UNIWERSYTET JAGIELLOŃSKI
W KRAKOWIE

Selvita

Rozprawa doktorska

Fotodekarboksylacyjne podejście do związków fluorowanych o znaczeniu biologicznym

mgr Mateusz Werłos

Praca wykonana w ramach programu „Doktorat wdrożeniowy" w Zespole Stereokontrolowanej Syntezy Organicznej w latach 2017-2021 pod kierunkiem **dr hab. Aleksandry Pałasz** oraz w firmie Selvita pod opieką **dr Przemysława Zawadzkiego**

Kraków 2021

Chciałbym serdecznie podziękować,

moim promotorom:

Doktor hab. ***Aleksandrze Pałasz*** *oraz Doktorowi* ***Przemysławowi Zawadzkiemu***

za wszechstronną pomoc w realizacji

prac badawczych ujętych w ramach

niniejszej rozprawy doktorskiej.

Georgijowi Kachkovskyiemu

za obecność i niezmierzony wkład merytoryczny.

Licznym i bliskim ***Koleżankom i Kolegom*** *z Mojego Zespołu w Selvicie,*

a przede wszystkim ***Barbarze, Marcinowi i Justynie***

za życzliwość, pomoc, cierpliwość i zrozumienie.

Najbliższym, *w tym przede wszystkim*

Najukochańszej Żonie i Synowi *(oby kiedyś to przeczytał)*

za wsparcie, cierpliwość i obecność.

Spis treści

Wykaz stosowanych skrótów **7**
Streszczenie pracy w języku polskim **11**
Streszczenie pracy w języku angielskim **13**
1. Wstęp **15**
2. Część literaturowa **17**
2.1. Zastosowanie fluoru w chemii medycznej 17
2.1.1. Dlaczego fluor? 21
2.1.2. Wpływ fluoru na metabolizm 22
2.1.3. Wpływ fluoru na lipofilowość 25
2.1.4. Wpływ fluoru na pK_a (absorpcja, dystrybucja, BBB, hERG) 27
2.1.5. Wpływ fluoru na wielkości powinowactwa 29
2.1.6. Wpływ fluoru na konformacje 30
2.1.7. Związki fluorowane w chemii medycznej - podsumowanie 30
2.2. Otrzymywanie związków fluorowanych 31
2.2.1. Reagenty fluorujące 33
2.2.2. Przegląd metod wprowadzania atomu fluoru 36
2.2.3. Przegląd metod otrzymywania fragmentów fluoroalikilowych (CF_3, CF_2H) 46
2.2.4. Difluoroolefiny – otrzymywanie i reaktywność 50
2.2.5. Podsumowanie 53
2.3. Fotochemia – kataliza fotoredoksowa 54
2.3.1. *N*-(acyloksy)ftalimidy jako estry redoks-aktywne 57
2.3.2. Fotochemiczne metody syntezy związków fluorowanych 59
2.4. Chemia przepływowa 61
2.4.1. Chemia przepływowa w syntezie związków fluorowanych 63
2.5. Podsumowanie 65
3. Badania własne **67**
3.1. Motywacja i założenia badań 67
3.2. Badania wstępne 68
3.3. Optymalizacja warunków fotoindukowanej syntezy α,α-difluoroalkoholi 72
3.4. Czas prowadzenia reakcji 81
3.5. Zbudowanie zakresu stosowania (*the scope of synthetic applications*) 83
3.5.1. Wybór i synteza *N*-acyloksyftalimidów 84
3.5.2. Wybór i synteza 1,1-difluoroolefin 87
3.5.3. Zbadanie zakresu stosowalności (*chemical space*) 90
3.6. Badania nad mechanizmem reakcji fotodekarboksylacyjnego hydroksyalkilowania 95

3.6.1. Proponowany mechanizm reakcji ... 98
3.6.2. Analiza głównego produktu obserwowanej reakcji ubocznej difluoroolefiny 3.14 ... 99
3.7. Struktura krystaliczna produktu 3.19 ... 102
3.8. Przegląd reaktorów fotochemicznych ... 105
3.9. Synteza α,α-difluoroketonu ... 109
3.9.1. Proponowany mechanizm reakcji oksyalkilowania ... 109
3.10. Synteza β,β-difluoro-*N*-acetyloaminy 3.20 ... 110
3.10.1. Proponowany mechanizm reakcji aminoalkilowania ... 111
3.11. Synteza β,β-difluoroeterów ... 112
3.12. Adaptacja metody do warunków chemii przepływowej ... 113
3.13. Podsumowanie ... 117
4. Część doświadczalna ... 121
4.1. Uwagi ogólne ... 121
4.2. Procedury ogólne ... 122
4.3. Procedury syntetyczne i dane spektroskopowe ... 124
5. Bibliografia ... 175

Wykaz stosowanych skrótów

Ac – acetyl

ACN – acetonitryl

ADME(T) – akronim odnoszący się do absorpcji, dystrybucji, metabolizmu, wydzielania i toksyczności substancji: *Absorption, Distribution, Metabolism, Excrection, Toxicity*

API – *active pharmaceutical ingredient*

aq – roztwór wodny

BBB – bariera krew-mózg, *blood-brain-barrier*

Bn – benzyl

bpy – 2,2'-bipirydyna

COX II - cyklooksygenaza indukowana

DABCO – 1,4-diazobicyklo[2.2.2]oktan

DAST – trifluorek (dietyloamino)siarki

DBU – 1.8-diazobicyklo[5.4.0]undek-7-en

DCC – *N*,*N*'-dicykloheksylokarbodiimid

DCE – 1,2-dichloroetan

DCM – dichlorometan

dF(CF3)ppy - 2-(2,4-difluorofenylo)-5-(trifluorometylo)pirydyna

DIPEA - *N*,*N*-diizopropyloetyloamina

DMA - *N*,*N*-dimetyloacetamid

DMAP – *N*,*N*-dimetyloaminopirydyna

DMF – *N*,*N*-dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

dtbbpy - 4,4'-di-tert-butylo-2,2'-dipirydyna

EDC – 1-etylo-3- (3-dimetyloaminocyklopropylo)karbodiimid

EDG – grupa donująca elektrony, *electron donating group*

eq - równoważnik

ESI – metoda jonizacji *electrospray*

EtOAc – octan etylu

EWG – grupa wyciągająca elektrony, *electron withdrawing group*

FDA – Agencja Żywności i Leków, *U.S. Food and Drug Administration*

H2L – *hit-to-lead*

hERG - *human ether-a-go-go-related gene*

HOMO – najwyższy obsadzony orbital molekularny

HPLC – wysokosprawna chromatografia cieczowa

HRMS – wysokorozdzielcza spektrometria mas

hv – światło widzialne

In situ – dosłownie „w miejscu”

In vitro – dosłownie „w szkle”

In vivo – dosłownie „na żywym”, odnosi się do badań w żywym ustroju

IPA – propan-2-ol

ISC – przejście międzysystemowe

LC-MS – chromatografia cieczowa ze spektrometrem masowym

LED – dioda elektroluminescencyjna

LiPE - *lipophilic efficiency*

LLE - *ligand-lipophilicity efficiency*

LO – lead optimization

LUMO – najniższy nieobsadzony orbital molekularny

MLCT – przeniesienie ładunku z metalu do ligandu

MS – sita molekularne

MsCl – chlorek metanosulfonowy

NfF – nonafluorobutanosulfonian

NHP – *N*-acyloksyftalimid

NMR – magnetyczny rezonans jądrowy

Nu – nukleofil

PBB – *plasma protein binding*

PC – fotokatalizator, *photocatalyst*

PET – fotoindukowane przeniesienie elektronu lub pozytonowa tomografia emisyjna

PMB – *p*-metoksybenzyl

PPh_3/TPP – trifenylofosfina

PPP_3=O/TPP=O – tlenek trifenylofosfiny

ppy – 2-fenylypirydyna

PTC – katalizator przeniesienia fazowego, *phase transfer catalyst*

***p*-TSA** – kwas *para*-toluenosulfonowy

py – pirydyna

QNMR – ilościowy NMR

SAR – zależność pomiędzy strukturą, a aktywnością, *Structure-Activity Relationship*

SET – przeniesienie pojedynczego elektronu

***t*-Bu** – *tert*-butyl

TCNHP – tetrachloro-*N*-acyloksyftalimid

TEA – trietyloamina

TEMPO – rodnik 2,2,6,6-tetrametylopiperydynylo-1-oksylowy

Tf – trifluorometanosulfonioan (tryflan)

TFA – kwas trifluorooctowy

TFAA – bezwodnik kwasu trifluorooctowego

THF – tetrahydrofuran

TLC – chromatografia cienkowarstwowa

TMS – trimetylosilan

Ts – grupa tosylowa

UHPLC – wysokosprawna/wysokociśnieniowa chromatografia cieczowa

UV – promieniowanie w zakresie ultrafioletowym

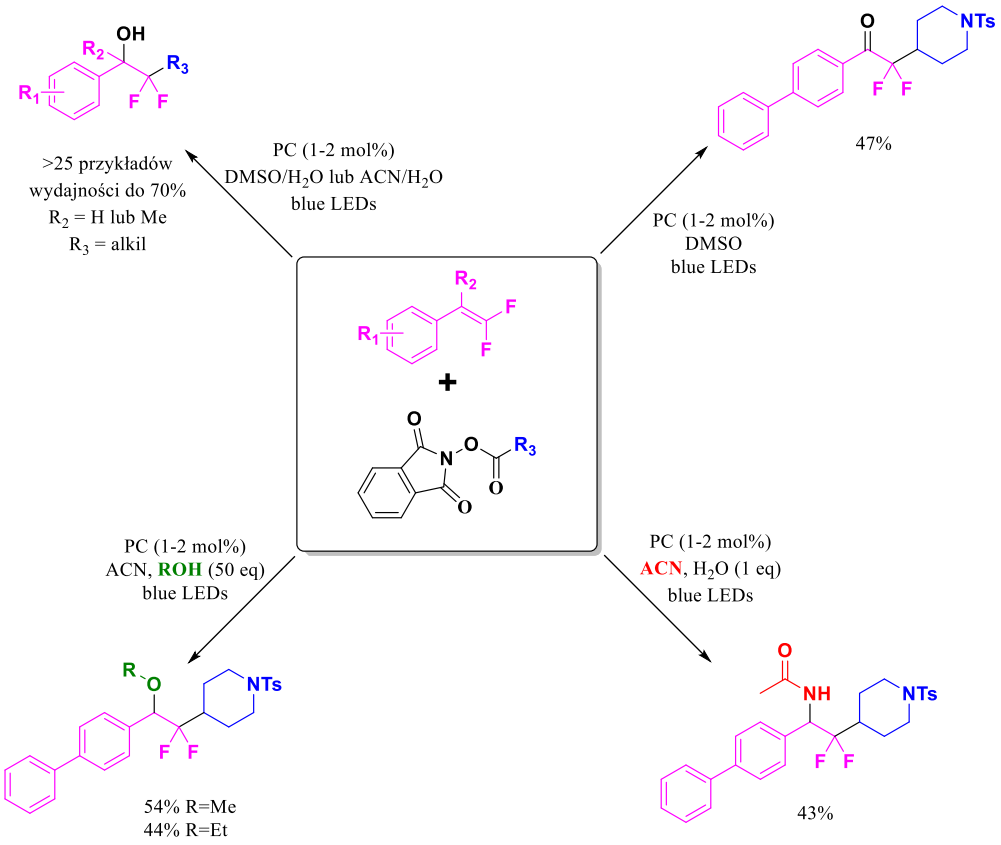
VSA – *molecular Van der Waals Surface Area*

Streszczenie pracy w języku polskim

Trudno przecenić rolę fluoru we współczesnej chemii medycznej i pokrewnych naukach. Obecnie około 20% leków dostępnych na rynku i ponad 40% leków małocząsteczkowych zatwierdzonych przez FDA (w roku 2019) zawiera co najmniej jeden atomu fluoru. Po raz pierwszy zaobserwowany na początku XX wieku wpływ wprowadzenia atomu fluoru na aktywność biologiczną został szybko rozpowszechniony i sprawił, że celowane fluorowanie stało się potężnym narzędziem do sterowania właściwościami farmakokinetycznymi i farmakodynamicznymi cząsteczki leku. Zwykle wprowadzenie fluoru do struktury związku wpływa na wzrost stabilności metabolicznej, poprawę przenikalności przez błony oraz obniża jego toksyczność.

Ogromny postęp poczyniony w zakresie rozwoju przemian rodnikowych w ostatniej dekadzie wymiernie wpłynął na rozszerzenie możliwości metod syntetycznych instalowania atomu fluoru w związkach organicznych. Bez wątpienia najbardziej imponujący wkład wniósł obszar metod fotokatalitycznych wykorzystujących światło widzialne (kataliza fotoredoksowa). Ta nowa metodologia dała początek wielu przemianom tworzenia wiązań węgiel-węgiel oraz węgiel-heteroatom, które były niemożliwe jeszcze 10-15 lat temu, a obecnie są rutynowo stosowane w laboratoriach akademickich jak i przemysłowych.

Zainicjowanie badań zostało wzbudzone poprzez ideę włączenia tejże fotokatalizy w zakresie światła widzialnego do odkrywania nowych reakcji tworzenia jednostek molekularnych o potencjalnie interesujących właściwościach biologicznych, m.in. z uwagi na obecność atomów fluoru. A precyzyjniej, zainteresowanie zostało zainicjowane poprzez niedobór wszechstronnych metod syntetycznych pozwalających na uzyskiwanie α,α-difluoroalkiloalkoholi i odpowiadających im ketonów oraz amin, co uniemożliwia dokładne zbadanie właściwości tych związków. Przewidywano, że α,α-difluoroalkiloalkohole można otrzymać przez addycję rodników alkilowych do 1,1-difluoroalkenów, które są łatwo dostępne w jednoetapowej transformacji z odpowiednich związków karbonylowych. Z kolei jako źródło rodników alkilowych zdecydowano się na wybór *N*-acyloksyftalimidów - NHP (pochodnych kwasów karboksylowych), których dekarboksylacyjne sprzęgania krzyżowe są ostatnio szeroko omawiane.



Schemat 1.0 Wieloskładnikowe fotoredoksowe dekarboksylacyjne alkilowanie geminalnych difluoroolefin.

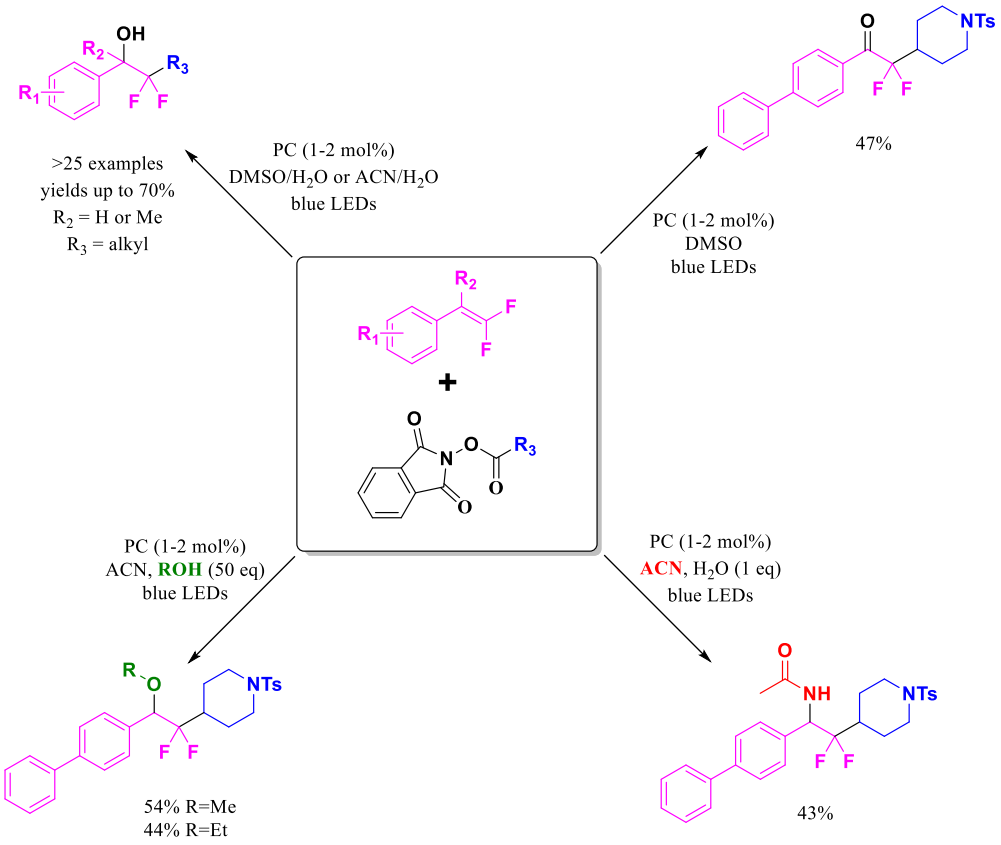
Rezultatem tej pracy są wieloskładnikowe fotoredoksowe przemiany pozwalające na uzyskiwanie grupy związków fluorowanych. W tych metodach poprzez odpowiedni dobór układu rozpuszczalników oraz katalizatora można sterować reakcją w kierunku otrzymania różnych ugrupowań z tego samego zestawu substratów (Schemat 1.0). Zostały również wykonane badania mechanistycznie (eksperyment wychwytu rodników za pomocą TEMPO, eksperymenty kontrolne oraz eksperyment z przerywanym promieniowaniem) w celu potwierdzenia rodnikowej natury badanego procesu. Poza standardową analizą spektroskopową otrzymanych związków (NMR, 2D NMR, HRMS), do potwierdzenia struktury wykonano badania krystalograficzne. Reakcję przeprowadzono z wykorzystaniem szeregu dostępnych handlowo reaktorów fotochemicznych. Finalnym elementem badań było wykorzystanie metod przepływowych do przeprowadzenia opisanej metody, uatrakcyjniając tym samym jej aspekt przemysłowy.

Streszczenie pracy w języku angielskim

The role of fluorine in modern medicinal chemistry and the related life sciences hardly can be overestimated. Today about 20% of the marketed drugs and about 40% of new small-molecule drugs approved by the FDA (in 2019) contain at least one fluorine atom. First observed in the first half of the 20th century, the impact of introducing fluorine into organic compounds on biological activity was rapidly recognized and turned fluorination into a powerful tool for optimization of pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of drug molecules. Typically furnishing with F renders a potential drug molecule metabolically stable, improves membrane permeability and lowers its toxicity level.

Progress made in chemistry of radical transformations during the last decade significantly expanded our classical retrosynthetic toolbox. Arguably, most impressive contribution to the toolbox came from the area of visible light mediated photocatalysis. This new methodology gave rise to bunches of valuable transformations for creation of carbon-carbon and carbon-heteroatom bonds which have been inconceivable yet 10-15 years ago and nowadays are routinely used by chemists in academia and industry.

Interest was aroused by a possibility to enable visible light photocatalysis for discovery of novel molecular entities with potentially interesting biological properties. Namely, this interest was attracted by α,α-difluoroalkylalcohols and the corresponding ketones and amines scarcity of versatile synthetic approaches toward which precludes thorough exploration of properties of these compounds. It was envisioned that α,α -difluoroalkylalcohols can be obtained via addition of alkyl radicals to 1,1-difluoroalkenes which are easily available in single step transformation from the corresponding carbonyl compounds. In turn, as a source of alkyl radicals decided to choose *N*-acyloxyphthalimides (carboxylic acids derivatives) which decarboxylative cross-couplings were recently broadly reported.



Schemat 1.1 Multicomponent switchable photoinduced decarboxylative alkylalation.

The results of this work are the multicomponent switchable photoinduced reaction towards fluorinated compounds (Scheme 1.1). Some mechanistic studies (as trapping intermediate radicals with TEMPO, control experiments, experiments with interrupted irradiation) confirm catalytic radical reaction pathway. The X-ray experiment of a single crystal of one of the obtained compounds, together with HRMS and NMR analysis confirm the structure of the formed product. The culmination of the work was the application of the protocol for flow chemistry conditions.

1. Wstęp

Celem przeprowadzonych badań było opracowanie nowej metody syntezy związków organicznych zawierających atomy fluoru.

W nowoczesnej chemii medycznej i powiązanych naukach trudno przecenić rolę tego pierwiastka. Obecnie, ponad 20% sprzedawanych leków zawiera przynajmniej jeden atom fluoru, a udział leków czy cząsteczek kandydatów na leki zawierających atom/y fluoru nadal rośnie (obecnie około 40% nowych leków małocząsteczkowych zawiera przynajmniej jeden atom fluoru). Trend ten jest napędzany coraz głębszym zrozumieniem tego niezwykłego pierwiastka oraz jego wpływu na właściwości molekularne oraz aktywność biologiczną. Na tej liście związki zawierające ugrupowanie trifluorometylowe i difluorometylowe zajmują szczególne miejsce. Wpływ tych grup na własności biologiczne, zaobserwowany po raz pierwszy w pierwszej połowie XX wieku, został szybko rozpowszechniony i sprawił, że odpowiednie umiejscowienie tych fragmentów w cząsteczkach potencjalnych leków stało się skutecznym narzędziem do optymalizowania ich właściwości farmakokinetycznych i farmakodynamicznych. Zwykle wprowadzanie atomu fluoru do cząsteczki ma na celu poprawę jego właściwości metabolicznych oraz przenikalności przez membrany komórkowe czy obniżenie jego toksyczności.

Od dawna można zaobserwować pewną korelację pomiędzy odkrywaniem nowych metod wprowadzania atomu/atomów fluoru do cząsteczek, a obecnością tych grup w cząsteczkach kandydatów na leki bądź samych leków. Poprzez odpowiednie, planowane umiejscawianie fluoru w cząsteczce można sterować jej właściwościami farmakologicznymi. Te dwa aspekty wraz z ciągle dużym (i niespadającym) odsetkiem nowych fluorowanych leków są motorem napędowym chemii fluoroorganicznej. Pomimo ogromnego postępu w tej dziedzinie poczynionego w ostatnich w latach, szczególnie z uwagi na reakcje fotoredoksowe, nadal istnieje duża potrzeba opracowywania nowych protokołów syntezy związków fluorowanych. Szczególnie użyteczne są metody, w których można stosować stosunkowo niedrogie źródła fluoru, a metodologię można dowolnie skalować i odtwarzać.

Ten krótki wstęp opisuje główne założenie badań, a mianowicie chęć odkrycia metody syntezy układów fluorowanych w oparciu o nowoczesne technologie (kataliza fotoredoksowa), z wykorzystaniem coraz bardziej popularnych syntonów (prawdopodobnie wkrótce dostępnych handlowo) o charakterze wdrożeniowym, tzn. z możliwością do przeprowadzenia

na dostępnych komercyjnie reaktorach fotochemicznych oraz z wykazaniem potencjału do prowadzenia procesu w większej skali (warunki przepływowe).

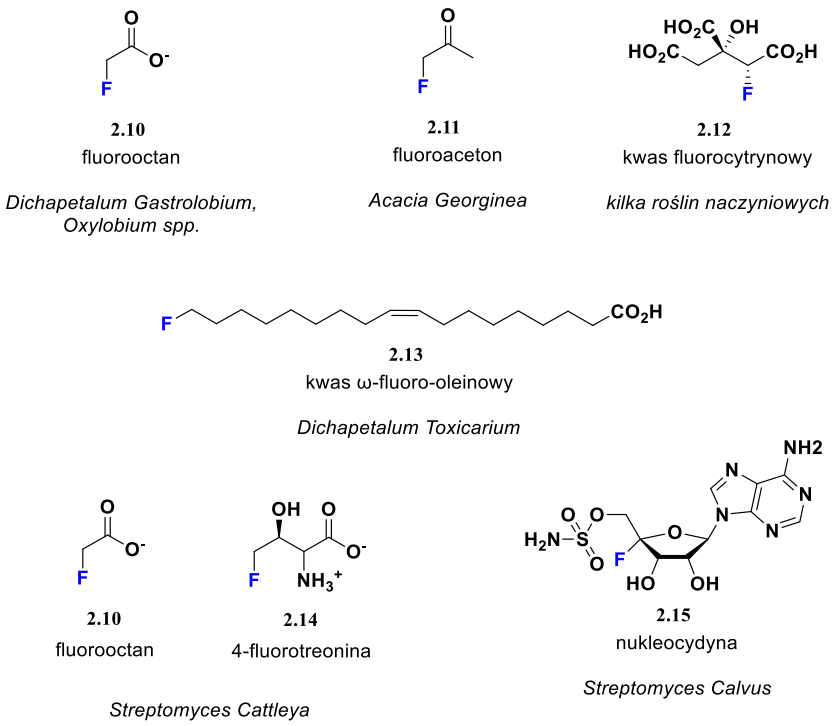
2. Część literaturowa

2.1. Zastosowanie fluoru w chemii medycznej

Każdy, u którego w kręgu zainteresowania znajduje się wykorzystywanie fluoru, swoją wdzięczność powinien w pierwszym kroku skierować ku wytrwałości francuskiego chemika Henri Moissana, któremu to jako pierwszemu udało się wyizolować fluor, a później otrzymać wiele jego związków. Samo istnienie fluoru jako pierwiastka było dobrze znane od wielu lat, aczkolwiek wszystkie wcześniejsze próby jego izolacji nie powiodły się, a niektórzy eksperymentatorzy podczas ich wykonywania ponieśli śmierć. Sam Moissan dokonał tego poprzez elektrolizę roztworu wodorodifluorku potasu (KHF_2) w ciekłym fluorowodorze, i z samej zasady jest to metoda dalej wykorzystywana do produkcji fluoru. Za to wybitne osiągnięcie otrzymał on nagrodę Nobla w 1906 roku (w rywalizacji pokonując Mendelejewa).[1]

Fluor jest jednym z przykładów pierwiastków, który pomimo obfitości występowania na Ziemi, stosunkowo rzadko pojawia się w produktach naturalnych. Istnieje tylko garstka naturalnych związków fluoroorganicznych (Schemat 2.10)[2], chociaż sam fluor jest najbardziej rozpowszechnionym halogenem w skorupie ziemskiej. Co ciekawe, pozostałe halogeny, chlor, brom, a nawet jod w przeciwieństwie do fluoru są składnikami bardzo wielu znanych produktów naturalnych (obecnie ta liczba przekracza 5000, przy ponad 250 000 wszystkich zidentyfikowanych produktach naturalnych).[3,4]

Fakt tak rzadkiego występowania fluoru prawdopodobnie wynika ze słabej rozpuszczalności jego soli (kriolit, fluoryt) oraz słabej nukleofilowości fluoru w warunkach naturalnych, co znacząco ogranicza jego dostarczanie do układów biologicznych. Anion fluorkowy charakteryzuje się stosunkowo niską zawartością (niska biodostępność) w oceanach w stosunku do chlorków i bromków (F^- = 1,3 ppm, Cl^- = 20 000 ppm, Br^- = 70 ppm). Biodostępność dodatkowo utrudnia najwyższa spośród halogenków energia hydratacji (~120 kcal/mol) oraz wysoka elektroujemność fluoru, która ogranicza możliwość utleniania. Wartym tutaj podkreślenia jest fakt, iż anion jodkowy jest jeszcze mniej rozpowszechniony (I^- = 0,02 ppm), a znanych jest około 120 produktów naturalnych zawierających atom jodu. Dzieje się tak, ponieważ jodki w przeciwieństwie do fluorków są łatwo utlenianie przez haloperoksydazy do I^+. Zatem zasadniczo, praktycznie wszystkie związki fluorowane muszą zostać otrzymane na drodze syntezy organicznej wykonanej w laboratorium.[5,6]



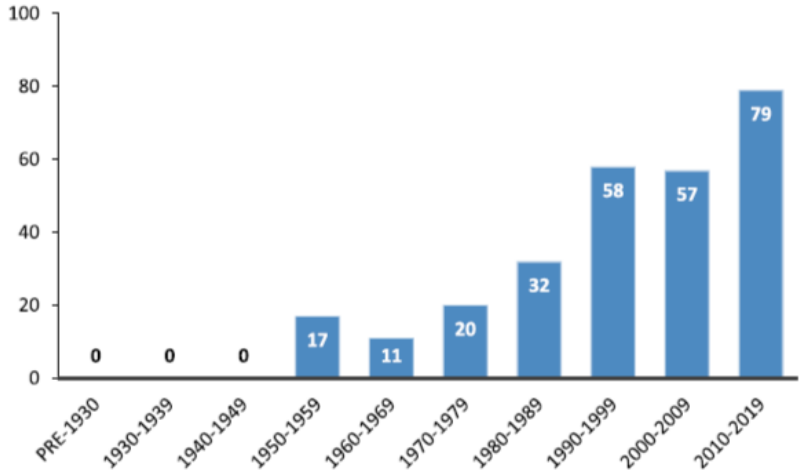
Schemat 2.10 Naturalnie występujące związki fluoroorganiczne.

