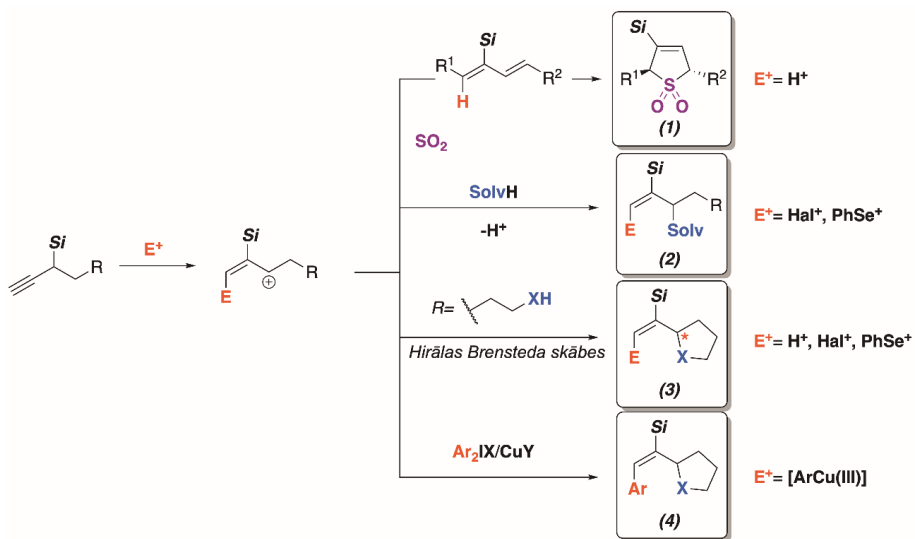
Savukārt promocijas darba autora zinātniskajā grupā tika atklāts, ka ar Brensteda superskābēm (TfOH, Tf₂NH, Tf₃CH) ir iespējams aktivēt un inducēt sililgrupas 1,2-migrāciju propargilsilānos **30**, ģenerējot alilkatjonu **32**. Atkarībā no reakcijas apstākļiem un molekulas struktūras tas var veikt vai nu β -protona elimināciju, veidojot silildiēnus **33**, vai iekšmolekulāru ciklizācijas reakciju un dot sililindēnus **35**, ja molekula satur piemērotu π -nukleoofilu (10. shēma).³⁷



10. shēma. Propargilsilānu **30** aktivēšanas reakcijas ar Brensteda superskābēm.

Balstoties iepriekš ziņotajos panākumos propargilsilānu 1,3-difunkcionalizēšanas reakcijās, promocijas darbā veiktie pētījumi tika veltīti jaunu sintēzes metožu izstrādei, kas paplašina šo pētījumu virzienu. Promocijas darbs tika iedalīts četros virzienos (11. shēma):

- (1) šķidrā SO₂ kā Luisa skābes reakcijas vides izmantošana sililgrupas 1,2-migrācijas ierosināšanai propargilsilānos, dodot silildiēnus, kas uzreiz tiktu saistīti heletropās ciklopievienošanās reakcijā ar SO₂, dodot sililsulfolēnus viena reaktora sintēzē;
- (2) propargilsilānu izmantošana elektrofilu ierosinātās sililgrupas 1,2-migrācijas reakcijās ar šķīdinātājiem kā nukleofilēm (*E*)-selektīvai alilfunkcionalizētu vinilsilānu iegūšanai;
- (3) terminālo alkīnu un iekšējo nukleoofilu saturošu propargilsilānu izmantošana elektrofilu ierosinātās heterociklizācijas reakcijās un tās asimetriskās versijas koncepta izstrāde;
- (4) jaunu “C-elektrofilu” sintonu meklējumi propargilsilānu aktivēšanai ar sekojošu sililgrupas 1,2-nobīdi, kas noslēdzas ar alilkatjona dzēšanu nukleofila pievienošanās rezultātā.

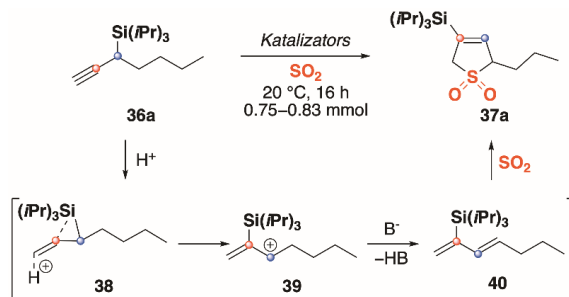


11. shēma. Promocijas darba pētījumu virzieni.

1.1. Sililsulfolēnu sintēze no propargilsilāniem šķidrā sēra dioksīdā

Iepriekš promocijas darba autora pētniecības grupā šķidrās sēra dioksīds ir demonstrēts kā lieliska alternatīva klasiskajiem šķīdinātājiem. Normālos apstākļos SO_2 ir bezkrāsaina gāze ar asu smaržu, bet tā relatīvi augstā viršanas temperatūra (-10°C) un zemais tvaika spiediens (3 bar, 20°C ; 20 bar 100°C) ļauj to viegli sašķidrināt un izmantot plašā temperatūru diapazonā, kā arī pēc tam viegli aizvākt no reakcijas vides, mainot temperatūras un spiediena parametrus. Šķidrās SO_2 ir uzskatāms par vidēji polāru (dipola moments -1.75 , dielektriskā konstante -20.6), aprotonu šķīdinātāju. To pārāku par citiem šķīdinātājiem padara tā izteiktās Luisa skābes īpašības³⁸, kas ļauj tam veicināt reakcijas, kas noris ar katjona centra veidošanos. Tādas, piemēram, ir alkīnu³⁹ un metilēnciklopropānu⁴⁰ hidrofunkcionalizēšanas reakcijas un glikozilēšanas reakcijas.⁴¹

Promocijas darba autora grupā iepriekš izstrādātajai skābes katalizētajai propargilsilānu **36** izomerizēšanas reakcijai par 2-silil-1,3-diēniem **40** bija nepieciešami tādi šķīdinātāji kā CH_2Cl_2 un CHCl_3 un Brensteda superskābes kā TfOH, Tf_2NH un Tf_3CH .³⁷ Tika izvirzīta hipotēze, ka, pateicoties šķidrās SO_2 Luisa skābes īpašībām, šo transformāciju būtu iespējams veikt ar ievērojami vājākām Brensteda skābēm (12. shēma). Šoreiz iegūtie silildiēni **40** būtu tikai starpprodukti, kas uzreiz iesaistītos heletropajā ciklopievienošanās reakcijā ar SO_2 , ģenerējot 3-silil-3-sulfolēnus **37**. Tas paver iespējas produktus **37** izmantot kā formālu ekvivalentu attiecīgajiem silildiēniem **40** šo savienojumu atvieglotai attīrīšanai un 1,4-funkcionalizēšanai.⁴²



12. shēma. Tandēmā sililgrupas 1,2-migrācijas – heletropā pievienošanās sekvence viena reaktora sintēzē sililsulfolēna **37a** iegūšanai un tās piedāvātais reakcijas mehānisms.

Pētījumi tika sākti ar piemērotākā katalizatora noskaidrošanu (1. tab.). Veicot reakcijas komerciāli pieejamajā SO_2 , kas satur līdz 50 ppm ūdens, tādās skābes kā $\text{TsOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$, PhCOOH , $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ bija pietiekami spēcīgas, lai ierosinātu šo pārvērtību. Par pārsteigumu reakcijas ierosināšanai pietika pat tikai ar SO_2 esošajam ūdens zīmēm. Tādi spirti kā *t*BuOH un tādi fenoli kā BHT molekulāro sietu klātbūtnē gan nespēja ierosināt šo pārvērtību. 1.–4. eksperiments (1. tab.) liecina, ka ūdens zīmes netraucē reakcijas norisei, lietojot Brensteda skābes šķidrās SO_2 vidē pK_A diapazonā no ūdens līdz TsOH .

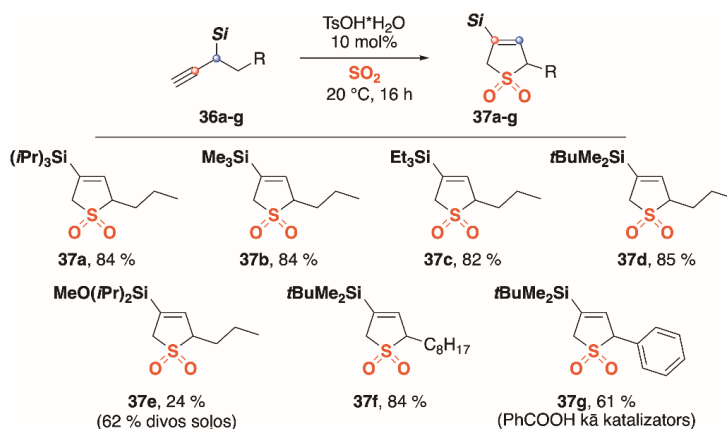
Piemērotākā katalizatora pārbaude tandēmā sililgrupas 1,2-migrācija – heletropā pievienošanās reakcijai saskaņā ar 12. shēmu

Nr. p. k.	Katalizators (mol %)	KMR iznākums produktam 37a , ^a %
1.	TsOH·H ₂ O (10)	84
2.	PhCOOH (10)	72
3.	(NH ₄) ₂ SO ₄ (10)	75
4.	H ₂ O (100)	67
5.	H ₂ O ^b	75
6.	3 Å MS	< 5
7.	<i>t</i> BuOH (10) + 3 Å MS	< 5
8.	BHT (10) + 3 Å MS	< 5

^a Difenilmetāns kā iekšējais standarts, vidējais rezultāts no diviem eksperimentiem.

^b Ūdens (līdz 50 ppm) komerciāli pieejamajā SO₂.

Labāko iznākumu uzrādīja TsOH·H₂O, tāpēc tas tika izvēlēts tālākiem substrātu klāsta pētījumiem (13. shēma).

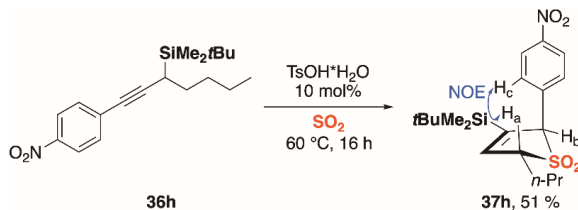


13. shēma. Produktu klāsts tandēmā sililgrupas 1,2-migrācijas – heletropā pievienošanās sekvencē viena reaktora sintēzē.

Tika noskaidrots, ka vienkāršākās trialkilsililgrupas reakcijas iznākumu pārāk neietekmē, ļaujot iegūt sililsulfolēnus **37a-d** ar ļoti labiem iznākumiem (82–85 %). Augstu 84 % iznākumu izdevās sasniegt arī produktam **37f** ar *n*-oktilaizvietotāju. Propargilsilāns **36e**, kas satur elektronus atvelkošo metoksiaizvietotāju uz silīcija grupas, produktu **37e** deva ar zemu iznākumu – 24 %. Nedz katalizatora maiņa, nedz temperatūras pazemināšana (–20 °C) neļāva uzlabot reakcijas iznākumu. Papildu eksperimenti pazeminātās temperatūrās liecināja par to, ka izejvielas degradācija notiek zemākās temperatūrās nekā vēlamā skābes katalizētā izomerizācijas reakcija par silildiēnu. Reakcijas iznākumu izdevās uzlabot, veicot šo procedūru divos soļos: 1) TfOH katalizētā izomerizācija dihlormetānā; 2) heletropā reakcija šķidrā SO₂, iegūstot sililsulfolēnu **37e** ar 62 % iznākumu divās stadijās. Fenilgrupas ievadīšana

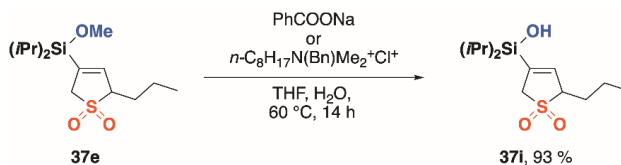
propargilsilānā **36g** arī paātrināja blakus reakciju norisi, ko izdevās novērst, nomainot katalizatoru uz maigāku skābi – PhCOOH. Tas ļāva iegūt vēlamu sililsulfolēnu **37g** ar 61 % iznākumu.

Arī 4-nitrofenilaizvietotais propargilsilāns **36h** uzrādīja reaģētspēju konkrētajos reakcijas apstākļos (14. shēma). Sililsulfolēns **37h** tika iegūts ar 51 % iznākumu kā *trans* diastereomērs. To izdevās apstiprināt ar kodolu Overhauzera efektu, kas vēlreiz pierāda promocijas darba autora grupas iepriekšējos novērojumus par selektīvu *E,Z*-diēnu ieguvī.³⁷



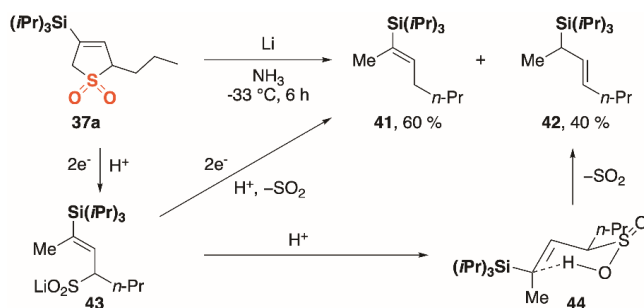
14. shēma. 2,5-*Trans*-diaizvietota sulfolēna **37h** sintēze.

Tika veikti arī tālāki pētījumi par sulfolēnu ķīmiskajām īpašībām. Tika pārbaudīta sililsulfolēna **37e** hidrolīzes iespējas par savienojumu **37i** – substrātu, kas būtu piemērots Hijamas-Denmarka šķērssamētināšanas reakcijām (15. shēma). Tika noskaidrots, ka vidēji stipras nukleofilās grupas kā benzoāts un hlorīds spēj hidrolizēt sililētera grupu par silanolu **37i** ar gandrīz kvantitatīvu iznākumu.



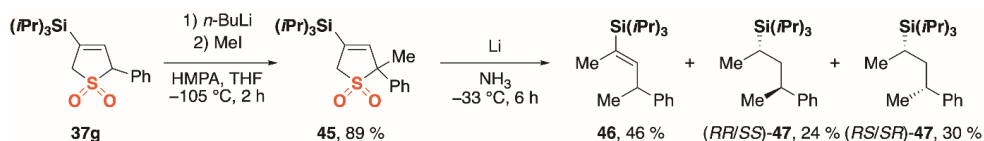
15. shēma. Sililētera **37e** hidrolīze.

Tika veikti arī eksperimenti, lai pārbaudītu sililsulfolēnu desulfītēšanas iespējas reducējošos apstākļos (16. shēma). Izmantojot metālisko litiju kā reducētāju šķidrā NH₃,⁴³ tika novērota pilna izejvielas sililsulfolēna **37a** konversija, iegūstot vinilsilānu **41** ar 60 % iznākumu. Reakcijas gaitā kā galvenais blakusprodukts radās alilsilāns **42**, ko skaidrojams kā retro-*ēna* eliminēšanās produkts no intermediāta **44**. Produktu rašanās attiecība 60 : 40 palika nemainīga arī citos reakcijas apstākļos, lietojot papildu šķīdinātāju, citu protonu avotu, papildu bāzi vai arī nomainot reducējošo reaģentu.



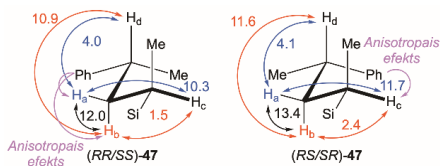
16. shēma. Sililsulfolēna **37e** desulfatēšana.

Pārbaudot sulfolēnu **37g** dotajos apstākļos, tika novērota izejvielas degradācija. Savukārt, pakļaujot reducēšanas reakcijai selektīvi metilēto savienojuma **45**, tika iegūts trīs produktu maisījums – sagaidāmais vinilsilāns **46** un pārreducēšanas produkts **47**. Interesanti, ka, izmantojot pat lielu Li pārākumu, fenilgrupas reducēšana netika novērota. Lai iespējami novirzītu reducēšanu kāda konkrēta produkta rašanās virzienā, šajos apstākļos tika pārbaudīts, kā aizvietotājs sulfolēnā pie C2 varētu ietekmēt produktu veidošanās attiecību (17. shēma).



17. shēma. Sulfolēna **45** iegūšana un desulfitēšana.

Abi savienojuma **47** diastereomēri tika raksturoti ar 1D un 2D KMR (*COSY*, *HSQC*, *HMBC*) analīzes metodēm (1. att.). Sadarbības konstanšu analīze liecina par to, ka molekulas cenšas ieņemt konformāciju, kurā tiek mazināta *sin*-pentāna mijiedarbība – H_d un viena no metilgrupām novietojas pseudoaksiālā pozīcijā. Līdz ar to savienojumā (RS/SR)-**47** H_c protonam būtu jānovēro anizotropais efekts no fenilgrupas *sin*-periplanārajā novietojumā. Tik tiešām, salīdzinot H_c KMR signāla nobīdes silāniem (RS/SR)-**47** ar (RR/SS)-**47**, savienojumam (RS/SR)-**47** ir novērojama spēcīga H_c signāla nobīde stiprākos laukos (0.50 ppm un 0.97 ppm). Līdzīgi, tikai apgriezti, šo efektu var novērot arī H_b KMR signālam (1.67 ppm savienojumam (RR/SS)-**47** un 1.81 ppm savienojumam (RS/SR)-**47**). Šos pašus rezultātus arī papildina un apstiprina šo signālu izmaiņa pazeminātās temperatūrās (pazeminot temperatūru ekranētajiem protoniem, tiek novērota izteiktāka nobīde stiprākos laukos).



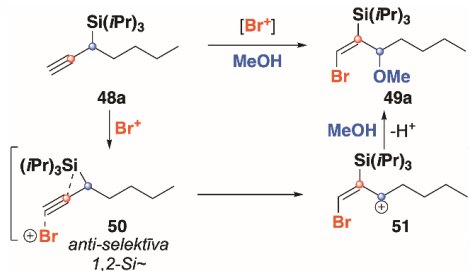
1. att. Diastereomēru **47** KMR analīze (sadarbības konstantes norādītas Hz).

1.2. Elektrofīlu ierosināta alilfunkcionalizētu vinilsilānu sintēze no propargilsilāniem

Tādi propargilsilāni kā 1,3-dipoli galvenokārt ir izmantoti [2 + 3] anulēšanas reakcijās, savukārt promocijas darba autora grupu ieintriģēja ar elektrofīlu reaģentu ierosinātas sililgrupas 1,2-nobīdes rezultātā izveidotā alilkatjona iespēja pievienot ārēju nukleofīlu, kas nav saistīts nedz ar elektrofīlo reaģentu, nedz ar propargilsilāna struktūru. Līdz šim veiktajos pētījumos ģenerētā katjona dzēšana notika ar tālākām strukturālām izmaiņām – nepiesātinātās sistēmas veidošanos pašā substrātā. Tika izvirzīta hipotēzi, ka šo ģenerēto alilkatjonu būtu iespējams “notvert” ar kādu citu, ārēju nukleofīlu. Kā pirmie šādas pārvērtības veikšanai tika izvēlēti polāri, nukleofīli šķīdinātāji, jo tie nodrošinātu gan stabilizētu vidi ģenerētajām lādētajām daļiņām, gan, pateicoties augstajai koncentrācijai, ātru reakcijas norisi.

2. tabula

Propargilsilāna **48a** brommetoksilēšanas reakcijas apstākļu optimizācija un iespējamais reakcijas mehānisms



Nr. p. k.	Reakcijas apstākļi ^a	KMR iznākums 49a , ^b %
1.	NBS (1.2 ekviv.), i. t.	60 (57) ^c
2.	NBS (1.2 ekviv.), temperatūru diapazonā = -78 °C, 0 °C, 50 °C	52–58
3.	NBS (1.2 ekviv.), i. t. c_{1a} diapazonā 0.05–0.2 M	55–56
4.	NBS (2.0 ekviv.), i. t.	49–52
5.	NBS (1.2 ekviv.), i. t. 10 % MeOH šķīdums (CF ₃) ₂ CHOH	46
6.	Br ₂ (1.0 ekviv.), i. t.	49
7.	TsNBr ₂ (1.2 ekviv.), i. t.	56
8.	MeC(O)NHBBr (1.2 ekviv.), i. t.	53
9.	1,3-Dibrom-5,5-dimetilhidantoīns (0.6 ekviv.), i. t.	57
10.	Dibromizocianūrskābe (0.6 ekviv.), i. t.	51

^a Standarta apstākļi: c_{1a} = 0.1 M, reakcijas laiks 15 min.

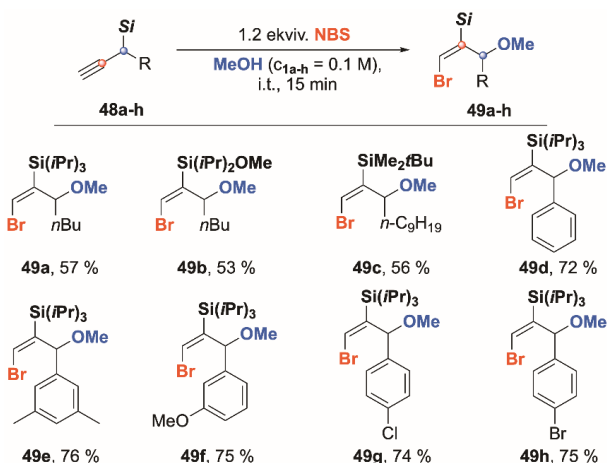
^b Difēnilmetāns kā iekšējais standarts.

^c Izdalītais iznākums.

Pirmais eksperiments, ko promocijas darba autora grupa izvēlējās veikt, bija propargilsilāna **48a** reakcija ar *N*-bromsukcinimīdu (NBS) (1.2 ekviv) metanolā (0.1 M) istabas temperatūrā (2. tab., 1. rinda). Jau pēc 15 minūtēm tika novērota pilna izejvielas konversija, un metilēteris

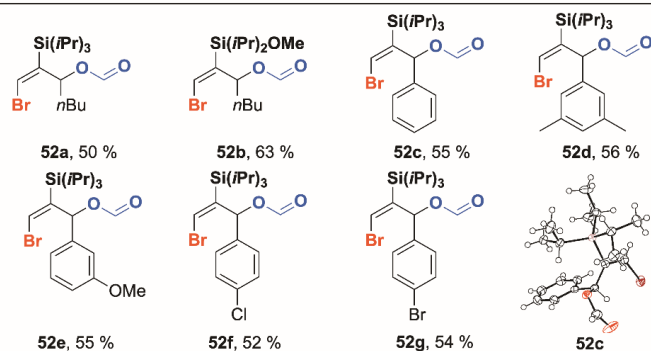
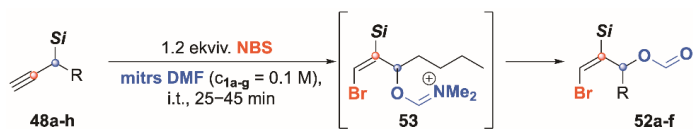
49a tika izdalīts ar 57 % iznākumu. Tālāk tika izvērtēta temperatūras, koncentrācijas, NBS daudzuma un papildu šķīdinātāja, kā arī citu elektrofilo broma reaģentu avotu ietekme uz reakcijas iznākumu, bet nekāds būtisks uzlabojums vai pasliktināšanās reakcijas gaitā novērota netika. Līdz ar to tālākos pētījumos par substrātu klāstu tika izvēlēti tehniski vieglākie pirmie pārbaudītie apstākļi.

Reaģētspēja tika pārbaudīta arī citiem 3-alkilpropargilsilāniem **48b,c** (18. shēma). Nedz alkilgrupas ķēdes garums, nedz izmaiņas silīcija aizvietotājā reakcijas iznākumu un gaitu pārāk neietekmēja, ļaujot izdalīt metilēterus **49b** un **49c** ar 53 % un 56 % iznākumiem. Būtisku uzlabojumu reakcijas iznākumā deva arilaizvietotāja ievadīšana propargilpozīcijā. Visi pārbaudītie 3-arilpropargilsilāni **48d-h** ļāva iegūt metilēterus **49d-h** ar iznākumiem no 72 % līdz 76 % un ar tik pat labiem reakcijas laikiem kā iepriekš – 5–15 min. Tas ļauj spriest, ka arilaizvietotājs spēj nodrošināt gan papildu stabilizāciju reaģētspējīgajam starpstāvoklim, gan samazināt dažādu degradācijas procesu norisi neatkarīgi no elektroniskajiem efektiem, ko ievieš aizvietotāji uz konkrētās arilgrupas.



18. shēma. Propargilsilānu **48a-h** brommetoksilēšanas produkti **49a-h**.

Kā nākamais šķīdinātājs tika izvēlēts DMF, kas šajās reakcijās piedalās kā formiātgrupas ekvivalents (19. shēma). Veicot reakcijas mitrā DMF, līdzīgi kā iepriekš, vienkāršākie alkilaizvietotie propargilsilāni **48a,b** deva formiātus **52a** un **52b** ar vidējiem iznākumiem – 50 % un 63 %.

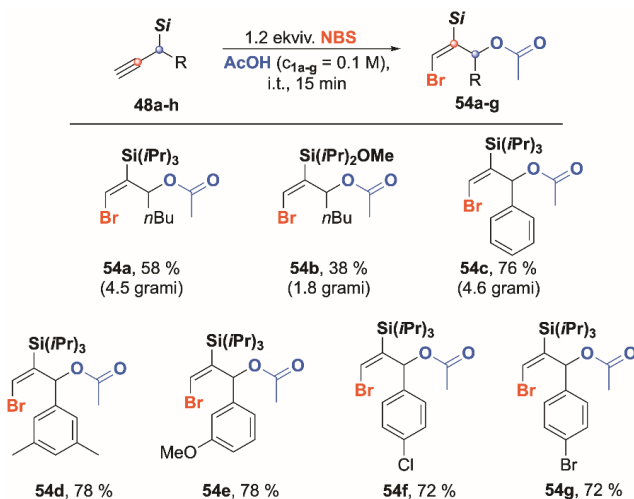


19. shēma. Propargilsilānu **48a-h** bromformiloksilēšanas produkti **52a-f**, iespējamais reakcijas mehānisms un savienojuma **52c** ORTEP attēlojums.

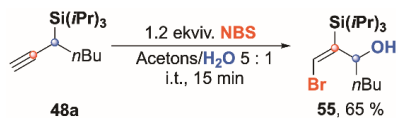
Interesanti, ka arilaizvietotie propargilsilāni uzrādīja ļoti līdzvērtīgus, viduvējus rezultātus, ļaujot iegūt formiātus **52c-d** robežās no 52 % līdz 56 % 25–45 min. Zēma iznākumi un lēnāka reakcijas gaita nekā produktiem **49a-h** sintēzē liecina, ka DMF ir salīdzinoši vājāks nukleofils nekā metanols un izraisa nevēlamas blakus reakciju norises, ko var novērot ar GH-MS analīzes palīdzību.

Savienojuma **52c** gadījumā izdevās iegūt monokristālus, kas bija piemēroti rentgenstruktūranalīzei un kas neapšaubāmi pierādīja gan iegūto savienojuma **52c** struktūru, gan (*E*)-ģeometrijas selektivitāti pārgrupēšanās reakcijām.

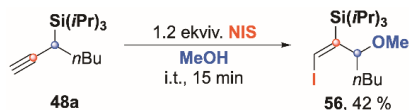
Trešais šķīdinātājs, kas tika pārbaudīts kā potenciālais nukleofils, bija etiķskābe (20. shēma). Ņemot vērā to, ka iepriekš promocijas darba autora grupā izstrādātā metode propargilsilānu aktivēšanai balstījās Brensteda skābju katalīzē, māca šaubas par substrātu stabilitāti skābē vidē. Šīs bažas apstiprinājās tikai daļēji, jo vienīgais substrāts, kas uzrādīja pazeminātu iznākumu, bija di-*izo*-propilmetoksisililgrupu saturošais propargilsilāns **48b**. Pārējie propargilsilāni uzrādīja līdzīgu reaģētspēju iepriekš apskatītajām reakcijām metanolā. Arī etiķskābē arilaizvietotie propargilsilāni izrādījās pārāki pār alkilaizvietotajiem, dodot arilaizvietotos acetātus **54c-g** ar iznākumiem robežās no 72 % līdz 78 % un alkilaizvietoto acetātu **54a** ar 58 % iznākumu. Tika demonstrēts arī šo reakciju lietojums vairāku gramu apjomā, iegūstot, piemēram, produktu **54c** (4.6 g) ar 76 % iznākumu.



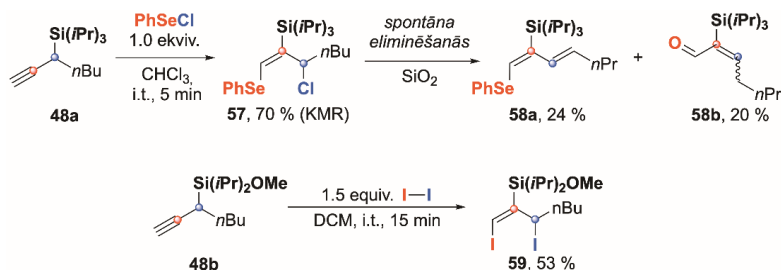
Tika veikti arī pētījumi ar citu elektrofilu/nukleofilu pāru pievienošanu. Sekmīgi izdevās veikt bromhidroksilēšanas reakciju acetons/ūdens (5 : 1) sistēmā, iegūstot spirtu **55** ar 65 % iznākumu (21. shēma). Promocijas darba autora grupu pārsteidza 3-arilpropargilsilānu inertums šajos reakcijas apstākļos, ko varētu skaidrot ar ūdens kā pārāk vāja nukleofila reaģētspēju un alilbenzilkatjona kā potenciālā starpstāvokļa pārāk augsto stabilitāti.



N-Jodsukcinimīds (NIS) metanolā uzrādīja salīdzinoši līdzīgu reaģētspēju NBS, un atbilstošais jodmetoksilēšanas produkts **56** tika iegūts ar vidēju iznākumu – 42 % (22. shēma).

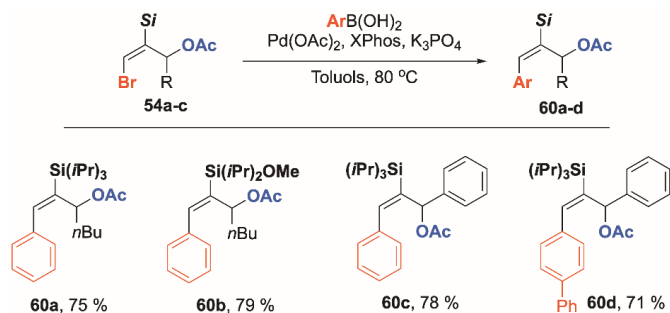


Izdevās arī demonstrēt 1,3-difunkcionalizēšanu ar tādiem elektrofila/nukleofila pāriem kā fenilselenilchlorīds un elementārais jods (23. shēma). Propargilsilāns **48a** reaģēja ar PhSeCl 5 min. dodot vinilselenīdu **57** ar 70 % KMR iznākumu. Šo savienojumu gan neizdevās izdalīt un veikt tā pilnu raksturošanu, jo, veicot attīrīšanu gan uz tiešās, gan uz apgrieztās fāzes silikagēla, tika novērota savienojuma degradācija. Tika izdalīts Cl⁻ eliminēšanās produkts diēns **58a** ar 24 % iznākumu un hidrolīzes produkts aldehīds **58b** ar 20 % iznākumu. Savukārt 1,3-dijodēšanas produktu **59** izdevās izdalīt ar 53 % iznākumu.



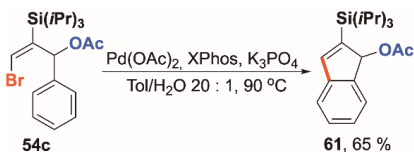
23. shēma. Propargilsilānu funkcionalizēšana ar elektrofila/nukleofila pāriem.

Jauniegūtie savienojumi pēc reakcijas satur trīs reakcijas centrus, un tos ir iespējams izmantot kā efektīvus būvblokus selektīvai alkēnu sintēzei. Lai to demonstrētu, vispirms vinilbromīdus **54a-c** tika izmantotas Suzuki-Mijauras šķērssametinašanas reakcijas (24. shēma). Izmantojot modificētus Bakvalda (*Buchwald*) izstrādātos reakcijas apstākļus,⁴⁴ šķērssametinašanas produktus **60a-d** izdevās iegūt ar labiem 71–79 % iznākumiem.



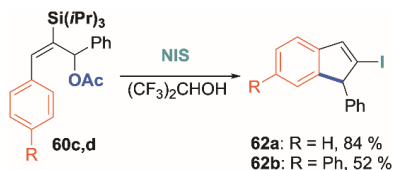
24. shēma. Vinilbromīdu **54a-c** šķērssametinašanas reakcijas.

Reakcijas vidē nepievienojot arilborskābi, izdevās iegūt iekšmolekulāras ciklizācijas C-H aktivēšanas produktu **61** ar 65 % iznākumu (25. shēma).



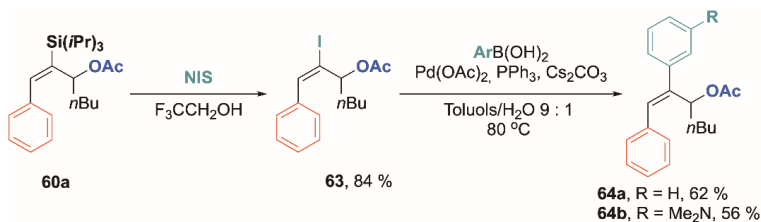
25. shēma. Vinilbromīda **54c** iekšmolekulāras ciklizācijas C-H aktivācijas reakcija.

Tālākā darba gaitā promocijas darba autora grupa pievērsās sililgrupas selektīvai funkcionalizēšanai. Lai to paveiktu, tika nolemts izmantot sililgrupas elektrofilās apmaiņas reakciju ar NIS. Tika novērots, ka savienojumi, kas satur arilaizvietotāju alilpozīcijā, visos pārbaudītajos apstākļos veic iekšmolekulāru ciklizēšanos. Attiecīgos jodindēnus **62a,b** izdevās iegūt ar līdz pat 84 % iznākumu 1,1,1,3,3,3-heksafluorizopropanolā (HFIP) (26. shēma).



26. shēma. Vinilsilānu **60c,d** tandēmā ciklizēšanās – elektrofilā apmaiņas reakcija.

Ciklizēšanos bija iespējams novērst, kā substrātu izmantojot alkilaizvietoto vinilsilānu **60a**. Samazinot alilpozīcijas jonizēšanās potenciālu un nomainot šķīdinātāju uz 2,2,2-trifluoetanolu, attiecīgais viniljodīds **63** tika iegūts ar 84 % iznākumu (27. shēma). Pēc tam, atkal izmantojot Suzuki-Mijauras šķērssametinašanas reakciju, viniljodīds **63** tika pārvērsts attiecīgajos stilbēnos **64a** un **64b** ar attiecīgu 62 % un 56 % iznākumu. Iegūtie stilbēni **64a,b** ir saglabājuši oriģinālo dubultsaites ģeometriju (pierādīts ar ^1H - ^1H -NOESY KMR) cauri visai reakciju sekvencei, sākot no savienojuma **54a**.

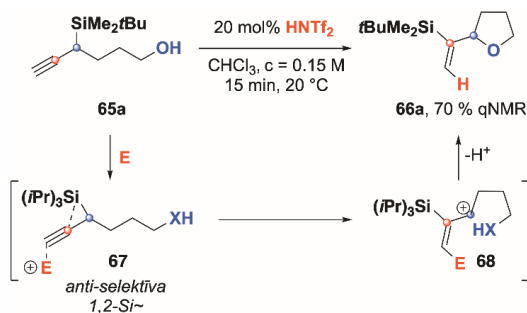


27. shēma. Vinilsilāna **60a** sililgrupas funkcionalizēšana.

1.3. Elektrofilu ierosināta heterociklisku savienojumu ar vinilsilānu sānu ķēdi sintēze no termināli funkcionalizētiem propargilsilāniem

Starp visiem mazmolekulārajiem zāļu savienojumiem, kas ir apstiprināti ASV Pārtikas un zāļu pārvaldē (*Food and Drug Administration*), 59 % saturēja kādu no slāpekļa (2014. gada dati)⁴⁵ un 27 % kādu no skābekļa heterocikliem (2018. gada dati).⁴⁶ Lai paplašinātu pieejamo sintētisko metožu klāstu heterociklisku savienojumu iegūšanai, kopā ar Rasmu Kronkalni un Artjomu Ubaidullajevu tika izvirzīta hipotēze, ka, lietojot dažādus nukleofilus saturošus propargilsilānus, būtu iespējams ģenerēt alilkatjonu, kas iekšmolekulāras ciklizācijas rezultātā dotu dažādus heterocikliskus atvasinājumus.

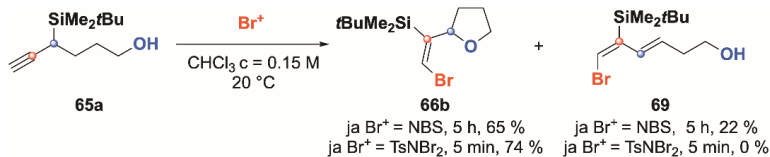
Pētījumus tika nolemts sākt, pārbaudot savienojuma **65a** heterociklizāciju skābes katalizētos apstākļos ar kvantitatīvās KMR spektroskopijas palīdzību. Pirmie eksperimenti tiešām uzrādīja vēlamā tetrahidrofurāna **66a** veidošanos, un pēc apstākļu optimizācijas kā piemērotākie tika izvēlēti HNTf₂ katalizators hloroforma šķīdumā istabas temperatūrā ar reakcijas laiku 15 min. (28. shēma).



28. shēma. Piemērotākie apstākļi tetrahydrofurāna **66a** iegūšanai un iespējama reakcijas mehānisms.

Līdzīgus rezultātus ir iespējams sasniegt, izmantojot arī tādas superskābes kā TfOH vai veicot reakciju šķīdinātājos, kas nenivelē do to katalizatoru. Samazinot temperatūru un katalizatora daudzumu, tika novērota tikai reakcijas ātruma samazināšanās.