Nie mniej interesująco przedstawia się sytuacja naturalnie występujących związków fluoroorganicznych zawierających ugrupowania CF_2 oraz CF_3, ponieważ takie związki naturalne nie są znane. Ten fakt wraz z rzadkością występowania związków mono-fluorowanych dosyć często zaskakuje słyszące to po raz pierwszy osoby związane z chemią medyczną. Prawdopodobnie ma to związek z wszechobecnością takich podstawników w lekach oraz cząsteczkach kandydatów na leki, na podstawie czego można by założyć, że inspiracją do ich powstania były produkty naturalne. Istnieje niewątpliwa tendencja do zapominania, że myśląc o tym jak biosyntetycznie wprowadzane do związku organicznego jest wiązanie C-F (choć i to w niektórych przypadkach jest dalej elementem rozważań), to praktycznie niemożliwym jest umieszczenie więcej aniżeli jednego atomu fluoru przy tym samym atomie węgla.[7,8]

Wpływ odpowiedniego umiejscawiania atomu/atomów fluoru w cząsteczce leku (potencjalnego leku) na jego właściwości biologiczne, jak wspomniano we wstępie, został dostrzeżony już w pierwszej połowie XX wieku. Niemniej jednak z uwagi na ubogi wówczas zasób metod syntetycznych, stosowanie leków fluorowanych od początku było powiązane wraz z rozwojem innowacyjnych metod wprowadzaniu fluoru, co jednocześnie umożliwiało tworzenie nowych motywów fluorowanych. I tak, początkiem sukcesu tego atomu w przemyśle farmaceutycznym były odkrycia poprawy działania przede wszystkim fluorowanych

anestetyków, steroidów a później antybiotyków, w porównaniu do ich pierwotnych odpowiedników niezawierających fluoru (alternatywy dla chloroformu już w latach 1950, czy zamiana jednego z protonów kortyzonu za pomocą HF dająca fludrokortyzon, czy też wprowadzenie w latach 1980 fluorochinolonów).[9–11]

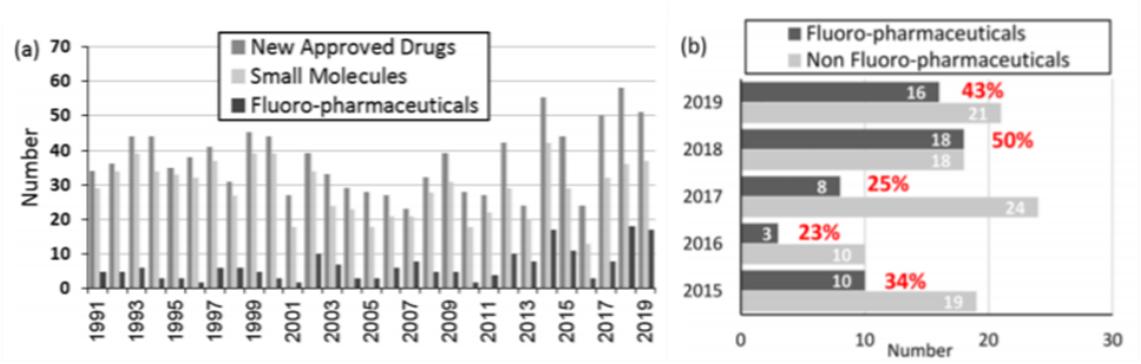
Początkowo metodologie syntetycznie właściwie ograniczały się do używania dwóch źródeł fluoru: fluoru cząsteczkowego oraz kwasu fluorowodorowego. Oba niebezpieczne, wymagające specjalnego sprzętu oraz o mocno ograniczonej stosowalności. Natomiast przegląd leków wprowadzanych na rynek w ciągu ostatnich lat wykazuje praktycznie stały wzrost udziału cząsteczek zawierających fluor (Schemat 2.11). Oberwany jest również spory wzrost tego udziału rozpoczynający się na przełomie lat 70tych i 80tych ubiegłego wieku co prawdopodobnie jest związane z odkryciem i wprowadzaniem bardziej stabilnego i łatwiejszego w użyciu odczynnika fluorującego jakim był DAST.[12,13]



Schemat 2.11 Liczba leków zawierających fluor (fluoro-farmaceutyki) zatwierdzone przez FDA ze względu na dekady do końca 2019 roku.

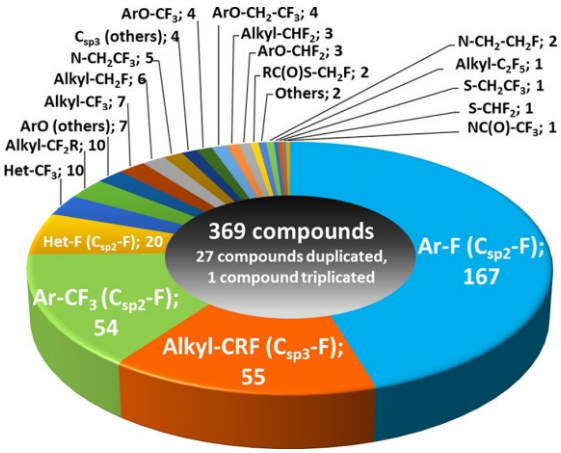
Globalnie zostało zarejestrowanych około 340 fluoro-farmaceutyków (w tym ‘bestsellerowy’ lek w postaci lipitoru) co stanowi około 20% wszystkich leków. A odsetek ten w latach 2018 i 2019 przekraczał 40% (Schemat 2.12). O ile obserwuje się spadek udziału leków małocząsteczkowych w ostatnich latach, to tendencja ta nie sprawdza się w przypadku fluorowanych leków małocząsteczkowych, gdzie ich udział jest nadal znaczący. Dosyć jasno, sugeruje to, że chemicy medyczni chętnie wybierają cząsteczki fluoroorganiczne jako element strategii w kierunku minimalizowania ryzyka niepowodzenia przejścia przez fazy kliniczne (szacowana szansa sukcesu 1:20 000-30 000, sam proces odkrywania leku zajmuje około 12-15 lat, a koszt wprowadzania na rynek danego preparatu, to obecnie około średnio 2.6 miliarda

dolarów).[14] Niewątpliwie dalszy rozwój metod syntetycznych umożliwiających fluorowanie oraz tworzenie nowych ugrupowań fluorowanych będą niezbędne do utrzymania, a może nawet zwiększenia, udziału cząsteczek fluorowanych w procesie odkrywania nowych leków.[15,16]



Schemat 2.12 a) rozkład fluorofarmaceutyków w zarejestrowanych lekach w latach 1991-2019 (liczba wszystkich – 1072, leki małocząsteczkowe – 839, leki zawierające fluor – 191, b) liczba dopuszczonych leków zawierających fluor względem tych niefluorowanych z ostatnich pięciu lat.[15]

Analiza chemotypu (Rysunek 2.10) fluorofarmaceutyków dostępnych na rynku wskazuje, że znakomitą ich większość (80%) stanowią następujące ugrupowania aryl-F, alkil-CRF, aryl-CF_3 oraz Heteroaryl-F. Fakt ten jest ściśle związany z jednoczesnym dostępem do metod syntetycznych umożliwiających ich otrzymywanie. I tak np. w roku 2019 liczba dopuszczonych leków zawierających ugrupowanie trifluorometylowe wynosiła osiem (wyłączając już z tego cząsteczki zawierające fragment OCF_3), podczas gdy liczba leków zawierających pojedyncze wiązanie C-F tylko siedem, jednocześnie stosunek ten w całej grupie jest zgoła odwrotny. Taką sytuację można tłumaczyć poprzez rosnącą w ostatnich latach liczbą metod umożliwiających wprowadzanie grupy trifluorometylowej.[15]



Rysunek 2.10 Udział poszczególnych układów fluorowanych w lekach.

2.1.1. Dlaczego fluor?

Fluor jest obecnie bardzo szeroko wykorzystywany w procesie odkrywania nowych leków, a jego zastosowanie jest właściwie ograniczane tylko przez możliwości syntetyczne. Obserwuje się istotną tendencję zależności pomiędzy odkrywaniem nowych metod wprowadzania fluoru/fluorów czy też tworzenia nowych ugrupowań fluorowanych oraz ich wykorzystaniem w cząsteczkach kandydatów na leki.[17–22]

Częste występowanie związków fluoroorganicznych wśród dostępnych (i potencjalnych) farmaceutyków jest spowodowane kilkoma czynnikami. Pierwszym z nich jest fakt, iż fluor jest drugim najmniejszym po wodorze atomem w układzie okresowym, co sprawia, że zastąpienie atomu wodoru atomem fluoru w kandydacie na lek nie zmienia drastycznie jego struktury (mały przyczynek do zmiany VSA cząsteczki, z ang. *molecular Van der Waals Surface Area*). Po drugie, wiązanie C-F jest najsilniejszym znanym wiązaniem jakie może utworzyć węgiel (Tabela 2.110), co często zwiększa stabilność metaboliczną leku, a to z kolei może zmniejszać jego toksyczność czy też pozwolić na stosowanie go w mniejszej dawce. Trzeci fakt wynika z elektroujemności fluoru. Fluor jako pierwiastek o najwyższej elektroujemności (3.98 w skali Paulinga) znacząco wpływa na polaryzację wiązania, co zmienia lipofilowość oraz wartość pKa danej cząsteczki.

Tabela 2.110 Kluczowe wartości właściwości fizykochemicznych fluoru.

	H	**F**	O	Cl	Br	I	N	**CF_3**	CH_3
Elektroujemność (Skala Paulinga)	2.2	**4.0**	3.5	3.2	2.8	2.5	2.5	**3.2**	2.3
Promień van der Waalsa (Å)	1.20	**1.47**	1.52	1.75	1.85	1.98	1.98	**2.74**	2.23
Długość wiązania C-X (Å)	1.09	**1.35**	1.43	1.77	1.90	2.10	2.10	**1.49**	1.51
Energia dysocjacji wiązania C-X (kJ/mol)	420	**490**	351	328	301	218	356	**431**	377

Czwarta, często pożądana właściwość fluoru, to możliwość działania jako akceptor słabego wiązania wodorowego. Pozwala to na stosowanie go m.in. jako bioizoster grupy hydroksylowej bądź karbonylowej (Tabela 2.111).[23] Wszystkie te właściwości wraz z planowanym

odpowiednim umiejscowieniem atomu/atomów fluoru w cząsteczce pozwalają na modyfikację właściwości zarówno farmakodynamicznych, jak i przede wszystkim farmakokinetycznych (wchłanianie, dystrybucja, metabolizm, wydalanie – ADME).[12,15,24]

Tabela 2.111 Kluczowe właściwości wiązania C-F w porównaniu do C-H, C=O, C-OH.

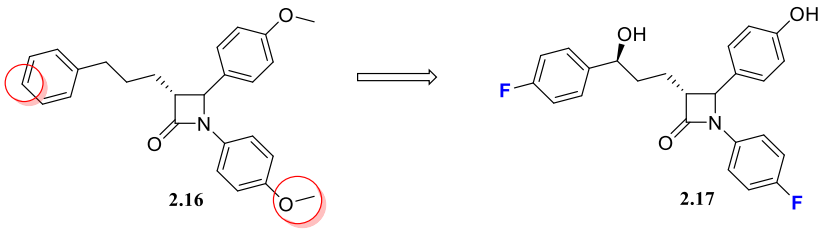
Wiązanie	Długość wiązania (Å)	Promień van der Waalsa (Å)	Objętość atomu van der Waalsa ($Å^3$)	Objętość całkowita ($Å^3$)	Elektroujemność pierwiastka	Moment dipolowy μ (D)	π	Energia dysocjacji wiązania (kcal/mol)
C-H	1.09	1.20	7.24	2.29	2.8	~ -0.4	0	98.8
C-F	**1.35**	**1.47**	**13.31**	**2.82**	**1.85**	**1.41**	**0.14**	**105.5**
C-Cl	1.77	1.75	22.45		1.90	1.87 ($CHCl_3$)	0.71	78.5
C=O	1.23	1.52	14.71	2.73	301	2.33 ($H_2C=O$)	CHO: -0.65	85 (wiązanie π)
C-OH	1.43 (CH3OH)	1.52	14.71			2.87 (CH3OH)	-0.67	84.0

Kolejnym korzystnym parametrem jest okres połowicznego rozpadu izotopu ^{18}F (109.8 min w porównaniu do ^{11}C – 20.4 min i ^{124}I – 4.2 dni) co sprawia, że jest on obecnie jednym z najbardziej obiecujących atomów z możliwością wykorzystania do pozytonowej tomografii emisyjnej (PET).[25–27]

2.1.2. Wpływ fluoru na metabolizm

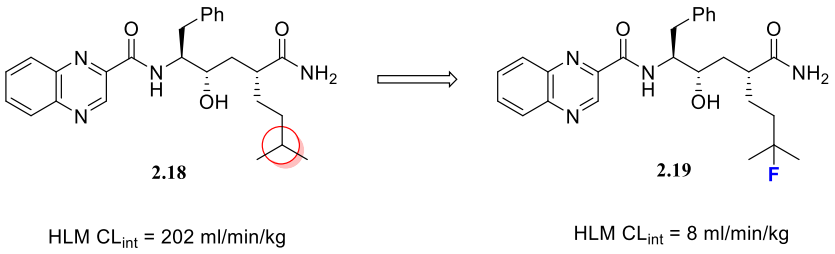
Brak odpowiedniej stabilności metabolicznej jest częstym wyzwaniem napotykanym w projektach odkrywania nowych leków. Cząsteczki leków o wysokiej lipofilowości mają większą tendencję do bycia utlenianymi pod wpływem enzymów wątrobowych, w szczególności przez cytochromy P450. Istnieje kilka znanych strategii rozwiązywania tego problemu. Alternatywną metodą, do samego zwiększenia polarności cząsteczki wiodącej, jest zablokowanie pozycji podatnej na metabolizm poprzez podstawienie atomu wodoru atomem fluoru.[28,29]

Dobrym i często przytaczanym przykładem jest cząsteczka ezetymibu **2.17** (lek o działaniu hipolipemicznym), gdzie droga do jego struktury prowadziła poprzez analizę metabolitów związku SCH48461 (**2.16**) i eliminację zidentyfikowanych miejsc podatnych na metabolizm, tzn. odpowiednie wprowadzenie fluoru zahamowało możliwość utlenienia pierścienia fenylowego do fenolu oraz de-metylowanie grupy metoksylowej (Schemat 2.120).[30]



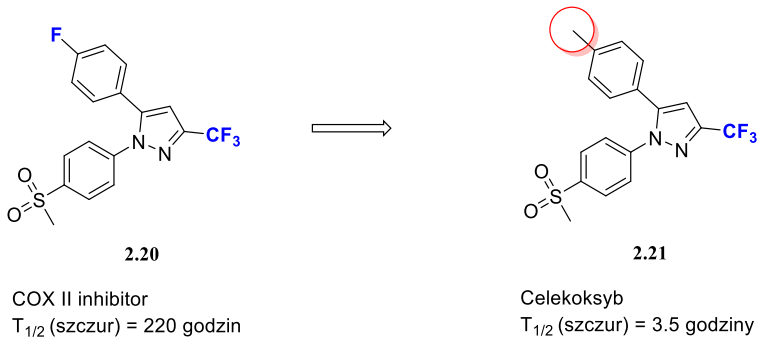
Schemat 2.120 Optymalizacja cząsteczki SCH48461 (*lead compound*) doprowadzająca do ezetymibu m.in. poprzez zablokowanie dwóch miejsc reaktywnych metabolicznie podstawieniem fluorem.

Z punktu widzenia mechanistycznego, utlenianie (metabolizm) fragmentu alifatycznego leku wygląda nieco inaczej (w porównaniu do układu aromatycznego) i zwykle uznaje się, że zachodzi poprzez utworzenie rodnika (rozpad wiązania C-H), który to następnie jest utleniany do odpowiedniego alkoholu. Taki stan rzeczy pozwala na ograniczenie tego efektu poprzez zastąpienie labilnego atomu wodoru (miejsca metabolizmu) przez fluor. Przykład takiego zastosowania fluoru można było dostrzec np. w programie firmy Pfizer, który miał na celu opracowanie nowego antagonisty CCR1 (Schemat 2.121). Wynikiem analizy SAR był obiecujący kandydat w postaci cząsteczki **2.18**, która niestety wykazała niską stabilność metaboliczną *in vitro*, wstępnie zdiagnozowana jako wynik obecności lipofilowego łańcucha bocznego. I tak, wyizolowanie produktu hydroksylowania związku **2.18**, jako głównego metabolitu, pozwoliło na pomysł podstawienia atomem fluoru tej pozycji, otrzymanie związku **2.19** i zablokowanie metabolizmu w tej pozycji. Celowane wprowadzenie fluoru pozwoliło na 25-krotne zwiększenie stabilności metabolicznej oraz co ciekawe 3-krotne zwiększenie aktywności.[31,32]



Schemat 2.121 Zahamowanie metabolizmu oksydacyjnego poprzez fluorowanie antagonisty CCR1 (**2.18**).

Innym przykładem obrazującym silny wpływ fluoru odpowiednio umiejscowionego w cząsteczce leku jest celekoksyb **2.21** (inhibitor COX II). Chociaż w tym wypadku korzystne dla parametrów farmakokinetycznych leku było usunięcie z wiodącej molekuły atomu fluoru i zamiana na grupę metylową. Zmniejszyło to zbyt wysoką stabilność metaboliczną, a co za tym idzie zbyt dużą wartość biologicznego okresu półtrwania (Schemat 2.122).[33]



Schemat 2.122 Opracowanie inhibitora COX II – celekoksybu poprzez zastąpienie atomu fluoru grupą metylową i obniżenie długiego okresu półtrwania.

Jednakże, w tym samym czasie, gdy fluor jest zwykle stosowany do zwiększenia stabilności leków, badania poczynione w ostatnich latach wykazały istnienie szlaków metabolicznych w których atom fluoru wręcz sprzyja metabolizowaniu danej cząsteczki, co potwierdza potrzebę zachowania ostrożności przy umieszczeniu fluoru w cząsteczce. Pomimo trwałości wiązania z fluorem (C-F) znane są przypadki jego biologicznego rozrywania. Ta właściwość została zauważona i wykorzystana do projektowania nowych inhibitorów. Znane są również fragmenty zawierające fluor, w przypadku których fluor pełni rolę grupy odchodzącej. Niesie to za sobą ryzyko tworzenia małocząsteczkowych związków toksycznych (2-fluoroetanol, fluoroacetaldehyd, kwas fluorooctowy, kwas fluoromlekowy). Równolegle taki aspekt został wykorzystany do odkrycia nowych ugrupowań stosowanych do projektowania inhibitorów kowalencyjnych.[34–36]

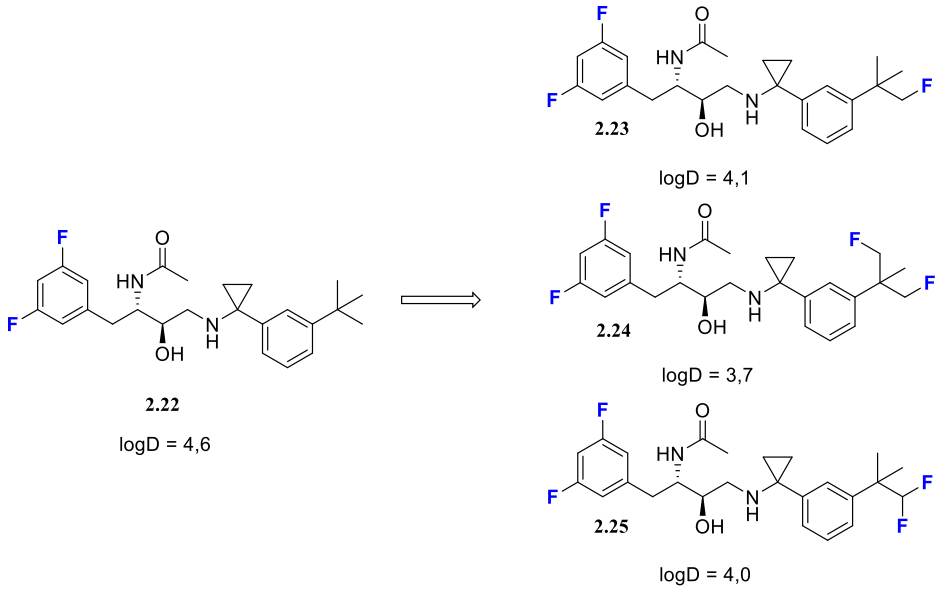
2.1.3. Wpływ fluoru na lipofilowość

Jednymi z głównych powodów, przez które dany preparat nie zostaje dopuszczony do dalszych faz badań klinicznych jest brak odpowiedniej skuteczności oraz jego toksyczność. Nie dziwi zatem fakt, że firmy farmaceutyczne koncentrują się na właściwościach cząsteczek już na bardzo wczesnych etapach procesu odkrywania leków, tak aby zapobiec kosztownemu niepowodzeniu na późniejszych etapach badań klinicznych. Wydaje się oczywistym faktem, iż możliwie wysoka wartość aktywności *in vitro* zwiększa szanse doprowadzenia do skuteczniejszej terapii, aczkolwiek aby móc wejść w posiadanie skutecznego kandydata na lek, zapewnienie również odpowiednich właściwości fizykochemicznych jest niezbędne. Jednym z kluczowych parametrów w chemii medycznej jest lipofilowość (logP – logarytm ze współczynnika podziału *n*-oktanol/woda, logD – bardziej użyteczny dla związków jonizowalnych/ulegających dysocjacji, kwasów i zasad, bo uwzględniający formę, w której związek występuje w danym pH). W pewnym uproszczeniu, im większa wartość logP, tym większa zdolność związku do przenikania przez błony biologiczne. Chociaż lipofilowość może wpływać na całą charakterystykę ADMET leku, wpływając na profile farmakokinetyczne, farmakodynamiczne i toksykologiczne.[37–39]

Aczkolwiek, często wraz ze wzrostem lipofilowości związku obserwuje się spadek jego rozpuszczalności oraz nieoczekiwaną zmianę innych parametrów (np. toksyczności). Stąd też wymagany jest odpowiedni balans co do wartości lipofilowości i coraz częściej w chemii medycznej posługuje się takimi parametrami jak m.in. LiPE (*lipophilic efficiency)* czy LLE (*ligand-lipophilicity efficiency*).[40,41]

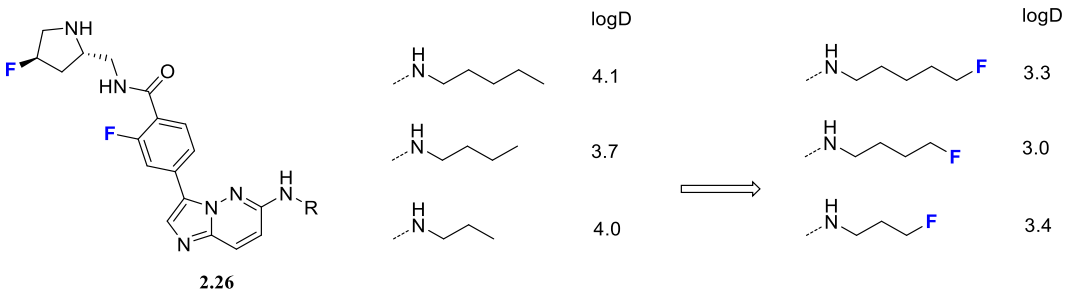
O ile wpływ podstawiania pojedynczego atomu wodoru atomem fluoru w układzie aromatycznym bądź heteroaromatycznym został gruntowanie przebadany statystycznie i obecny stan wiedzy sugeruje, że wprowadzanie jednego atomu fluoru do pierścienia wnosi średni przyczynek w postaci wzrostu lipofilowości o 0.17 jednostek, o tyle podstawienie fluoru w układzie alifatycznym jest zdecydowanie trudniejsze do oszacowania co do wpływu na lipofilowość cząsteczki. I tak pracownicy Roche przeprowadzili analizę wpływu pojedynczego podstawienia wodoru na fluor i zaobserwowali oni zmianę w zakresie od wzrostu o dwie jednostki do spadku o jedną. Część z tych wyników jest spójna z wpływem fluoru na pK_a (opisanym w kolejny rozdziale) oraz wpływem na wielkość momentu dipolowego w przypadku podstawienia terminalnego.[19,42,43]

Jednym z dobrze obrazujących przykładów zastosowania celowanego fluorowania jest podejście pracowników Elan do poprawy przenikalności przez błony (*permeability*) serii inhibitorów β-sekretaz (choroba Alzheimera). I tak, poprzez odpowiednie umiejscowienie atomu fluoru zbadano możliwe obniżenie polarności cząsteczki wyjściowej (**2.22**) bez wprowadzenia dodatkowych heteroatomów, które mogą niekorzystnie zwiększać aktywność wobec Pgp – glikoproteina P. W taki sposób powstała cząsteczka **2.23**, która charakteryzowała się mniejszą wartością LogD, a tym samym poprawioną przenikalnością przez błony względem związku **2.22** (Schemat 2.130).[44]



Schemat 2.130 Zmniejszenie wartości LogD inhibitorów β-sekretaz (Elan) poprzez wprowadzenie fluoru w obrębie podstawników alkilowych.

Innym interesującym przykładem wykorzystania fluoru były wyniki projektu prowadzonego w Daiichi Sankyo w celu optymalizacji serii inhibitorów kinazy IKKβ i redukcji logD poprzez substytucję fluorem terminalnych atomów wodoru fragmentu alkilowego. W tym przypadku fluor umieszczony we fragmencie pierścienia pirolidynowego (**2.26**) obniża wartość pK_a prowadząc do wzrostu logD, względem cząsteczki bez fluoru (przy pierścieniu pirolidyny) wraz z poprawą przenikalności cząsteczki leku, jego aktywności oraz stężeniu w osoczu po podaniu doustnym (zmniejszenie PPB – *plasma protein binding*). Podobnie wprowadzenie fluoru w pierścieniu benzamidu wykazuje poprawę przenikalności i aktywności *in vivo*, którą przypisuje się przysłonięciem wiązania N-H skutkującym wzrostem lipofilowości oraz wewnątrzcząsteczkowym oddziaływaniom elektrostatycznym (Schemat 2.131).[45]



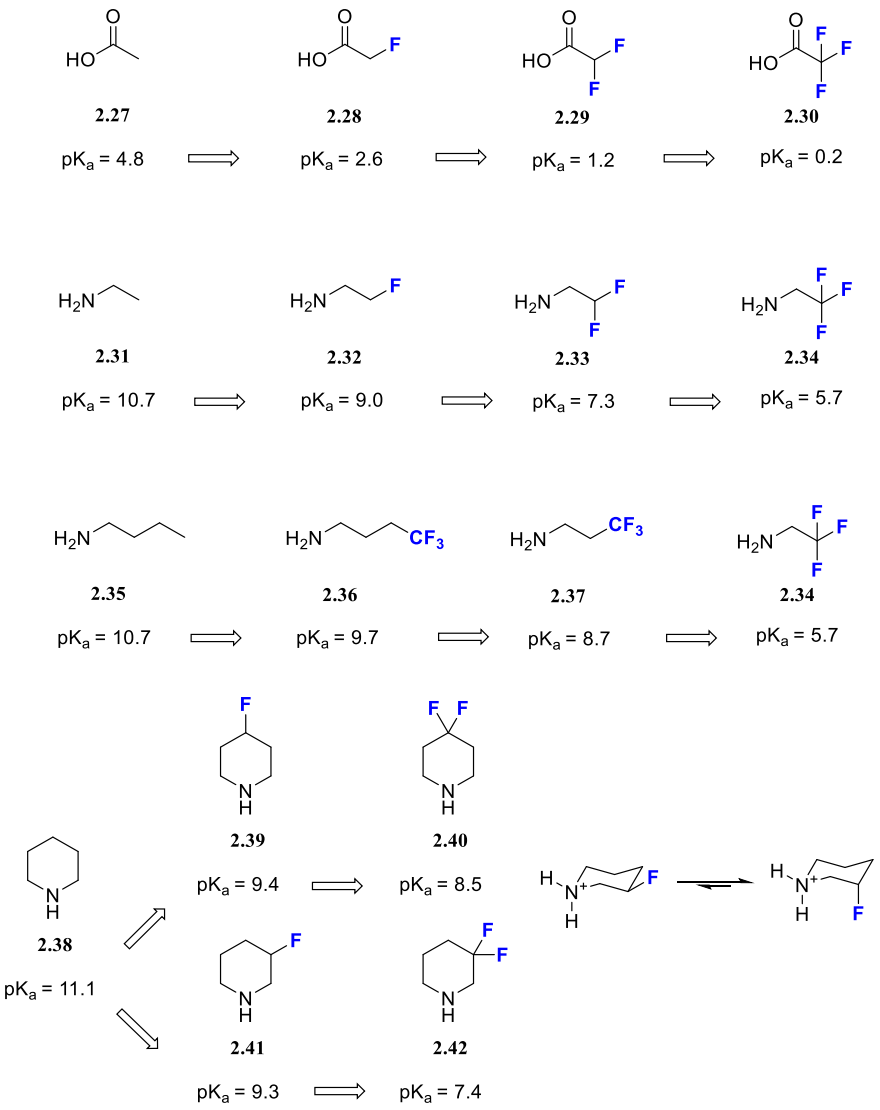
Schemat 2.131 Seria inhibitorów IKKβ pokazująca obniżenie wartości logD poprzez wprowadzanie fluoru w terminalnych pozycjach grupy alkilowej.