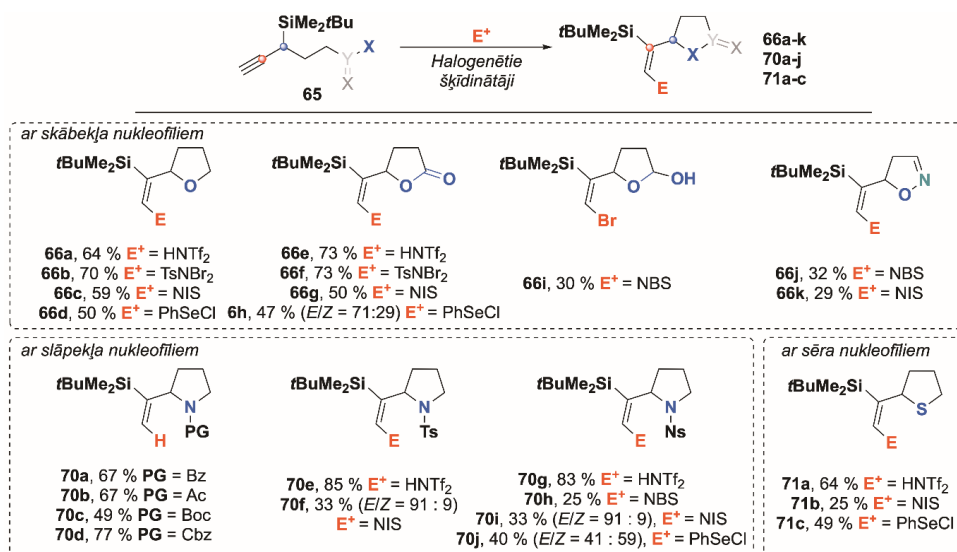
Pēc tam tika nolemts pārbaudīt propargilsilānu **65a** heterociklizāciju elektrofilā reaģenta NBS klātienē (29. shēma). Tika pārbaudīta gan šķīdinātāja, gan temperatūras ietekme, tomēr visos gadījumos ar NBS tika novērota arī diēna **69** veidošanās, ko vismazāk varēja novērot, veicot reakciju hloroformā. Arī reakcijas ilgums šajā gadījumā bija daudz garāks, salīdzinot ar skābes katalizētajām reakcijām. Pilnu izejvielas konversiju hloroformā bija iespējams sasniegt vien pēc 5 h, ko var skaidrot ar NBS zemo šķīdību halogenētos šķīdinātājos.



29. shēma. Piemērotākie apstākļi tetrahydrofurāna **66b** iegūšanai.

Līdz ar to tika nolemts papildus apskatīt arī citus elektrofilā bromu avotus. Jau pirmajā eksperimentā ļoti labu reaģētspēju uzrādīja *N,N*-dibrom-4-metilbenzolsulfonamīds (TsNBr₂), kam ir augsta šķīdība halogenētajos šķīdinātājos. Pilna izejvielas konversija tika sasniegta mazāk kā pēc 5 min. (laikā no parauga pievienošanas KMR stobriņā līdz spektra uzņemšanai jau bija sasniegta pilna konversija). Reakcijas maisījumā tika novērota tikai vēlāmā tetrahydrofurāna **66b** veidošanās, iespējams, mazāk bāziskā sulfonilamīda anjona dēļ.

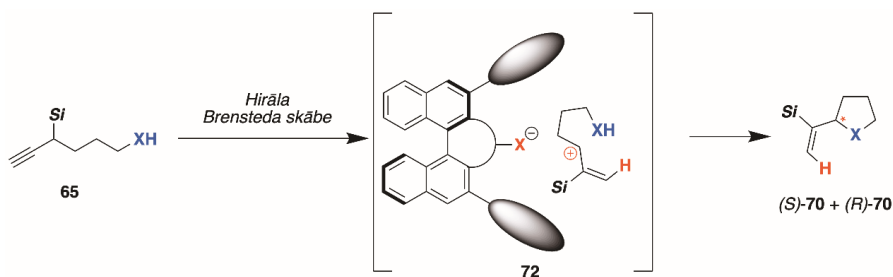
Pēc vēlamo apstākļu noskaidrošanas, Rasma Kronķalne kopā ar Artjomu Ubaidullajevu veica substrāta tvēruma izpēti. Tika pārbaudītas dažādas heterociklizācijas reakcijas ar iekšmolekulāriem skābekļa (spirti, aldehīdi, karbonskābes un oksīmi), slāpekļa (amīdi, karbamāti un sulfonamīdi) un sēra (tioacetāts) nukleofiliem kombinācijā ar elektrofilajiem reaģentiem (Brensteda superskābes, NBS, TsNBr₂ NIS, PhSeCl) (30. shēma).



30. shēma. Produktu tvērumus iekšējo nukleofilu saturošu propargilsilānu **65** iekšmolekulārās ciklizācijas reakcijās (sadarbībā ar R. Kronkalni un A. Ubaidullajevu).

Reakciju rezultātā ar iznākumiem no 25 % līdz 85 % tika iegūti tetrahydrofurāna **66a-d**, γ -butirolaktona **66e-h**, tetrahydrofurān-ola **66i**, 2-izoksazola **66j-k**, piperidīna **70a-j** un tiolāna **70a-c** atvasinājumi ar funkcionalizētu alkēna sānu ķēdi.

Izstrādātā metode iekšmolekulārai ciklizācijai balstās uz alilkatjona kā reakcijas starpstāvokļa veidošanos, tāpēc tika izvirzīta hipotēze, ka, pamatojoties uz asimetrisko pretjona virzīto katalīzi (*ACDC*),⁴⁷ nukleofilās grupas uzbrukumu reakcijas centram būtu iespējams panākt ar enantiodiskrimināciju (eksperimentālie dati – 5. pielikumā). Lai to paveiktu, kā hirālās informācijas avots tika izvēlētas BINOL atvasinātās Brensteda skābes (31. shēma).



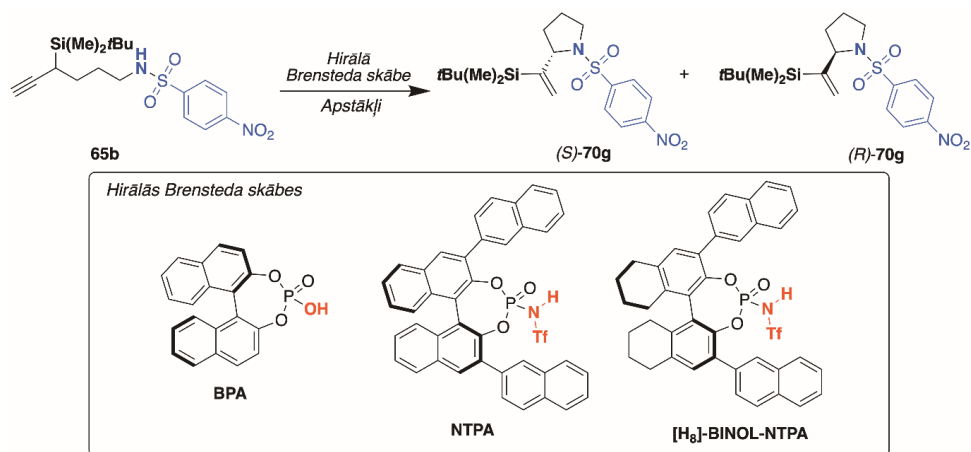
31. shēma. Hirālās Brensteda skābes katalizēta iekšmolekulāra ciklizēšanās reakcija.

Eksperimenti tika sākti ar substrāta un hromatogrāfiskās analīzes metodes identificēšanu. Kā piemērotākie substrāti tika izvēlēti savienojumi ar nitrobenzolsulfonilamīdu tā hromoforo īpašību dēļ, kas ļautu viegli kvantificēt iegūto enantiomēru attiecību ar AESH sistēmām, kas sajūgtas ar UV detektoru. Labāko enantiomēru sadalījumu izdevās iegūt, izmantojot (*R,R*)-Whelk-O 1 hirālo stacionāro fāzi un 5 % *i*PrOH/Hex (v/v) kā mobilo fāzi.

Enantiomērā pārkuma iegūšanai tika izmēģinātas pieejamās hirālās Brensteda skābes. Mēģinot atkārtot racēmiskā produkta **70 g** sintēzes apstākļus un aizstājot HNTf₂ ar fosforskābes-BINOL esteri, izejviela nereaģēja (3. tab., 1. rinda). Aizstājot DCM ar hloroformu un vārot, pēc 72 stundām tika izdalīti 13 % vēlamā produkta, diemžēl enantiomērā pārkuma veidošanās netika novērota.

3. tabula

Hirālu Brensteda skābju katalizētas propargilsilāna **65b** ciklizēšanas apstākļi

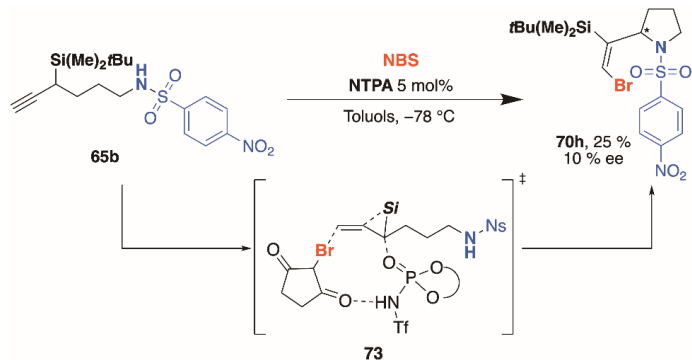


Nr. p. k.	Katalizators	Šķīdinātājs	T, °C	t, h	Iznākums, %	ee, %
1.	BPA	DCM	20	24	—	—
2.		CHCl ₃	63	72	13	0
3.	NTPA 5 mol%	Toluols	60	19	56	6
4.		Cikloheksāns	60	18	62	11
5.	NTPA 10 mol%	Cikloheksāns	i.t.	19	52	11
6.	[H ₈]-BINOL-NTPA 5 mol%	Cikloheksāns	60	21	45	12

Nākamie eksperimenti tika veikti ar komerciāli pieejamajiem *N*-trifluormetānsulfonilfosfoimidātiem NTPA un [H₈]-BINOL-NTPA, kuru skābums, salīdzinot ar BINOL-atvasinātajām fosforskābēm BPA, ir daudz augstāks, kā arī tie 2,2'-pozīcijās satur stēriski lielus aizvietotājus hirālītātes efektīvākai pārvešanai. Pirmo reakciju promocijas darba autora grupa izvēlējās veikt toluolā 60 °C temperatūrā ar NTPA (3. tab., 3. rinda). Vēlamais produkts pēc 19 stundām tika izdalīts ar 56 % iznākumu un 6 % enantiomēro pārkumu. Lai to uzlabotu, tika nolemts veikt eksperimentu cikloheksānā, kas varētu nodrošināt ciešāku jonu pāra veidošanos. Veicot eksperimentu istabas temperatūrā gan ar NTPA (3. tab., 5 rinda), gan ar [H₈]-BINOL-NTPA (3. tab., 6 rinda), tika novērota gan pieņemama reaģētspēja, gan enantiomērā pārkuma veidošanās līdz 12 %.

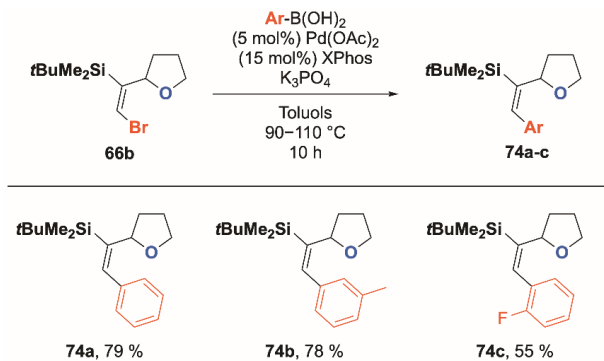
Ņemot vērā to, ka ir zināmi arī piemēri, kad hirālās Brensteda skābes spēj aktivēt ahirālus elektrofilos halogēnu reaģentus un nodrošināt enantiomērā pārkuma veidošanos, tika

izmēģināta reakcija ar NBS NTPA klātbūtnē (32. shēma). Pirolidīns **70h** tika iegūts ar 25 % iznākumu un 10 % enantiomēro pārkumu. 3. tabulā un 31. shēmā apkopotie pirmējie eksperimentālie rezultāti parāda asimetriskās katalīzes koncepta iespējamību promocijas darba autora grupas izstrādātajai heterociklizācijas reakcijai ar sililgrupas 1,2-nobīdi. Pētījumi šajā virzienā tiek turpināti.



32. shēma. Hirālas Brensteda skābes ierosināta propargilsilāna **65b** bromciklizācija.

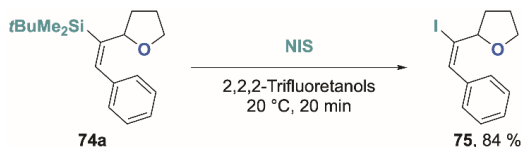
Ņemot vērā iegūtās zināšanas par vinilaizvietotāja reaģētspējas īpatnībām iepriekš apskatītajos savienojumos **54**, arī jauniegūtajiem heterocikliskajiem savienojumiem tika demonstrētas to tālākas funkcionalizēšanas iespējas. Kā modeļsubstrāts tika izvēlēts visvieglāk un ātrāk iegūstamais vinilbromīds **66b**, kam tika veikta Suzuki-Mijauras šķērssametināšanas reakcija (33. shēma). Izmantojot modificētos Bakvalda apstākļus ar dažādām arilborskābēm, tika iegūti sililstiropoli **74a-c** ar vidējiem līdz labiem rezultātiem – 55–79 %.



33. shēma. Vinilbromīda **66b** funkcionalizēšana Suzuki-Mijauras šķērssametināšanas reakcijās.

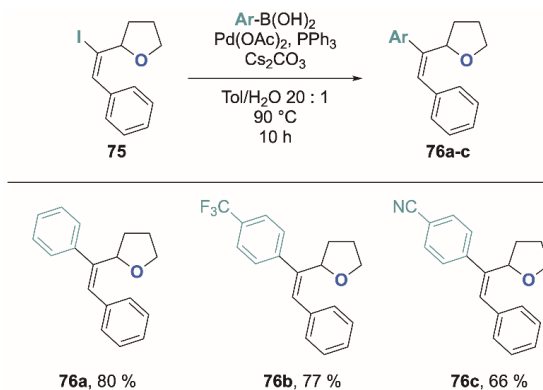
Pēc tam savienojums **74a** tika izmantots silīcija elektrofilajai apmaiņai, lai iegūtu viniljodīdu **75** (34. shēma). Veicot reakciju HFIP, tika novērota strauja reakcijas gaita, dodot vēlamu produktu mazāk kā 15 minūšu laikā. Diemžēl šajā gadījumā tika novērota dubultsaites izomerizācija, dodot *E/Z* maisījumu attiecībā 4 : 1. Šo problēmu veiksmīgi izdevās novērst,

nomainot reakcijas šķīdinātāju no HFIP uz 2,2,2-trifluoetanolu. Vēlamais viniljodīds **75** tika iegūts ar 84 % iznākumu, pilnībā saglabājot dubultsaites konfigurāciju.



34. shēma. Vinilsilāna **74** elektrofilās apmaiņas reakcija.

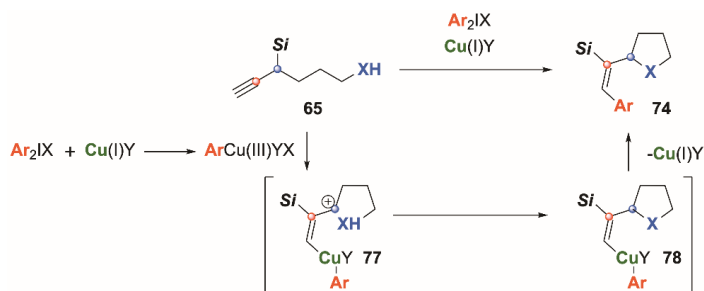
Iegūtais viniljodīds **75** tika veiksmīgi izmantots Suzuki-Mijauras šķērssametnāšanas reakcijas apstākļos, lai iegūtu tetrahidrofurānus ar trīsaizvietotu alkēna sānu ķēdi **76a-c** ar labiem iznākumiem – 66–80 % (35. shēma), saglabājot oriģinālo dubultsaites konfigurāciju, kas tika iegūta savienojuma **66b** sintēzes rezultātā.



35. shēma. Jodstirola **75** funkcionalizēšana Suzuki-Mijauras šķērssametnāšanas reakcijās.

1.4. Propargilsilānu arilēšana ar joda(III) reaģentiem vara katalizētos apstākļos

Parādot iegūto ciklizēto produktu kā lietderīgu būvbloku lietojumu, uzmanību piesaistīja nepiesātināto sistēmu arilēšana ar hipervalentajiem joda reaģentiem vara katalizētos apstākļos.⁴⁸ Ja šo konceptu pielāgotu iekšējo nukleofilu saturošiem propargilsilāniem **65**, tad vienā sintēzes solī būtu iespējams veikt gan sililgrupas 1,2-migrāciju, gan iekšmolekulāro ciklizāciju, gan arī alkēna arilfunkcionalizēšanu, iegūstot savienojumus **74** (36. shēma; eksperimentālie dati – 6. pielikumā).

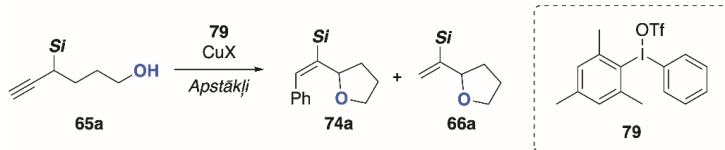


36. shēma. Iespējamā propargilsilānu **65** arilēšana ar joda(III) reaģentiem vara katalizētos apstākļos.

Pirmais eksperiments, ko promocijas darba autora grupa nolēma veikt, bija spirta **65a** reakcija ar ariljodānu **79** CuCl klātbūtnē (4. tab., 1 rinda). Šajā gadījumā tika novērota skābes ciklizētā produkta **66a** veidošanās, ko var skaidrot ar iespējamo TfOH zīmju klātbūtni no ariljodāna **79**. Savukārt, ja reakcijas maisījumam pievieno 2,6-di-*t*-butilpiridīnu un paaugstina procesa temperatūru (4. tab., 3 rinda), vēlamais produkts **74a** tiek iegūts pat ar 76 % iznākumu (82 % KMR). Līdzīgu reakcijspēju uzrādīja arī CuOTf·PhH kā vara avots. Tālāka apstākļu optimizācija uzlabotus rezultātus pagaidām nedeva.

4. tabula

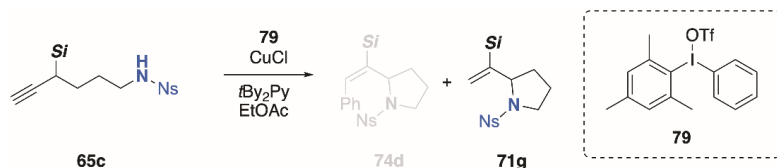
Propargilsilānu **65a** arilēšanas ar jods(III) reaģentiem vara katalizētos apstākļos optimizācijas tabula



Nr. p. k.	CuX	Šķīdinātājs	T, °C	Piedeava	74a , % (KMR)	66a , % (KMR)	
1.	CuCl	EtOAc	20	–	0	69	
2.		EtOAc	20	<i>t</i> Bu ₂ Py	0	0	
3.		EtOAc	60		82 (76 izdalīts)	0	
4.		THF	60		56	0	
5.		CHCl ₃	60		59	0	
6.		Toluols	60		17	0	
7.		MEK	60		0	0	
8.		MeCN	60		0	0	
9.		EtOAc	60		Lutidīns	0	0
10.		EtOAc	60		Et ₃ N	0	0
11.	CuI	EtOAc	60		<i>t</i> Bu ₂ Py	0	0
12.	CuOTf·PhH	EtOAc	60	84		0	

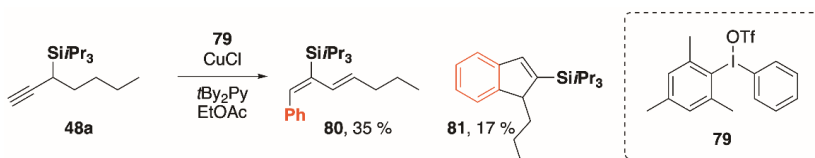
Tika izmēģināta arī sulfonilamīda **65b** ciklizācija optimizētajos apstākļos (37. shēma). Diemžēl vēlamā produkta veidošanās netika novērota, tika iegūts tikai pirolidīnu **71g**. To var skaidrot ar sulfonilamīda palielināto skābumu un stērisko mijiedarbību starp iespējamo vara

intermediātu un ienākošo nukleofīlo grupu (35. shēma, starpsavienojums **78**), kas, visticamāk, izraisa protodemetalēšanos, nevis vēlāmās reducējošās eliminēšanas.



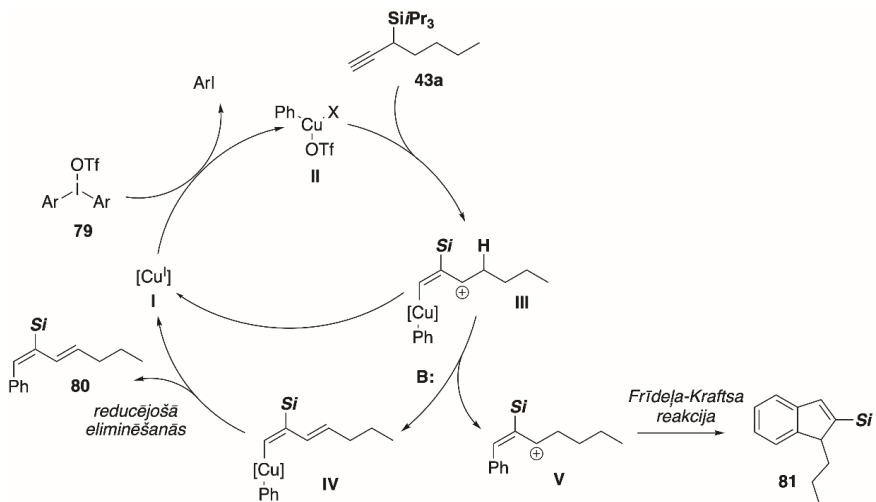
37. shēma. Propargilsilāna **65b** arilēšanas mēģinājums.

Arilēšanas reakcijā tika pārbaudīts arī propargilsilāns **48a**, kas nesatur iekšmolekulāro nukleofīlo grupu (38. shēma). Veicot reakciju optimizētajos apstākļos, tika iegūts divu vielu maisījums, kas satur arildienu **80** un indēnu **81** attiecībā ~ 2 : 1 ar kopējo iznākumu 52 %.



38. shēma. Propargilsilāna **48a** arilēšanas reakcija ar joda(III) reaģentiem vara katalizētos apstākļos.

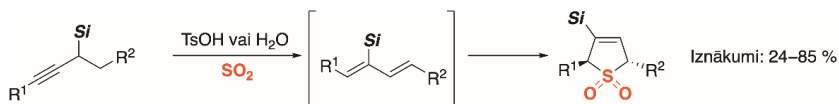
Abu produktu veidošanās mehānisms piedāvāts 39. shēmā. Reakcijas sākumā no vara(I) avota **I** oksidējošās pievienošanās rezultātā rodas vara(III) savienojums **II**, kas elektrofilā reakcijā inducē sililgrupas 1,2-migrāciju, veidojot intermediātu **III**. Šajā brīdī intermediāts **III** var reaģēt ar bāzi, veidojot intermediātu **IV**, kas pēc reducējošās eliminēšanas dod arildienu **80**. Intermediāts **III** var veikt arī reducējošo eliminēšanu, veidojot intermediātu **V**, kas tūlīt pat veic iekšmolekulāru ciklizācijas reakciju, dodot indēnu **81**. Līdzšinējie optimizācijas eksperimenti vēl nav devuši iespēju selektīvi iegūt vai nu silildienu **80**, vai indēnu **81**, bet eksperimentālais darbs tiek turpināts.



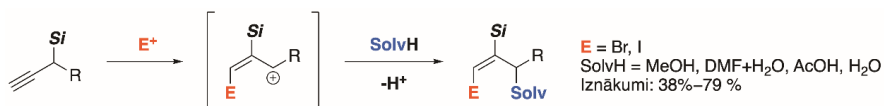
39. shēma. Propargilsilāna **43a** arilēšanas reakcija ar joda(III) reaģentu vara katalizētos apstākļos.

SECINĀJUMI

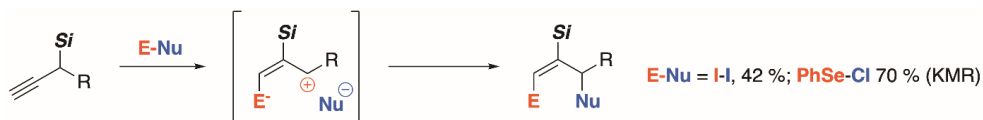
1. Šķidr sēra dioksīds ir piemērota reakcijas vide sililsulfolēnu sintēzei no propargilsilāniem, kas ietver vāju skābju katalizētu propargilsilānu izomerizēšanu un heletropo ciklopievienošanu.



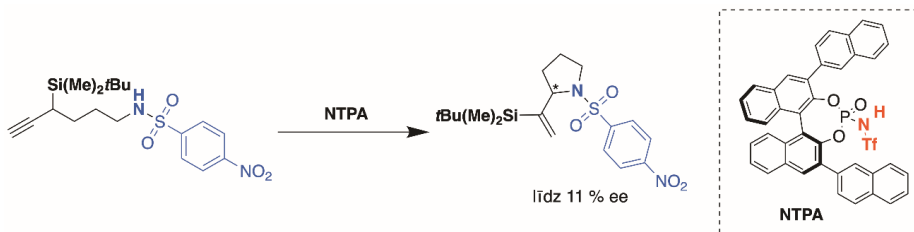
2. Elektrofilu halogēnu saturoši reaģenti spēj ierosināt 1,3-difuncionalizēšanas reakcijas propargilsilānos, kurās kā skābekļa nukleofilu var izmantot šķīdinātāju (MeOH, DMF, AcOH, H₂O). Šķīdinātājs vienlaikus nodrošina gan polāru reakcijas vidi, gan augstu nukleofilā reaģenta koncentrāciju. Izstrādātā metodoloģija dod funkcionalizētas atomu triādes ar fiksētu (*E*)-dubultsaites konfigurāciju.



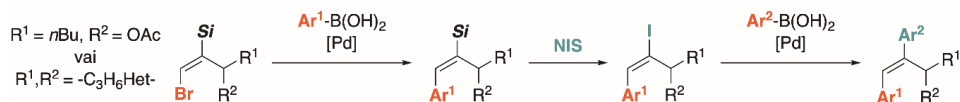
3. Propargilsilāniem ir iespējams veikt 1,3-difuncionalizēšanu ar elektrofilu/nukleofila pāriem nenukleofilos šķīdinātājos (halogēnalkānos).



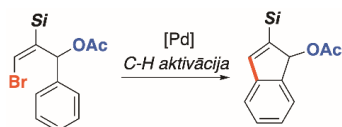
4. Hirālas Brensteda skābes ir spējīgas inducēt enantiomēro pārkāpumu propargilsilānos, kas alkilķēdē ir saistīti ar iekšmolekulāro nukleofilo grupu. Izmantojot *N*-trifluormetānsulfonilfosfoimidātu NTAP, tika sasniegts 11 % enantiomērais pārkāpums. Tas pierāda hirālītātes pārneses koncepta iespējamību pētītajās reakciju sistēmās.



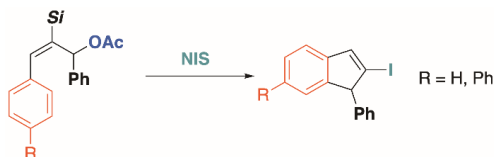
5. Iegūtie bromvinilsilāni, kas satur alkil- vai heterociklisku sānu ķēdi, ir lietojami kā vērtīgas izejvielas telpiski definētu trīsaizvietotu alkēnu sintēzei, veicot selektīvas Suzuki-Mijauras šķērssametināšanas un elektrofilās apmaiņas reakcijas. Reakciju sekvenca nodrošina dubultsaites sākotnējās konfigurācijas saglabāšanu.



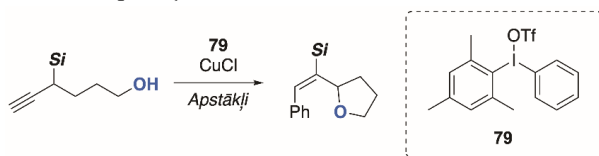
6. Bromvinilsilāni, kas alilpozīcijā satur acetoksi- un fenilaizvietotājus, palādija katalizētos apstākļos veic iekšmolekulāru C-H aktivācijas reakciju, dodot attiecīgo acetoksiindēnu.



7. Veicot silīcija-joda apmaiņu ar NIS sililstirols, kas alilpozīcijā satur acetoksi- un fenilaizvietotājus, papildus silīcija nomainai tiek novērota acetāta grupas jonizēšanās. Iegūtais karbkatjons piedalās joniskā ciklizēšanās reakcijā, dodot attiecīgos jodindēnus.



8. Terminālo alkīnu un iekšmolekulāro O-nukleofilu saturošiem propargilsilāniem ir iespējams veikt C-C arilēšanu ar sekojošu sililgrupas 1,2-migrāciju un ciklizēšanos, lietojot ariljodānus vara katalizētos apstākļos.



LITERATŪRAS SARAKSTS

- (1) Walsh, R. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14* (8), 246–252.
- (2) Bento, A. P.; Bickelhaupt, F. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (6), 2201–2207.
- (3) Slater, J. C. *J. Chem. Phys.* **1964**, *41* (10), 3199–3204.
- (4) Allred, A. L.; Rochow, E. G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1958**, *5* (4), 269–288.
- (5) Veszprémi, T.; Nagy, J. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *255* (1), 41–47.
- (6) Bols, M.; Pedersen, C. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 93–105.
- (7) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (9), 1560–1638.
- (8) Roy, A.; Oestreich, M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60* (9), 4408–4410.
- (9) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (10), 835–846.
- (10) Beļāunieks, R.; Puriņš, M.; Turks, M. *Synthesis (Stuttg.)* **2020**, *52* (15), 2147–2161.
- (11) Pirenne, V.; Muriel, B.; Waser, J. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (1), 227–263.
- (12) Wang, M.-M.; Nguyen, T. V. T.; Waser, J. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51* (17), 7344–7357.
- (13) Agasti, S.; Beattie, N. A.; McDouall, J. J. W.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (9), 3655–3661.
- (14) Banik, S. M.; Mennie, K. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (27), 9152–9155.
- (15) Dhungana, R. K.; Sapkota, R. R.; Niroula, D.; Giri, R. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (36), 9757–9774.
- (16) Delcamp, J. H.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (47), 15076–15077.
- (17) Staden, L. F. van; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31* (3), 195–200.
- (18) Roberts, D. D.; McLaughlin, M. G. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364* (14), 2307–2332.
- (19) Sommer, L. H.; Dorfman, E.; Goldberg, G. M.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (3), 488–489.
- (20) Sommer, L. H.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (3), 485–487.
- (21) Lambert, J. B.; Wang, G. T.; Finzel, R. B.; Teramura, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (25), 7838–7845.
- (22) Lambert, J. B. *Tetrahedron* **1990**, *46* (8), 2677–2689.
- (23) Lambert, J. B.; Chelius, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (22), 8120–8126.
- (24) Lambert, J. B.; Liu, X. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *521* (1–2), 203–210.
- (25) Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J.-H.; Chelius, E. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32* (2), 183–190.
- (26) Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (6), 1496–1500.
- (27) Ibrahim, M. R.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (3), 819–824.
- (28) Fujio, M.; Uchida, M.; Okada, A.; Alam, M. A.; Fujiyama, R.; Siehl, H.-U.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78* (10), 1834–1842.
- (29) Fujio, M.; Umezaki, Y.; Alam, M. A.; Kikukawa, K.; Fujiyama, R.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79* (7), 1091–1099.
- (30) Fujio, M.; Alam, M. A.; Umezaki, Y.; Kikukawa, K.; Fujiyama, R.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80* (12), 2378–2383.

- (31) Fujiyama, R.; Alam, M. A.; Shiyyama, A.; Munechika, T.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23* (9), 819–827.
- (32) Zhang, W.; Stone, J. A.; Brook, M. A.; McGibbon, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (24), 5764–5771.
- (33) Pornet, J.; Miginiac, L.; Jaworski, K.; Randrianoelina, B. *Organometallics* **1985**, *4* (2), 333–338.
- (34) Danheiser, R. L.; Dixon, B. R.; Gleason, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (23), 6094–6097.
- (35) Barczak, N. T.; Rooke, D. A.; Menard, Z. A.; Ferreira, E. M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (29), 7579–7582.
- (36) Rooke, D. A.; Ferreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (34), 11926–11928.
- (37) Puriņš, M.; Mishnev, A.; Turks, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), 3595–3611.
- (38) Burow, D. F. In *The Chemistry of Nonaqueous Solvents*; Lagowski, J. J., Ed.; Elsevier, 1970; pp 137–185.
- (39) Suta, K.; Turks, M. *ACS Omega* **2018**, *3* (12), 18065–18077.
- (40) Leškovskis, K.; Gulbe, K.; Mishnev, A.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61* (46), 152528.
- (41) Gulbe, K.; Lugiņina, J.; Jansons, E.; Kinens, A.; Turks, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 964–976.
- (42) Brant, M.; Wulff, J. *Synthesis (Stuttg.)* **2015**, *48* (01), 1–17.
- (43) Zaks, I. M.; Polunin, E. V.; Moiseenkov, A. M. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1984**, *33* (12), 2564–2566.
- (44) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Nat. Protoc.* **2007**, *2* (12), 3115–3121.
- (45) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274.
- (46) Delost, M. D.; Smith, D. T.; Anderson, B. J.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (24), 10996–11020.
- (47) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (2), 518–533.
- (48) Phipps, R. J.; McMurray, L.; Ritter, S.; Duong, H. A.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (26), 10773–10776.

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 defense at the open meeting of the RTU Promotion Council on 11 October 2023 at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry of Riga Technical University, 3 Paula Valdena Street, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Associate Professor Dr. chem. Kaspars Traskovskis
Riga Technical University

Senior Lecturer Dr. Mark McLaughlin
Queen's University Belfast, United Kingdom

Associate Professor Dr. Grzegorz Hreczycho
Adam Mickiewicz University in Poznań, Poland

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

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

Rūdolfs Beļāuniņš
(*signature*)

Date

The Doctoral Thesis has been prepared as a collection of thematically related scientific publications complemented by summaries in Latvian and English. The Doctoral Thesis unites four scientific publications. The scientific publications have been written in English, with a total volume of 204 pages, including supplementary data.

CONTENTS

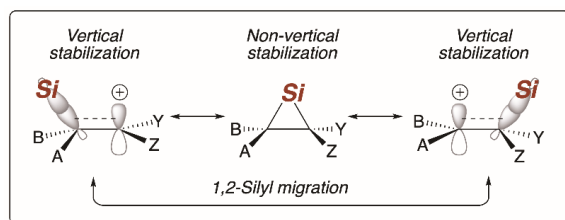
GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS.....	41
Introduction.....	41
Aims and objectives	42
Scientific novelty and main results	43
Structure and volume of the thesis	43
Publications and approbation of the thesis	43
MAIN RESULTS OF THE THESIS	46
1. β -Silicon effect and its contribution to 1,2-silyl migration in propargyl silanes	46
1.1. Synthesis of silyl sulfolenes from propargyl silanes in liquid sulfur dioxide	52
1.2. Electrophile-induced synthesis of allyl functionalized vinyl silanes from propargyl silanes	56
1.3. Electrophile-induced synthesis of heterocycles with vinyl silane side chain from terminally functionalized propargyl silanes.....	61
1.4. Copper-catalyzed propargyl silane arylation with hypervalent iodine reagents	66
CONCLUSIONS	69
REFERENCES	71

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

In organic chemistry, silicon has usually been directly compared to carbon. Both of them are group 14 elements; both have their typical tetravalent configuration; in almost all cases, they form covalent bonds, which are especially strong with elements possessing high electronegativity;¹ their chemical reactivity, like nucleophilic substitution with the inversion of the central atom configuration,² in most cases match. The difference between the two elements starts to appear because of the silicon's place in 3rd period. As a rule, that means a larger atomic radius,³ lower electronegativity,⁴ and more accessible vacant *d*-orbitals.⁵ The contribution of these properties is what makes silicon useful as a protecting group for alcohols and terminal alkynes.⁶ Its capability to form hypervalent intermediates⁷ makes it a strong Lewis acid. Additionally, the polarizability of the C-Si bond makes Tamao–Fleming oxidation⁸ and Hiyama–Denmark cross-coupling reactions possible.⁹

Another characteristic property of silicon that has gained a fair share of attention in the context of organic chemistry is its intrinsic ability to stabilize carbocations in the β -position, more commonly known as the β -silicon effect.¹⁰ It can be explained by two structural proposals: vertical stabilization (hyperconjugation between the C-Si bond and unsaturated system) and non-vertical stabilization (formation of 3 atom, 4 electron cyclic silonium ion) (Scheme 1). It is believed that both modes of stabilization are in rapid equilibrium; therefore, while the new C-Si bond is formed in the non-vertical stabilization mode followed by the dissociation of the old bond, changes in the skeletal scaffold can be observed, that is, 1,2-silyl migration has taken place – a new cation is formed that is again stabilized by the β -silicon effect.¹⁰



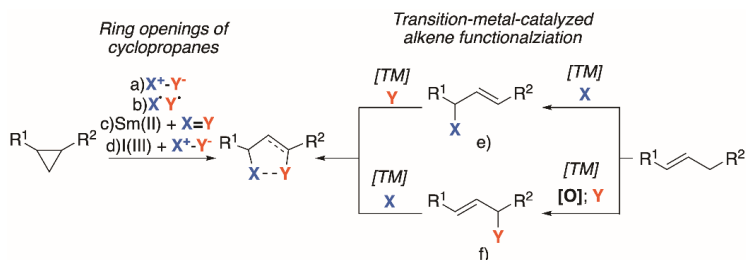
Scheme 1. β -Silicon effect – vertical and non-vertical stabilization in carbenium ions and plausible 1,2-silyl migration.

The silyl group migration is typically observed in systems that might either yield the product concertedly or form a more stable reaction intermediate owing to the combination of multiple stabilizing effects. This is commonly observed and studied in reactions between electrophiles and unsaturated systems.

Unsaturated systems like alkenes, allenes, and alkynes, as well as their conjugated analogs, have been broadly discussed in the context of 1,2- and 1,4-difunctionalization. On the contrary, allyl, allenyl, and propargyl silanes, upon their activation with an electrophile, undergo 1,2-silyl migration, creating a formal 1,3-dipole. The reaction of the latter with an appropriate

nucleophile presented in the reaction medium accomplishes the 1,3-difunctionalization of the unsaturated system.¹⁰

Compared to 1,2- and 1,4-difunctionalization, synthetic methods to obtain 1,3-difunctionalized products are far less studied. Some prominent examples include (Scheme 2): a) ring-opening reactions of donor-acceptor cyclopropanes with nucleophile/electrophile pairs;¹¹ b) ring-opening reactions with radical initiators;¹² c) ring-opening under reductive conditions;¹³ d) hypervalent iodine-catalyzed ring-openings of cyclopropanes;¹⁴ e) transition-metal-catalyzed 1,2-addition – isomerization of unsaturated system – reductive elimination;¹⁵ f) alkene allylic oxidation – unsaturated system functionalization.¹⁶ Unfortunately, none of these proposed methods provides simple and sequential functionalization of the obtained triad, including its C2 atom.