2.1.4. Wpływ fluoru na pK_a (absorpcja, dystrybucja, BBB, hERG)

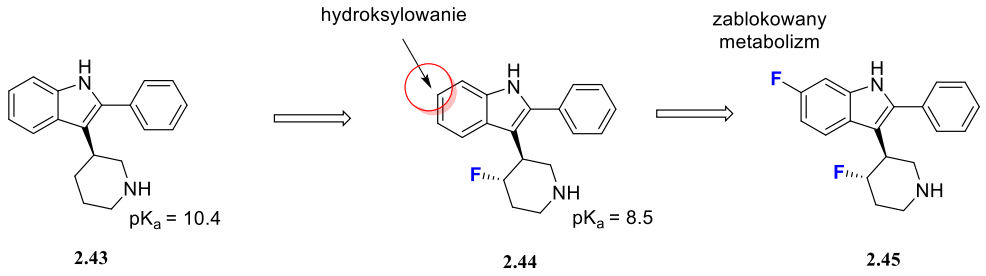
Fluor jako najbardziej elektroujemny z atomów ma silny wpływ na kwasowość/zasadowość grup funkcyjnych znajdujących się w jego pobliżu. Odpowiednia wartość pK_a jest zwykle bardzo istotnym celem programów odkrywania nowych leków, bo jej modyfikacje niosą często ze sobą zmiany powinowactwa, aktywności, selektywności, toksyczności oraz wszystkich parametrów farmakokinetycznych (ADME). Silny efekt indukcyjny atomu fluoru wraz z niewielkim przyczynkiem do wielkości, kształtu oraz masy molowej cząsteczki, czyni podstawianie fluoru w okolicy centrów kwasowo-zasadowych cząsteczek doskonałym narzędziem do modelowania ich wartości pK_a.[42,46–48]

W zależności od odległości podstawienia fluoru do danego ugrupowania kwasowo-zasadowego wpływ na zmianę pK_a może sięgać nawet kilku jednostek. Wybrane przykłady przedstawiono na Schemacie 2.140. Doskonała praca systematyzująca wpływ fluoru na właściwości kwasowo-zasadowe alifatycznych amin została opublikowana przez pracowników firmy Roche.[42,49,50]

Wartym zaprezentowania wykorzystaniem fluoru jest projekt ukierunkowany na zaprojektowanie antagonisty receptora 5-HT_{2a}, gdzie umiejscawianie fluoru w pierścieniu piperydyny poprawiło znacząco słabą biodostępność cząsteczki **2.43** wynikającą ze słabej absorpcji spowodowanej przez obecności silnego centrum zasadowego (PPB). Kolejny fluor (**2.45**) poprzez zablokowanie metabolizmu również poprawił biodostępność tej molekuły oraz, co ciekawe, jej aktywność. Zastosowanie chloru zamiast fluoru okazało się 40 razy mniej efektywne (Schemat 2.141).[51]



Schemat 2.140 Wpływ efektu indukcyjnego na pK_a wybranych kwasów i zasad alifatycznych w zależności od pozycji umiejscowienia atomu/atomów fluoru.



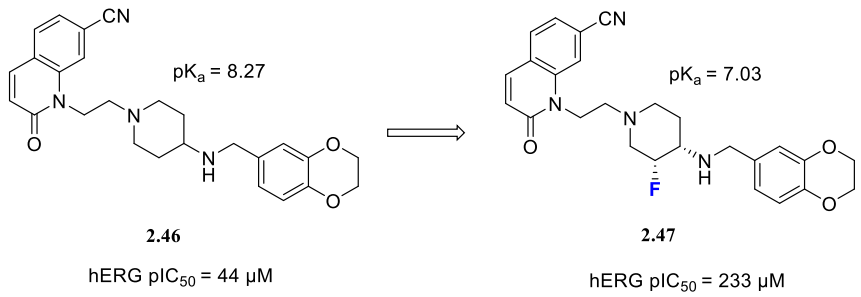
Schemat 2.141 Przykład zastosowania fluoru do poprawy biodostępności antagonisty receptora 5-HT_{2A} poprzez zmniejszenie pK_a poprawiające absorpcje oraz powodujące zablokowanie metabolizmu.

Kolejnym parametrem powiązanym z wartością pK_a cząsteczki leku jest jego zdolność do przenikania bariery krew-mózg (BBB – *blood brain barier*). Zdolność cząsteczki do

pokonywania tej granicy jest niezbędna w przypadku leków związanych z OUN (*CNS*). Znanych jest wiele przykładów, w których odpowiednie parametry fizykochemiczne leku wraz z zachowaniem aktywności udało się osiągnąć poprzez wprowadzenie fluoru do cząsteczki.[52,53]

Ostatnim parametrem powiązanym z pK_a leku opisanym w tym podrozdziale będzie potencjał inhibicji kanału hERG (*human ether-a-go-go-related gene*), czyli kanału potasowego w komórkach mięśnia sercowego. Niepożądana aktywność wobec tego receptora przez kandydata na lek stała się poważnym problemem wielu programów medyczno-chemicznych wynikających z obserwacji polekowych incydentów arytmicznych. Z tego powodu wprowadzono związane z tym faktem regulacje, a wiele firm farmaceutycznych wprowadziło własne protokoły przesiewowe w swoich programach R&D w celu zrozumienia SAR za tym stojącej. Obecnie badanie aktywności wobec hERG jest jednym z podstawowych parametrów wyznaczanych dla nowych leków.[54]

Blokowanie kanału hERG jest najczęściej wiązane z lipofilowością leku, a ograniczenie aktywności wobec tego kanału często skupia się na zmniejszeniu wartości pK_a danej cząsteczki. Rozwiązaniem może być umieszczenie atomu fluoru blisko zasadowego centrum co pokazano na przykładzie inhibitora topoizomerazy bakteryjnej typu II (AstraZeneca) (Schemat 2.142).[54,55]



Schemat 2.142 Wprowadzenie fluoru do struktury inhibitora topoizomerazy bakteryjnej typu II w celu redukcji aktywności wobec hERG.

2.1.5. Wpływ fluoru na wielkości powinowactwa

Fluor w cząsteczce może również mieć znaczący wpływ na zdolność tworzenia kompleksu białko-ligand. Oczywiście wartość powinowactwa do białka może być wprost zależna od wzrostu lipofilowości cząsteczki liganda (powinowactwo niespecyficzne), aczkolwiek wiele przykładów pokazuje znacznie większy wzrost powinowactwa wraz z wprowadzaniem atomu fluoru, aniżeli można by go oczekiwać jedynie w oparciu o wzrost lipofilowości.[56] Jak się

okazuje efekt ten może wynikać zarówno z bezpośredniej interakcji fluoru z białkiem jak i poprzez modulację ugrupowań sąsiadujących, które to same z białkiem oddziałują.[57]

Związki fluorowane zwykle wiążą się z białkiem w podobny sposób jak ich niefluorowane analogi, aczkolwiek z uwagi na odmienne właściwości wiązania C-F, to wiązanie może mieć inny wpływ na powinowactwo i selektywność cząsteczki leku. Obecność fluoru w strukturze leku może być korzystna ze względu na szereg znanych obecnie możliwości oddziaływań, np. van der Waalsa czy dipolowych, ale również tworzenia dodatkowych wiązań wodorowych.[56,58] Choć sam fakt, czy kowalencyjnie związany atom fluoru może tworzyć wiązania wodorowe w kompleksie białko-ligand podlegał debacie, obecny stan wiedzy wraz z licznymi dowodami nie pozostawia temu wątpliwości. Na szczególne miejsce zasługuje tutaj ugrupowanie difluorometylowe, które może być również donorem wiązania wodorowego.[59–61]

2.1.6. Wpływ fluoru na konformacje

Znaczący wpływ fluoru na konformację związków organicznych jest dobrze znany i opisany.[62,63] Efekt steryczny podstawienia pojedynczym fluorem jest w zasadzie marginalny, co wynika z podobieństwa promienia van der Waalsa z atomem wodoru, aczkolwiek wysoka elektroujemność fluoru skutkuje wysokim spolaryzowaniem wiązania C-F, które stanowi silny dipol (μ C-F = 1,4 D) oraz niskim położeniem orbitalu C-F σ* dostępnym do hiperkoniugacji. W układach alifatycznych połączenie tych dwóch efektów daje silną preferencję ustawienia funkcyjnych podstawników sąsiadujących w konformacji *gauche*. Natomiast grupa CF_3 (bazując znowu na promieniu atomu fluoru) jest już prawie dwa razy większa od grupy metylowej.[64]

Całość obserwacji ma ciekawe konsekwencje w programach odkrywania leków (etapy *hit-to-lead*: H2L, *lead optimization*: LO), ponieważ wprowadzanie podstawnika fluorowego nie jest tylko prostym zamiennikiem w postaci bioizosteru, ale może nieść ze sobą konsekwencje w postaci zmian konformacyjnych.[65]

2.1.7. Związki fluorowane w chemii medycznej - podsumowanie

Związki zawierające atom/atomy fluoru doprowadziły do uzyskania wielu wysoce skutecznych terapeutyków. Pomimo faktu, iż nie wszystkie efekty fluorowania cząsteczek są łatwo przewidywalne, coraz lepsze zrozumienie wpływu fluoru w chemii medycznej, dostępność nowych metod syntetycznych oraz komercyjnie dostępne materiały zawierające

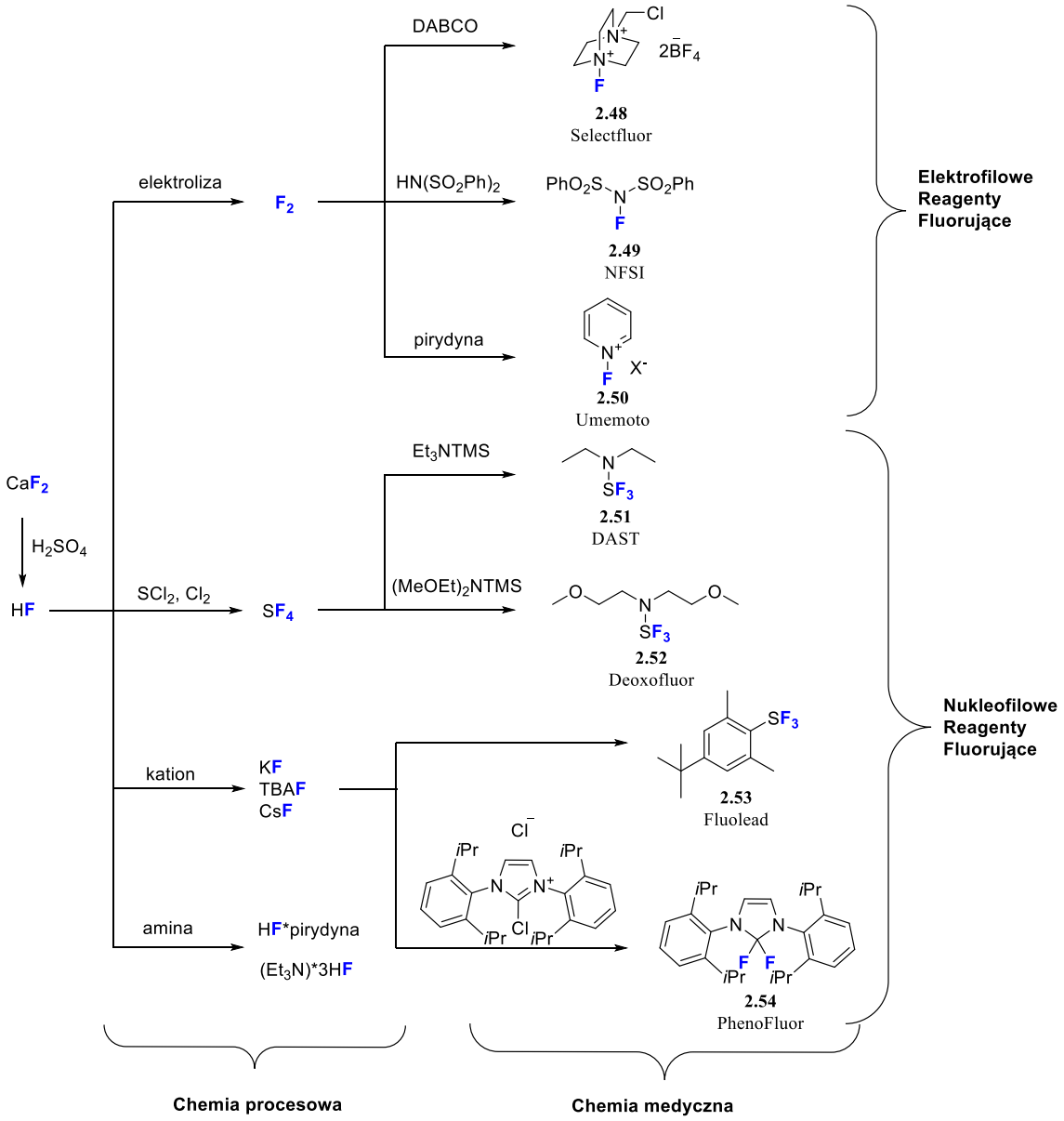
fluor sprawiły, że umiejscawianie fluoru w związkach biologicznie aktywnych stało się rutynowym etapem programów nowoczesnego podejścia do odkrywania nowych leków. Wiele leków oraz kandydatów w trakcie badań klinicznych zawiera atom/atomy fluoru, które to zostały tam umiejscowione w celu modyfikacji ich konkretnych parametrów i rozwiązania konkretnych problemów jakie napotykają programy typu *drug discovery*. Odpowiednie fluorowanie cząsteczki kandydata na lek poprawia powinowactwo do białka, przenikalność przez błony, ogranicza efekty uboczne, wydłuża czas działania, czy też blokuje miejsca metabolizmu utleniającego.

Nowoczesna chemia fluoroorganiczna radykalnie poszerzyła możliwości syntetyczne selektywnego wprowadzania atomu fluoru bądź ugrupowań fluorowanych do związków organicznych. Stale zwiększające się zrozumienie różnorodnych aspektów fizykochemicznych, biofizycznych i farmakologicznych efektu substytucji fluorem oferuje nowe możliwości chemii medycznej. Całość potwierdza potrzebę odkrywania nowych metod syntetycznych umożliwiających tworzenie i wprowadzanie różnorodnych ugrupowań fluorowanych.

2.2. Otrzymywanie związków fluorowanych

Historycznie, pierwszym nukleofilowym źródłem fluoru (F^-) jest HF, jednocześnie gazowy fluor był szeroko stosowany jako źródło elektrofilowego fluorku. I chociaż oba pozwalają na szybki dostęp do tworzenia wiązania C-F, to z uwagi na ich wysoką reaktywność, toksyczność i słabą tolerancję różnych grup funkcyjnych, ich stosowane właściwie ogranicza się do fluorowania prostych związków organicznych. Ciekawą obserwacją jest fakt, iż ze wszystkich fluorowanych farmaceutyków wprowadzonych w latach 2001-2011, tylko poniżej 10% z nich było otrzymanych poprzez przeprowadzenie reakcji fluorowania przez jednostkę, która taki produkt wprowadziła, znakomita większość wykorzystywała materiały dostępne komercyjnie z już zainstalowanym atomem/atomami fluoru.[66]

Wraz z rosnącym zainteresowaniem wobec fluorowanych związków biologicznie aktywnych, doszło do znaczącego rozwoju czynników fluorujących z naciskiem na poprawę bezpieczeństwa i prostoty z nich korzystania oraz tolerancję wobec obecności grup funkcyjnych. Takie aspekty są niezbędne dla możliwości korzystania z danego reagenta do celów chemii medycznej i stosowania do fluorowania bardziej skomplikowanych cząsteczek (*late stage functionalization*). Rozwój czynników fluorujących zaprezentowano na Schemacie 2.20.[67]



Schemat 2.20 Geneza popularnych reagentów fluorujących (aspekty decydujące o tym czy dany odczynnik jest chętniej wykorzystywany w chemii procesowej: wydajność, koszt reagenta, profil zanieczyszczeń,czy chemii medycznej: dostępność reagentów wyjściowych, łatwość używania, możliwość stosowania dla skomplikowanych cząsteczek *late stage functionalization*).

Kolejne rozdziały tej rozprawy przedstawią podsumowanie dokonań ostatnich lat w sferze metod fluorowania oraz wprowadzania ugrupowań fluorowanych do związków organicznych ze szczególnym naciskiem na zastosowania wobec cząsteczek leków i leko-podobnych (*drug-like molecules*). Ogólnym celem tej części przeglądu literaturowego będzie zobrazowanie obecnego stanu wiedzy wraz ze wskazaniem obszarów pozostawiających miejsce do dalszego rozwoju. Z uwagi na fakt, iż w tej pracy jako nośników atomów fluoru użyto difluoroolefin, to poświęcony zostanie im osobny rozdział, a dokładniej metodom ich otrzymywania oraz ich

reaktywności. Subiektywny wybór metod fluorowania oraz sposób przedstawienia został opracowany korzystając z licznie dostępnych prac przeglądowych.[68–73]

Zwykle występujące sposoby systematyzacji metod fluorowania to podział ze względu na źródło atomu/atomów fluoru, czyli ze względu na użyty czynnik fluorujący oraz podział ze względu na stosowaną metodologię (fluorowanie funkcjonalizowanych układów aromatycznych, heteroaromatycznych oraz alifatycznych, C-H fluorowanie układów aromatycznych, C-H fluorowanie układów benzylowych oraz fluorowanie nieaktywowanych wiązań C-H). Te pierwsze, jak już zasugerowano na Schemacie 2.20, są dzielone na czynniki nukleofilowe oraz elektrofilowe, co oczywiście wstępnie sugeruje już zakres ich stosowalności.

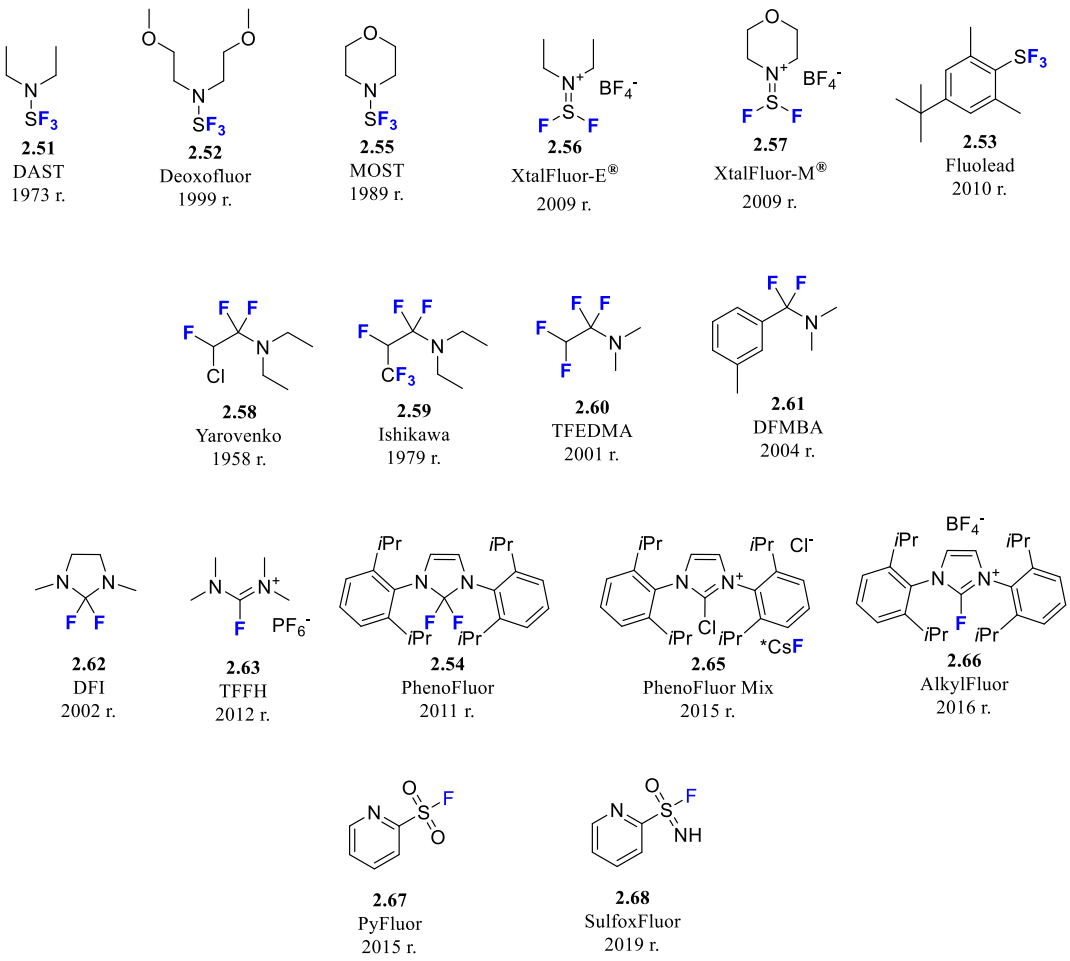
2.2.1. Reagenty fluorujące

Nukleofilowe czynniki fluorujące są reprezentowane przez dwie klasy:

- sole metali alkalicznych, sole pirydyniowe oraz tetraalkilowe fluorki amonowe,
- czynniki deoksyfluorujące (Schemat 2.210).

Fluorki metali alkalicznych (CsF, KF) są stosunkowo niedrogim źródłem fluoru, aczkolwiek jednocześnie wykazują wiele wad związanych m.in. z potencjalnym generowaniem kwasu fluorowodorowego. Przed skorzystaniem z nich powinno się rozpatrzyć trzy podstawowe ograniczenia: słabą rozpuszczalność w rozpuszczalnikach organicznych, wysoką higroskopijność oraz niską reaktywność wobec układów nieaktywowanych. Rozpuszczalność fluorku cezu umożliwia jego stosowanie w polarnych rozpuszczalnikach, natomiast fluorek potasu ze względu na niską rozpuszczalność zwykle wymaga obecności katalizatorów przeniesienia fazowego bądź wykorzystuje się je do katalizy z udziałem metali przejściowych.[74]

Fluorki tetraalkilo-amonowe, fluorki pirydyniowe, AgF, AgF_2, HF-pirydyna (odczynnik Olaha) oraz Et_3N*HF są zdecydowanie prostsze do przechowywania oraz używania, a także wykazują się lepszą rozpuszczalnością. Odkrycia dokonane w ostatnim dziesięcioleciu, z wartym wyróżnienia udziałem grupy prowadzonej przez Melanie Sanford, udowodniły, że te już znane od dawna reagenty mogą być wykorzystywane poprzez innowacyjne metody w zdecydowanie łagodniejszych warunkach do fluorowania również bardziej skomplikowanych układów.[75–77]



Schemat 2.210 Komercyjnie dostępne czynniki doeksyfluorujące wraz z rokiem odkrycia.

Czynniki deoksyfluorujące (DAST, Deoxofluor, MOST, XtalFluor-E®, XtalFluor-M®, Fluolead, odczynnik Yarovenko, odczynnik Ishikawy, TFEMDA, DFMBA, DFI, TFFH, PhenoFluor, PhenoFluor Mix, AlkylFluor, PyFluor, SulfoxFluor) stanowią specjalną klasę nukleofilowych czynników fluorujących. W ogólnym zamyśle stosuje się je do przekształcania alkoholi, aldehydów i ketonów do fluoroalkanów, czy też kwasów karboksylowych do fluorków kwasów (lub grupy trifluorometylowej) itd. Pierwszym przykładem tej klasy reagentów był tetrafluorek siarki, aczkolwiek występowanie w formie gazowej w temperaturze pokojowej oraz wysoka toksyczność nie ułatwiały korzystania z niego. Rozwiązać ten problem udało się Markovskij'emu i Middleton'owi wraz z odkryciem i wprowadzeniem DASTu w latach 70tych ubiegłego wieku.[78] Odkrycie to zrewolucjonizowało chemię fluoroorganiczą i przyczyniło się wymiernie do liczby odkrywanych fluorowanych farmaceutyków. Mimo tego, że DAST stał się niezwykle popularnym, wszechstronnym i stosunkowo tanim źródłem fluoru i jest nadal szeroko stosowany w laboratoriach branży farmaceutycznej, to jego wadą jest potencjalne niebezpieczeństwo m.in. w wyniku gwałtownej reakcją z wodą oraz termiczny

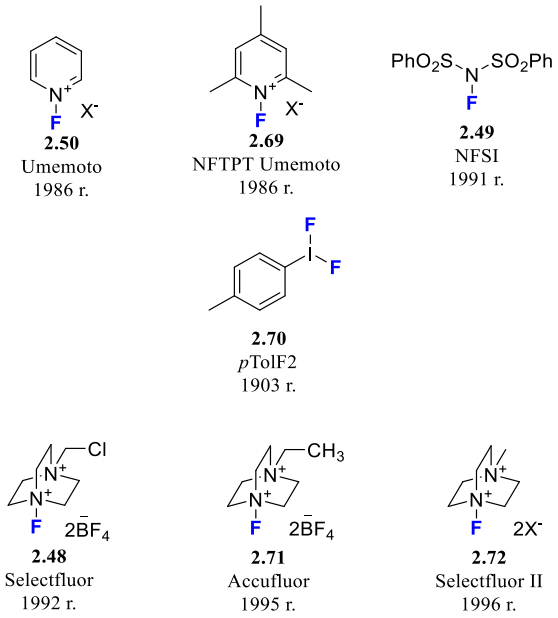
rozkład i możliwa wybuchowość produktów rozpadu. Naprzeciw temu wyszła druga generacja pochodnych DASTu w postaci m.in.: DeoxoFluoru, XtalFluoru-E, XtalFluoru-M, które to charakteryzują się większą stabilnością termiczną i mogą być stosowane również w skali przemysłowej.[79–81] W roku 2010, Umemoto, jeden z pionierów chemii fluoroorganicznej, zaprezentował alternatywę w postaci Fluoleadu – stabilnego na powietrzu czynnika fluorującego. Jest on do tej pory najbardziej stabilnym termicznie reagentem deoksyfluorującym umożliwiającym przeprowadzanie reakcji powyżej 100 °C.[79]

Kolejną klasą czynników deoksyfluorujących są fluoroaminy (FAR). Wymienić można tutaj odczynnik Yarovenko oraz odczynnik Ishikawy. Istotnym momentem było odkrycie 1,1,2,2-tetrafluoroetylo-*N*,*N*-dimetylaminy (TFEDMA) – stabilnej w temperaturze pokojowej oraz generującej produkty uboczne rozpuszczalne w wodzie[82] oraz *N*,*N*-dietylo-α,α-difluoro-(*m*-metylobenzylo)aminy (DFMBA) używanej do fluorowania pierwszo-, drugo-, trzecio-rzędowych oraz benzylowych alkoholi i bezpośredniego difluorowania epoksydów. Wadą tej grupy jest tworzenie produktów ubocznych reakcji, które bywają kłopotliwe do usunięcia.[83,84]

Stosunkowo nową grupę czynników deoksyfluorujących stanowią fluoroimidazoliny. Hayashi wprowadził pierwszy reagent tego typu w postaci DFI (2,2-difluoro-1,3-dimetylimidazolina).[85] Prace Rittera zaowocowały w nową pochodną DFI – PhenoFluorem, który to umożliwiał fluorowanie bardziej zaawansowanych strukturalnie związków biologicznie aktywnych (*late stage functionalization*).[86] Ograniczeniem PhenoFluoru jest łatwość ulegania hydrolizie w obecności wilgoci, zatem wymaga on specjalnej uwagi przy używaniu i przechowywaniu. Efektem prac nad poprawą tych właściwości były PhenoFluor Mix oraz AlkylFluor.[87,88] Dwoma wprowadzonymi w ostatnich pięciu latach, stabilinymi, krystalicznymi, umożliwiającymi fluorowanie w łagodnym warunkach reagentami są PyFluor i SulfoxFluor.[89,90]

Elektrofilowe czynniki fluorujące to przede wszystkim reagenty zawierające wiązanie N-F (Schemat 2.211). Pierwszą grupę stanowią odkryte w latach 80tych ubiegłego wieku sole *N*-fluoropirydyniowe. Ich zaletą jest stabilność przy przechowywaniu, stosunkowo duża łatwość użycia oraz możliwość modyfikacji reaktywności poprzez dobór podstawników pirydyny. Znalazły one szerokie zastosowanie przy fluorowaniu układów aromatycznych, karboanionów i wielu innych.[91] Stosowanie elektrofilowych reagentów fluorujących zostało w ostatnich latach zdominowane przez bardziej skutecznie reagenty oparte na szkielecie DABCO (1,4-diazobicyklo[2,2,2]oktan), z których najbardziej znanym jest Selectfluor.

Popularność tych odczynników wynika z bardzo dobrej stabilności na powietrzu i w obecności wilgoci, dużej stabilności termicznej, dobrej rozpuszczalności w wodzie i rozpuszczalnikach organicznych oraz bardzo szerokiego zakresu stosowalności.[92,93]

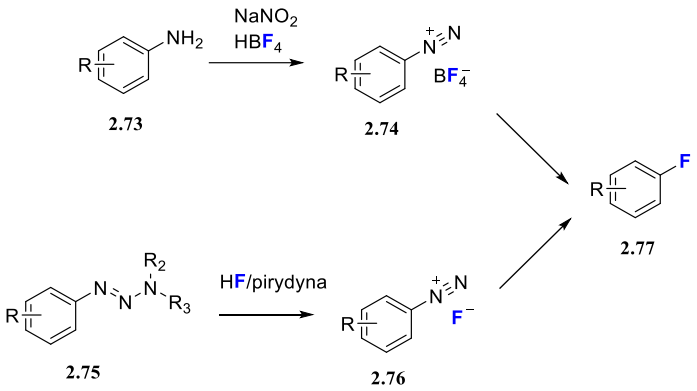


Schemat 2.221 Handlowo dostępne elektrofilowe czynniki fluorujące.

2.2.2. Przegląd metod wprowadzania atomu fluoru

Reakcja Balza-Schiemanna

Postęp dokonany w ostatnich dekadach znacząco poszerzył zasób metod syntetycznych wprowadzania fluoru oraz ugrupowań fluorowych. Aczkolwiek metody klasyczne dalej znajdują swoje zastosowanie w chemii medycznej, wśród nich reakcja Balza-Schiemmana – wykorzystująca pirolizę tetrafluoroborowanych soli diazoniowych generowanych z odpowiedniej pochodnej aniliny oraz analogiczna reakcja Wallacha, wykorzystująca triazeny (Schemat 2.220).[94,95] Pewnego rodzaju odrodzenie można zaobserwować szczególnie w przypadku reakcji Balza-Schiemanna i jej nowych wariantów fotochemicznych oraz wykorzystujących warunki chemii przepływowej. Taka właśnie modyfikacja została zaprezentowana w 2016 przez Buchwalda. Nie wymagała ona izolacji niestabilnych termicznie soli diazoniowych, charakteryzowała się dobrymi wydajnościami z dosyć szerokim zakresem stosowalności, łagodnymi warunkami zwiększającymi bezpieczeństwo oraz umożliwiała łatwe zwiększanie skali reakcji.[96]

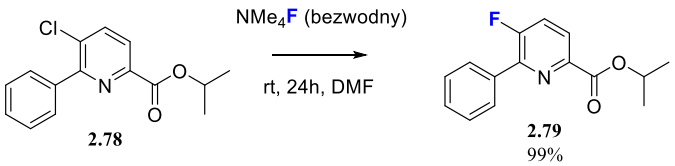


Schemat 2.220 Schemat reakcji Balza-Shiemanna (wyżej) oraz Wallacha (niżej).