Scheme 2. 1,3-Difunctionalization examples – ring-opening reactions of cyclopropanes and transition-metal-catalyzed alkene functionalization.

The Doctoral Thesis has been devoted to developing novel synthetic strategies for propargyl silane 1,3-difunctionalization using various electrophile/nucleophile pairs. Moreover, depending on the procedure, obtained products may contain up to three reaction centers in the C1, C2, and C3 positions that open further functionalization possibilities for selective and direct synthesis of relevant compounds for the pharmaceutical and materials science industries.

Aims and objectives

The aim of the Thesis was to develop novel synthetic strategies for the synthesis of functionalized products based on the theoretical concept of allylic cation generation from propargyl silanes.

The following tasks were defined.

1. To investigate the use of liquid SO₂ as a Lewis acidic reaction media to obtain silyl dienes that in the given reaction medium will participate in the cheletropic reaction with SO₂ to yield silyl sulfolenes from propargyl silanes in a one-pot reaction.
2. To develop a method for the electrophile-induced synthesis of allyl-functionalized vinyl silanes from propargyl silanes in the reaction with solvent as an external nucleophile.
3. To participate in a co-project about the electrophile-induced heterocyclization of propargyl silanes that contain terminal alkyne and internal nucleophile moieties and to investigate further functionalization possibilities of the obtained products. Furthermore, the concept of asymmetric catalysis should be tested in this reaction series.

4. To test the copper-catalyzed arylation reactions of propargyl silanes using hypervalent iodine reagents.

Scientific novelty and main results

As a result of this Doctoral Thesis, novel synthetic methodologies have been developed that broaden the use of propargyl silanes as formal 1,3-dipoles and harness the 1,2-silyl migration arising from the β -silicon effect. Furthermore, obtained compounds are useful synthetic building blocks for further reactions that build up molecular complexity.

A method was developed in which liquid SO_2 was used as a Lewis acidic solvent to promote the synthesis of silyl sulfolenes from propargyl silanes. This permits the use of significantly weaker Brønsted acids like TsOH and H_2O (compared to previously used TfOH and HNTf_2). Obtained silyl dienes immediately participate in the cheletropic reaction with SO_2 to yield silyl sulfolenes in a one-pot procedure.

A novel methodology was developed for (*E*)-selective synthesis of allyl functionalised trisubstituted vinyl silanes in the electrophile-induced addition of nucleophilic solvents to propargyl silane. This concept was also employed for (*E*)-selective intramolecular heterocyclization of propargyl silanes containing internal nucleophiles, to yield heterocycles with functionalized vinyl silane side chain. The newly obtained compounds have up to three continuous reactive centers, and their application was demonstrated in transition-metal-catalyzed cross-coupling, electrophilic silicon exchange, and intramolecular ionic reactions. The possibility of asymmetric catalysis was demonstrated in propargyl silane heterocyclisation reactions in the presence of chiral Brønsted acids.

Experimental conditions were also investigated for copper-catalyzed arylation reactions of propargyl silanes with hypervalent iodine reagents. This will be further developed as a new synthetic method in the future.

Structure and volume of the Thesis

This Doctoral Thesis was prepared as a collection of thematically related scientific publications by the author, dedicated to applying 1,2-silyl migration for the functionalization of propargyl silanes. The Thesis unites three original publications in SCI journals and a review article.

Publications and approbation of the Thesis

The results of the Thesis are reported in three original experimental publications. A review article has been published. The main results were presented at nine conferences.

Scientific publications

1. Kronkalne, R., **Beļauņieks, R.**, Ubaidullajevs, A., Mishnev, A., Turks, M. Synthesis of Five-Membered Heterocycles Containing Olefin Side Chain by 1,3-Difunctionalization of Propargyl Silanes with a Concomitant 1,2-Silyl Shift. *J. Org. Chem.* **2023**, DOI: 10.1021/acs.joc.3c01481
2. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Līpiņa, R.A., Mishnev, A., Turks, M. 1,3-Difunctionalization of Propargyl Silanes with Concomitant 1,2-Silyl Shift: Synthesis of Allyl Functionalized Vinyl Silanes. *Org. Lett.* **2023**, in press.
3. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Kumpiņš, V., Turks, M. Synthesis of 3-Silylated 3-Sulfolenes from Propargylsilanes and their Reductive Desulfitation. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2021**, *3*, 18065.
4. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Turks, M. Manifestation of the β -Silicon Effect in the Reactions of Unsaturated Systems Involving a 1,2-Silyl Shift. *Synthesis* **2020**, *52(15)*, 2147–2161.

The results of the Thesis were presented at the following conferences.

1. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Līpiņa, R.A., Turks, M. Synthesis of Allyl Functionalized Vinyl Silanes from Propargyl Silanes via 1,2-Silyl Migration. In: *International Symposium on Synthesis and Catalysis, Book of Abstracts*, Portugal, Evora, September 5–8, **2023**, p. 126.
2. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Līpiņa, R.A., Turks, M. Use of Propargylsilanes for the Preparation of Highly Functionalized Alkenes via 1,2-Silyl Migration. In: *81st International Scientific Conference of the University of Latvia, Chemistry section, Book of Abstracts*, Latvija, Riga, March 17, 2023. Riga: University of Latvia, 2023, p. 15.
3. Kronkalne, R., **Beļauņieks, R.**, Ubaidullajevs, A., Turks, M. Use of Terminally Functionalized Propargyl Silanes for the Synthesis of Various 5-Membered Heterocycles via 1,2-Silyl Migration. In: *81st International Scientific Conference of the University of Latvia, Chemistry section, Book of Abstracts* Latvia, Riga, March 17, 2023. Riga: University of Latvia, 2023, 14.
4. Kronkalne, R., Ubaidullajevs, A., **Beļauņieks, R.**, Turks, M. Heterocyclization of Terminally Functionalized Propargyl Silanes via 1,2-Silyl Shift. In: *Balticum Organicum Syntheticum 2022: Program and Abstract Book*, Lithuania, Vilnius, July 3-6, **2022**. Vilnius: UAB Kalanis, 2022, 104.
5. **Beļauņieks, R.**, Līpiņa, R.A., Puriņš, M., Turks, M. Synthesis of Trisubstituted Vinyl Silanes from Propargyl Silanes via 1,2-Silyl Migration. In: *Balticum Organicum Syntheticum 2022: Program and Abstract Book*, Lithuania, Vilnius, July 3–6, **2022**. Vilnius: UAB Kalanis, 2022, p. 52.
6. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M., Kronkalne, R., Līpiņa, R., Ubaidullajevs, A., Turks, M. Synthesis of Highly Functionalized Alkenes from Propargyl Silanes via 1,2-Silyl Migration. In: *Stereoselective Alkene Functionalizations: Beilstein Organic Chemistry Symposium 2022*, Germany, Rüdeshheim am Rhein, April 26–28, **2022**. Beilstein Institut, 2022, p. 32.
7. **Beļauņieks, R.**, Puriņš, M. Electrophile-Induced Transformations of Propargyl Silanes. In: *Riga Technical University 62nd International Scientific Conference "Materials Science*

and Applied Chemistry": Program and Abstracts, Latvia, Riga, October 22, **2021**. Riga: Riga Technical University, 2021, p. 11.

8. **Beļāuniņš, R.**, Puriņš, M., Kumpiņš, V., Turks, M. Exploration of Various Electrophile-induced Transformations of Propargyl Silanes. In: *27th Croatian Meeting of Chemists and Chemical Engineers with International Participation 5th Symposium Vladimir Prelog: Book of Abstracts*, Croatia, Veli Lošinj, October 5–8, **2021**. Zagreb: 2021, p. 266.
9. **Beļāuniņš, R.** Use of Propargylsilanes in Tandem Transformation for the Synthesis of Silyl Sulfolenes. In: *Materials Science and Applied Chemistry 2020*, Latvia, Riga, October 23, 2020. Riga: Riga Technical University 2020, p. 13.
10. **Beļāuniņš, R.**, Puriņš, M. Synthesis of Silyl Sulfolenes in Tandem Transformation from Propargyl Silanes in Liquid SO₂. In: *78th International Scientific Conference of the University of Latvia, Chemistry section, Book of Abstracts*, Latvia, Riga, March 6, 2020. Riga: University of Latvia, 2020, p. 46.

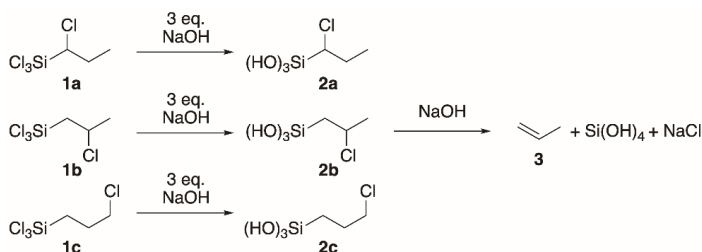
MAIN RESULTS OF THE THESIS

In organic synthesis, organosilicon compounds have been used as protecting groups for alcohols and terminal alkenes.⁶ Their application is also broadly covered in reactions like Peterson olefination,¹⁷ Tamao–Fleming oxidation,⁸ and Hiyama–Denmark cross-coupling.⁹ In contrast, the β -silicon effect is a well-studied but less-used concept. A prominent example where the β -silicon effect contributes to the synthetic transformation is Hosomi–Sakurai-type reactions,¹⁸ where electrophiles induce cation generation in unsaturated systems that are stabilized by a β -silyl substituent. Propargyl silanes can also participate in this type of reaction. Literature reports multiple examples of electrophile-induced elimination of the silyl group; however, activation followed by 1,2-silyl migration seemed synthetically more intriguing, as it opens up the possibility of using propargyl silanes as formal 1,3-dipoles.

The synthetic methods developed during the Doctoral Thesis aim to expand the application of propargyl silanes as formal 1,3-dipoles and obtain highly functionalized atom triads widely applicable in organic synthesis.

1. β -Silicon effect and its contribution to 1,2-silyl migration in propargyl silanes

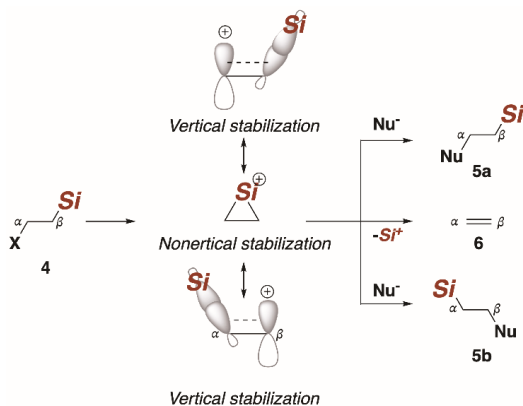
The first reports on changes in substrate reactivity attributed to the β -silyl substituent were reported in 1946 by Sommer and Whitmore.^{19, 20} By titrating different regioisomers of 1-trichlorosilylpropane monochlorides **1a–c** with 3 equivalents of cold 0.5M NaOH solution, hydrolysis products of the Si–Cl bond were observed in all cases (Scheme 3). Surprisingly, upon further addition of the base solution, only the β -substituted 2-chloro-1-trichlorosilyl propane (**1b**) continued to react with an additional equivalent of NaOH, yielding the elimination product propene (**3**).



Scheme 3. First demonstration of the β -silicon effect – reactivity of monochlorinated 1-trichlorosilylpropanes with 0.5 M NaOH solution.

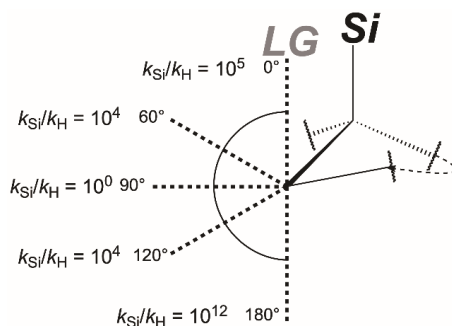
In addition, further experiments aimed at elucidating the mechanism of elimination product formation concluded that solvolysis reactions proceed via the E1 type mechanism, where the first and rate-determining step is the cleavage of the leaving group bond, which forms a β -silyl substituted and stabilized carbocation. This phenomenon was postulated as the β -silicon effect¹⁰ – a stable reaction intermediate, to which two structurally defined stabilization models were

proposed (Scheme 4): the vertical stabilization, where, due to the hyperconjugation, C-Si σ -bond electrons are donated into the vacant p -orbital or the non-vertical stabilization, where 4-electron, 3-atom cyclic silyonium ion is formed, and the positive charge is delocalized onto silicon itself.



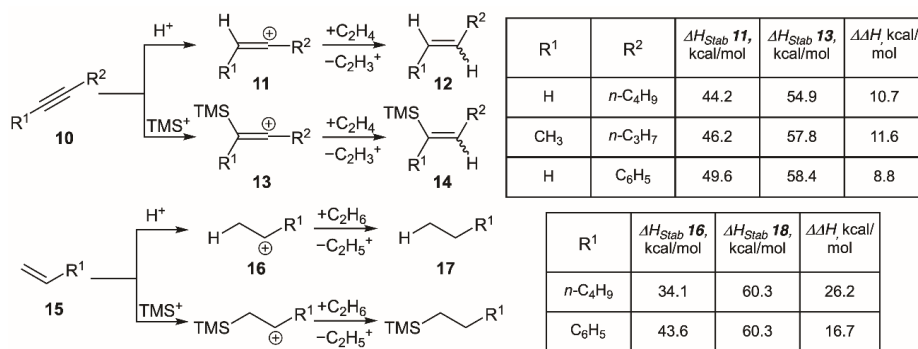
Scheme 4. Possible intermediates in β -silicon-stabilized carbocations.

As the reaction rate due to the β -silicon substituent can experience an increase of up to 12 orders of magnitude, several groups of scientists embarked on the investigation of the phenomenon. To determine conformational constraints, significant contributions have been made by Lambert *et al.* (Scheme 5).²¹⁻²⁵ By synthesizing conformationally restricted silyl derivatives, where the torsional angle between the silyl substituent and the leaving group (LG) was fixed, the obtained compounds were compared in solvolysis reactions with their non-silylated analogs. The highest reaction rate increase, $k_{Si}/k_H = 10^{12}$, was observed in the *anti*-periplanar conformation. In addition, a significant but lower increase was observed for *syn*-planar confirmation – 10^5 times. The decrease in the reactivity could be explained by the interactions between the leaving group and the stabilizing silyl substituent.



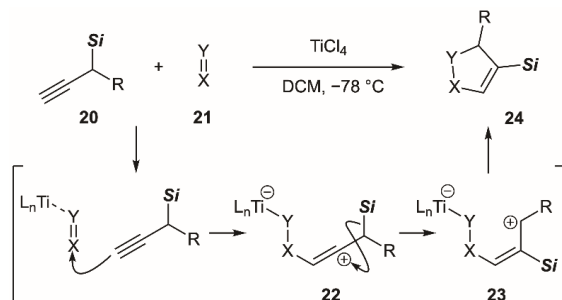
Scheme 5. Changes in the solvolysis rates depending on the torsional angle of Si-C-C-LG.

An increase in reaction rates was also observed in *gauche* and *anti*-clinal conformations (10^4 times), suggesting that the β -silicon effect can play a role in the sub-optimal overlap of the



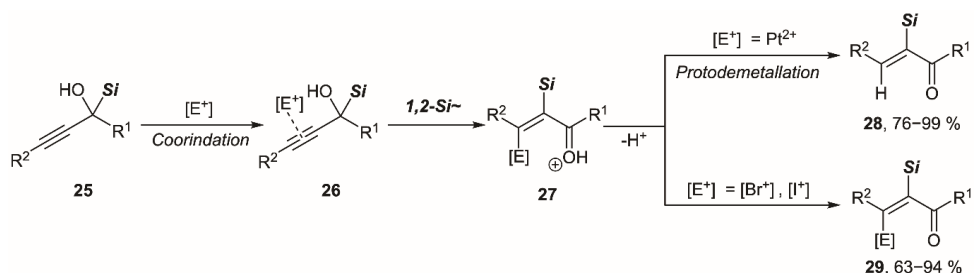
Scheme 7. Silyl vinyl and silyl alkyl carbocation generation to determine the stabilization effects arising from hyperconjugation.

A β -silyl-substituted carbocation can easily form cyclic silonium ions via a non-vertical stabilization model and eventually undergo 1,2-silyl migration through a concerted fashion to result in an energetically more favored product or, due to the multiple stabilizing contributions, form a more stable reaction intermediate. The 1,2-silyl shift in propargyl silanes was first reported in 1985 by the Miginiac group as a side reaction between the latter and acetals.³³ Further substantial contribution to the field of the [2 + 3] annulation chemistry was done by Danheiser *et al.* (Scheme 8). This transformation is initiated by the electrophilic activation of propargyl silane **20** by 1,2-dipole **21** to form intermediate **22**, which undergoes a 1,2-silyl shift to form allylic cation **23**. The latter reacts with the intramolecular nucleophilic center to form the annulation products **24** – cyclopentenes, 1,2,5,7a-tetrahydro-3*H*-pyrrolizine-3-ones, isoxazoles, and azulenes.³⁴



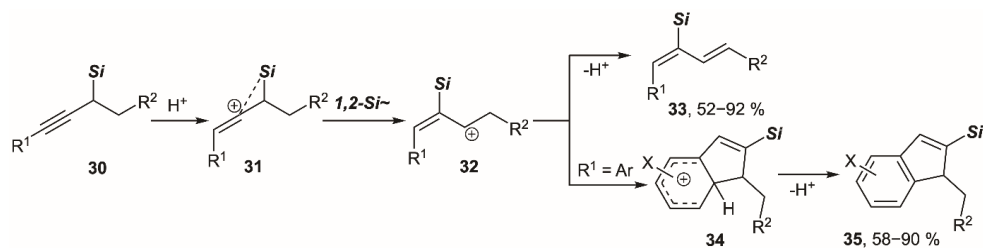
Scheme 8. General scheme for the annulation reactions of 1,2-dipoles and propargyl silanes.

So far, to achieve chemical complexity, 1,3-difunctionalization reactions of propargyl silanes are based on combining two structural scaffolds. Ferreira *et al.* made significant contributions to the functionalization of propargyl silanes. For the first time, they demonstrated that α -hydroxy propargyl silanes **25** could be activated by either transition metals or electrophilic halogen sources to induce semi-silylpinacol-type 1,2-silyl migration to form oxocarbenium ions **27** (Scheme 9). After deprotonation, the latter yields α,β -unsaturated ketones **28** and **29** with high stereoselectivity and further functionalization potential.^{35, 36}



Scheme 9. Use of α -hydroxy propargyl silanes **25** in electrophilic halogen and transition metal-induced reactions.

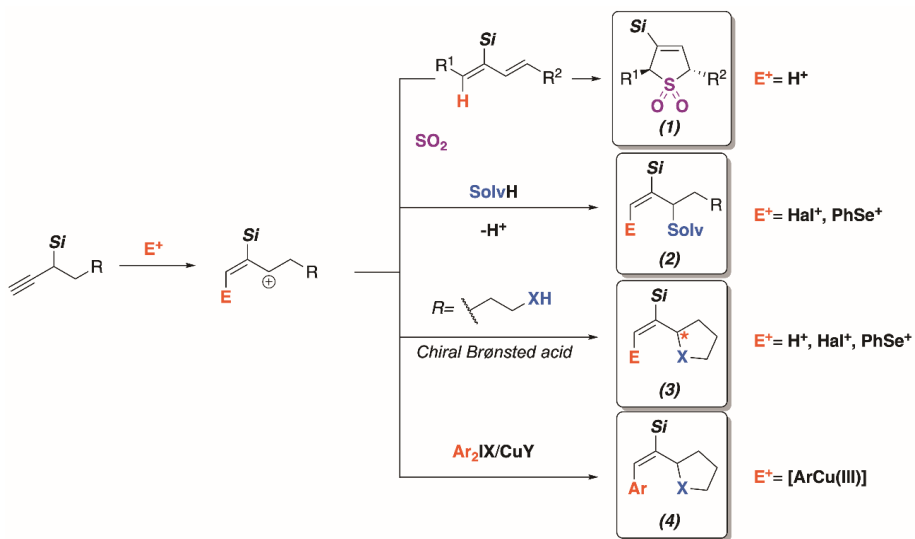
Our research group has previously reported that by treating propargyl silanes **30** with Brønsted superacids (TfOH, Tf₂NH, Tf₃CH), 1,2-silyl migration can be induced to form an allylic cation **31**. Depending on the reaction conditions and substrate's structure, it can undergo either β -proton elimination to form silyl dienes **33** or, if the molecule holds an appropriate nucleophile like aromatic system, participate in intramolecular cyclization to yield silyl indenes **35** (Scheme 10).³⁷



Scheme 10. Activation of propargyl silane **30** with Brønsted superacids.

Based on previous achievements in reactions of propargyl silanes for 1,3-difunctionalization, the research conducted in this Doctoral Thesis was dedicated to the development of new synthetic methods that broaden this field. The Doctoral research was divided into four parts (Scheme 11):

- (1) The use of liquid SO₂ as a Lewis acidic reaction medium for Brønsted acid-induced 1,2-silyl migration in propargyl silanes, resulting in silyl dienes that would undergo cheletropic cyclization reaction with SO₂, leading to the synthesis of silyl sulfolenes in one-pot reaction.
- (2) Employing propargyl silanes in electrophile-induced 1,2-silyl migration reactions with solvents as nucleophiles to obtain allyl-functionalized vinyl silanes with (*E*)-selectivity.
- (3) Utilizing propargyl silanes containing terminal alkyne and internal nucleophile moieties in electrophile-induced heterocyclization reactions and developing the concept of its asymmetric version.
- (4) Exploring new “C-electrophilic” synthons for activating propargyl silanes, followed by 1,2-silyl migration, which concludes with the quenching of allylic cation by nucleophilic addition.

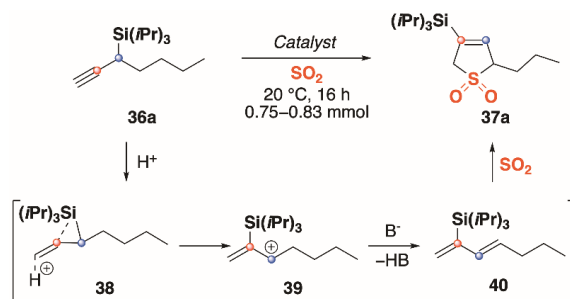


Scheme 11. Research directions for the Doctoral Thesis.

1.1. Synthesis of silyl sulfolenes from propargyl silanes in liquid sulfur dioxide

In our research group, liquid sulfur dioxide has been demonstrated to be an outstanding alternative to conventional solvents. Under normal conditions, SO₂ is a colorless gas with a pungent odor. However, its relatively high boiling point (−10 °C) and low vapor pressure (3 bar, 20 °C; 20 bar, 100 °C) allow easy liquefaction and utilization in a wide temperature range. Furthermore, it can be easily removed from the reaction environment by adjusting temperature and pressure parameters. Although liquid SO₂ is considered a moderately polar (dipole moment 1.75, dielectric constant 20.6) and aprotic solvent, the substantial advantage of SO₂ over other solvents arises from its high Lewis acidity.³⁸ This can facilitate reactions that proceed via the formation of cationic intermediates, such as alkyne³⁹ and methylene cyclopropane⁴⁰ hydrofunctionalization or glycosylation reactions.⁴¹

In our group, the previously developed acid-catalyzed isomerization of propargyl silanes **36** into 2-silyl-1,3-dienes **40** required the use of Brønsted superacids like TfOH, Tf₂NH, and Tf₃CH in chlorinated solvents such as CH₂Cl₂ and CHCl₃.³⁷ We hypothesized that due to the Lewis acidic properties of SO₂, this transformation could be achieved with significantly weaker Brønsted acids. Furthermore, the resulting silyl dienes would immediately participate in a cheletropic reaction with SO₂ to yield 3-silyl-3-sulfolenes **37**. The latter can be viewed as formal equivalents of the corresponding silyl dienes **40**, facilitating their purification and enabling further 1,4-functionalization.⁴²



Scheme 12. Tandem 1,2-silyl migration – cheletropic addition sequence for the synthesis of silyl sulfolene **37a** and the proposed reaction mechanism.

This research was initiated by identifying the most suitable catalyst (Table 1). As expected, when running reactions in commercially available SO₂ that contains up to 50 ppm residual water, acids such as TsOH·H₂O, PhCOOH, and (NH₄)₂SO₄ were sufficiently strong to initiate this transformation. Surprisingly, even the residual water was enough to carry out the reaction. However, alcohols such as *t*BuOH and phenols such as BHT, in the presence of molecular sieves, could not initiate this reaction. Experiments 1–4 (Table 1) demonstrate that water traces from SO₂ do not interfere with the reaction when using Brønsted acids within the pK_a range from water to TsOH.

Table 1

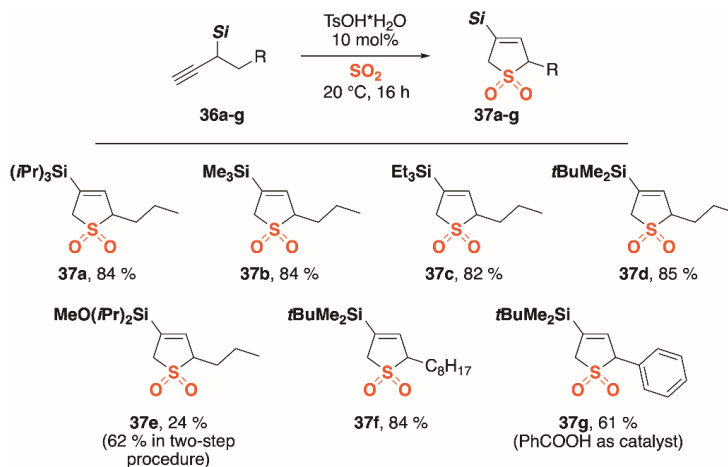
Catalyst screening for the tandem 1,2-silyl migration – chelotropic addition sequence displayed in Scheme 12.

No.	Catalyst (mol %)	NMR yield for product 37a , ^a %
1	TsOH·H ₂ O (10)	84
2	PhCOOH (10)	72
3	(NH ₄) ₂ SO ₄ (10)	75
4	H ₂ O (100)	67
5	H ₂ O ^a	75
6	3 Å MS	<5
7	<i>t</i> BuOH (10) + 3 Å MS	<5
8	BHT (10) + 3 Å MS	<5

^a Diphenyl methane as internal standard, an average of two runs

^b Water (up to 50 ppm) in the commercially available SO₂

Next, TsOH·H₂O was tested as the catalyst of choice for the substrate scope (Scheme 13).

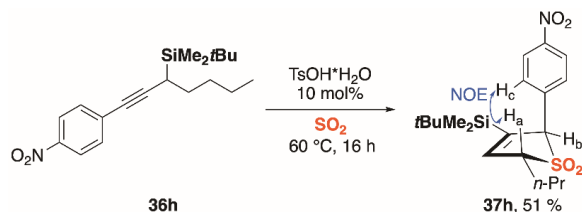


Scheme 13. Substrate scope for the tandem reaction of 1,2-silyl migration and chelotropic addition.

It was found that simple trialkyl silyl groups did not significantly affect the outcome of the reaction, as silyl sulfolenes **37a-d** were obtained in good yields (82–85 %). A high yield was also obtained for product **37f** with a longer *n*-octyl substituent (84 %). Propargyl silanes with electron-withdrawing methoxy substituent on the silicon group afforded product **37e** in a low yield of 24 %. Neither change of the catalyst nor lowering the temperature (–20 °C) did improve the reaction yield. Additional experiments at reduced temperatures indicated that the degradation of starting material occurred at lower temperatures than the desired acid-catalyzed isomerization can be observed. The reaction yield can be improved by performing a two-step procedure: 1) TfOH-catalyzed isomerization in DCM and 2) chelotropic addition of SO₂. This yielded silyl sulfolene **37e** in 62 % yield over two steps. Also, phenyl-substituted propargyl

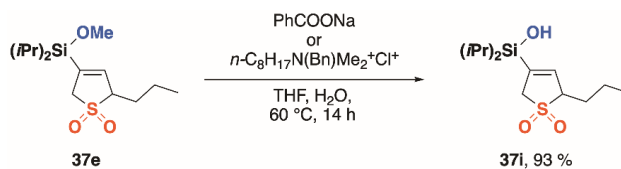
silane **36e** was prone to side reactions. However, changing the catalyst to less acidic PhCOOH suppressed the formation of byproducts and improved the product **37g** yield to 61 %.

Similarly, 4-nitrophenyl substituted propargyl silane **36h** showed decent reactivity under the given conditions (Scheme 14). Silyl sulfolene **37h** was obtained in 51 % yield as a *trans* diastereomer, which was confirmed by the nuclear Overhauser effect and confirmed our previous findings on selective *E,Z*-diene synthesis.³⁷



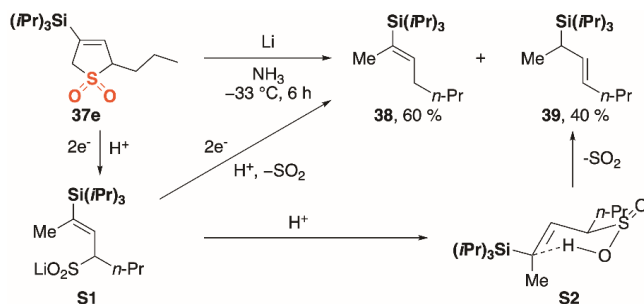
Scheme 14. Synthesis of 2,5-*trans*-disubstituted silyl sulfolene **37h**.

Next, the chemical properties of the obtained sulfolenes were investigated. We tested the possibility of silyl sulfolene **37e** hydrolysis to obtain compound **37i**, a substrate that would be suitable for Hiyama–Denmark cross-coupling reactions (Scheme 15). This was achieved by employing mild nucleophilic groups as mediators to obtain silanol **37i** with a nearly quantitative yield of 93 %.



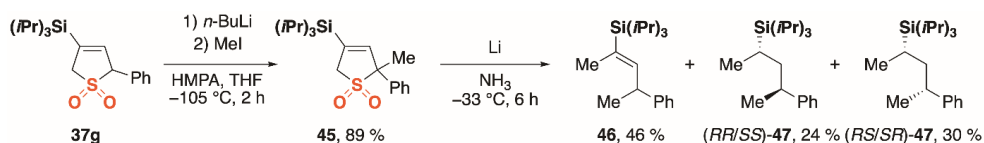
Scheme 15. Hydrolysis of silyl ether **37e**.

We also conducted experiments to test the possibility of sulfolene desulfitation under reducing conditions (Scheme 16). Using lithium as a reductant in liquid NH₃,⁴³ full conversion of the starting material was obtained, yielding vinyl silane **38** in 60 % yield. However, we also observed the formation of allyl silane **39** in 40 % yield, which could be explained by the *retro-ene* reaction of intermediate **S2**. The product ratio of 60 : 40 remained intact in all of the tested reaction conditions: addition of co-solvent, different proton source, additional base, or the change of the reducing reagent.



Scheme 16. Desulfuration of silyl sulfolene **37e**.

To potentially direct the reduction to either vinyl or allyl silane, we tested how substitution at C2 might affect the product ratio (Scheme 17). When sulfolene **37g** was tested under the given conditions, only degradation of the starting material was observed. However, selective methylation at the C2 position of compound **37g** to obtain compound **45**, followed by reduction, resulted in the formation of three products: the expected vinyl silane **46** and over-reduction products **47**. Interestingly, even with a large excess of lithium, reduction of the phenyl group was not observed.



Scheme 17. The desulfuration of silyl sulfolene **45**.

Both diastereomers of compound **47** were fully characterized by 1D and 2D NMR (COSY, HSQC, HMBC) analysis methods (Fig. 1). Analysis of coupling constants indicates that both diastereomers tend to adopt the conformation in which the *syn*-pentane interactions are minimized – H_d and one of the methyl groups are positioned in a pseudo-axial position. This, in fact, should lead to an observable upfield shift of the H_c proton in compound (*RS/SR*)-**47** owing to the anisotropic effect arising from the aryl group. Indeed, comparing (*RS/SR*)-**47** with (*RR/SS*)-**47**, a significant H_c shift is observed (0.50 ppm compared to 0.97 ppm). Similarly, only reversed effects can be observed for the H_b proton, which resonates at 1.67 ppm for compound (*RR/SS*)-**47** and at 1.81 ppm for compound (*RS/SR*)-**47**. These results are further supported by the changes in these signals at reduced temperatures; shielded protons experience increased upfield shift as the temperature decreases.

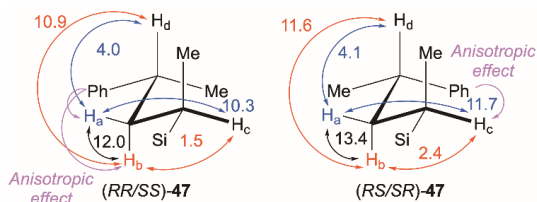


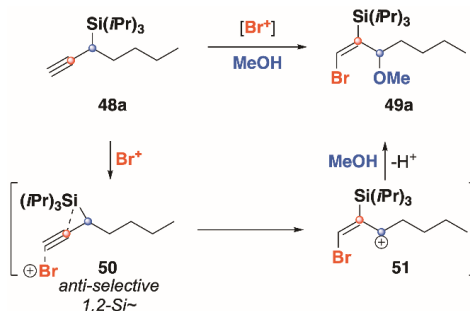
Figure 1. NMR analysis of diastereomers **47**.

1.2. Electrophile-induced synthesis of allyl-functionalized vinyl silanes from propargyl silanes

Propargyl silanes have typically been used as 1,3-dipoles in [2 + 3] annulation reactions. However, we were intrigued by propargyl silane activation using various electrophilic reagents that initiate 1,2-silyl migration to generate the corresponding allylic cation, which could then readily combine with nucleophiles present in the reaction environment. In previous studies, the quenching of this cation was achieved through structural changes such as the formation of an unsaturated system within the substrate itself. We hypothesized that the generated allylic cation could be trapped by an external nucleophile. As the first choice for performing such transformations, we selected polar nucleophilic solvents, as they would provide both a stabilized environment for the generated charged species and facilitate the last step due to the high nucleophile concentration.

Table 2

Optimization of propargyl silane **48a** bromo methoxylation



No.	Reaction conditions	NMR yield 49a , %
1	NBS (1.2 equiv.), RT	60 (57) ^c
2	NBS (1.2 equiv.), Range of temperature = -78, 0, 50 °C	52–58
3	NBS (1.2 equiv.), RT c_{1a} 0.05 M – 0.2 M	55–56
4	NBS (0.6–2.0 equiv.), RT	49–52
5	NBS (1.2 equiv.), RT 10 % MeOH solution $(CF_3)_2CHOH$	46
6	Br_2 (1.0 equiv.), RT	49
7	$TsNBr_2$ (1.2 equiv.), RT	56
8	$MeC(O)NHBr$ (1.2 equiv.), RT	57
9	1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin (0.6 equiv.), RT	57
10	Dibromoisocyanuric acid (0.6 equiv.), RT	51

^a Standard conditions: c_{1a} = 0.1 M, reaction time 15 min

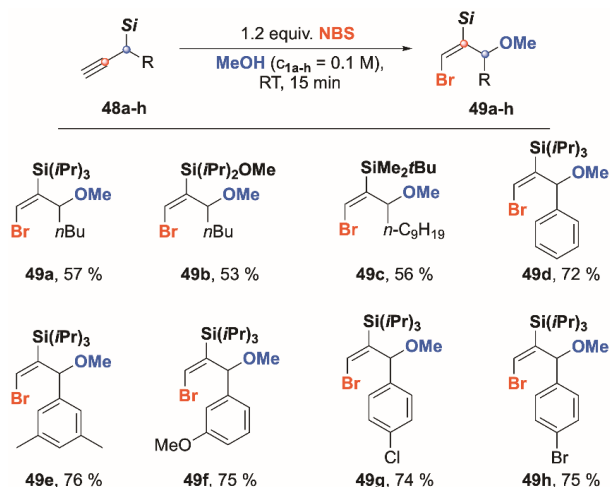
^b Diphenyl methane as internal standard

^c Isolated yield

In the first experiment, we decided to perform the reaction of propargyl silane **48a** with *N*-bromosuccinimide (NBS) (1.2 equiv.) in methanol (0.1M) at room temperature (Table 2, Entry

1). After just 15 min, complete conversion of the starting material was observed, and methyl ester **49a** was isolated in 57 % yield. Next, we evaluated the effects of temperature, concentration, amount of NBS, the addition of a co-solvent, and other sources of electrophilic bromine species. Nevertheless, no significant improvement or deterioration was observed; hence, operationally simple initial conditions were chosen to investigate the range of substrates.

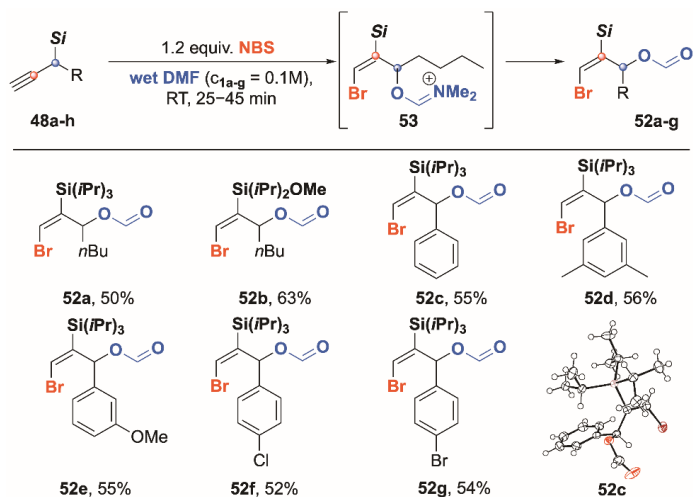
The reactivity was also examined with other 3-alkyl propargyl silanes **48a,b** (Scheme 18). Neither the length of the alkyl chain nor the modification of the silyl substituent significantly affected the reaction outcome and progress, affording methyl esters **49b** and **49c** in 53 % and 56 % yields, respectively. The introduction of an aryl substituent at the propargylic position resulted in a significant improvement in the reaction yield. All tested 3-aryl propargyl silanes **48a-h** yielded methyl esters **49d-h** with yields ranging from 72 % to 76 % with reaction times similar to the previous cases. This suggests that the aryl substituent can provide additional stabilization to the reactive intermediate and reduce the occurrence of various degradation processes regardless of the electronic effects introduced by the substituents on the specific aryl group.



Scheme 18. Bromomethoxylation products **49a-h** of propargyl silane **48a-h**.

As the next nucleophilic solvent to investigate, we chose DMF, which participated as a formate group equivalent (Scheme 19). Conducting the reactions in wet DMF, alkyl-substituted propargyl silanes **48a,b** yielded formates **52a,b** in moderate 50 % and 63 % yields, respectively.