Firma DuPont zaprezentowała na początku XXI wieku bardziej „zieloną" alternatywę (spełniającą wymogi zielonej chemii – *green chemistry*) dla reakcji Balza-Schiemmanna, w której jedynym produktem ubocznym jest woda.[97]

Reakcje typu S_NAr

Reakcje typu S_NAr, w tym reakcje Halex (*Halogen exchange*) od dawna stanowią podstawę metod fluorowania stosowanych na skalę przemysłową. Standardowo reakcje te wymagają aktywowanego przez EWG halogenku arylowego, który to może ulec reakcji aromatycznej substytucji nukleofilowej przez fluorek metalu (CsF, KF) w aprotycznym polarnym rozpuszczalniku w podwyższonej temperaturze.[98] Znanymi modyfikacjami tego typu reakcji są dodatki katalizatorów przeniesienie fazowego (PTC) oraz eterów koronowych, które mają na celu zwiększenie efektywnego stężenia fluorku. Melanie Sanford wraz ze współpracownikami zaprezentowała metody wykorzystujące generowany *in situ* TBAF oraz bezwodny TMAF (Schemat 2.221). Obie te metody pozwalały na prowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej i dawały wysokie wydajności dla układów aromatycznych jak i heteroaromatycznych.[99,100]



Schemat 2.221 Fluorowanie pochodnej pirydyny z wykorzystaniem bezwodnego TMAFu.

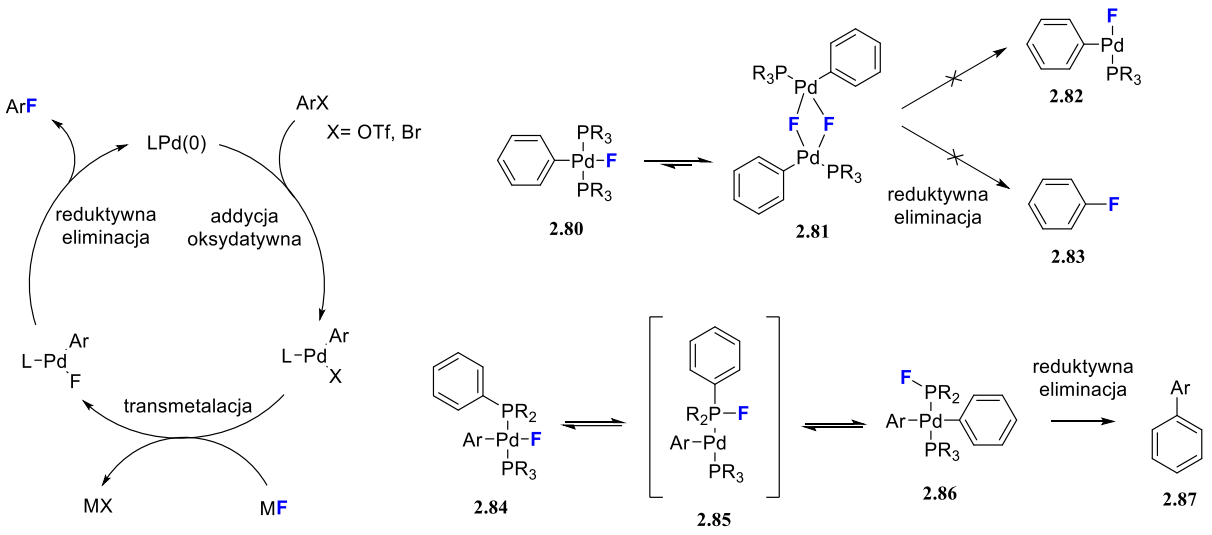
Jedną z zalet TMAFu względem TBAFu jest jego większa stabilności termiczna, w związku z czym może być bez obaw suszony w wyższych temperaturach, podczas gdy TBAF w trakcie ogrzewania ulega rozpadowi na drodze eliminacji Hoffmana.

Warto tutaj wspomnieć również o reakcjach fluorodenitracji oraz innych reakcjach zachodzących przez stan przejściowy w postaci benzynu. Jednakże, poza pojedynczymi przypadkami nie znalazły one powszechnego zastosowania w chemii medycznej, aczkolwiek dają możliwość wprowadzania do cząsteczek ^{18}F.[101,102] Podobnie sytuacja wygląda w przypadku reakcji zachodzących przez mechanizm S_N2 (fluoroalkilowanie typu Finkelsteina) z wykorzystaniem takich grup odchodzących jak bromki, jodki, OTs, OTf, ONfF i inne. Większość tego typu reakcji nie daje zadowalających wyników pod względem wydajności, szczególnie dla bardziej skomplikowanych cząsteczek. Jednakże sporadycznie obserwuje się raportowanie nowych metod korzystających z takiego podejścia jak np. metoda wykorzystująca tri-*tert*-butanoloaminę jako promotora nukleofilowego fluorowania.[103]

Fluorowanie funkcjonalizowanych aryli z udziałem metali przejściowych: pallad

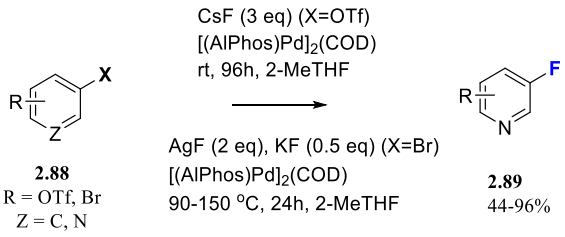
Biorąc pod uwagę udział sprzęgań krzyżowych (*cross coupling*) katalizowanych metalami przejściowymi (przede wszystkimi związkami palladu, niklu, miedzi) w rozwoju chemii medycznej i programów odkrywania nowych leków (*drug discovery*), to na dzień dzisiejszy, analogiczne reakcje tworzenia wiązań C-F mają bardzo ograniczony wpływ na przemysł farmaceutyczny. Jedną z głównych tego przyczyn jest wysoka bariera kinetyczna tworzenia wiązania węgiel-fluor poprzez reduktywną eliminację kompleksu Pd(II) fluorku arylowego.[104,105]

Badania mechanistyczne poczynione przede wszystkim przez Grushina wykazały dodatkowe przyczyny braku zadowalających wyników dla tego typu reakcji (Schemat 2.222), i było to: formowanie niereaktywnego dimeru **2.81** oraz faworyzowana P-F redukcyjna eliminacja z udziałem ligandu fosfinowego (**2.86**).[106]



Schemat 2.222 Ogólny cykl katalityczny fluorowania z udziałem katalizatorów palladowych[107] (po lewej) oraz reakcje wpływające na obniżenie wydajności tego typu procesów.

Prace Buchwalda oparte o badania mechanistyczne i metody kwantowo-mechaniczne (DFT) doprowadziły do optymalizacji katalizatorów (wzrost zatłoczenia sterycznego ligandów ograniczyło dimeryzację **2.80** -> **2.81**). I tak udało się opracować kolejne ligandy w postaci AdBrettPhosu, HGPhosu i AlPhos, które pozwoliły uzyskać nowe metody fluorowania rozwiązujące wspomniane wyżej problemy, pozwoliły na przeprowadzanie reakcji w temperaturze pokojowej oraz bez potrzeby używania komory rękawicowej (Schemat 2.223).[108]

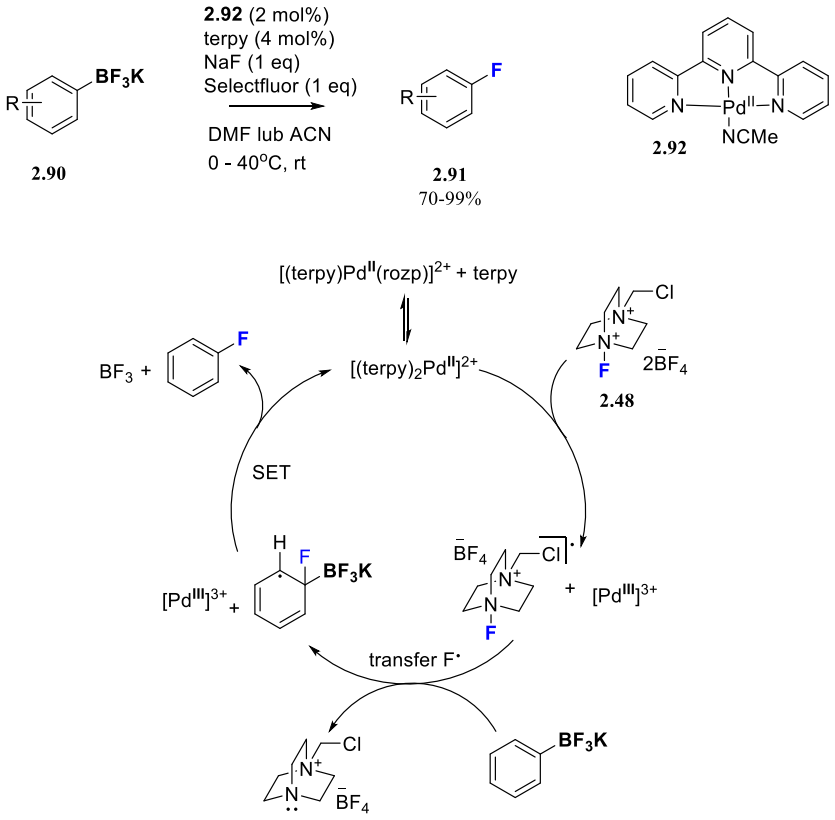


Schemat 2.223 Opracowane przez Buchwalda metody fluorowania bromków i OTf arylowych.

Poza standardowym cyklem katalitycznym z udziałem palladu (Pd(0)/Pd(II)) opracowano również metody wykorzystujące wyżej utlenione centrum metaliczne Pd(II)/Pd(IV). Tak postulowany cykl katalityczny z udziałem palladu na czwartym stopniu utleniania wykazuje bardziej skuteczny ostatni etap cyklu, czyli reduktywną eliminację.[109,110]

Ciekawą propozycję uniknięcia limitującego etapu reduktywnej eliminacji fluorowania opublikowała grupa Tobiasa Rittera. Metoda ta, jak postulują autorzy, angażuje udział kompleksu Pd(III) i zachodzi poprzez transfer pojedynczego elektronu (SET). Propozycję

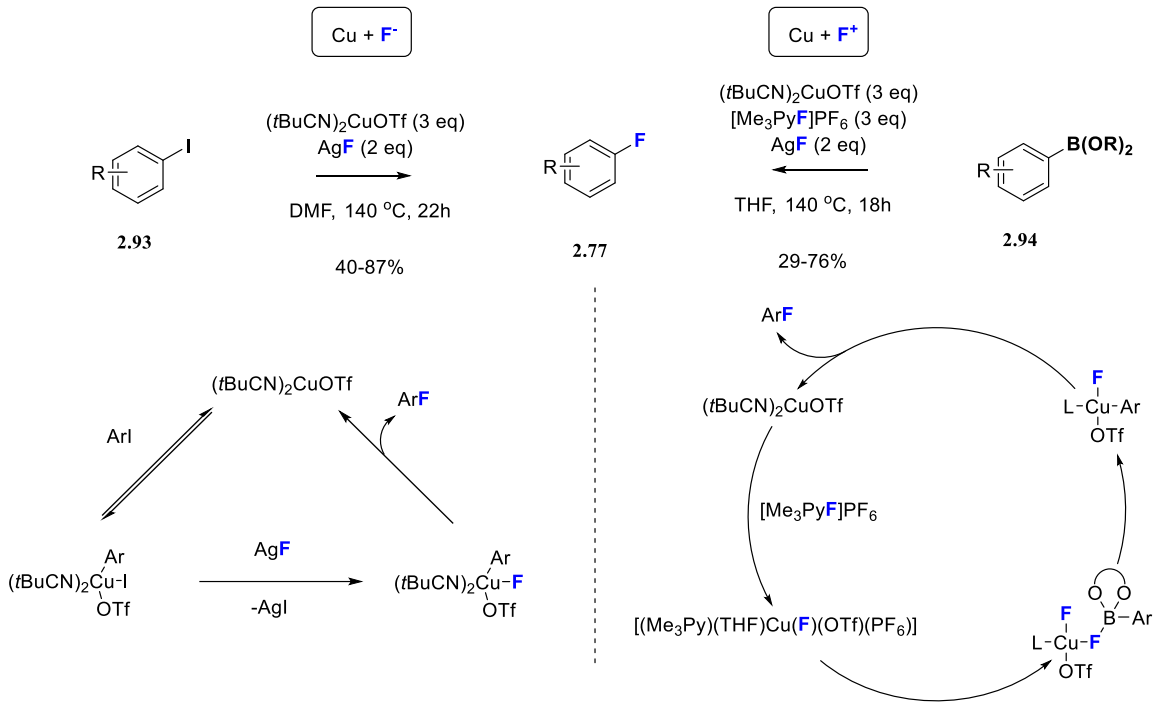
mechanizmu tej reakcji i cykl katalityczny, w którym pallad jest utleniany przez Selectfluor (Pd(II)/Pd(III)) potwierdzono m.in. poprzez izolację i charakteryzację kompleksu Pd^{3+}. Samą reakcję można prowadzić w łagodnych warunkach oraz obecności tlenu i wilgoci. Autorzy również sugerują, że metoda ta może być z powodzeniem stosowana do skali wielogramowej, a rolą NaF jest neutralizacja tworzonego w procesie trifluorku boru (Schemat 2.224).[111]



Schemat 2.224 Schemat rodnikowego fluorowania pochodnych boronowych przy użyciu kompleksu palladu **2.92** i ligandu terpy wraz z postulowanym mechanizmem przedstawiającym utlenianie palladu Pd^{2+}/Pd^{3+} oraz SET.

Fluorowanie funkcjonalizowanych aryli z udziałem metali przejściowych: miedź

Hartwig zaproponował metody fluorowania jodków i związków boronowych przy pomocy związków miedzi (Schemat 2.225).[112,113] Obie te metody z wykazaną wysoką tolerancją na różne ugrupowania (heterocykle, aldehydy, amidy, estry i ketony) mogą być potencjalnie używane jako metoda stosowana do wprowadzania atomu fluoru do bardziej skomplikowanych związków organicznych (*late stage functionalization*). Grupa Sanford dostosowała następnie te metody do oksydacyjnego fluorowania związków cynoorganicznych (stananów) oraz soli BF_3K przy użyciu elektrofilowych źródeł fluoru wraz z rozszerzeniem do metod wprowadzania ^{18}F z potencjalnym zastosowaniem w PET.[114,115]



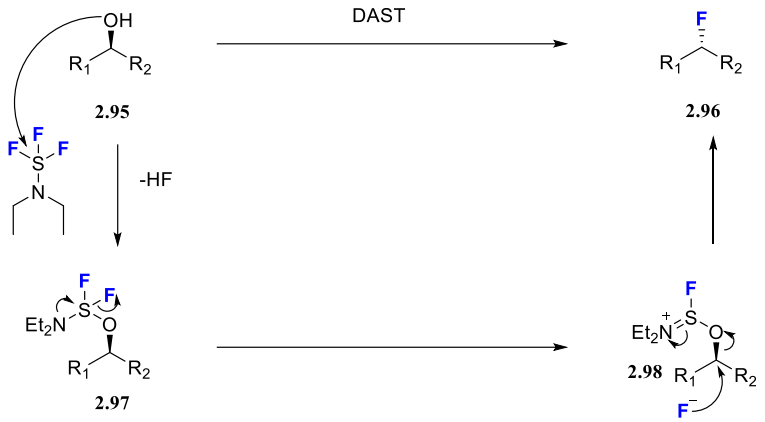
Schemat 2.225 Metody fluorowania z udziałem miedzi z postulowanym zaangażowaniem Cu(III).

Poza metodami z udziałem palladu i miedzi, znane są metody fluorowania układów aromatycznych wykorzystujące inne metale przejściowe, w tym: katalizowane srebrem fluorowania związków cynoorganicznych[116], katalizowane srebrem fluorowania kwasów i estrów boronowch[117], czy fluorowanie z udziałem kompleksów niklu z możliwością stosowania do znakowania izotopowego.[118,119]

Deoksyfluorowanie

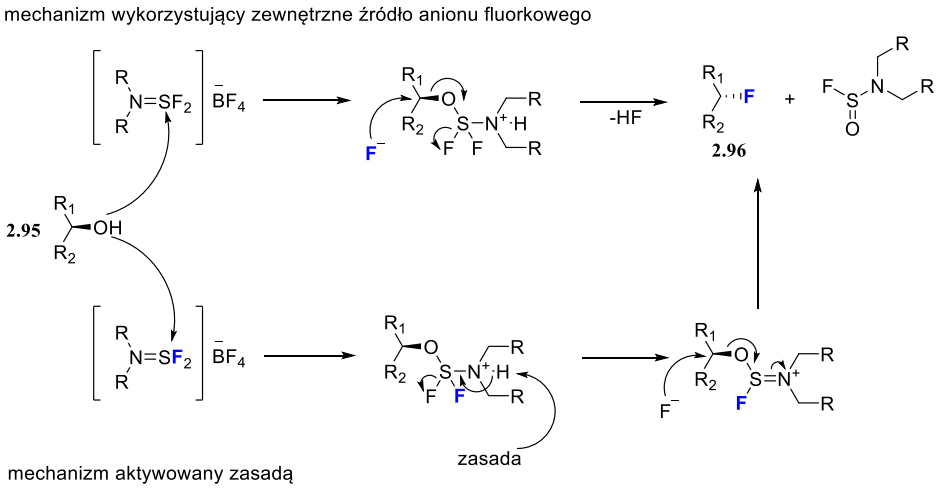
Odkrycie reagentów deoksyfluorujących było niewątpliwie jednym z najważniejszych momentów w historii chemii fluoororganicznej. Po dziś dzień DAST, pomimo obaw dotyczących bezpieczeństwa stosowania, jest często jednym z pierwszych wyborów spośród czynników umożliwiających wprowadzenie fluoru do związków organicznych w skali laboratoryjnej. DAST oraz inne odczynniki będące pochodnymi tetrafluorku siarki pozwalają przede wszystkim na przekształcanie alkoholi, aldehydów i ketonów oraz kwasów i ich pochodnych do odpowiednio związków mono-, di- oraz trifluorowanych. Formalnie, wszystkie te reakcje przebiegają przez zbliżony mechanizm aktywacji i podstawienia (Schemat 2.226) rozpoczynając się od ataku nukleofila (na schemacie atomu tlenu alkoholu **2.95**) na atom siarki z wydzieleniem anionu fluorkowego, który to następnie pełni rolę nukleofila, w wyniku którego ataku dochodzi do substytucji aktywowanej grupy hydroksylowej. Zwykle ta reakcja zachodzi z inwersją konfiguracji, chociaż znane są przypadki, gdzie obserwowana jest retencja

konfiguracji alkoholu i produktu.[120] Jednocześnie, taki mechanizm tłumaczy jeden z częstych produktów ubocznych takich reakcji, jakim jest produkt eliminacji związku **2.98** oraz fakt, iż jednym z ograniczeń takich reakcji jest duże zatłoczenie sterycznie alkoholu.



Schemat 2.226 Deoksyflouorowanie alkoholu przy pomocy DAST oraz mechanizm.

Zwykle mniejszą tendencję do tworzenia produktu eliminacji daje stosowanie reagentów z rodziny XtalFluoru – wprowadzonych przez Couturiera w 2009 roku. W porównaniu z DASTem, który jest dymiącą cieczą, XtalFluor jest krystalicznym, stabilnym ciałem stałym. Takie reagenty wymagają użycia dodatkowego aktywatora w postaci np. DBU lub Et_3N*3HF (Schemat 2.227).



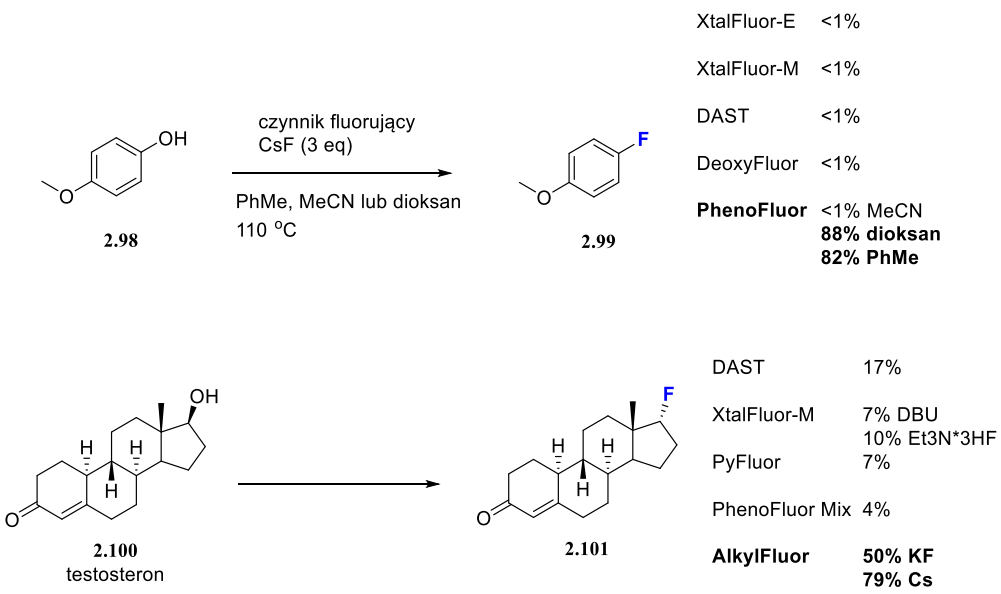
Schemat 2.227 Mechanizm deoksyfluorowania przy użyciu odczynników z rodziny XtalFluorów.

Mimo poprawy co do ograniczenia ilości produktu eliminacji, często przy stosowaniu tego typu czynników fluorujących obserwuje się utratę czystości stereochemicznej produktów, co wynika z większej podatności tych reagentów do udziału reakcji typu S_N1. Chociaż poprzez optymalizację warunków syntezy z uwagi na używany aktywator czy temperaturę możliwe jest

zachowanie odpowiedniej stereochemii otrzymywanych produktów. Z uwagi na konkurencyjny koszt na skalę kilogramową są one dobrą alternatywą dla DASTu w celu zapewnienia większego bezpieczeństwa prowadzonego procesu.

W wielu przypadkach analogi DASTu (MOST, Deoxofluor, XtalFluor, Fluolead) mogą być stosowane wymiennie, choć obserwuje się od tego skrajne wyjątki zarówno co do reaktywności jak i selektywności. Natomiast najważniejszą ich różnicą jest stabilność termiczna oraz bezpieczeństwo stosowania. Pod tym względem bezkonkurencyjny jest Fluolead.

W 2011 Ritter zaprezentował jako alternatywę do metod katalizowanych przez metale przejściowe, metodę deoksyfluorowania fenoli możliwą do wykorzystywania dla bardziej skomplikowanych molekuł przy pomocy PhenoFluoru (Schemat 2.228). Wyniki prac wykazały, że Phenofluor wykazuje zastosowanie wobec licznych układów aromatycznych, heterocyklicznych oraz alkoholi alkilowych, ale jego ograniczaniem jest obecność takich grup jak amidy czy karbamaty. Pomimo to wykazał się wręcz imponującą selektywnością przy fluorowaniu skomplikowanych cząsteczek, np. morfiny, galantaminy, rezerpiny czy oligomycyny A. Kolejną jego wadą jest podatność na hydrolizę, choć jako roztwór w toluenie może być przechowywany przez kilka miesięcy. Problem ten rozwiązało wprowadzenie PhenoFluoru Mix – stabilnego na powietrzu, ale z uwagi na obecność chloru, nie nadającego się do deoksyflorowania alkoholi alifatycznych (możliwość konkurencyjnej reakcji deoksychlorowania). Oba te ograniczenia nie dotyczą AlkylFluoru – ich najmłodszego odpowiednika.[86,121,122]

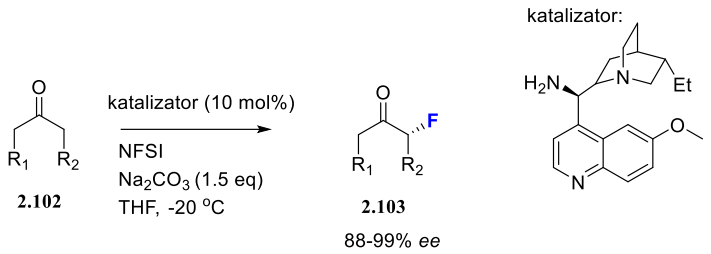


Schemat 2.228 PhenoFluor – doeksyfluorowanie fenoli.

Mimo wielu zalet PhenoFluoru i jego pochodnych, z powodu wysokiego kosztu i dużej masy molekularnej (używany w ilości stechiometrycznej) ich stosowanie w zasadzie ogranicza się do skali laboratoryjnej (zwykle maksymalnie otrzymania kilku gramów produktu).

Fluorowanie z użyciem czynników elektrofilowch

Spośród odczynników będących elektrofilowym źródłem fluoru zdecydowanie największą popularnością cieszą się Selectfluor oraz NFSI. Znalazły one szerokie zastosowania wobec bezpośredniego fluorowania węglowodorów, układów aromatycznych, alkenów, cukrów, enolanów oraz α-pozycji aldehydów, ketonów, estrów itd. Wartą przytoczenia jest enancjoselektywna metodą fluorowania ketonów zaprezentowana przez MacMillana (Schemat 2.229). Metoda ta rozwiązała również problem α-fluorowania ketonów, które to ulegały tym reakcjom znacznie trudniej niż odpowiednie aldehydy, co wynikało z limitującego etapu tworzenia enaminy. Prezentowane rozwiązania wykorzystują aktywację przy pomocy alkaloidów kory chinowej.[123]



Schemat 2.229 Asymetryczny wariant fluorowania ketonów opublikowany przez grupę MacMillanna.

Metody fotochemiczne

Wybrane metody fluorowania wykorzystujące światło zostaną opisane w rozdziale poświęconym katalizie fotoredoksowej.

C-H fluorowanie – fluorowanie układów nieaktywowanych

Ostatnim poruszonym w tej części typem reakcji są C-H fluorowania. Można je zasadniczo podzielić na 3 grupy: aromatyczne C-H fluorowania, alifatyczne C-H fluorowania oraz C-H fluorowania z grupami skierowującymi. O ile metody C-H fluorowania nie znalazły jeszcze tak szerokiego zastosowania jak inne funkcjonalizacje wykorzystujące C-H aktywację to mimo to stanowią atrakcyjną alternatywę dla innych metod, szczególnie z uwagi na możliwość stosowania na zaawansowanych strukturalnie cząsteczkach (*late stage functionalization*).