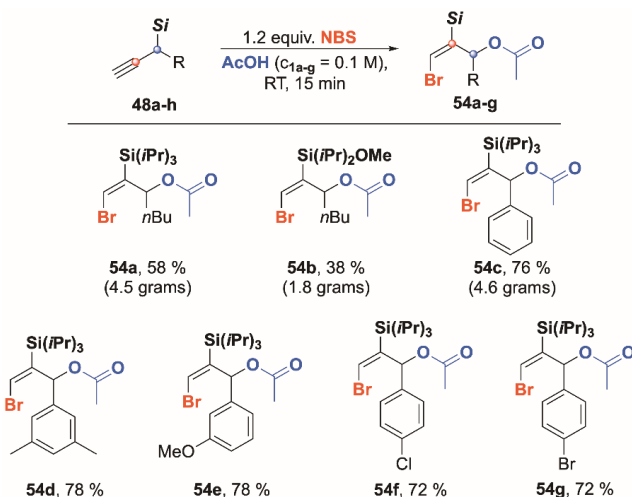
Interestingly, the aryl-substituted propargyl silanes exhibited very comparable moderate results, giving formates **52c-g** in the range of 52–56 % within 25–45 minutes. Lower reaction yields and longer reaction times indicate that DMF is a relatively weaker nucleophile compared to methanol, leading to undesired side reactions, which can be observed in the GC-MS analysis.



Scheme 19. Bromoformyloxylation products **52a-g** of propargyl silanes **48a-h** and ORTEP representation of compound **52c**.

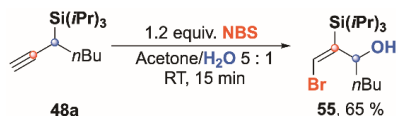
Single crystals of compound **52c** were obtained that were suitable for X-ray analysis, which unambiguously confirmed the structure of compound **52c** and (*E*)-double bond selectivity for the 1,2-silyl migration event.

The third tested solvent was acetic acid (Scheme 20). Considering that the previously developed method by our group for activating propargyl silanes relied on Brønsted acid-catalysis, we had concerns about substrate stability in an acidic environment. Yet, these concerns turned out to be only partially met, as the only substrate that showed decreased yield was propargyl silane **48b**. The other propargyl silanes showed reactivity comparable to previous results in methanol, as aryl-substituted propargyl silanes gave superior yields compared to alkyl silanes, yielding aryl-substituted acetates in 72–78 % yield and alkyl-substituted acetate **46a** in 58 % yield. In addition, we demonstrated the scalability of this reaction on a multi-gram scale, obtaining product **54c** (4.6 g) in a yield of 76 %.



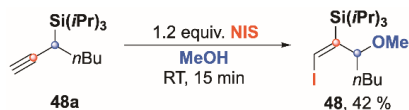
Scheme 20. Bromoacetoxylation products **54a-g** of propargyl silanes **48a-h**.

The addition of other electrophile/nucleophile pairs was also examined. We successfully performed the bromohydroxylation in an acetone/water (5 : 1) system. Alcohol **55** was obtained in a 65 % yield (Scheme 21). We were surprised by the inertness of 3-aryl propargyl silanes under the given reaction conditions, which could be attributed to the weak nucleophilicity of water and the potentially high stability of the formed allyl benzylic cation.



Scheme 21. Bromohydroxylation product of propargyl silane **48a**.

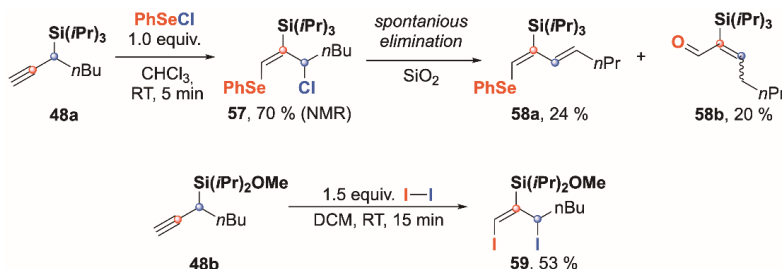
N-Iodosuccinimide (NIS) in methanol exhibits a relatively similar reactivity to NBS. The corresponding iodo methoxylation product **56** was obtained in a 42 % yield (Scheme 22).



Scheme 22. Iodo methoxylation product of propargyl silane **48a**.

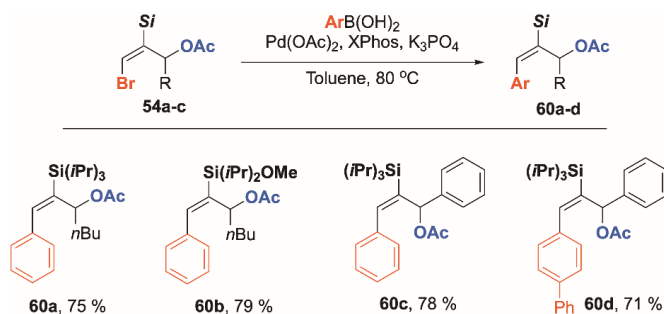
1,3-Difunctionalization was also feasible with electrophile/nucleophile pairs, such as phenylselenenyl chloride and elemental iodine, in halogenated solvents (Scheme 23). The reaction between propargyl silane **48a** and PhSeCl was finished in 5 min, yielding vinyl selenide **57** with a 70 % NMR yield. Unfortunately, we were unable to isolate the product for full characterization. Upon purification on direct and reverse phase silica, compound **57** spontaneously decomposed, and we isolated the elimination product diene **58a** with a 24 %

yield and the hydrolysis product aldehyde **58b** with a 20 % yield. On the other hand, 1,3-diiodination product **59** was successfully isolated with a 53 % yield.



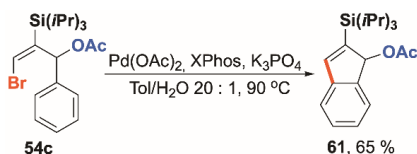
Scheme 23. Difunctionalization of propargyl silanes with electrophile/nucleophile pairs.

The newly obtained compounds contain three reaction centers and can be potentially used as effective building blocks for site-selective alkene synthesis. To demonstrate the latter, we utilized vinyl bromides **54a-c** in a Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. By employing modified Buchwald conditions,⁴⁴ cross-coupling products **60a-d** were obtained with good yields ranging from 71 % to 79 % (Scheme 24).



Scheme 24. Cross-coupling reactions of vinyl bromides **60a-c**.

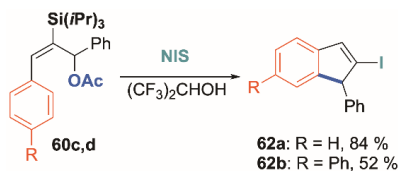
Furthermore, by excluding the aryl boronic acid from the reaction medium, we successfully obtained the intramolecular C-H-activation-cyclization product **61** with a 65 % yield (Scheme 25).



Scheme 25. Intramolecular cyclization reaction of vinyl bromide **54c** via C-H activation.

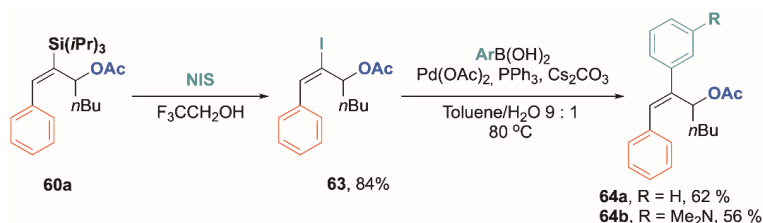
The next step was focused on the selective functionalization of the silicon group. To achieve this, we employed electrophilic silyl group exchange with NIS. Interestingly, we observed that compounds bearing the aryl group in the allylic position underwent intramolecular cyclization

under all tested conditions. The corresponding iodo indenenes **62a** and **b** were obtained in up to 84% yield in 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol (HFIP) (Scheme 26).



Scheme 26. Tandem cyclization – electrophilic exchange reaction of vinyl silanes **60c,d**.

Cyclization was prevented by using an alkyl-substituted vinyl silane **60a**. By reducing the ionization potential and changing the solvent from HFIP to 2,2,2-trifluoroethanol, vinyl iodide **63** was obtained with 84% yield (Scheme 27). Subsequently, by repeating the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, the latter was transformed into the corresponding stilbenes **64a,b** in 62% and 56% yields, respectively. Stilbenes **64a,b** retained the original double-bond configuration (as evidenced by ^1H - ^1H -NOESY NMR) throughout the entire reaction sequence, starting from compound **54a**.

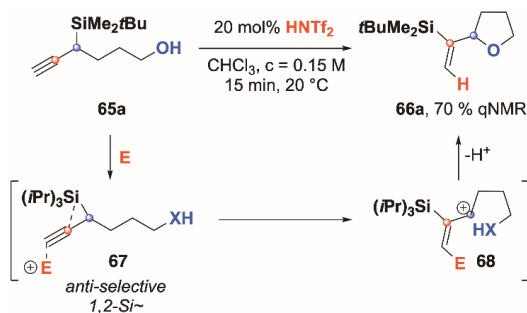


Scheme 27. Functionalization of silicon moiety in vinyl silane **60a**.

1.3. Electrophile-induced synthesis of heterocycles with vinyl silane side chain from terminally functionalized propargyl silanes

Among all small-molecule drug compounds approved by the U.S. Food and Drug Administration (FDA), 59% contained nitrogen (data from 2014),⁴⁵ and 27% contained oxygen heterocycles (data from 2018).⁴⁶ In order to expand the available synthetic methods for obtaining heterocyclic compounds, together with Rasma Kronkalne and Artjoms Ubaidullajevs, a hypothesis was proposed that using propargyl silanes linked to various nucleophilic groups could generate allylic cations, which could then undergo intramolecular cyclization to form diverse heterocyclic derivatives.

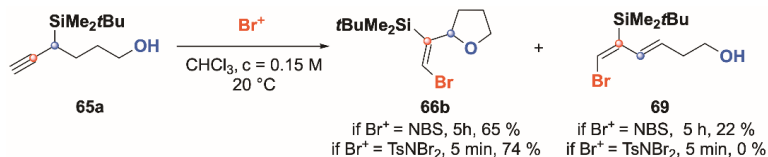
We decided to initiate the research by examining the heterocyclization of compound **65a** under acid-catalyzed conditions using quantitative NMR analysis. The initial experiments indeed showed the desired formation of tetrahydrofuran **66a**. After optimizing the reaction conditions, the most suitable conditions were determined to be using HNTf₂ in chloroform at room temperature with a reaction time of 15 min (Scheme 28).



Scheme 28. Optimized conditions for the synthesis of tetrahydrofuran **66a**.

Similar results can be achieved by using similar Brønsted superacids such as TfOH or by conducting the reaction in a solvent that does not level the acidity of the catalyst. Lowering the temperature or the catalyst loading only led to a decrease in the reaction rate.

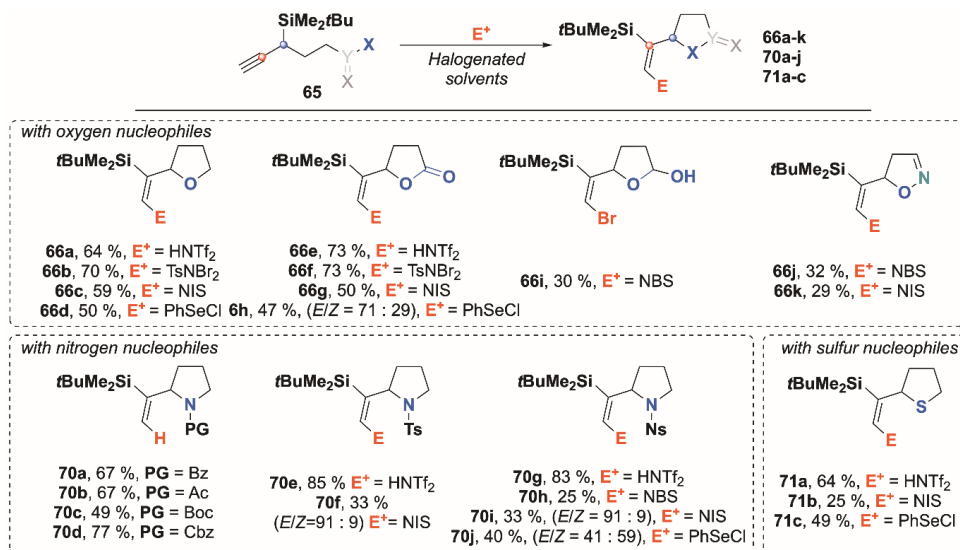
Next, propargyl silane **65a** was tested for electrophilic halogen activation using NBS (Scheme 29). The influence of solvent and reaction temperature was examined; however, under all the tested conditions, the formation of diene **69** was observed alongside the desired product **66b**. The formation of the latter was least pronounced by carrying the reaction in CDCl_3 . In addition, the reaction times were significantly prolonged compared to the acid-catalyzed reactions; full conversion in CDCl_3 was achieved only after 5 h, which can be attributed to the low solubility of NBS in halogenated solvents.



Scheme 29. Optimized conditions for the synthesis of tetrahydrofuran **66b**.

Therefore, we decided to explore other electrophilic bromine sources. Fortunately, in the first experiment, *N,N*-dibromo-4-methylbenzene sulfonamide showed high reactivity, benefiting from its solubility in halogenated solvents. Full conversion of the starting material was achieved in less than 5 min (the time required to add the reagent and acquire the NMR spectra). In these conditions, only the formation of desired tetrahydrofuran **66b** was observed, probably due to the lower basicity of the corresponding sulfonamide anion.

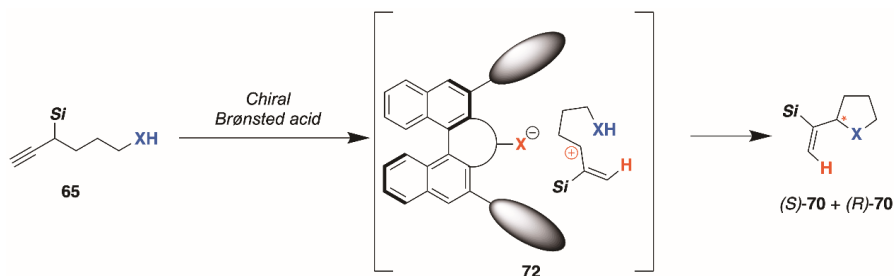
After identifying the optimal conditions, the substrate scope was investigated by Rasma Kronkalne and Artjoms Ubaidullajevs (Scheme 30). Various heterocyclization reactions were tested using intramolecular oxygen (alcohols, aldehydes, carboxylic acids, and oximes), nitrogen (amides, carbamates, and sulfonamides) and sulfur (thioacetate) nucleophiles in combination with electrophilic reagents (Brønsted superacids, NBS, TsNBr_2 , NIS, PhSeCl).



Scheme 30. Substrate scope for intramolecular heterocyclization reactions from propargyl silanes **65** (in collaboration with R. Kronkalne and A. Ubaidullajevs).

The reactions resulted in the formation of heterocyclic derivatives with yields ranging from 25 % to 85 %. The method allowed obtaining tetrahydrofuran **66a-d**, γ -butyrolactone **66e-h**, tetrahydrofuran-2-ol **66i**, 2-isoxazole **66j-k**, pyrrolidine **70a-j** and thiolane **70a-c** derivatives with olefine sidechain.

Since our developed method for intramolecular cyclization is based on the putative formation of stable allylic cation intermediate, we hypothesized that asymmetric counteranion-directed catalysis (ACDC)⁴⁷ could enable nucleophilic attack by introducing enantiodiscrimination. To achieve this, BINOL-derived Brønsted acids were selected as a source of chiral information (Scheme 31; for experimental procedures, see Appendix V).



Scheme 31. Use of chiral Brønsted acid-catalysis for intramolecular cyclization reaction.

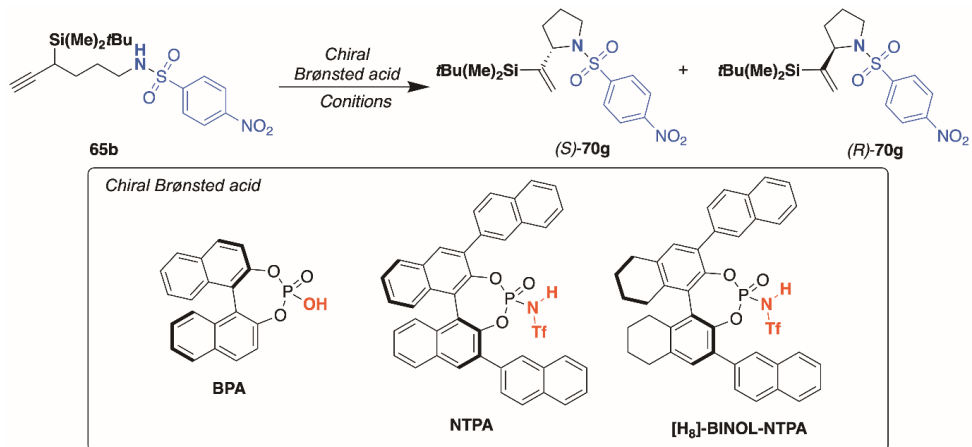
The initial experiments involved selecting the appropriate substrate and establishing a chromatographic analysis method. Propargyl silane **65b**, containing a nitrobenzene sulfonyl amide group, was chosen due to its chromophoric properties, enabling convenient quantification of the obtained enantiomeric ratio using HPLC systems coupled with a UV

detector. The optimal enantiomeric separation was achieved using (R,R)-Whelk-O 1 as a chiral stationary phase and 5 % *i*PrOH/Hex (v/v) as a mobile phase.

In order to obtain enantiomeric excess, we tested the available chiral Brønsted acids. When HNTf₂ was replaced with BINOL-derived phosphoric acid, the starting material **65b** was not reactive (Table 3, Entry 1). Substituting DCM with chloroform and refluxing for 72 hours resulted in the isolation of 13 % of the desired product; however, asymmetric induction formation was not observed.

Table 3

Chiral Brønsted acid-catalyzed cyclization conditions of propargylsilane **65b**.

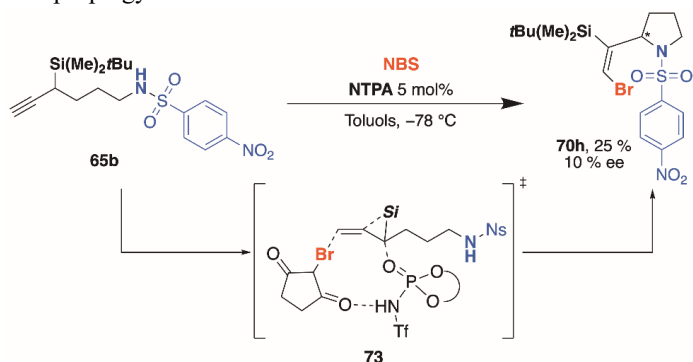


No.	Catalyst	Solvent	T, °C	t, h	Yield, %	ee, %
1	BPA	DCM	20	24	-	-
2		CHCl ₃	63	72	13	0
3	NTPA 5 mol%	PhMe	60	19	56	6
4		Cyclohexane	60	18	62	11
5	NTPA 10 mol%	Cyclohexane	i.t.	19	52	11
6	[H ₈]-BINOL-NTPA 5 mol%	Cyclohexane	60	21	45	12

The next set of experiments was conducted using commercially available *N*-trifluoromethane sulfonyl phosphoimides **NTPA** and **[H₈]-BINOL-NTPA**, which are more acidic compared to phosphoric acid (**BPA**) and also contain bulky substituents at the 2,2'-positions to enhance chirality transfer. The first reaction was performed in toluene at 60 °C with **NTPA** (Table 3, Entry 3). The desired product was obtained after 19 hours with a 56 % yield and 6 % enantiomeric excess. To improve the latter, we performed experiments in cyclohexane, which could promote tighter ion pair formation. Conducting the experiments at room temperature with **NTPA** (Table 3, Entry 5) and **[H₈]-BINOL-NTPA** (Table 3, Entry 6) resulted in acceptable reactivity and enantiomeric excess up to 12 %.

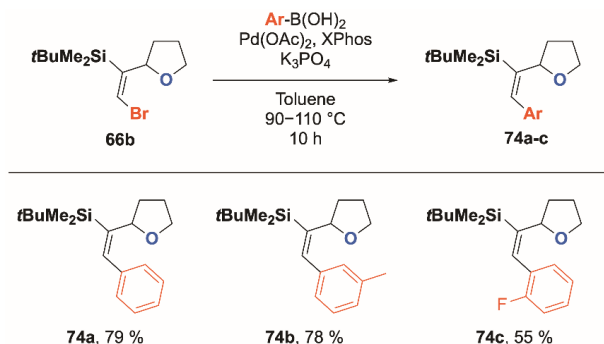
Since there are known examples of chiral Brønsted acids activating achiral electrophilic halogenating reagents and enabling enantioselective transformations, we explored the reaction with NBS in the presence of **NTPA** (Scheme 31). Pyrrolidine **70h** was obtained with a 25 % yield and 10 % enantiomeric excess. Results in Scheme 32 and Table 3 demonstrate the proof

of concept and open the possibility of developing enantioselective synthesis of various heterocycles from propargyl silanes.



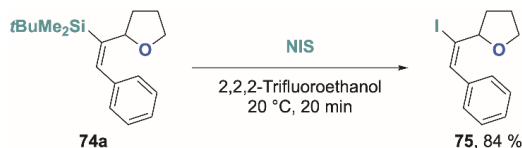
Scheme 32. Chiral Brønsted acid-catalyzed cyclization of **65b**.

Next, we translated the previously developed functionalization approach of compounds **54** to heterocyclization product **66b**. As a model substrate, we chose the easily accessible vinyl bromide **66b** and performed Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions (Scheme 33). By employing modified Buchwald conditions with various aryl boronic acids, we obtained silyl styrenes **74a–c** in moderate to very good yields of 55–79 %.



Scheme 33. Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions of vinyl bromide **66b**.

Compound **74a** was used for electrophilic exchange of silicon to obtain vinyl iodide **75** (Scheme 34). When the reaction was performed in HFIP, a rapid reaction rate was observed that yielded the desired product **75** in less than 15 min. However, under these conditions, we observed double bond isomerization, yielding an *E/Z* ratio of 4 : 1. Fortunately, we resolved this issue by changing the reaction solvent from HFIP to 2,2,2-trifluoroethanol. Vinyl iodide **75** was obtained with an 84 % yield while preserving the double-bond configuration.

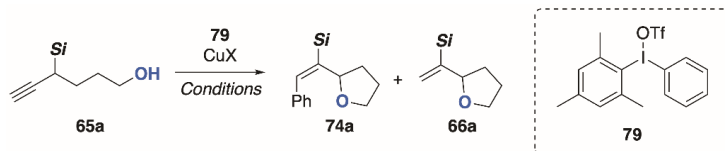


Scheme 34. Electrophilic exchange reaction of vinyl silane **74a**.

Similar reactivity was observed when CuOTf·PhH was used as a copper source. Further optimization of the reaction conditions did not lead to improved results.

Table 4

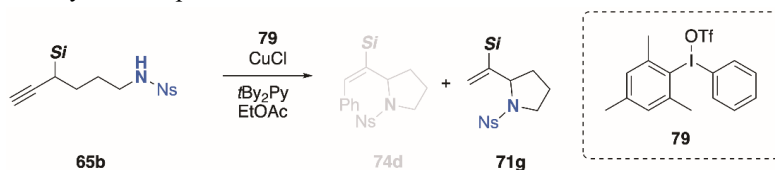
Copper-catalyzed arylation of propargyl silanes **65a** with aryl iodane **79**



No	CuX	Solvent	T, °C	Additive	74a , % (NMR)	66a , % (NMR)	
1	CuCl	EtOAc	20	-	0	69	
2		EtOAc	20	<i>t</i> Bu ₂ Py	0	0	
3		EtOAc	60		82 (76) ^a	0	
4		THF	60		56	0	
5		CHCl ₃	60		59	0	
6		PhMe	60		17	0	
7		MEK	60		0	0	
8		MeCN	60		0	0	
9		EtOAc	60		Lutidine	0	0
10		EtOAc	60		Et ₃ N	0	0
11	CuI	EtOAc	60		<i>t</i> Bu ₂ Py	0	0
12	CuOTf·PhH	EtOAc	60	<i>t</i> Bu ₂ Py	84	0	

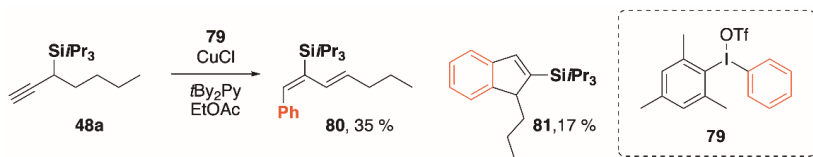
^a Isolated yield

An attempted cyclization of sulfonamide **65b** under the optimized conditions did not result in the formation of the desired product, and instead, pyrrolidine **71g** was obtained (Scheme 37). This can be attributed to the acidity of the sulfonamide and the steric interaction between the forming copper intermediate and the incoming nucleophilic group (Scheme 36, intermediate **78**), which likely leads to protodemetalation rather than the desired reductive elimination.



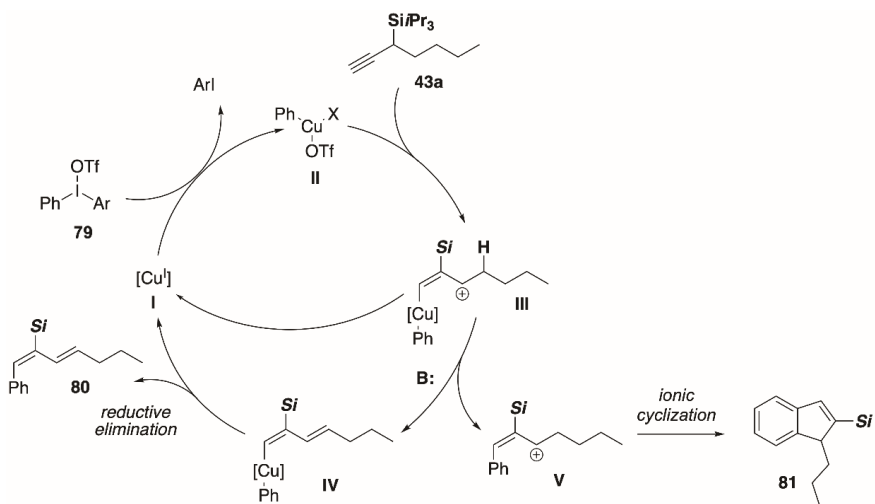
Scheme 37. The attempt of propargyl silane **65b** arylation.

In the arylation reaction, propargyl silane **48a**, which does not contain an intramolecular nucleophilic group, was also tested (Scheme 38). When the reaction was performed under optimized conditions, a mixture of two compounds, aryl diene **80** in 35 % and indene **81** in 17 % yield, was obtained.



Scheme 38. Copper-catalyzed propargyl silane **48a** arylation with hypervalent iodine reagents.

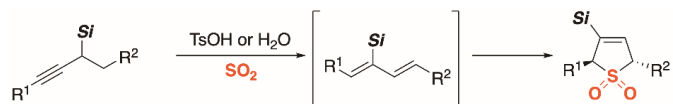
We suggest the mechanism of formation for both products in Scheme 39. Initially, the copper(I) source **I**, upon the oxidative addition, forms the copper (III) complex **II**, which in an electrophilic reaction induces the 1,2-silyl migration, forming the intermediate **III**. At this point, intermediate **III** can react with the base to form intermediate **IV**, which, after a reductive elimination, yields aryl diene **80**. Otherwise, intermediate **III** can directly undergo reductive elimination to form intermediate **V**, which immediately undergoes an intramolecular cyclization reaction, resulting in the formation of indene **81**. So far, the ongoing optimization experiments have not allowed for the selective formation of either the aryl diene **80** or the indene **81**, but the experimental work is still in progress.



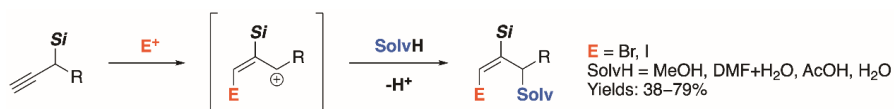
Scheme 39. Proposed reaction mechanism for copper-catalyzed propargyl silane **48a** arylation with hypervalent iodine reagents.

CONCLUSIONS

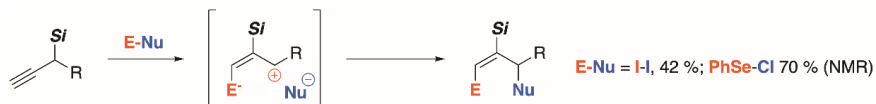
1. Liquid sulfur dioxide is a suitable reaction medium for the synthesis of silyl sulfolenes from propargyl silanes through a weak acid-catalyzed propargyl silane isomerization – cheletropic cycloaddition sequence in a one-pot procedure.



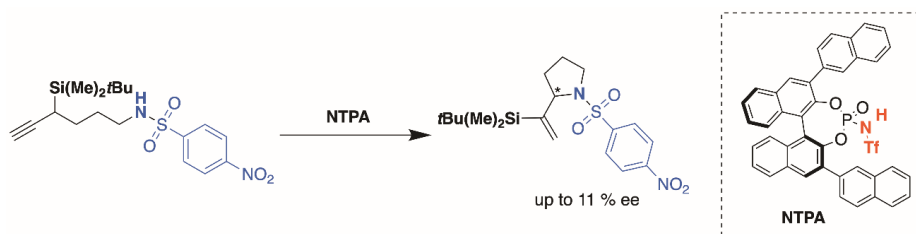
2. Electrophilic halogen reagents are capable of inducing 1,3-difunctionalization reactions in propargyl silanes, which are terminated by the addition of O-nucleophilic solvents (MeOH, DMF, AcOH, H₂O). The solvent simultaneously ensures a polar reaction environment and a high concentration of nucleophilic reagent. The developed methodology yields functionalized triads with a fixed (*E*)-double bond configuration.



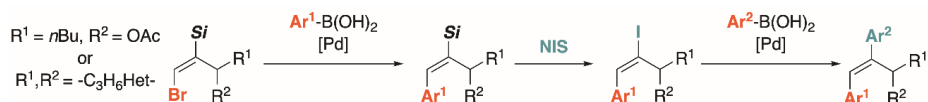
3. Propargyl silanes can be used in 1,3-difunctionalization reactions with electrophile/nucleophile pairs in non-nucleophilic solvents (haloalkanes).



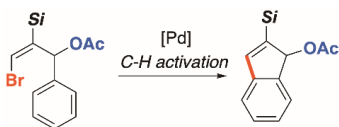
4. Chiral Brønsted acids can provide asymmetric induction in propargyl silane heterocyclization reactions. Using *N*-trifluoromethane sulfonylphosphoimides (NTAP), an enantiomeric excess of 11 % was achieved. This demonstrates the possibility of chirality transfer in the investigated chemical transformations.



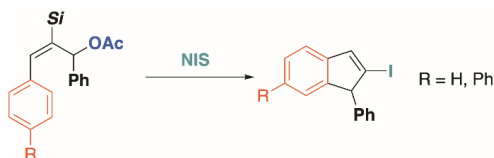
5. Obtained bromovinyl silanes containing alkyl or heterocyclic side chains are valuable starting materials for synthesizing configurationally defined trisubstituted alkenes. This can be achieved through selective Suzuki–Miyaura cross-coupling and electrophilic exchange reactions. The reaction sequence ensures the preservation of the initial double bond configuration.



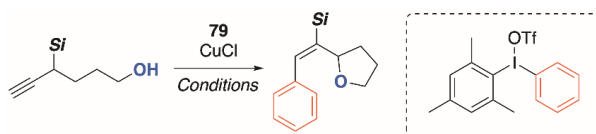
6. Bromovinyl silanes containing acetoxy and phenyl substituents in the allylic position undergo intramolecular C–H activation reaction under palladium-catalyzed conditions, resulting in the corresponding acetoxyindenes.



7. Electrophilic exchange reactions with NIS on the silyl styrenes containing acetoxy and phenyl substituents in the allylic position led to the ionization of the acetate group alongside silicon exchange. This induces an intramolecular cyclization reaction, yielding corresponding iodo indenes.



8. Propargyl silanes containing terminal alkyne and intramolecular *O*-nucleophile moiety can undergo C–C arylation with subsequent 1,2-silyl migration and cyclization by using aryl iodanes under copper-catalyzed conditions.



REFERENCES

- (1) Walsh, R. *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14* (8), 246–252.
- (2) Bento, A. P.; Bickelhaupt, F. M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72* (6), 2201–2207.
- (3) Slater, J. C. *J. Chem. Phys.* **1964**, *41* (10), 3199–3204.
- (4) Allred, A. L.; Rochow, E. G. *J. Inorg. Nucl. Chem.* **1958**, *5* (4), 269–288.
- (5) Veszprémi, T.; Nagy, J. *J. Organomet. Chem.* **1983**, *255* (1), 41–47.
- (6) Bols, M.; Pedersen, C. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 93–105.
- (7) Denmark, S. E.; Beutner, G. L. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2008**, *47* (9), 1560–1638.
- (8) Roy, A.; Oestreich, M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2021**, *60* (9), 4408–4410.
- (9) Denmark, S. E.; Sweis, R. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (10), 835–846.
- (10) Bejaunieks, R.; Puriņš, M.; Turks, M. *Synthesis (Stuttg.)* **2020**, *52* (15), 2147–2161.
- (11) Pirenne, V.; Muriel, B.; Waser, J. *Chem. Rev.* **2021**, *121* (1), 227–263.
- (12) Wang, M.-M.; Nguyen, T. V. T.; Waser, J. *Chem. Soc. Rev.* **2022**, *51* (17), 7344–7357.
- (13) Agasti, S.; Beattie, N. A.; McDouall, J. J. W.; Procter, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143* (9), 3655–3661.
- (14) Banik, S. M.; Mennie, K. M.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (27), 9152–9155.
- (15) Dhungana, R. K.; Sapkota, R. R.; Niroula, D.; Giri, R. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (36), 9757–9774.
- (16) Delcamp, J. H.; White, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (47), 15076–15077.
- (17) Staden, L. F. van; Gravestock, D.; Ager, D. J. *Chem. Soc. Rev.* **2002**, *31* (3), 195–200.
- (18) Roberts, D. D.; McLaughlin, M. G. *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364* (14), 2307–2332.
- (19) Sommer, L. H.; Dorfman, E.; Goldberg, G. M.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (3), 488–489.
- (20) Sommer, L. H.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68* (3), 485–487.
- (21) Lambert, J. B.; Wang, G. T.; Finzel, R. B.; Teramura, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109* (25), 7838–7845.
- (22) Lambert, J. B. *Tetrahedron* **1990**, *46* (8), 2677–2689.
- (23) Lambert, J. B.; Chelius, E. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112* (22), 8120–8126.
- (24) Lambert, J. B.; Liu, X. *J. Organomet. Chem.* **1996**, *521* (1–2), 203–210.
- (25) Lambert, J. B.; Zhao, Y.; Emblidge, R. W.; Salvador, L. A.; Liu, X.; So, J.-H.; Chelius, E. C. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32* (2), 183–190.
- (26) Wierschke, S. G.; Chandrasekhar, J.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107* (6), 1496–1500.
- (27) Ibrahim, M. R.; Jorgensen, W. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111* (3), 819–824.
- (28) Fujio, M.; Uchida, M.; Okada, A.; Alam, M. A.; Fujiyama, R.; Siehl, H.-U.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2005**, *78* (10), 1834–1842.
- (29) Fujio, M.; Umezaki, Y.; Alam, M. A.; Kikukawa, K.; Fujiyama, R.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2006**, *79* (7), 1091–1099.
- (30) Fujio, M.; Alam, M. A.; Umezaki, Y.; Kikukawa, K.; Fujiyama, R.; Tsuno, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, *80* (12), 2378–2383.

- (31) Fujiyama, R.; Alam, M. A.; Shiyyama, A.; Munechika, T.; Fujio, M.; Tsuno, Y. *J. Phys. Org. Chem.* **2010**, *23* (9), 819–827.
- (32) Zhang, W.; Stone, J. A.; Brook, M. A.; McGibbon, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (24), 5764–5771.
- (33) Pornet, J.; Miginiac, L.; Jaworski, K.; Randrianoelina, B. *Organometallics* **1985**, *4* (2), 333–338.
- (34) Danheiser, R. L.; Dixon, B. R.; Gleason, R. W. *J. Org. Chem.* **1992**, *57* (23), 6094–6097.
- (35) Barczak, N. T.; Rooke, D. A.; Menard, Z. A.; Ferreira, E. M. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (29), 7579–7582.
- (36) Rooke, D. A.; Ferreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (34), 11926–11928.
- (37) Puriņš, M.; Mishnev, A.; Turks, M. *J. Org. Chem.* **2019**, *84* (6), 3595–3611.
- (38) Burow, D. F. In *The Chemistry of Nonaqueous Solvents*; Lagowski, J. J., Ed.; Elsevier, 1970; pp 137–185.
- (39) Suta, K.; Turks, M. *ACS Omega* **2018**, *3* (12), 18065–18077.
- (40) Leškovskis, K.; Gulbe, K.; Mishnev, A.; Turks, M. *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61* (46), 152528.
- (41) Gulbe, K.; Lugiņina, J.; Jansons, E.; Kinens, A.; Turks, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2021**, *17*, 964–976.
- (42) Brant, M.; Wulff, J. *Synthesis (Stuttg.)* **2015**, *48* (01), 1–17.
- (43) Zaks, I. M.; Polunin, E. V.; Moiseenkov, A. M. *Bull. Acad. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1984**, *33* (12), 2564–2566.
- (44) Altman, R. A.; Buchwald, S. L. *Nat. Protoc.* **2007**, *2* (12), 3115–3121.
- (45) Vitaku, E.; Smith, D. T.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2014**, *57* (24), 10257–10274.
- (46) Delost, M. D.; Smith, D. T.; Anderson, B. J.; Njardarson, J. T. *J. Med. Chem.* **2018**, *61* (24), 10996–11020.
- (47) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chemie Int. Ed.* **2013**, *52* (2), 518–533.
- (48) Phipps, R. J.; McMurray, L.; Ritter, S.; Duong, H. A.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134* (26), 10773–10776.



Rūdolfs Beļunieks dzimis 1994. gadā Madonā. Rīgas Tehniskajā universitātē (RTU) ieguvis bakalaura (2017) un maģistra (2019) grādu ķīmijas tehnoloģijā. Kopš 2017. gada ir RTU Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātes Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūta zinātniskais asistents, kopš 2020. gada – pētnieks. Zinātniskās intereses saistītas ar silīcijorganisko savienojumu reaģētspējas un dabasvielu pētīšanu.

Rūdolfs Beļunieks was born in 1994 in Madona. He obtained a Bachelor's degree in 2017 and a Master's degree in 2019 from Riga Technical University. Since 2017 he has been working at the Institute of Technology of Organic Chemistry of the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry, Riga Technical University. His scientific interests are in the field of organosilicon chemistry and natural compounds.