Znakomita większość z tych metod oparta jest o katalizę związkami palladu oraz elektrofilowe źródło fluoru. Niestety postęp poczyniony w ostatnich dekadach w zakresie nowych elektrofilowych odczynników fluorujących oraz metod fluorowania różnych grup funkcyjnych nie wpłynął wymiernie na rozwój metod C-H fluorowania. Zdiagnozowano dwa podstawowe ograniczenia takich metod. Po pierwsze: nieczęsta selektywność i trudna przewidywalność. Chociaż brak selektywności może być w niektórych okolicznościach przekuty na zaletę – np. w przypadku funkcjonalizowania kandydatów na leki (H2L, LO) i braku selektywności fluorowania, w wyniku przeprowadzenia jednej reakcji można otrzymać kilka produktów z atomem fluoru w różnych pozycjach. Zakładając, że taką mieszaninę uda się rozdzielić, jedna reakcja może dać dostęp do kilku związków, a co za tym idzie wielu potencjalnie istotnych danych biologicznych (przykład nieselektywnego trifluorometylowania lipitoru[124]). Zwykle nie jest możliwe selektywne fluorowanie C(sp^3)-H pierwszo- i drugo-rzędowych wiązań C-H w obecności tych trzeciorzędowych. Po drugie i prawdopodobnie

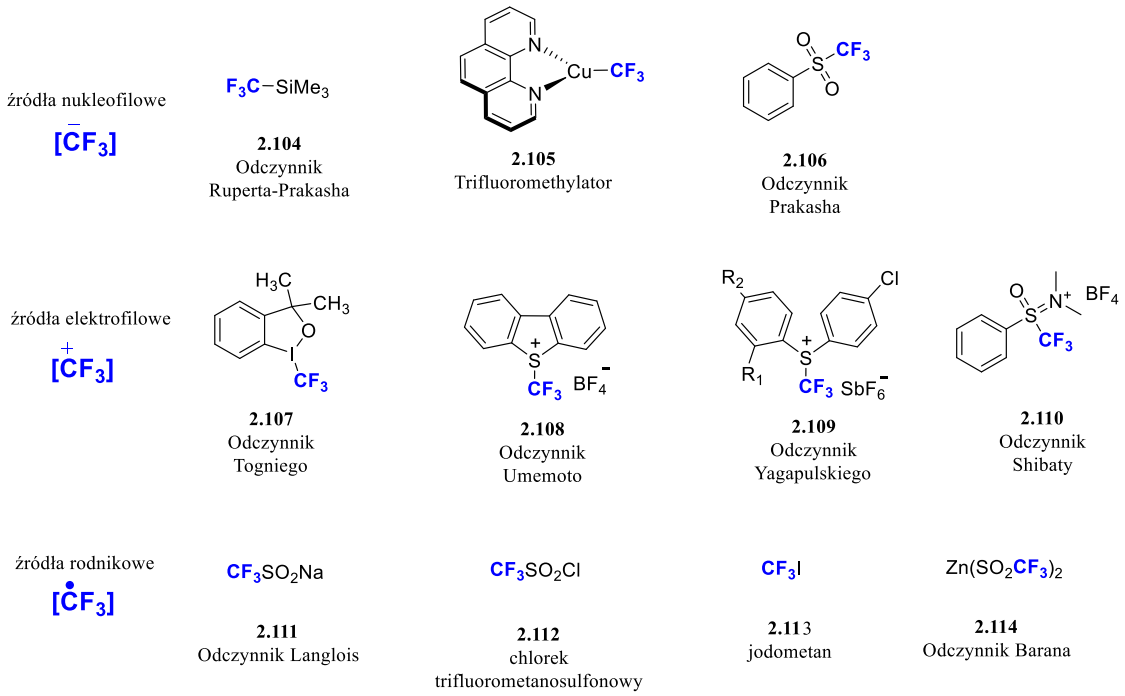
bardziej istotne, brak reaktywności w niektórych układach jak np. ubogie w elektrony areny, dla których dotychczas nie są znane metody bezpośredniego C(sp^2)-H fluorowania.[125,126]

Wartym wzmianki jest proces zaproponowany przez grupę Hartwiga prowadzący do selektywnego otrzymywania pochodnych 2-fluoropirydyn poprzez fluorowanie przy pomocy fluorku srebra (II) w temperaturze pokojowej. Sam proces, jak postulują autorzy zachodzi przez mechanizm podobny do reakcji Chichibabina, która to była inspiracją do tego odkrycia.[127] Oraz elektrochemiczna metoda fluorowania C(sp^3)-H zaproponowana przez grupę Barana, wykorzystująca jako źródło fluoru Selectfluor. Chociaż autorzy wskazali szereg ograniczeń (m.in. obecność ugrupowań o charakterze nukleofilowym, rozpad fragmentów bicyklicznych), to zaprezentowali również możliwość przeprowadzenia tego procesu w skali 100 g (mono-fluorowanie trzeciorzędowego atomu węgla fragmentu izopropylowego pochodnej waliny).[128]

2.2.3. Przegląd metod otrzymywania fragmentów fluoroalikilowych (CF_3, CF_2H)

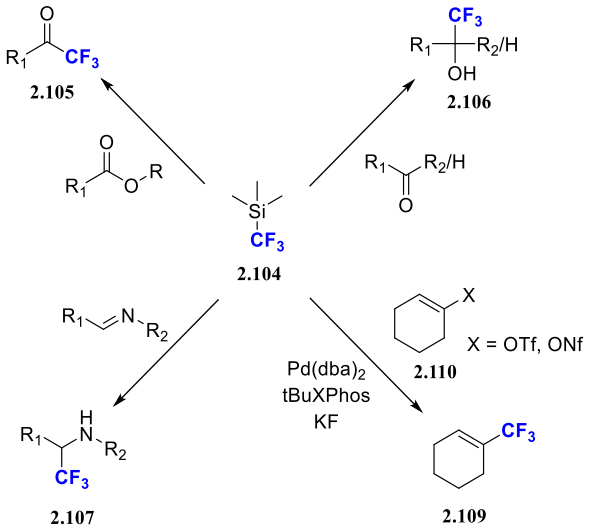
W tym rozdziale zostaną przedstawione wybrane metody wprowadzania bądź otrzymywania ugrupowań: trifluorometylowego, difluorometylowego oraz innych fragmentów perfluoroalkilowych.

Podobnie jak w przypadku czynników fluorujących te trifluorometylujące można również podzielić ze względu na źródło i rodzaj generowanego aktywnego czynnika trifluorometylującego (źródła anionu trifluorometylowego, kationu oraz rodnika) (Schemat 2.230). Co ważne, niektóre z tych reagentów mogą wykazywać się dwojaką reaktywnością i tak np. odczynnik Togniego czy Umemoto przy zastosowaniu w katalizie fotoredoksowej może generować rodnik trifluorometylowy.[129–131]



Schemat 2.230 Wybrane komercyjnie dostępne reagenty trifluorometylujące.

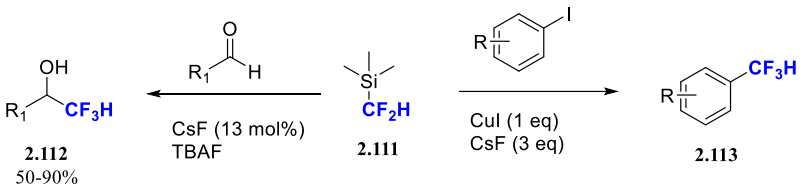
Efektem pionierskich prac Rupperta i Prakasha było otrzymanie odczynnika $TMSCF_3$ – trimetylo(trifluorometylo)silanu (**2.104**), jednego z pierwszych reagentów, który pozwolił na szerokie zastosowanie do wprowadzania ugrupowania trifluorometylowego poprzez addycję do związków karbonylowych (aldehydów, ketonów, estrów, imin i innych). Odczynnik Rupperta jest tani, trwały i jego aktywacja może być przeprowadzana w łagodnych warunkach (zwykle katalitycznie, poprzez anion fluorkowy) (Schemat 2.231).[132]



Schemat 2.231 Przykłady zastosowania reagenta Rupperta-Prakasha.

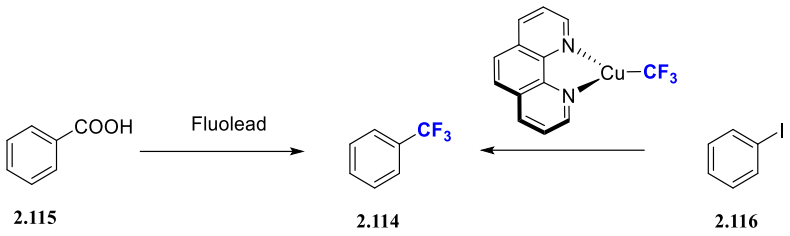
W 2011 roku praca Buchwalda wykazała możliwość zastosowania odczynnika Rupperta (oraz $TESCF_3$) do katalizowanego kompleksem palladu(II) trifluorometylowania triflatów i nonaflatów (**2.110**) stosując KF bądź RbF jako aktywator.[133]

Bazując na sukcesie odczynnika Rupperta-Prakasha, w 2011 roku grupa Hu zaproponowała metodę wprowadzania ugrupowania difluorometylowego do związków karbonylowych (Schemat 2.232). Metoda ta polega na wykorzystaniu analogicznego odczynnika – $TMSCF_2H$ i charakteryzuje się podobnym zakresem stosowalności do $TMSCF_3$.[134] Następnie, podobnie jak Buchwald dla odczynnika Rupperta, Hartwig i Fier rozszerzyli wykorzystanie $TMSCF_2H$ do difluorometylowania tym razem jodków arylowych i winylowych za pośrednictwem miedzi (Schemat 2.232). Bezpieczniejszy w użyciu, względem $TMSCF_2H$, z uwagi na niegenerowanie gazowych produktów ubocznych jest $TMSCF_2Br$, również zaprezentowany przez grupę Hu. Z powodzeniem stosowany do diflurometylowania heteroatomów o charakterze nukleofilowym oraz diflurometylanecji alkenów i alkinów (otrzymując odpowiednie cyklopropany i cyklopropeny).[135,136]



Schemat 2.232 Przykłady zastosowania $TMSCF_2H$ (**2.111**).

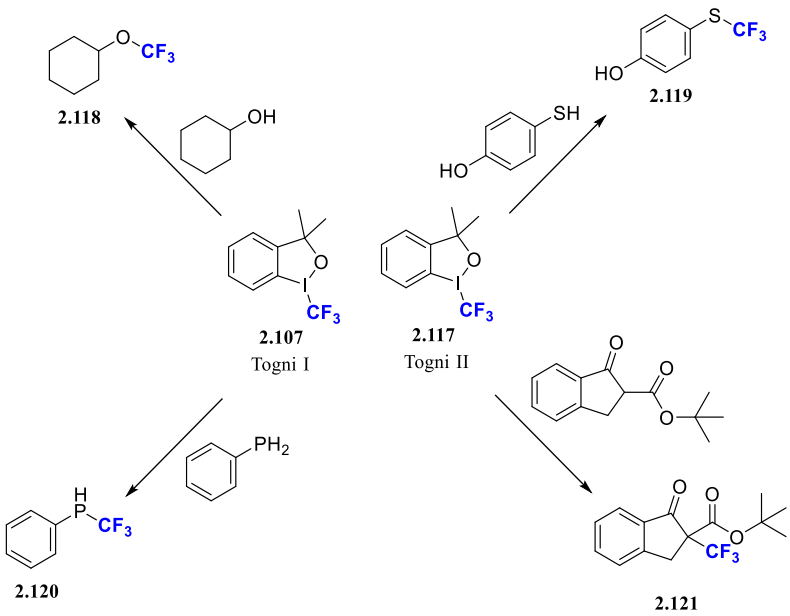
Bazując na doniesieniach z Japonii (grupa Amii) i sugestię, że trifluorometylowanie z udziałem miedzi i $TESCF_3$ (stabilniejsza pochodna odczynnika Rupperta-Prakasha) zachodzi poprzez kompleks $[(phen)CuCF_3]$[137], grupa Hartwiga w 2011 roku zaproponowała metodę trifluorometylowania przy użyciu tegoż właśnie kompleksu, ale generowanego nie *in situ*, a otrzymanego wcześniej w wyniku reakcji pomiędzy *tert*-butanolanem miedzi, $TMSCF_3$ oraz 1,10-fenantroliną – taki kompleks jest obecnie handlowo dostępny pod nazwą: Trifluomethylator. Ten przełomowy odczynnik wykazuje skuteczność nie tylko wobec jodków arylowych, ale również bromków jak i halogenków arylowych. Należałoby również wspomnieć o jego odpowiedniku – Pentafluoroethylator $[(phen)CuCF_2CF_3]$, który pozwala na wprowadzanie ugrupowania pentafluoroetylowego, dla podobnej grupy substratów i w takich samych warunkach jak Trifluoromethylator[138,139].



Schemat 2.233 Trifluoromethylator przykłady zastosowania do otrzymania trifluorotoluenu (**2.114**) i porównanie z Fluolead.

Spośród elektrofilowych czynników fluorujących zdecydowanie najbardziej znany jest reagent Togniego (Togni I **2.107** oraz nowsza wersja Togni II **2.117**). Togni przedstawił go w 2006 roku i był to pierwszy odczynnik trifluorometylujący oparty o hiperwalencyjny związek jodu. Ten stabilny na powietrzu, krystaliczny materiał okazał się wszechstronnym odczynnikiem do trifluorometylowania wielu alkoholi, tioli, fosfin, amin oraz nukleofilowych atomów węgla (Schemat 2.234).[140–142]

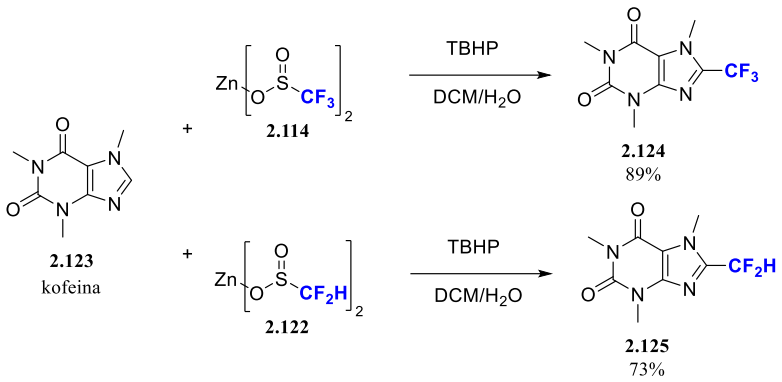
Jak już wspomniano postuluje się, że w wielu przypadkach reakcji z odczynnikami Togniego, mogą one zachodzić poprzez mechanizm rodnikowy (SET) i generowanie rodnika trifluorometylowego, który można wykorzystać do instalowania tego ugrupowania w układach aromatycznych.[143]



Schemat 2.234 Przykłady zastosowania reagentów Togni I oraz Togni II.

Zainspirowanej pracami Minisci dotyczącymi dekarboksylacyjnego generowania rodników alkilowych i ich następczej addycji do arenów, grupie Langlois w 1991 udało się

z trifluorometanosulfonianu sodu (**2.111**) w warunkach oksydacyjnych wygenerować i następnie wykorzystać rodnik trifluorometylowy do trifluorometylowania układów aromatycznych.[144] Jednakże ta metoda nie znalazła szerszego zastosowania do momentu, gdy Baran zaprezentował protokół, w którym używając odczynnika Langlois przeprowadził C-H trifluorometylowanie układów heterocyklicznych.[145] W kolejnym roku opublikował wraz ze swoją grupą protokół wykorzystujący nowy odczynnik w wersji do trifluorometylowania - TFMS (**2.114**) oraz diflurometylowania - DFMS (**2.122**) (Schemat 2.235).[146,147]



Schemat 2.235 Trifluoro- i difluoro-metylowanie kofeiny przy użyciu odczynników Barana.

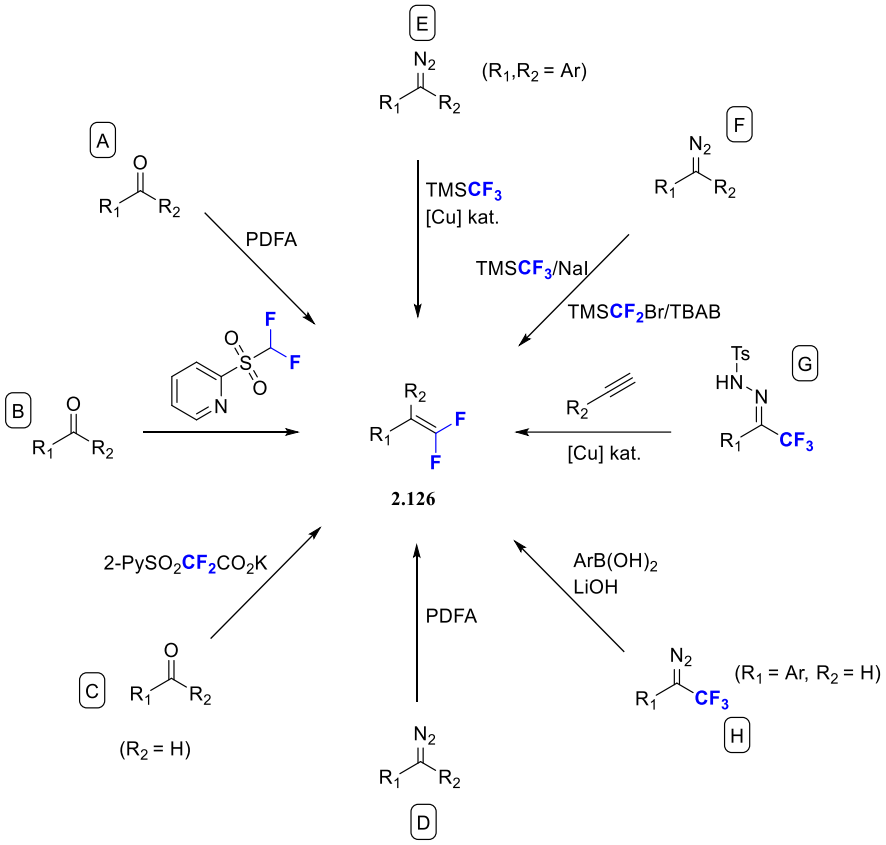
2.2.4. Difluoroolefiny – otrzymywanie i reaktywność

Geminalne difluoroolefiny **2.126** są unikalnym motywem strukturalnym o ważnym zastosowaniu w chemii medycznej oraz syntezie organicznej. Silny elektroujemny charakter atomu fluoru i reaktywność chemiczna grupy gem-difluoroolefinowej sprawiają, że są one silnymi elektrofilami, które mogą działać jako nieodwracalne inhibitory, co znalazło zastosowanie w programach odkrywania nowych leków w obrębie chociażby nowych środków antywirusowych, środków antytubulinowych, inhibitorów trombiny czy insektycydów itp. Ich właściwości elektronowe i geometrycznie sprawiają, że mogą być bioizosterami ugrupowania karbonylowego.[148,149]

W ostatnich dwóch dziesięcioleciach opracowano kilka skutecznych i wszechstronnych metod syntezy tego typu ugrupowań. Standardowym syntonem wykorzystywanym do otrzymywania difluoroolefin są związki karbonylowe, które można poddać reakcjom typu Wittiga, HWE czy olefinacji Julia-Kocienski (A, B i C). Wadą tych standardowych metod jest ograniczenie zakresu stosowalności wynikające m.in. z potrzeby stosowania silnych zasad.[150–153] Ciekawą metodę diflurometylenacji typu Wittiga przy pomocy generowanego *in situ* ylidu

z $TMSCF_3$ zaprezentował w 2016 Prakash wraz ze swoją grupą. Szerzej ta metoda została opisana w części badań własnych.[154]

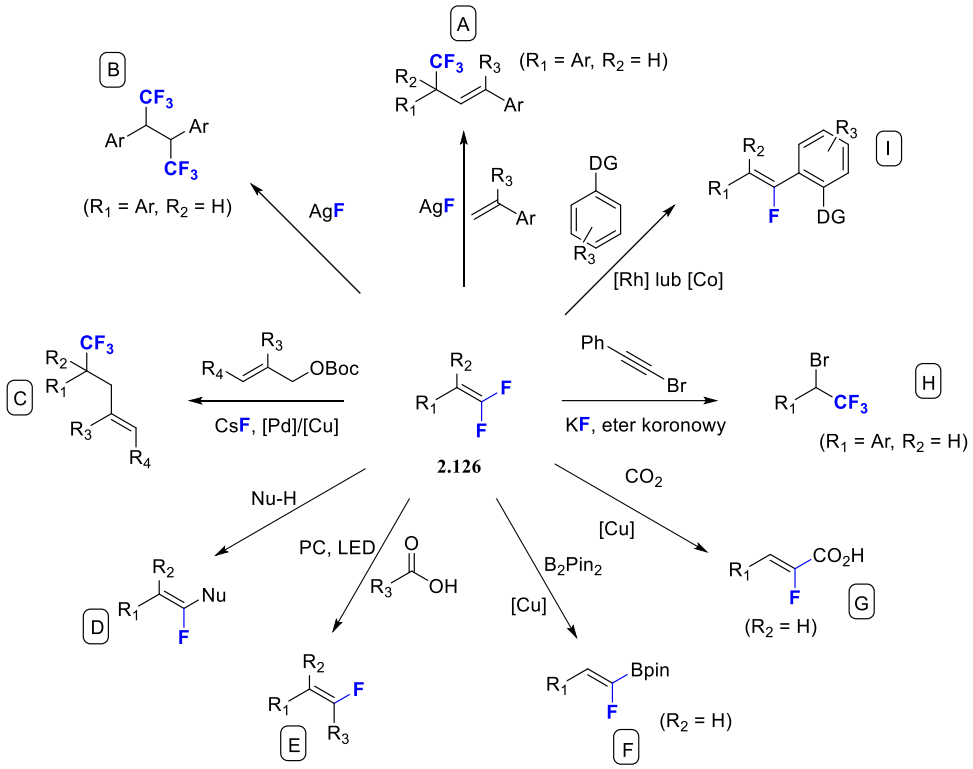
W ostatnich latach dowiedziono również, że difluorokarbeny mogą być również użytecznym prekursorem difluoroalkenów poprzez reakcje m.in. ze związkami diazoniowymi (D, E i F).[155–157] Natomiast do metod najmłodszych należą te wykorzystujące β-eliminację fluoru (G i H).[158,159] Wybrane metody syntezy geminalnych difluoroalkenów zaprezentowano na Schemacie 2.240.



Schemat 2.240 Wybrane metody otrzymywania geminalnych difluoroolefin (PDFA – ylid $Ph_3P^+CF_2CO_2^-$).

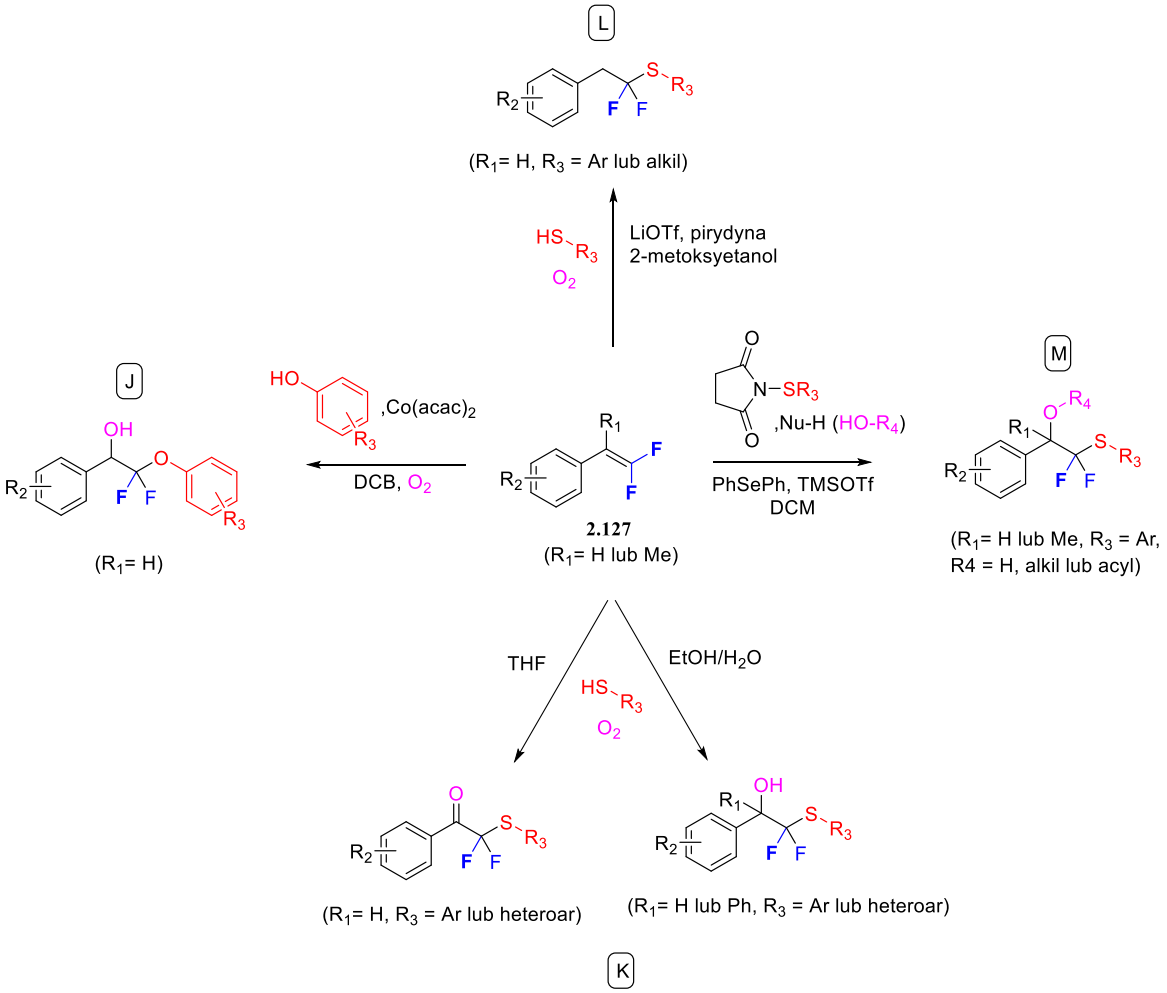
Wykorzystanie geminalnych difluoroolefin w syntezie organicznej nie jest tak powszechne jak to ma miejsce w przypadku odpowiednich styrenów, aczkolwiek znanych jest wiele ich użytecznych przekształceń. Wartym wzmianki jest fakt, iż większość metod nie pozwala na zachowanie fragmentu difluorometylenowego, tzn. albo dochodzi do przyłączenia kolejnego atomu fluoru i otrzymania ugrupowania trifluorometylowego, albo do podstawienia jednego z atomów fluoru i otrzymania monfluoroalkenu (produkt typu sprzęgania Hecka) (Schemat 2.241).[160] I tak można wymienić nuklofilową addycję fluoru indukującą allilowe alkilowanie

katalizowane palladem (C)[161], fotoredoksowe dekarboksylacyjne sprzęganie z kwasami karboksylowymi (E, metoda opublikowana w 2019 roku i metodologicznie zbliżona do wyników tej rozprawy, ale zachodząca poprzez eliminację jednego z atomów fluoru)[162], selektywne katalizowane miedzią borylowanie[163] oraz karboksylowanie[164] (odpowiednio F i G, *Z*-izomer jako główny produkt), fluorohalogenowanie do α-trifluorometylo halogenków (H)[165] czy też doniesienia o wykorzystaniu w reakcjach metatezy.[166]



Schemat 2.241 Wybrane metody zastosowania geminalnych difluoroolefin w syntezie organicznej (PC – fotokatalizator, DG – *directing group*).

Niezwykle interesujące w kontekście tej rozprawy są jedne z ostatnich prac przedstawiających wykorzystanie geminalnych difluoroolefin, co obrazuje zainteresowanie wokół związków tego typu, a mianowicie mowa tutaj o czterech pracach opublikowanych na łamach *J. Org. Chem.*, *Org. Lett.* oraz *Angew. Chem.* w latach 2020-2021 zebranych na Schemacie 2.242.[167–170]



Schemat 2.242 Najnowsze metody funkcjonalizowania geminalnych difluoroalkenów.

2.2.5. Podsumowanie

Ostatnie lata zaowocowały wieloma syntetycznymi metodami otrzymywania związków fluoorganicznych. Wykorzystywały one *de novo* już istniejące czynniki fluorujące jak i wprowadzały zupełnie nowe. Pomimo ciągłego ulepszenia i pozbywania się różnych wad poprzez wprowadzanie nowych generacji reagentów fluorujących, nadal obserwuje się ich pewne ograniczenia: kwestie bezpieczeństwa, brak podejścia zgodnego z zasadami zielonej chemii, duża masa molowa – i związana z tym mała ekonomiczność, wysoka cena oraz potrzeba posiadania specjalnego wyposażenia laboratoryjnego. W tym samym czasie liczba produktów zawierających fluor (farmaceutyki, agrochemia, chemia materiałowa) stale rośnie. Oba fakty w jasny sposób potwierdzają potrzeby ciągłego opracowywania nowych metod fluorowania, które powinny być bezpieczne, praktyczne (łatwe do przeprowadzania i odtwarzania), opłacalne (niski koszt reagentów oraz brak dodatkowego wyposażania

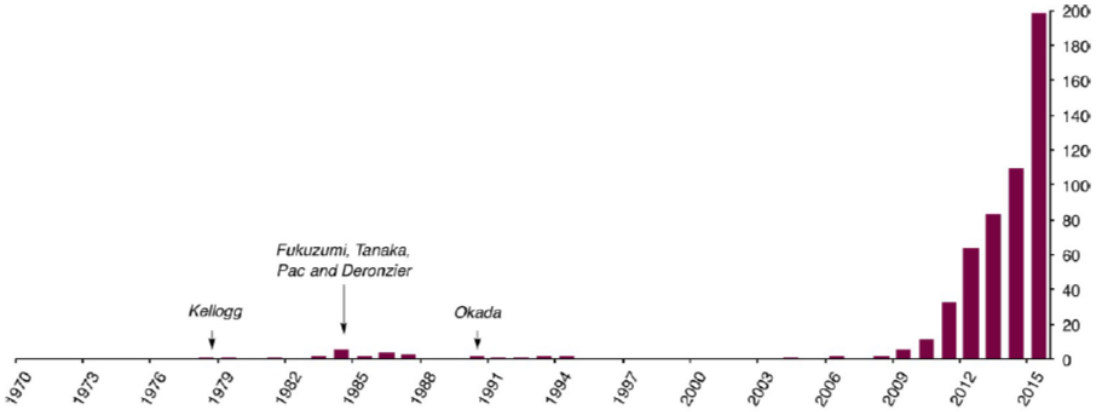
laboratoriów w drogie urządzenia) oraz korzystnie spełniające założenia zielonej chemii. Aby takie metody znalazły uznanie i zastosowanie, powinny charakteryzować się rozsądną tolerancją wobec grup funkcyjnych, działać w obecności układów heterocyklicznych oraz generować możliwie wysokie wydajności przy prostych metodach oczyszczania.

2.3. Fotochemia – kataliza fotoredoksowa

W ostatniej dekadzie nastąpił drastyczny rozwój katalizy fotoredoksowej (Schemat 2.30). Stała się ona doskonałym, a czasami niezbędnym narzędziem do selektywnej aktywacji cząsteczek i tworzenia nowych wiązań chemicznych – szczególnie tych bardzo trudnych bądź wręcz niemożliwych do utworzenia na drodze standardowych metod. Daje to jednocześnie możliwość rozszerzenia strukturalnego zróżnicowania związków o znaczeniu biologicznym (*new chemical space*), co prawdopodobnie umieści na stałe wykorzystywanie metod fotochemicznych w chemii medycznej.

W największym skrócie, kataliza fotoredoksowa wykorzystuje fotosensybilizatory zdolne do przekształcenia energii świetlnej (z zakresu światła widzialnego) na energię chemiczną, która następnie wykorzystywana jest do wytwarzania reaktywnych związków pośrednich – rodników. Co istotne, metody fotochemiczne są zwykle zgodne z założeniami zielonej chemii i chemii zrównoważonego rozwoju. Oczywiście szczytem chemii zrównoważonego rozwoju jest proces fotosyntezy i właśnie niezwykły postęp poczyniony na przestrzeni ostatnich lat w obrębie metod fotochemicznych, katalizy fotoredoksowej w szczególności, przybliża nas o krok do imitowania natury.[171,172]

Główne zalety katalizy fotorodeksowej to wykorzystywanie odnawialnego źródła energii w postaci światła oraz możliwość aktywowania układów, zwykle nieaktywnych, zachowując dobrą tolerancję na grupy funkcyjne oraz ekonomię atomową (*atom economy*). Wykorzystanie fotonów z bezpiecznego zakresu światła widzialnego jest wystarczające do osiągnięcia pożądanej reaktywności bez potrzeby osiągania wysokich temperatur bądź ciśnień – wymaganych przy standardowej aktywacji, co wraz z możliwością stosowania fotokatalizatorów w niewielkich ilościach (poniżej 1 mol%) zwiększa bezpieczeństwo prowadzonego procesu, obniża potrzebny nakład energetyczny oraz ogranicza tworzenie potencjalnie toksycznych lub trudnych do usunięcia produktów ubocznych.[173]

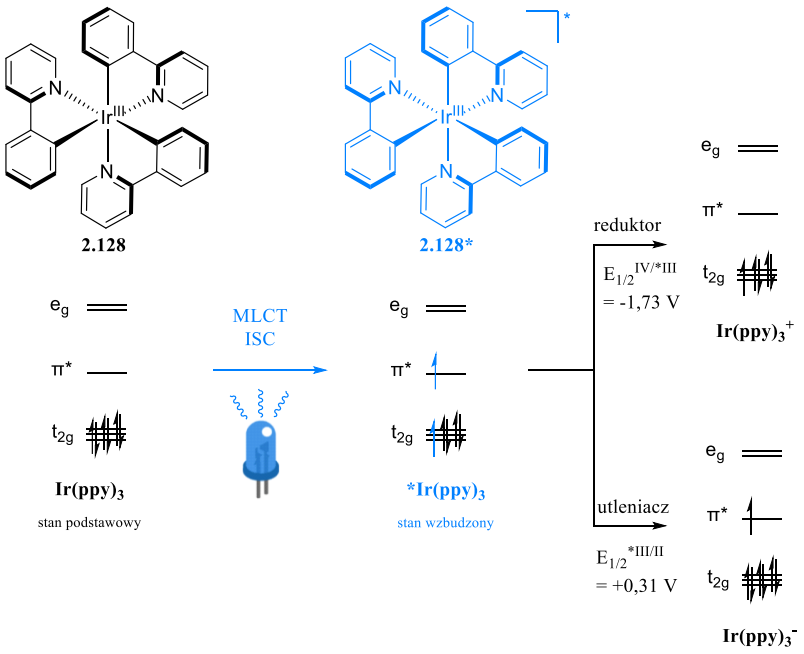


Schemat 2.30 Ilość artykułów publikowanych w danym roku z zakresu katalizy fotoredoksowej.

Rodnikowymi produktami pośrednimi nazywamy cząsteczki, które są przejściowo generowane podczas reakcji i posiadają niesparowany elektron. Klasyczne podejście do generowania rodników opiera się na niebezpiecznych (toksycznych, potencjalnie wybuchowych) inicjatorach rodników (AIBN, BEt_3 czy Bu_3SnH). Co więcej takie podejście wymaga często podwyższonej temperatury bądź wysokoenergetycznego promieniowania UV. Można pokusić się o stwierdzenie, że z powyższych powodów przez długi okres rodniki organiczne były niedocenione, a z pewnością niedostatecznie wykorzystywane w syntezie organicznej.

Przez większość z ostatnich ponad 40stu lat (licząc do momentu kluczowego odkrycia dokonanego przez Kellogga w 1978 roku, który to wykazał pierwsze fotoredoksowe zastosowanie kompleksu $[Ru(bpy)_3]Cl_2$ do redukcji jonów sulfoniowych od odpowiednich alkanów i tioeterów), kataliza fotoredoksowa nie znalazła szerszego zastosowania w syntezie organicznej, poza zastosowaniem w redukcji dwutlenku węgla, fotolizy wody czy materiałach w ogniwach słonecznych. Sytuacja ta zmieniła się w przeciągu ostatnich 10-15 lat, gdy te zasady udało się zastosować do generowania rodników organicznych, do czego przyczyniły się przede wszystkim prace MacMillana, Stephensona czy Melchiorre'a wykorzystujące fotokatalizatory zdolne do wywoływania procesu SET w łagodnych warunkach. Do najczęściej stosowanych katalizatorów należą: kompleksy Ru(II), Ir(III) oraz barwniki organiczne (róż bengalski, eozyna, ryboflawina itd.). I tak w wyniku promieniowania światła z zakresu widzialnego (najczęściej niebieskiego) na centrum metalicznym kompleksu zachodzi przeniesienie ładunku z metalu do ligandu (MLCT – *metal to ligand charge transfer*) poprzedzony przez przejście międzysystemowe (ISC – *intersystem crossing*) generując stosunkowo długożyjący wzbudzony stan trypletowy (1.9 μs dla *fac*-$Ir(ppy)_3$) (Schemat 2.31).

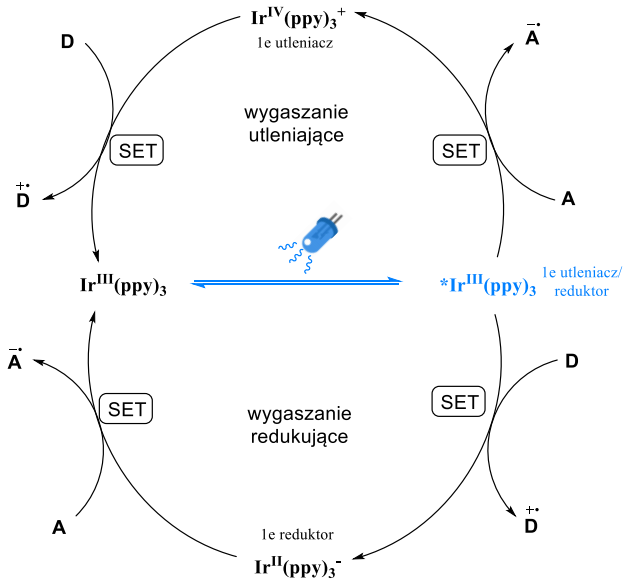
Z tego stanu wzbudzonego (*PC), katalizator może być angażowany do procesu przeniesienia pojedynczego elektronu (SET) wraz z substratem organicznym otwierając możliwość tworzenia reaktywnych otwarto-powłokowych produktów przejściowych (Schemat 2.32). Warto zauważyć, że wzbudzona forma katalizatora może działać jednocześnie jako utleniacz i reduktor (Schemat 2.31) dając wyjątkową elastyczność co do możliwości zastosowań.[174,175]



Schemat 2.31 Uproszczony schemat orbitalu molekularnego na przykładzie przemian fotochemicznych katalizatora *fac*-$Ir(ppy)_3$.

W związku z powyższym, w reakcjach typu fotoredoks można wyróżnić dwa podstawowe cykle katalityczne (Schemat 2.32): cykl z wygaszaniem ulteniającym (oksydatywnym) oraz cykl z wygaszaniem reduktywnym. I tak następująca sekwencja, jedno-elektronowe utlenianie substratu bogatego w elektrony (D – donor elektronów, *electron-rich reagent*) przez stan wzbudzony katalizatora prowadzi do utworzenia kationorodnika, po czym następuje redukcja akceptora elektronu (A) wraz z odtworzeniem katalizatora nazywana jest cyklem z reduktywnym wygaszaniem (*reductive quenching cycle*). Natomiast cykl, w którym etapem poprzedzającym wzbudzenie stanu podstawowego fotokatalizatora jest redukcja akceptora elektronu (A) w wyniku SET jest cyklem o wygaszaniu utleniającym (*oxidative quenching cycle*). W tym miejscu zasadnym wydaje się pytanie o dobór fotokatalizatora do danego procesu. Intuicyjnym jest dobór na podstawie właściwości elektrochemicznych (potencjałów redox) w porównaniu do używanych substratów, aczkolwiek często sam dobór odpowiedniego potencjału katalizatora do reakcji nie jest wystarczający i cały proces wymaga optymalizacji

(*screening*) co do użytego PC, co może wynikać z faktu, iż cykl katalityczny jest napędzany zarówno efektami kinetycznymi jak i termodynamicznymi. Pomocny jest obecnie dosyć duży wybór dostępnych komercyjnie katalizatorów oraz ich możliwa modyfikacja. Zgodnie z obowiązującym stanem wiedzy, wprowadzanie do ligandu danego kompleksu podstawników wyciągających elektrony (EWG) zwiększa jego zdolności utleniające, natomiast podstawniki donujące elektrony zwiększają zdolności redukujące.[176]



Schemat 2.32 Utleniający i redukujący cykl wygaszania katalizy fotoredoksowej na przykładzie $Ir(ppy)_3$.

Jednym z poważniejszych problemów dotyczących stosowania powszechnie metod fotochemicznych była ich odtwarzalność. Wynikało to z faktu, iż jeszcze 5 lat temu ilość komercyjnie dostępnych fotoreaktorów była znikoma, przez co większość grup opracowujących metody fotoredoksowe opracowywała je na fotoreaktorach konstrukcji własnej. Obecnie komercyjnie dostępnych jest kilka reaktorów fotochemicznych (również przepływowych), wśród których warto wymienić reaktor opracowany w 2017 roku przez grupę MacMillana we współpracy z firmą Merck. Wprowadzenie go na rynek było jednym z kamieni milowych na drodze do standaryzacji metod fotochemicznych (więcej informacji na temat tego reaktora oraz jego zastosowanie znajduje się w części badań własnych).[177]

2.3.1. *N*-(acyloksy)ftalimidy jako estry redoks-aktywne

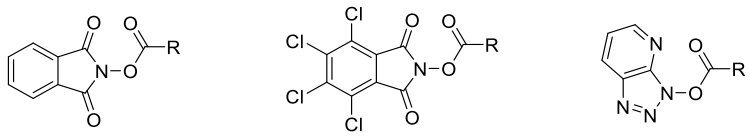
Na potrzeby niniejszej rozprawy oraz wybóru *N*-acyloksyftalimdów jako źródła rodników alkilowych do badań zamieszczonych w tej pracy, to właśnie im zostanie poświęcony ten rozdział.

Dekarboksylacyjne podejście do otrzymywania odpowiednich rodników można podzielić na dwie grupy – te, w których używa się kwasów bez ich wcześniejszej aktywacji oraz te, w których dokonuje się ich odpowiedniej funkcjonalizacji. Z punktu widzenia zastosowania do reakcji fotochemicznych, aktywacje kwasów przeprowadza się przez przekształcenie ich w grupy redoks-aktywne, które to poprzez SET ulegają fragmentacji wraz z generowaniem odpowiedniego rodnika albo przekształcenie w pochodne zawierające wiązanie o niskiej energii dysocjacji (rozpad homolityczny).

Warte wzmianki są tutaj estry zaproponowane przez Dereka Bartona, nazywane zwyczajowo estrami Bartona, wybitnego chemika i laureata nagrody Nobla. Choć miał on niezwykle istotny wpływ na rodnikowe metody dekarboksylacyjne, to same estry Bartona raczej nie znalazły zastosowania w metodach fotokatalitycznych z zakresu światła widzialnego.

W 1988 Okada wyprzedził katalizę fotoredoksową o około 20 lat prezentując odkrycie estrów *N*-hydroksyftalimidowych (NHP) jako źródło rodników alkilowych na drodze jednoelektronowej redukcji i fotoderkaboksylacji z udziałem fototakatalizatora, co było zaledwie 2 lata po odkryciu fotoindukowanego przeniesienia elektronu (PET – *photoinduced electron transfer*).[178,179] Obecnie NHP są stosowane bardzo powszechnie (również w przemyśle, np. przez Pfizer[180]), aczkolwiek pomiędzy takim stanem rzeczy, a odkryciem Okady upłynęło sporo czasu, ponieważ stało się to dopiero po pracach Overmana z 2015 roku oraz przede wszystkim Barana z roku 2016[181], a następnie Hu[182] i Gloriusa[183]. Do szerszego zobrazowania wzrostu zainteresowania wokół NHP i zakresu ich użyteczności w syntezie organicznej można odesłać czytelnika do jednej z dostępnych prac przeglądowych.[184]

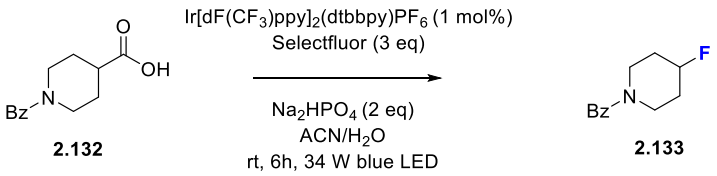
Do redoks-aktywnych estrów poza NHP zalicza się również inne pochodne (Schemat 2.33). Ciekawe rozwiązanie aktywacji kwasów zaproponował również Frank Glorius, który jak sam postuluje może być z powodzeniem stosowane do otrzymywania zarówno rodników alkilowych jak i arylowych.[185] Poza możliwością aktywacji kwasów do reakcji fotoredoksowych można również, jak wspomniano wcześniej, stosować kwasy nieaktywowane, które są aktywowane *in situ* bądź dochodzi do ich bezpośredniej fotodekarboksylacji.[186,187]



Schemat 2.33 Ogólne wzory najbardziej popularnych redoks aktywnych estrów.

2.3.2. Fotochemiczne metody syntezy związków fluorowanych

W 2015 roku MacMillan zaprezentował metodę bezpośredniej konwersji kwasów karboksylowych do odpowiednich pochodnych fluorowowych (Schemat 2.34). Metoda ta zainspirowana pracami Hunsdieckera, polega na fotoindukowanym utlenianiu kwasu do rodnika karboksylowego, który ulega spontanicznej dekarboksylacji do rodnika alkilowego, który zgodnie z twierdzeniem autorów, w wyniku bezpośredniego transferu fluoru z Selectfluoru daje pożądany produkt w postaci fluoroalkanu. Metoda ta ma dosyć szeroki zakres zastosowania do pierwszo-, drugo- i trzecio-rzędowych kwasów karboksylowych oraz może być stosowanego do aktywowanych analogów kwasów karboksylowych, wówczas wymaga mniejszej ilości elektrofilowego źródła fluoru oraz krótszego czasu, a badania mechanistyczne sugerują zaangażowanie utleniającego cyklu wygaszania.[188] Również MacMillan przedstawił komplementarną metodę fotoredoksowego deoxyfluorowania alkoholi, aktywując je poprzez tworzenie estrów szczawianowych.[189]



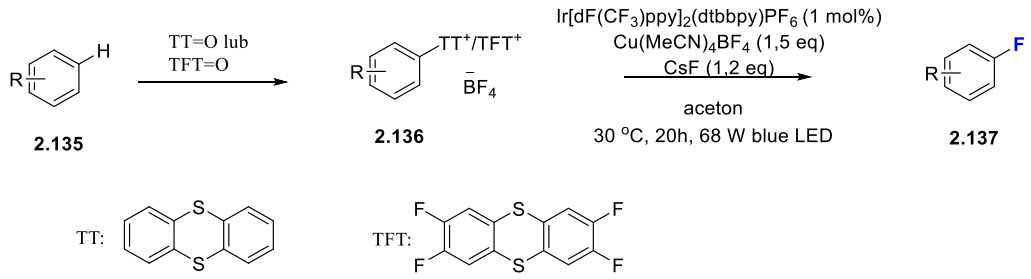
Schemat 2.33 Monofluorowanie na drodze fotodekarboksylacyjnego generowania rodników alikilowych – MacMillan.

Trzy lata później, również MacMillanowi udało się zastosować podobną metodologię do wprowadzania ugrupowania trifluorometylowego poprzez zastosowanie kombinacji dwóch katalizatorów: fotoredoksowego i zawierającego miedź (Schemat 2.34) i źródła grupy CF_3 w postaci reagenta Togni. Metoda ta, również została zastosowana dla szeregu różnych kwasów karboksylowych oraz zaproponowano możliwość stosowania do bardziej skomplikowanych układów (*late stange funcionalization*) poprzez wykazanie skuteczności na kilku produktach naturalnych, w tym antybiotyku - mupirocynie (zawiera w strukturze epoksyd, diol i akceptor Micheala).[190]

Schemat 2.34 Fotodekarboksylacyjne trifluorometylowanie – MacMillan (Bphen – batofenantrolina, BTMG – zasada Bartona - 2-*tert*-butylo-1,1,3,3-tetrametyloguanidyna).

Przy okazji dekarboksylacyjnego trilfuorometylowania warto wymienić tutaj również przełomowe prace MacMillana[191] z 2011 roku oraz Stephensona[192] z roku 2015 dotyczące fotoredoksowego trifluorometylowania przy użyciu katalizatorów opartych o ruten. Obie prace prezentują C-H trifluorometylowanie układów aromatycznych (również układów heterocyklicznych) poprzez generowanie rodnika trifluorometylowego z CF_3SO_2Cl w pracy MacMillana oraz TFAA w pracy Stephensona.

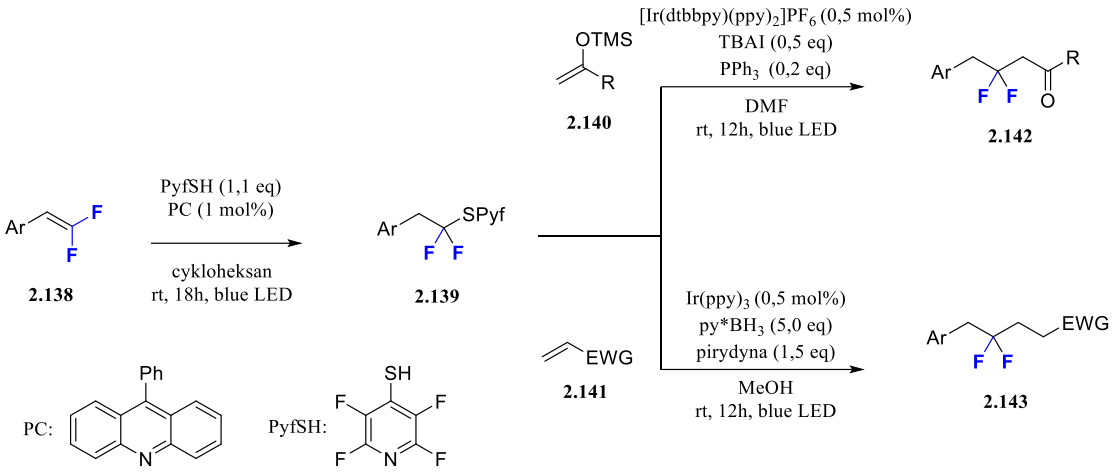
W 2020 roku ukazała się praca grupy Tobiasa Rittera. Praca ta pokazuje nowatorskie podejście do fotoredoksowego C-H monofluorowania związków z bardzo dobrą tolerancją na grupy funkcyjne, co autorzy potwierdzili poprzez selektywne fluorowanie np. estru metylowego indometacyny (NLZP, na polskim rynku znana w postaci takich preparatów jak Elmatacin czy Medintol). Praca ta wyszła naprzeciw problemowi tworzenia rodników arylowych z odpowiednich halogenków arylowych, np. bromków. W porównaniu do standardowego podejścia do sprzęgań krzyżowych, gdzie bromki arylowe są niezwykle użytecznymi substratami, potencjały redoks powszechnie stosowanych fotokatalizatorów nie są wystarczające do redukowania większości bromków arylowych. Stąd rozwój nowoczesnych grup odchodzących, które umożliwiają wykorzystywanie substratów do tej pory nieużytecznych w reakcjach fotoredoksowych oraz dalsze funkcjonalizowanie (Schemat 2.35).[193]



Schemat 2.35 Katalityczne fotoredoksowe fluorowanie przy użyciu arylowych soli sulfonowych.

Uzupełniającą i ostatnią zaprezentowaną w tym rozdziale metodą jest metoda wykorzystująca geminalne difluorolefiny do tworzenia układów zawierających fragment

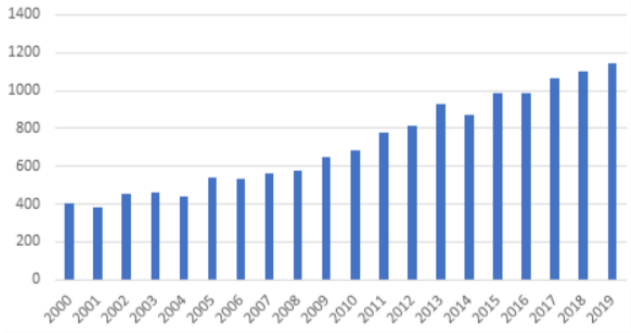
difluorometylenowy. Jest to nowatorskie podejście opublikowane w 2019 roku przez grupę Dilmana i wykorzystuje fragment 4-tetrafluoropirydynotiolowy jako nowy fotoredoksowo-aktywny fragment i pozwalający na generowanie rodników $RCF_2\cdot$ (Schemat 2.36).[194]



Schemat 2.36 Schemat reakcji wykorzystania 4-tetrafluoropirydynotiolu jako grupy redoks-aktywnej i zastosowaniu do fotoredoksowej syntezy związków fluorowanych.

2.4. Chemia przepływowa

Używanie tradycyjnych metod produkcji leków poprzez używanie reaktorów wsadowych (*batch-type reactors*) jest obecnie poddawane dyskusji na całym świecie i coraz częściej procesy takie są wypierane przez bardziej innowacyjne procesy przepływowe, umożliwiające produkcję w trybie ciągłym. Jest to mocno umotywowane potencjałem technologii przepływowej w zakresie poprawy kontroli jakości, obniżenia kosztów, poprawy zgodności z założeniami zielonej chemii i znacznego skrócenia całego łańcucha produkcyjnego, mającego na celu dostarczenie leku. Chociaż ta dziedzina (szczególnie pod względem fotochemicznym) znajduje się nadal na wczesnym etapie rozwoju i jest w trakcie wdrażania, to stosowanie procesów, zachodzących w strumieniu ciągłym jest postrzegane jako kluczowa technologia, wspomagająca przyszłość sektora farmaceutycznego.



Schemat 2.40 Wykres przedstawiający ilość publikacji w danym roku dotyczących stosowania chemii przepływowej na podstawie bazy Scifinder.

W ciągu ostatnich lat reaktory o przepływie ciągłym znalazły szerokie zastosowanie w syntezie organicznej. Taką kolej rzeczy zawdzięczamy m.in takim osobom jak prof. Oliver Kappe, prof. Timothy Noel i prof. Steven V. Ley oraz działalnościom takich firm technologicznych jak: Vapourtec, Corning czy Kaneka. Do podstawowych zalet stosowania chemii przepływowej należy:

- szybkie i kontrolowane mieszanie reagentów (efektywność i bezpieczeństwo),
- duża powierzchnia w jednostce objętości mieszania umożliwia bardzo skuteczny transfer ciepła i precyzyjną kontrole temperatury,
- łatwość kontroli czasu reakcji (czasu przebywania w reaktorze) poprzez długość linii, jej średnicę i prędkości przepływu,
- modułowość i elastyczność systemu,
- możliwość stosowania modułów heterogenicznych (mieszanina reakcyjna może być przepuszczona przez złoże zawierające katalizator heterogeniczny, *scavenger* czy inny reagent),
- niska objętość całkowita reaktora zwiększa bezpieczeństwo operacyjne poprzez niską stałą, całkowitą objętość odczynników niestabilnych termicznie bądź toksycznych (ograniczona ekspozycja na materiały toksyczne i niebezpieczne przez operatora),
- prowadzenie procesu w trybie ciągłym zmniejsza jego koszt i może prowadzić do poprawy wydajności,
- w niektórych przypadkach umożliwia przeprowadzanie nowych reakcji lub umożliwia przeprowadzenie reakcji *de novo* z odczynnikami niebezpiecznymi lub trudnymi do użycia w standardowych warunkach.[195]

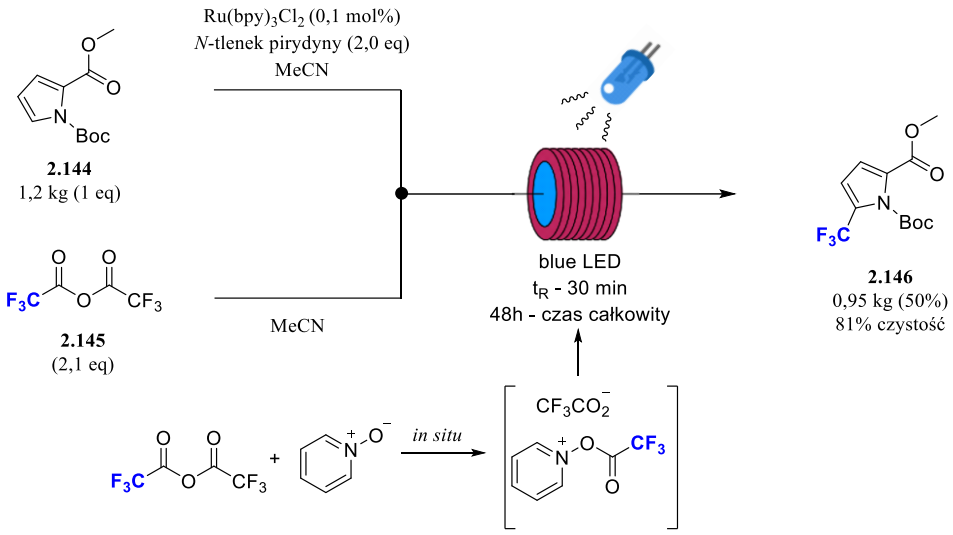
Niezwykle ciekawym zagadnieniem dotyczącym chemii przepływowej jest przeprowadzanie reakcji fotochemicznych. Jak omówiono w rozdziale poprzednim, nastąpił

niezwykły rozwój metod fotochemicznych, w tym fotoredoksowych w ostatnich latach. Wspólną wadą wszystkich tych procesów jest przeprowadzanie ich w większej skali, co wynika z przepuszczalności mieszaniny reakcyjnej i skutecznego docierania fotonów w jej głąb (prawo Beera-Lamberta, Einsteina-Starka oraz Grotthussa-Drapera). Stosując większe reaktory, nadmierne napromieniowanie reakcji może być poważnym problemem z uwagi na wydłużanie czasu reakcji i powstawanie większej ilości/liczby produktów ubocznych. Zastosowanie reaktorów przepływowych pozwala przezwyciężyć większość problemów związanych z przeprowadzaniem procesów fotochemicznych w większej skali. Wąski kanał bądź rurka typowego reaktora pozwala na zapewnienie równomiernego napromieniowania całej objętości mieszaniny reakcyjnej, w konsekwencji czego reakcje fotochemiczne w ciągłym strumieniu można znacznie przyspieszyć i zminimalizować powstawanie produktów ubocznych. Niemniej jednak, obecnie procesy wykorzystujące fotochemię przepływową w skali przemysłowej, mimo stale rosnącej ilości przykładów stosowania w skali laboratoryjnej, nadal są rzadkością. Aczkolwiek w tej materii prowadzone są liczne prace i przewiduje się, że dostępność modułowych platform do fotochemii przepływowej będzie miała w najbliższej przyszłości istotne znaczenie w syntezie API.[196] Jako anegdotę można tutaj zacytować wpis z 2021 roku na blogu „In the pipeline" – prowadzonym przez Derek'a Lowe'a na łamach portalu science.org (jest on znanym i cenionym komentatorem doniesień z zakresu chemii organicznej i medycznej z naciskiem na przemysł farmaceutyczny, mającym wieloletnie doświadczenie w tej dziedzinie, tzn. procesie odkrywania nowych leków, pracując w Bayer, Vertex czy Novartis, a jego blog jest cytowany w takich magazynach jak: Forbes, Fortune, The Wall Street Journal), który to z uwagi na przekrój obecnie publikowanych artykułów w jednym najbardziej prestiżowych czasopism chemii procesowej: *Organic Process Research and Development* sugerował, że mogło by ono aktualnie nosić nazwę: *Journal of Industrial Flow Chemistry*.[197]

2.4.1. Chemia przepływowa w syntezie związków fluorowanych

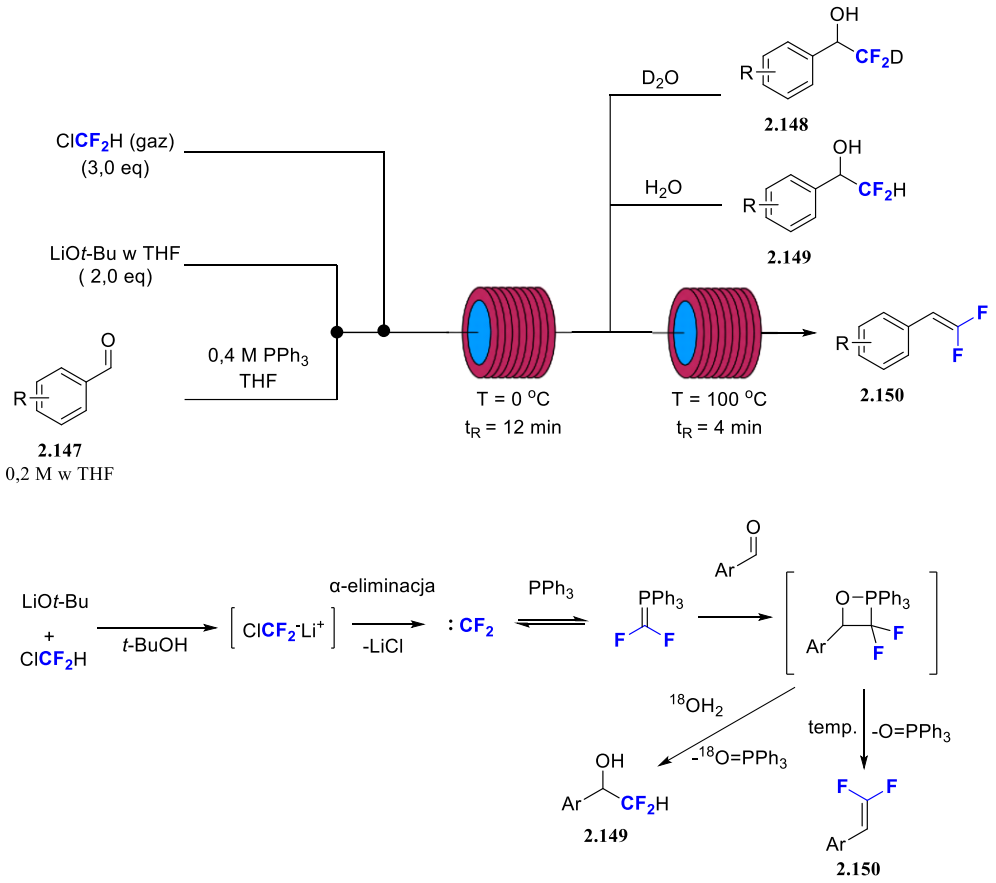
Nie jest zatem zaskakujące, że biorąc pod uwagę udział chemii przepływowej oraz zainteresowanie przemysłu farmaceutycznego związkami zawierającymi atom/atomy fluoru opracowano wiele metod wykorzystujących warunki w chemii w strumieniu ciągłym do syntezy związków fluorowanych (odsyłając czytelnika do kilku prac przeglądowych).[196,198–201]

Jako jeden z przykładów aplikacji fotochemii przepływowej do instalowania ugrupowania trifluorometylowego można podać już wcześniej wspominaną prace Stephensona i jej zastosowanie w skali kilogramowej (Schemat 2.41).[202,203]



Schemat 2.41 Rodnikowe trifluorometylowanie z wykorzystaniem fotochemicznych metod przepływowych (t_R – czas reakcji, jako czas przebywania w reaktorze).

Kolejnym przykładem zastosowania chemii przepływowej w syntezie związków fluorowanych może być metoda zaprezentowana przez Fu i Jamisona z 2020, służąca m.in. do syntezy geminalnych difluoroalkenów poprzez reakcję typu Wittiga, ale z możliwością modyfikacji do otrzymywania odpowiednich alkoholi w zależności czy formowany oksafosfetan był poddawany obróbce termicznej (retro [2+2] cykloaddycja do olefiny) czy hydrolizie (również do pochodnej deuterowanej) (Schemat 2.42).[204]



Schemat 2.42 Deuterodifluorometylacja oraz synteza geminalnych difluroolefin z wykorzystaniem $ClCF_2H$ w warunkach chemii przepływowej wraz z proponowanym mechanizmem.

2.5. Podsumowanie

Fluoorganiczna synteza chemiczna przeżywa znaczący renesans w ostatnich latach. Napędzane to jest splotem wielu czynników. Jednym z najważniejszych elementów jest nie tylko rosnąca wiedza w zakresie opracowywania metod selektywnego tworzenia wiązania C-F w rozbudowanych cząsteczkach, ale również w istocie takich przekształceń w syntezie przemysłowej substancji o znaczeniu przede wszystkim biologicznym. Oba te przyczynki: naukowy i praktyczny napędziły postęp w zakresie katalizy oraz C-H funkcjonalizacji, inspirując do tworzenia rozwiązań wychodzących naprzeciw wyzwaniom, które jeszcze niedawno uznawane były za niemożliwie do pokonania. Postęp w zrozumieniu czynników mechanistycznych rządzących tworzeniem wiązań C-F z wykorzystaniem centrów metali przejściowych doprowadziły do znaczącego przyrostu metod fluorowania za pośrednictwem metali oraz metalami katalizowanych, zarówno tych poprzez aktywację C-H jak i szlaki metaloorganiczne (addycja oksydatywna, transmetalacja). Odrodzenie chemii rodnikowej dało wiele nowych możliwości wprowadzania fluoru, zarówno tych katalizowanych metalami

przejściowymi jak i metod bez udziału metali. Prawdopodobnie najważniejszą dziedziną tego działu chemii jest kataliza fotoredoksowa, która okazała się potężnym narzędziem służącym do generowania form rodnikowych w łagodnych warunkach, utrzymując dobrą tolerancję na obecność różnych grup funkcyjnych. Również metody organokatalityczne zostały znacząco rozwinięte, przynosząc kilka interesujących metod, przede wszystkim bezpośredniego fluorowania aktywowanego wiązania C-H. W skali przemysłowej prym wiodą metody wykorzystujące chemię przepływową, pozwalające na efektywne zwiększanie skali procesów (również fotochemicznych) fluorowania oraz otwierające na możliwość bezpiecznego stosowania wysokoenergetycznych odczynników czy produktów przejściowych (np. sole diazoniowe). Wszystkie te podejścia przyniosły ogromne korzyści w zrozumieniu czynników mechanistycznych stojących za transferem atomu fluoru oraz dały nowe metody wprowadzania atomu/atomów fluoru do związków organicznych.

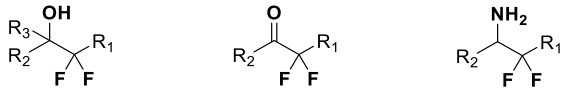
Patrząc w przyszłość, ta dziedzina chemii syntetycznej jest gotowa na ciągły wzrost. Pomimo niezaniedbywalnych postępów, nadal pozostają do rozwiązania pewne wyzwania i ograniczenia. Wiele z nowych metod wykazuje się słabą tolerancją na polarne grupy funkcyjne oraz podstawowe układy heterocykliczne – wszechobecne w związkach biologicznie aktywnych. Chociaż ograniczona regioselektywność metod C-H fluorowania może być przekuta na zaletę generowania kilku potencjalnie aktywnych związków, to mimo wszystko brak kontroli regioselektywności jest poważnym ograniczeniem tego typu metod. Poza tym podstawowe problemy reaktywności i selektywności pozostawiają szerokie pole do poprawy istniejących już metod fluorowania pod względem wydajności, opłacalności, skalowalności oraz zwiększenia przyjazności dla środowiska (wykorzystanie tanich źródeł fluoru, unikanie drogich utleniaczy). Z punktu widzenia projektów odkrywania nowych leków, nowe metody bezpośredniego fluorowania i wprowadzania ugrupowań fluorowych mogą wymiernie przyczynić się do szybkości identyfikacji nowych kandydatów klinicznych bądź poprawy właściwości już tych istniejących. Pod względem chemii procesowej, nowe metody, bardziej ekonomiczne, bardziej ekologiczne, bardziej wydajne, powinny przyczynić się do poprawy dostępu do nowych, być może ratujących życie leków bądź do poprawy dostępności już tych istniejących.

3. Badania własne

3.1. Motywacja i założenia badań

Postęp dokonany u podłoża przemian rodnikowych w ciągu ostatniej dekady znacząco poszerzył zestaw klasycznych narzędzi syntetycznych. Bezsprzecznie najbardziej imponujący wkład w rynsztunek syntetyczny wniósł obszar fotokatalizy, wykorzystujący zakres promieniowania światła widzialnego. Ta stosunkowo nowa metodologia dała podwaliny pod obecnie trudny do oszacowania zakres możliwości wielu przekształceń formowania nowych wiązań węgiel-węgiel, jak i wiązań węgiel-heteroatom (węgiel-tlen, węgiel-azot, węgiel-siarka itd.), które były niemożliwie jeszcze 10-15 lat temu, a obecnie są rutynowo stosowane w środowisku chemików, zarówno akademickich, jak i tych wykorzystujących swoje umiejętności w pracach przemysłowych.

Zainicjowanie badań zostało wzbudzone poprzez idee włączenia tejże fotokatalizy w zakresie światła widzialnego do odkrywania nowych reakcji tworzenia jednostek molekularnych o potencjalnie interesujących właściwościach biologicznych, m.in. z uwagi na obecność atomów fluoru. A mianowicie zainteresowanie zostało skoncentrowane na poszukiwaniu wszechstronnych podejść syntetycznych umożliwiających syntezę rozbudowanych α,α-difluoroalkoholi wraz z odpowiadającymi im ketonami czy też aminami (Schemat 3.01), co znacząco wpływało na ograniczenie co do możliwości zbadania ich właściwości biologicznych.



3.10 **3.11** **3.12**

Schemat 3.01 Wzór ogólny α,α-difluoroalkoholu **3.10**, α,α-difluoroketonu **3.11** oraz β,β-difluoroaminy **3.12.**

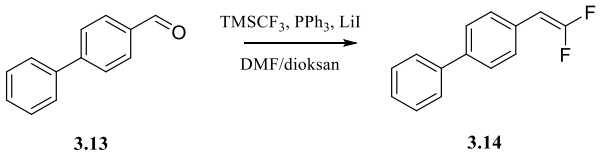
Poczynione przewidywania sugerowały, że rzekome α,α-difluoroalkohole można otrzymać przez addycję rodników alkilowych do 1,1-difluoroalkenów, które powinny być łatwo dostępne na drodze jednoetapowej syntezy z odpowiednich związków karbonylowych. Co ciekawe w trakcie rozpoczęcia prac, 1,1-difluoroalkeny, znajdujące się w kręgu zainteresowania były komercyjnie niedostępnie, obecnie (stan na rok 2021) kilka pochodnych może być z powodzeniem dostarczone z kilku źródeł komercyjnych, tak np. związek **3.14** – 1-(2,2-

difluoroetenylo)-4-fenylobenzen przy wyszukiwaniu dostawców za pomocą bazy SciFinder dawał zero wyników, co oznaczało brak dostawców, a w roku 2021 to samo wyszukiwanie daje 6 dostawców, którzy potencjalnie są w stanie dostarczyć taki związek (w tym Enamine 871 USD za 1 gram). Taka tendencja świadczy o wzroście zainteresowania tymi pochodnymi. Z kolei jako źródło rodników alkilowych postanowiono wybrać *N*-acyloksyftalimidy, których użyteczność w krzyżowych reakcjach sprzęgania jako źródło rodników jest w ostatnich latach bardzo szeroko opisywana, chociażby przez grupy Phil'a Baran'a czy też David'a MacMillan'a. Taka mechanistycznie nowa ścieżka rozszerzyłaby zakres zastosowań syntetycznych podatnych na metody dekarboksylacji indukowanej światłem widzialnym, jednocześnie wykorzystując korzyści wynikającej z efektywności takiej strategii generowania rodników.

3.2. Badania wstępne

Badania początkowe polegały na potwierdzeniu założenia podobieństwa reaktywności 1,1-difluorolefin do ich odpowiedników nie-fluorowanych (olefin, styrenów) poprzez wykorzystanie ich w przemianach opisywanych m.in. przez grupę Franka Glorius'a.[205,206]

Aby to było możliwe, pracę należało rozpocząć od przygotowania referencyjnej 1,1-difluoroolefiny, która mogłaby zostać użyta do potwierdzenia koncepcji, a następnie do optymalizacji warunków przeprowadzanego procesu. Po uprzednio wnikliwie przeprowadzonym przeglądzie literaturowym dokonano wyboru geminalnej difluroolefiny w postaci 4-(2,2-difluoroetenylo)-1,1'-bifenylu (**3.14**). Z uwagi na fakt, iż ten materiał nie był handlowo dostępny, niezbędna była jego synteza np. z odpowiadającego mu aldehydu poprzez reakcję typu olefinacji Wittiga. Literaturowo jest znanych kilka sposobów otrzymywania związku **3.14**, a wybraną metodę umieszczono na Schemacie 3.20.



3.13 **3.14**

Schemat 3.20 Schemat reakcji otrzymywania 1,1-difluoroolefiny na drodze bezpośredniej difluorometylenacji związku karbonylowego przy użyciu odczynnika Ruppert'a-Prakash'a.

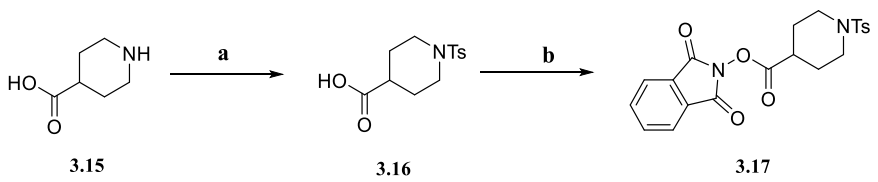
Raportowana przez Prakash'a[154] powyższa metoda bezpośredniej diflurometylanacji wykorzystuje jako źródło ugrupowania $=CF_2$ odczynnik Ruppert'a-Prakash'a czyli trifluorometylotrimetylosilan. Co ciekawe, ten odczynnik opisany po raz pierwszy przez

Ruppert'a, któremu dalej szersze zastosowanie znalazł Prakash, jest powszechnie stosowany jako nukleofilowe źródło ugrupowania trifluorometylowego.[207,208]

Wykorzystując tę metodę otrzymano wstępnie około 2 gramy związku **3.14** z wydajnością na poziomie 84% i czystości HPLC powyżej 99%. Strukturę otrzymanego produktu potwierdzono za pomocą widma ^{1}H NMR oraz ^{19}F NMR, a dodatkowo w celu wykluczenia ewentualnych pozostałości PPh_3 oraz tlenku trifenylofosfiny wykonano widmo ^{31}P NMR. Bardziej rozległy opis tej metodologii wraz z potwierdzeniem jej stosowalności na szeregu innych substratów znajduje się w kolejnych działach tej rozprawy. Dodatkowo podjęto również próby przeprowadzenia reakcji przy użyciu reaktora mikrofalowego, ale nie uzyskano poprawy wydajności reakcji.

Drugim krokiem było przygotowanie materiału będącego odpowiednim źródłem rodników alkilowych umożliwiających utworzenie nowego wiązania węgiel-węgiel. Tutaj, jak wspomniano wcześniej, wybór padł na estry *N*-hydroksyftalimidu (NHP, *N*-acyloksyftalimidy). Estry NHP poprzez odkrycia dokonane w ostatniej dekadzie są już doskonale znane z uwagi na ich łatwość ulegania redukcyjnej fragmentacji w wyniku mechanizmu przeniesienie pojedynczego elektronu (SET) pod wpływem różnych warunków, termicznych, elektrochemicznych oraz przede wszystkim fotochemicznych, czego efektem jest generowanie odpowiedniego rodnika alkilowego.[209]

Pierwszym NHP estrem otrzymanym na potrzeby niniejszej pracy był związek **3.17**. Został on wybrany m.in. z uwagi na fakt uproszczonego monitorowania reakcji z jego użyciem za pomocą aparatury LC-MS. Ścieżkę syntezy umożliwiającą otrzymanie związku **3.17** zaprezentowano na Schemacie 3.21.



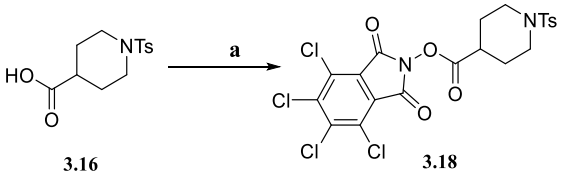
3.15 **3.16** **3.17**

Schemat 3.21 a) 1 eq TsCl, 2 eq NaOH, H_2O, Et_2O, RT, 6 h, 62%; b) 1 eq *N*-hydroksyftalimid, 1.1 eq EDCl, 0.1 eq DMAP, DCM, RT, 24 h, 86%.

Pierwszym etapem syntezy było tozylowanie kwasu izonipekotynowego **3.15** w przy użyciu chlorku tosylu w obecności wodorotlenku sodu.[210] Efektem tego było otrzymanie pochodnej **3.16** z wydajnością 62% (porównywalna z 68% literaturowymi), która następnie była przekształcona w pożądany ester *N*-hydroksyphtalimidowy poprzez reakcję sprzęgania

z *N*-hydroksyftalimidem. Początkowo do tego celu użyto opisywanej procedury, w której jako czynnika sprzęgającego używano DCC.[211] Metoda ta okazała się jednak mało efektywna, z uwagi na fakt otrzymania skomplikowanej mieszaniny reakcyjnej z zawartością oczekiwanego produktu na poziomie 30%. Co więcej, użyty przez autorów sposób oczyszczania produktu na drodze kolumny chromatograficznej był również mało skuteczny. Biorąc pod uwagę fakt, iż związek **3.17** był kluczowym materiałem do dalszych prac, dołożono starań w kierunku optymalizacji tego procesu. Efektem tego było otrzymanie metody wykorzystującej zamiast DCC, chlorowodorek EDC (zdecydowanie łatwiejszy do oddzielenia z mieszaniny poreakcyjnej w porównaniu do DCC) oraz uniknięcie czasochłonnej kolumny chromatograficznej na rzecz ograniczenia się do odparowania pod zmniejszonym ciśnieniem powstałej w wyniku reakcji mieszaniny, a następnie maceracją surowego produktu dającą związek **3.17** z wydajnością 86% o czystości HPLC powyżej 99%. Metodę tę, z drobnymi modyfikacjami, użyto w późniejszym okresie do otrzymania szeregu innych *N*-acyloksyftalimidów.

Dodatkowo w oparciu o powyższą metodę przygotowano również analogiczny *N*-hydroksy-tetrachloroftalimid (TCNHP) **3.18**. Takie pochodne są również znane i szeroko wykorzystywane jako doskonałe źródła odpowiednich rodników na drodze dekarboksylacji.[212–215] Sposób otrzymywania zaprezentowano na Schemacie 3.22.

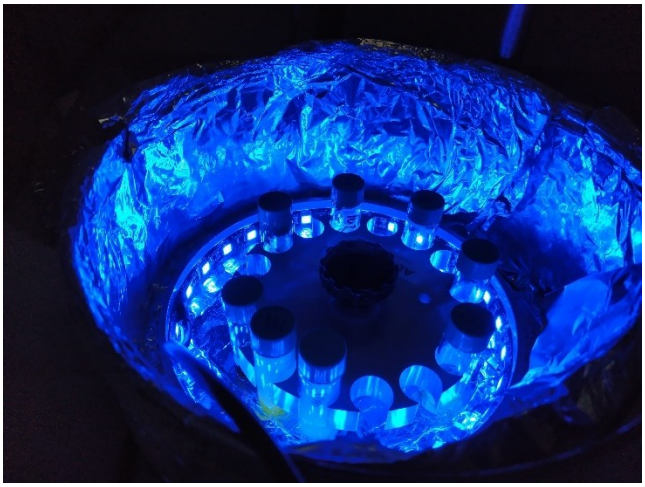


3.16 **3.18**

Schemat 3.22 a) 1 eq Tetrachloro-*N*-hydroksyftalimid, 1.1 eq EDCl, 0.1 eq DMAP, DCM, RT, 24 h, 74%.

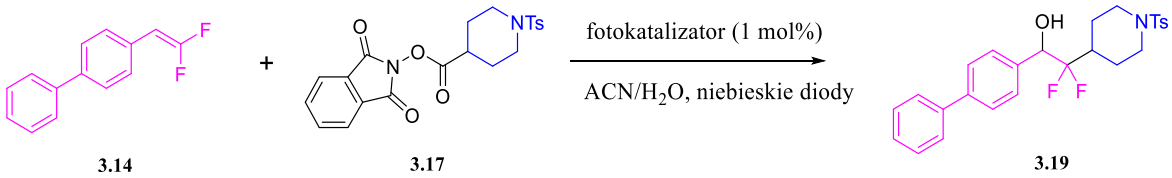
Będąc w posiadaniu obu, niedostępnych wówczas handlowo, a jednocześnie niezbędnych do dalszych badań reagentów, można było przystąpić do przeprowadzenia fotoindukowanej wieloskładnikowej reakcji mającej na celu potwierdzenie przedstawionej hipotezy oraz użyteczności geminalnych difluoroalkenów jako funkcjonalnych syntonów w chemii fluoroorganicznej. Mając na uwadze, że większość dotychczas opisywanych reakcji wykorzystujących reaktywność geminalnych difluoroalkenów przechodzi przez etapy reaktywnych półproduktów, skłonnych do eliminowania fluoru i generowania produktów monofluorowanych, nawet w warunkach biologicznych.[216] Do tego celu użyto jeden

z handlowo dostępnych reaktorów fotochemicznych, a mianowicie Aldrich® Micro Photochemical Reactor, zaprezentowany na Rysunku 3.20. Reaktor ten składa się z paska niebieskich diod LED z zakresu długości fali 435-445 nm (światło niebieskie) z zasilaczem 5-6 W oraz podstawy do zamocowania na mieszadle magnetycznym, umożliwiającym prowadzenie reakcji jednocześnie w 16 fiolkach o pojemności 4 ml.



Rysunek 3.20 Zdjęcie jednego z używanych reaktorów fotochemicznych wraz z naczyniami reakcyjnymi, Aldrich® Micro Photochemical Reactor.

Przystąpiono do przeprowadzenia pierwszej reakcji fotochemicznej, zgodnie ze Schematem 3.23, mającej na celu otrzymanie α,α-difluoroalkoholu **3.19**.



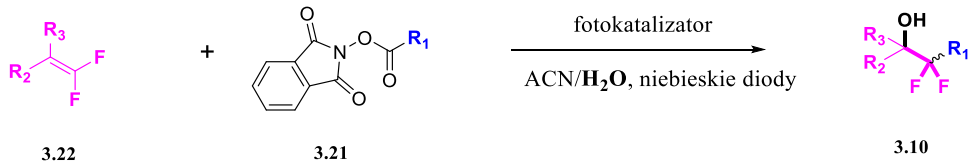
3.14 **3.17** **3.19**

Schemat 3.23 Reakcja hydroksyalkilowania 1,1-difluroolefin – fotodekarboksylacyjna synteza α,α-difluoroalkoholu **3.19.**

Reakcję przeprowadzono w skali około 0.2 mmola wykorzystując procedurę zaproponowaną przez Gloriusa.[206] Po 24 godzinach naświetlania niebieskim światłem mieszaninę reakcyjną zbadano za pomocą LC-MS. Zaskakująco już w mieszaninie zaobserwowano produkt (ok. 40%), którego m/z odpowiadało postulowanemu α,α-difluoroalkoholowi **3.19**. Po wyizolowaniu produktu na drodze chromatografii kolumnowej, stwierdzono wydajność na poziomie 34%. Strukturę otrzymanego produktu potwierdzono za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego, wykonując widmo ^{1}H, ^{13}C, ^{19}F

NMR oraz analizę HRMS. Szersza analiza otrzymanego produktu wraz z danymi krystalograficznymi, została zaprezentowana w dalszych częściach pracy.

Biorąc pod uwagę etap badań, otrzymany wynik był dobrym punktem wyjściowym do optymalizacji procesu o ogólnej budowie zaprezentowanej na Schemacie 3.24. Nadrzędnym celem było zbadanie przestrzeni chemicznej/zakresu stosowalności i ograniczeń metody (z ang. odpowiednio *chemical space* oraz *scope and limitations*), potwierdzenie zakładanego rodnikowego mechanizmu reakcji (SET) oraz potencjalne wdrożenie opracowanego procesu do przemysłu poprzez zaadaptowanie reakcji do handlowo dostępnych reaktorów fotochemicznych powszechnie używanych w laboratoriach firm chemicznych, biotechnologicznych oraz farmaceutycznych.



Schemat 3.24 Ogólny schemat hydroksyalkilowania 1,1-difluroolefin – fotodekarboksylacyjna synteza α,α-difluoroalkoholu o ogólnych wzorze **3.10.**

3.3. Optymalizacja warunków fotoindukowanej syntezy α,α-difluoroalkoholi.

Optymalizacja warunków zidentyfikowanej reakcji rodnikowego hydroksyalkilowania w obecności wody jako nukleofila oraz donora wiązania wodorowego miała na celu maksymalizację ilości otrzymywanego produktu będącego α,α-difluoroalkoholem. W tym celu wzięto referencyjną reakcję pomiędzy difluoroolefiną **3.14**, a *N*-acyloksyftalimidem **3.17** i rozpoczęto analizę używanych składników w celu opracowania planu działania.

Możliwe zmienne jakie zostały zbadane na tym etapie prac to:

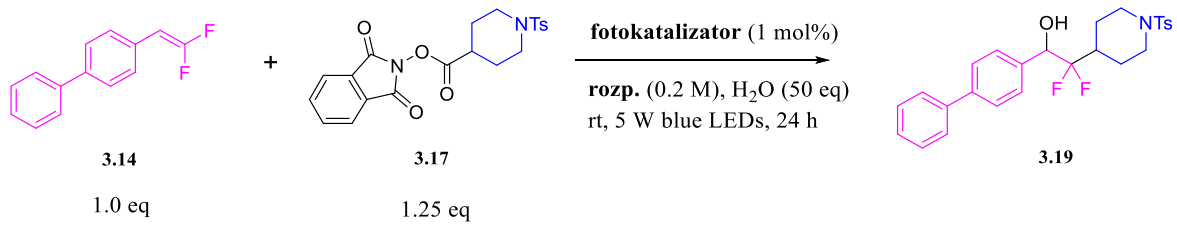
- użyty fotokatalizator
- rozpuszczalnik
- ilość rozpuszczalnika (stężenie molowe substratów w mieszaninie reakcyjnej)
- ilość wody
- ilość fotokatalizatora
- stosunek obu substratów (**3.14** oraz **3.17**).

Zatem do pierwszych reakcji zastosowano warunki zaproponowane przez Gloriusa wraz z dwoma katalizatorami opartymi na irydzie, dla których postulował najlepsze wyniki, czyli

$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ i $Ir(ppy)_3$ oraz trzy najpopularniejsze w tego typu reakcjach rozpuszczalniki: ACN, DMSO i aceton. Taka ilość zmiennych daje do sprawdzenia 6 różnych reakcji. Wyniki zebrano w Tabeli 3.30.

Wszystkie reakcje w ramach optymalizacji procesu były przeprowadzane na skalę około 0.2 mmola, w wialsach o pojemności 4 ml, przez 24 godziny przy użyciu paska niebieskich diod LED jako źródła promieniowania światła widzialnego. Reakcje były analizowane za pomocą chromatografii cienkowarstwowej, LC-MS oraz QNMR przy użyciu dimetoksybenzenu jako wzorca wewnętrznego. Dodatkowo, z uwagi na wrażliwość tego typu reakcji, w celu poprawienia jakości porównywanych wyników dokonano starań, aby w przypadku analizowania konkretnej zmiennej prowadzić reakcje, które badają wpływ tej zmiennej równolegle. Pozwoliło to na uniknięcie wpływu ewentualnych czynników zewnętrznych.

Tabela 3.30 Badanie wpływu użytego katalizatora oraz rozpuszczalnika na wydajność fotoindukowanej reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny.



3.14 1.0 eq + **3.17** 1.25 eq → **3.19**

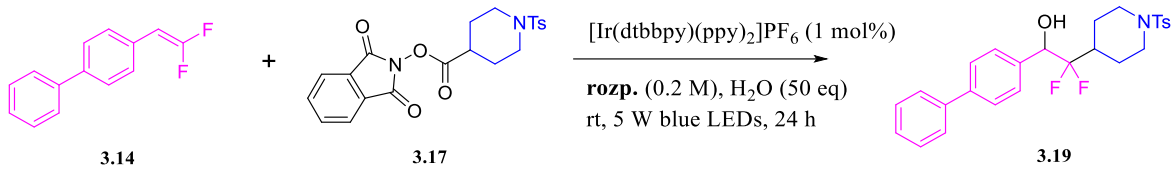
Lp	Fotokalizator [mol%]	Rozpuszczalnik [0.2 M]	Woda [eq]	**3.17** PHT [eq]	**3.14** 1,1-difluoroolefina [eq]	Wydajność [%][a]
1	**$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)**	**ACN**	50	1.25	1.0	**48%**
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	DMSO	50	1.25	1.0	**46%**
3	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	Aceton	50	1.25	1.0	31%
4	$Ir(ppy)_3$ (1.0)	ACN	50	1.25	1.0	**41%**
5	$Ir(ppy)_3$ (1.0)	DMSO	50	1.25	1.0	**41%**
6	$Ir(ppy)_3$ (1.0)	Aceton	50	1.25	1.0	24%

[a]*Podawana wydajność na podstawie NMR*

Otrzymane wyniki pokazują bardzo zbliżone wydajności przy użyciu obu katalizatorów oraz rozpuszczalników: acetonitrylu oraz dimetylosulfotlenku. Użycie acetonu znacząco obniżyło ilość produktu, aczkolwiek wartym podkreślenia jest fakt, iż produkt powstał również w takich warunkach powstał. Najlepszy rezultat dało zestawienie $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ oraz ACN, zatem ten wynik został wzięty do dalszej optymalizacji.

Przed kolejnym etapem jakim jest sprawdzenie wpływu stężenia mieszaniny reakcyjnej było rozszerzenie użytych rozpuszczalników na octan etylu, dimetyloformamid oraz dimetyloacetamid. Wyniki zebrano w Tabeli 3.31.

Tabela 3.31 Badania wpływu alternatywnych rozpuszczalników na wydajność fotoindukowanej reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny.



3.14 1.0 eq + **3.17** 1.25 eq → **3.19**

Lp	Fotokalizator [mol%]	Rozpuszczalnik [0.2 M]	Woda [eq]	**3.17** PHT [eq]	**3.14** 1,1-difluoroolefina [eq]	Wydajność [%][a]
1	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	EtOAc	50	1.25	1.0	-
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	DMF	50	1.25	1.0	-
3	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	DMA	50	1.25	1.0	-

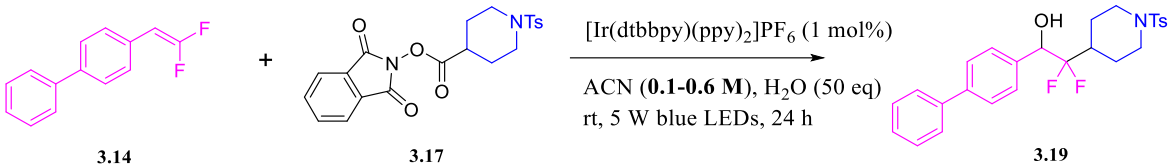
[a]*Podawana wydajność na podstawie NMR*

Niestety, ale w żadnym z przypadków użytego rozpuszczalnika z Tabeli 3.31 nie zaobserwowano tworzenia pożądanego produktu. W pierwszym eksperymencie, tzn. reakcji prowadzonej w octanie etylu, analiza mieszaniny po 24 godzinach wykazała wyłącznie obecność obu materiałów początkowych (**3.14** i **3.17**). W kolejnych dwóch przypadkach z zastosowaniem DMFu oraz DMA, była obserwowana konwersja (przereagowanie) związków startowych, aczkolwiek głównym produktem tej reakcji był związek, którego wartość m/z zgodnie z przeprowadzoną analizą LC-MS wynosiła 456, co mogłoby sugerować powstanie odpowiedniego alkanu w miejsce alkoholu. Aczkolwiek dalsza analiza tych wyników została zaniechana. Brak pozytywnego wyniku dla rozpuszczalników opartych o amidy może pośrednio potwierdzać istotność obecności wody w tej reakcji. Jak postuluje się, woda pełni rolę inicjatora poprzez tworzenie kluczowego wiązania wodorowego z estrem NHP, a negatywny wynik reakcji w DMF i DMA może wynikać z ich konkurencyjności z uwagi na ich silne właściwości jako akceptor wiązania wodorowego.

Następnym etapem było wspomniane wcześniej zbadanie wpływu stężenia mieszaniny reakcyjnej na wydajność reakcji. W tym celu przeprowadzono dwie dodatkowe reakcje względem wyjściowych warunków. Jedna ze zwiększonym stężeniem, druga ze stężeniem

zmniejszonym względem stosowanego stężenia o wartości 0.2 M. Wyniki zebrano w Tabeli 3.32.

Tabela 3.32 Badania wpływu stężenia mieszaniny reakcyjnej (względem NHP) na wydajność fotoindukowanej reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny.



3.14 1.0 eq + **3.17** 1.25 eq → **3.19**

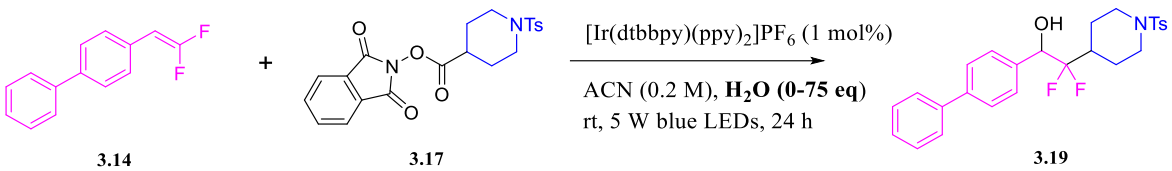
Lp	Fotokalizator [mol%]	Rozpuszczalnik [0.2 M]	Woda [eq]	**3.17** PHT [eq]	**3.14** 1,1-difluoroolefina [eq]	Wydajność [%][a]
1	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN (0.1 M)	50	1.25	1.0	46%
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	**ACN (0.2 M)**	50	1.25	1.0	**49%**
3	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN (0.6 M)	50	1.25	1.0	25%

[a]*Podawana wydajność na podstawie NMR*

Wydajności zebrane w Tabeli 3.32 wskazują, że zarówno zwiększenie (do 0.1 M), jak i zmniejszenie stężenia (do 0.6 M) względem estru NHP, wpłynęły negatywnie na efektywność reakcji.

Krokiem kolejnym było zbadanie wpływu ilości użytej wody względem estru NHP **3.17**, co przedstawiono w Tabeli 3.33.

Tabela 3.33 Badania wpływu ilości użytej wody na wydajność fotoindukowanej reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny.



3.14 1.0 eq + **3.17** 1.25 eq → **3.19**

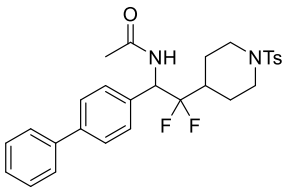
Lp	Fotokalizator [mol%]	Rozpuszczalnik [0.2 M]	Woda [eq]	**3.17** PHT [eq]	**3.14** 1,1-difluoroolefina [eq]	Wydajność [%][a]

1	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	0	1.25	1.0	-
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	1	1.25	1.0	<5%
3	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	10	1.25	1.0	<5%
4	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	25	1.25	1.0	33%
5	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	**50**	1.25	1.0	**49%**
6	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	75	1.25	1.0	29%
7	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	100	1.25	1.0	22%

[a]*Podawana wydajność na podstawię NMR*

Analiza wyników zebranych powyżej dotycząca wpływu ilości wody wraz z profilami LC-MS mieszanin reakcyjnych przyniosła wiele ciekawych obserwacji. Wyniki te są również w pełni spójne z obserwacjami m.in. grupy Gloriusa i wniosków, iż woda oraz tworzenie przez nią wiązania wodorowego z częścią ftalimidową estru NHP odgrywa kluczową rolę w tym indukowanym poprzez światło widzialne procesie. Pierwszy wynik, przy braku obecności dodawanej wody, potwierdza również jej rolę jako aktywatora całego cyklu reakcyjnego. W tym konkretnym przypadku po 24 godzinach nie obserwowano jakiejkolwiek konwersji żadnego z obu używanych substratów.

Reakcja druga (1 eq wody) pozwoliła na obserwację niewielkiej ilości produktu **3.19**, ale również wykazała zdecydowanie większy udział produktu ubocznego, obserwowanego już we wcześniejszych próbach, ale tylko w ilościach śladowych. Produkt ten obserwowany za pomocą LC-MS wykazywał charakter związku bardziej polarnego oraz obserwowanego m/z=513. Biorąc pod uwagę proponowany mechanizm reakcji (szerzej opisany i zbadany w wydzielonych działach poświęconych właśnie badaniu i potwierdzeniu założonego rodnikowego mechanizmu reakcji) oraz niewielką ilość użytej wody, możliwym produktem ubocznym mógłby być produkt reakcji typu Rittera. A dokładniej, przy braku obecności innego nukleofila (standardowo wody) do cząsteczki mógłby przyłączać się, obecny w reakcji, acetonitryl, który po hydrolizie dawałby produkt reakcji typu Rittera w postaci β,β-difluoro-*N*-acetyloaminy o proponowanej strukturze **3.20** zaprezentowanej na Rysunku 3.30.



Exact Mass: 512,19

3.20

Rysunek 3.30 Proponowana struktura produktu ubocznego badanej reakcji w przypadku niedomiaru ilości użytej wody o obserwowanym m/z=513.

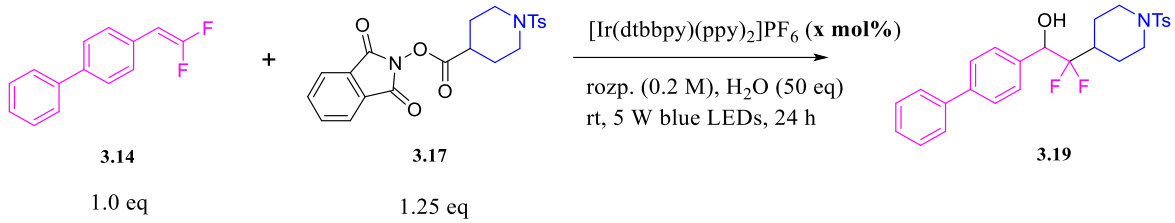
Następną obserwacją, która potwierdzałaby zakładaną rolę wody, był fakt, iż w reakcjach z jednym oraz dziesięcioma równoważnikami wody obserwowano zdecydowane spowolnienie procesu – te reakcje badano dalej po 2 oraz 3 dniach i obserwowano ciągły, aczkolwiek niewielki przyrost ilości produktu w mieszaninie reakcyjnej.

Kolejnym, sformułowanym na podstawie Tabeli 3.33, wnioskiem jest potwierdzanie, że optymalną dla formowania produktu hydroksyalkilowania **3.19** ilością dodawanej wody jest 50 równoważników względem estru NHP. Wartym podkreślenia jest fakt, że na podstawie wyników zamieszczonych w Tabeli 3.33, jednocześnie wyznaczono eksperymentalnie, że optymalnym z punktu widzenia wydajności reakcji, stosunkiem używanego rozpuszczalnika do wody (ACN/woda) jest 5:1.

Analiza wyników umieszczonych w Tabeli 3.33, przyniosła ze sobą jeszcze jedną interesującą obserwację. Mianowicie, w przypadku eksperymentów prowadzonych ze zwiększoną ilością wody (powyżej 50 eq) wraz ze spadkiem wydajności w mieszaninie reakcyjnej, poza produktami hydrolizy estru *N*-hydroksyftalimidowego, identyfikowano wzrost ilości innego produktu ubocznego, tym razem o znalezionej masie $[M-H]^-$ = 227. Na tym etapie prac udało się potwierdzić, że ten produkt pochodzi z przemiany samej difluoroolefiny **3.14** – bez udziału estru NHP. Dokonano tego na podstawie wyniku eksperymentu, w którym przeprowadzono reakcję bez dodatku wspomnianego estru NHP, a formowanie tego produktu ubocznego dalej było widoczne. Obserwację tą, uznano na tyle interesującą, iż poświęcono jej w tej pracy osobny rozdział, gdzie przeprowadzono wnikliwą analizę w celu znalezienia struktury tego związku.

W następnej kolejności podjęto próby doboru ilości użytego katalizatora. Tak jak w poprzednich przypadkach, wyniki zebrano w Tabeli 3.34.

Tabela 3.34 Badania wpływu ilości użytego katalizatora na wydajność fotoindukowanej reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny.



3.14 1.0 eq + **3.17** 1.25 eq → **3.19**

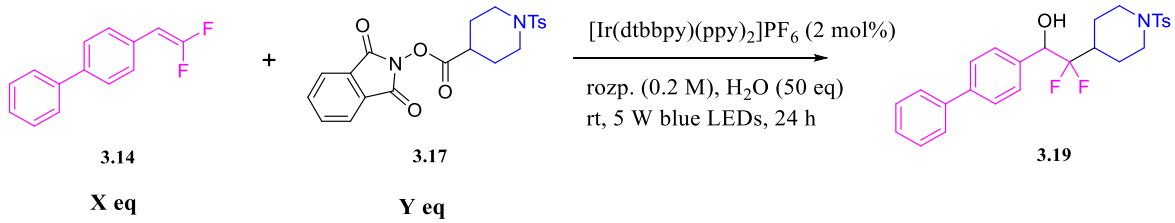
Lp	Fotokalizator [mol%]	Rozpuszczalnik [0.2 M]	Woda [eq]	**3.17** PHT [eq]	**3.14** 1,1-difluoroolefina [eq]	Wydajność [%][a]
1	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (0.5)	ACN	50	1.25	1.0	41%
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	50	1.25	1.0	48%
3	**$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)**	ACN	50	1.25	1.0	**52%**
4	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (3.0)	ACN	50	1.25	1.0	50%
5	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (5.0)	ACN	50	1.25	1.0	43%

[a]*Podawana wydajność na podstawie NMR*

Z pięciu powyższych eksperymentów wynika, że najbardziej optymalną ilością używanego katalizatora jest 2% molowe (0.02 eq), natomiast dalsze zwiększanie ilości katalizatora wpływa negatywnie na wydajność. Stan ten można wytłumaczyć obserwacją zwiększenia ilości formowanego produktu ubocznego o $[M-H]^-$ = 227, efektem czego część stosowanej 1,1-difluoolefiny jest konsumowana, co wpływa na spadek wydajności. Wydajności rzędu ~40% daje również zastosowanie tak niewielkiej ilości katalizatora jak 0.5 mol%.

Biorąc pod uwagę powyższe wyniki, kolejno przeprowadzono optymalizację używanych ekwiwalentów obu substratów oraz poprzez zmiany ich wzajemnego stosunku. Wyniki zebrano w Tabeli 3.35.

Tabela 3.35 Badania wpływu stosunku stosowanych ilości substratów na wydajność fotoindukowanej reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny.



3.14 **X eq** + **3.17** **Y eq** → **3.19**

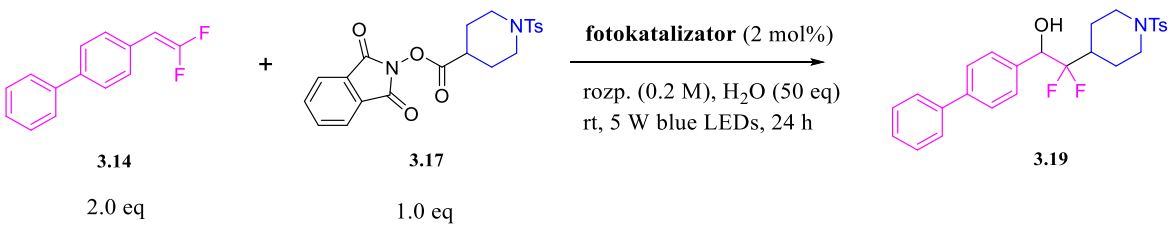
Lp	Fotokalizator [mol%]	Rozpuszczalnik [0.2 M]	Woda [eq]	**3.17** NHP [eq]	**3.14** 1,1-difluoroolefina [eq]	Wydajność [%][a]
1	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN	50	1.25	1.0	52%
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN	50	1.0	1.0	34%
3	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN	50	1.1	1.0	36%
4	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN	50	1.5	1.0	53%
5	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN	50	1.0	1.5	62%
6	**$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)**	ACN	50	1.0	2.0	**70%**
7	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN	50	1.0	3.0	70%
8	**$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)**	ACN	50	1.0	2.0	**69%**

[a]*Podawana wydajność na podstawie NMR*

Modyfikacje w obrębie używanych ekwiwalentów 1,1-difluoolefiny **3.14** oraz estru NHP **3.17** przyniosły zamierzony efekt w postaci znaczącego zwiększenia wydajności. Pozytywny wpływ zmiany używanego w nadmiarze substratu, tzn. używanie w nadmiarze geminalnej difluoolefiny względem początkowo używanego estru NHP może być tłumaczony poprzez kompensację utraty wydajności wynikającej z reakcji ubocznej konsumującej difluoroolefinę. Co więcej, rozsądną wartością graniczną, jeżeli chodzi o stosowany nadmiar związku **3.14**, wydaje się użycie jego w ilości dwóch ekwiwalentów. Dalsze zwiększenie jego udziału nie przynosi wymiernego wpływu na wynik reakcji.

Ostatnią iteracją dotyczącą optymalizacji warunków reakcji było rozszerzenie możliwych do zastosowania, znanych fotokatalizatorów. Również takie, które posiadają w swojej strukturze inne metale przejściowe, takie jakie miedź czy bardzo popularny w tego typu przemianach katalizator rutenowy $(Ru(bpy)_3(PF_6)_2$. Wyniki tych eksperymentów zebrano w Tabeli 3.36.

Tabela 3.36 Badania wpływu użytego fotokatalizatora na wydajności fotoindukowanej reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny.



3.14 2.0 eq + **3.17** 1.0 eq → **3.19**

Lp	Fotokalizator [mol%]	Rozpuszczalnik [0.2 M]	Woda [eq]	**3.17** NHP [eq]	**3.14** 1,1-difluoroolefina [eq]	Wydajność [%][a]
1	**$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)**	ACN	50	1.0	2.0	**70%**
2	$(Ir[dF)CF_3)ppy]_2(dtbpy)PF_6$ (2.0)	ACN	50	1.0	2.0	-
3	$Cu(dap)_2Cl$ (2.0)	ACN	50	1.0	2.0	13%
4	$[Ru(bpy)_3](PF_6)_2$ (2.0)	ACN	50	1.0	2.0	-
5	Eozyna Y (2.0)	ACN	50	1.0	2.0	-
6	Rodamina B (2.0)	ACN	50	1.0	2.0	-
7	$[Ru(phen)_3](PF_6)_2$ (2.0)	ACN	50	1.0	2.0	-
8	$Ir(p\text{-}F\text{-}ppy)_3$ (2.0)	ACN	50	1.0	2.0	38%
9	**$Ir(ppy)_3$ (2.0)**	ACN	50	1.0	2.0	**67%**
10	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN	50	1.0	(TCNHP) **3.18** 2.0	8%

[a]*Podawana wydajność na podstawie NMR*

Z powyższych wyników możemy zaobserwować, że żaden z wybranych nowo użytych katalizatorów nie przyniósł poprawy dotychczasowych wyników. W przypadku obu katalizatorów rutenowych, nie zaobserwowano tworzenia produktu, podobnie w przypadku barwników organicznych.

Dodatkowo dokonano również próby zastosowania innego redoks-aktywnego estru (źródła rodnika alkilowego) w postaci TCNHP **3.18**. Niestety to również nie przyniosło poprawy wydajności badanego procesu.

Podsumowując przeprowadzoną optymalizację odkrytego fotokatalitycznego procesu hydroksyalkilowania geminalnych dilfuoroolefin, udało się uzyskać zamierzony w tej części cel, a mianowicie poprawę i maksymalizację wydajności reakcji. Najlepszym uzyskanym wynikiem, było uzyskanie 70% wydajności wyznaczonej na podstawie NMR. Takie parametry warunków zostały użyte do dalszych prac. Podsumowując wyniki etapu optymalizacji można stwierdzić, że najlepszy rezultat uzyskano poprzez:

- stosowanie jednego z katalizatorów pochodzących z pary: [Ir(dtbbpy)(ppy)2]PF6 oraz Ir(ppy)3, w ilości od 1 do 2 moli procentowych (0.01 – 0.02 eq),
- jako rozpuszczalnik, stosując mieszaninę ACN/woda w stosunku 5:1, bądź DMSO/woda w tym samym stosunku, gdzie stężenie estru NHP w ACN (DMSO) wynosi 0.1 - 0.2 M,

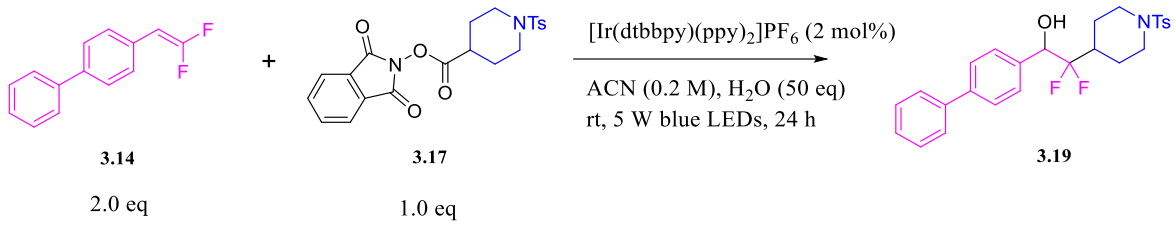
- użycie substratów, czyli 1,1-difluoroolefiny oraz estru NHP w stosunku odpowiednio 2:1, czyli 2.0 eq 1,1-difluoroolefiny przy 1.0 eq estru NHP.

Dodatkowo, ten etap zaowocował kilkoma interesującymi rezultatami w postaci obserwacji i wstępnej identyfikacji powstających w czasie procesu produktów ubocznych oraz zachodzących reakcji ubocznych (*side-products* i *by-products*).

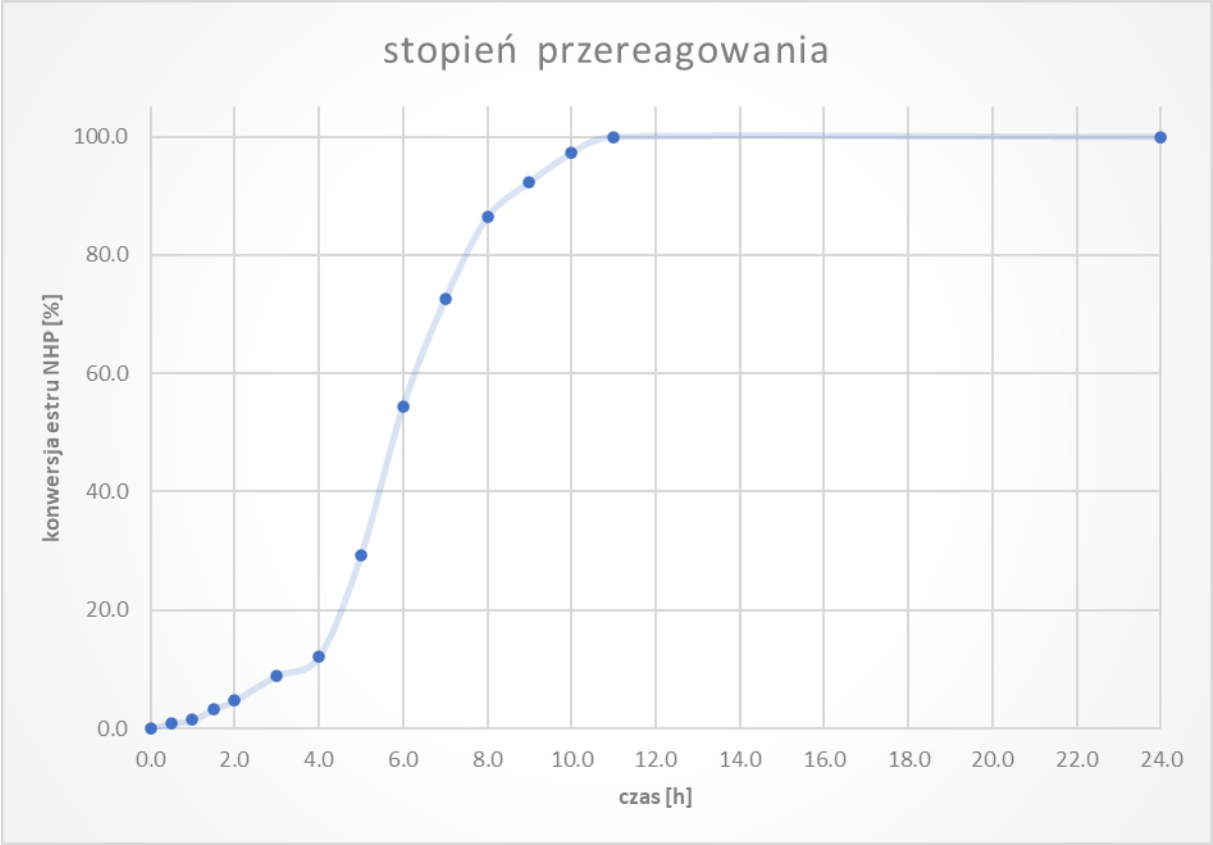
3.4. Czas prowadzenia reakcji

Czas prowadzenia reakcji jest bardzo istotnym aspektem wpływającym na efektywność wyniku procesu chemicznego. Znajomość dokładnej zależności konwersji (konsumpcji) reagentów oraz formowania pożądanego produktu, jak i produktów ubocznych od czasu jest niezbędna do maksymalizacji uzyskiwanych wydajności. Zbyt krótkie prowadzenie reakcji w oczywisty sposób wpływa na uzyskiwanie mniejszych, niż pozwala na to sam proces, wydajności reakcji. Z kolei zbyt długi czas, nie jest tylko negatywnym efektem ekonomicznym z punktu widzenia wydłużenia momentu uzyskania produktu, ale może również wpływać negatywnie na faktyczną zawartości produktu w mieszaninie reakcyjnej z uwagi na możliwość reakcji następczych. Zatem odpowiednio dobrany czas reakcji, to zwykle czas, po którym obserwuje się całkowitą konsumpcję reagenta limitującego bądź moment, w którym dalsze wydłużanie reakcji nie wpływa na wzrost ilości produktu (m.in. procesy z ustaleniem stanu równowagi). W przypadku obserwacji reakcji następczych (brak chemicznej stabilności produktu w warunkach prowadzenia reakcji), momentem zakończenia reakcji jest oczywiście moment, w którym obserwuje się największe stężenie produktu.

Mając na uwadze powyższe aspekty, zaplanowano eksperyment mający na celu wyznaczenie faktycznego czasu potrzebnego do uzyskania maksymalnej ilości produktu, przy minimalnym nakładzie czasu, co jest niezwykle istotne z punktu widzenia planowania eksperymentu i podejścia do problemu zgodnie praktyką stosowaną w chemii procesowej. W oparciu o warunki z dotychczasowej optymalizacji hydroksyalkilowania 1,1-difluoreliny **3.14**, przeprowadzono reakcję zgodnie ze Schematem 3.40, dokonując za pomocą LC-MS analizy składu mieszaniny reakcyjnej w funkcji czasu zgodnie z wynikami zebranymi na Schemacie 3.41.



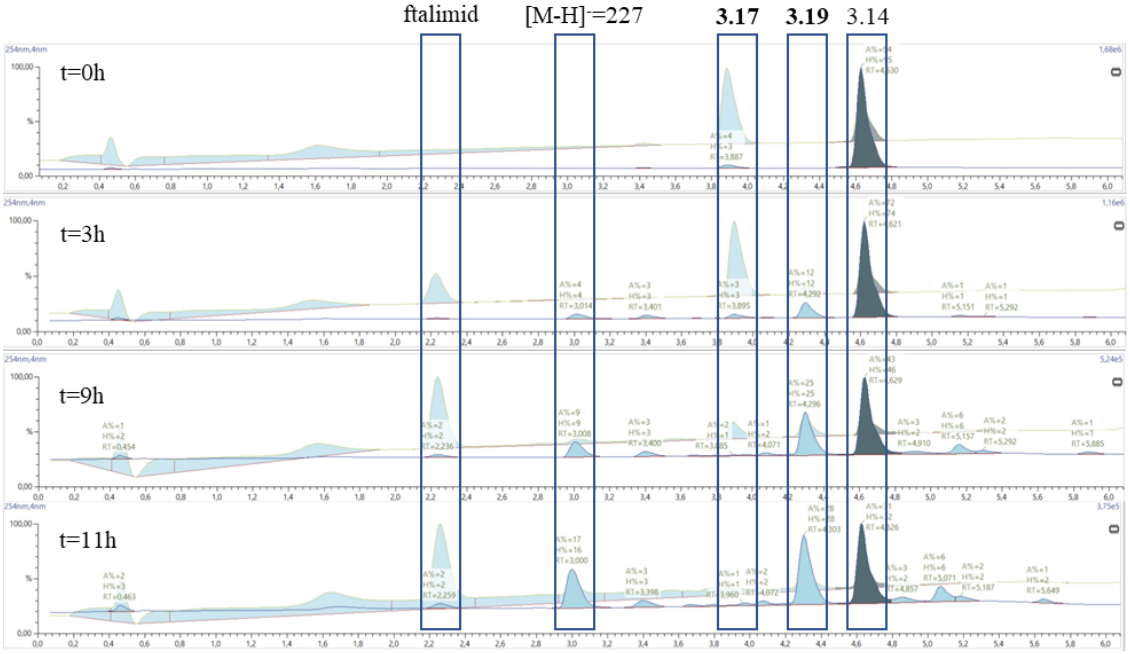
Schemat 3.40 Schemat reakcji z warunkami uzyskanymi na drodze optymalizacji warunków otrzymywania α,α-difluoroalkolu **3.19**.



Schemat 3.41 Wykres przedstawiający zależność stopnia przereagowania estru NHP od czasu.

Oś Y powyższego okresu jest czasem prowadzenia reakcji, natomiast oś X przedstawia konwersję estru NHP. Czas t=0 to czas, kiedy zawartość w mieszaninie reakcyjnej związku **3.17** była poziomie równej ilości wziętej do reakcji. W czasie t=0 stopień przereagowania wynosił 0%. Pomiar ten został wykonany po dodaniu wszystkich niezbędnych odczynników, ale przed rozpoczęciem naświetlenia naczynia reakcyjnego. 100% przereagowania oznacza, że w mieszaninie reakcyjnej nie obserwowano już obecności związku **3.17**.

Rezultatem przeprowadzonego eksperymentu jest wniosek, że optymalnym czasem prowadzenia reakcji jest zakres od 12 do 16 godzin.



Schemat 3.42 Przykładowe chromatogramy LC-MS mieszaniny reakcyjnej zarejestrowane przy długości fali 254 nm oraz 220 nm w tle (od góry po czasie t=0, 3, 9 i 12 godzin) wraz z analizą obecnych głównych składników.

Na Schemacie 3.42 zaprezentowano kilka przykładowych profili reakcji (chromatogramy LC-MS) pokazujące jak z czasem wzrasta zawartość produktu **3.19** wraz z konwersją estru NHP **3.17**. Głównym produktem ubocznym reakcji (*by-product*) jest ftalimid, pochodzący z fotoindukowanej dekarboksylacji *N*-acyloksyftalimidu, będącej źródłem rodnika alkilowego oraz anionu ftalimidku. W mieszaninie reakcyjnej obserwuje się również wspomniany w poprzednim dziale produkt reakcji ubocznej (*side-product*) o znalezionym $[M-H]^- = 227$ oraz śladowe ilości (~1-2%) produktu reakcji typu Rittera o strukturze **3.20**. Dodatkowo na chromatogramie obserwowany jest również stosowany w nadmiarze substrat **3.14**.

3.5. Zbudowanie zakresu stosowania (*the scope of synthetic applications*)

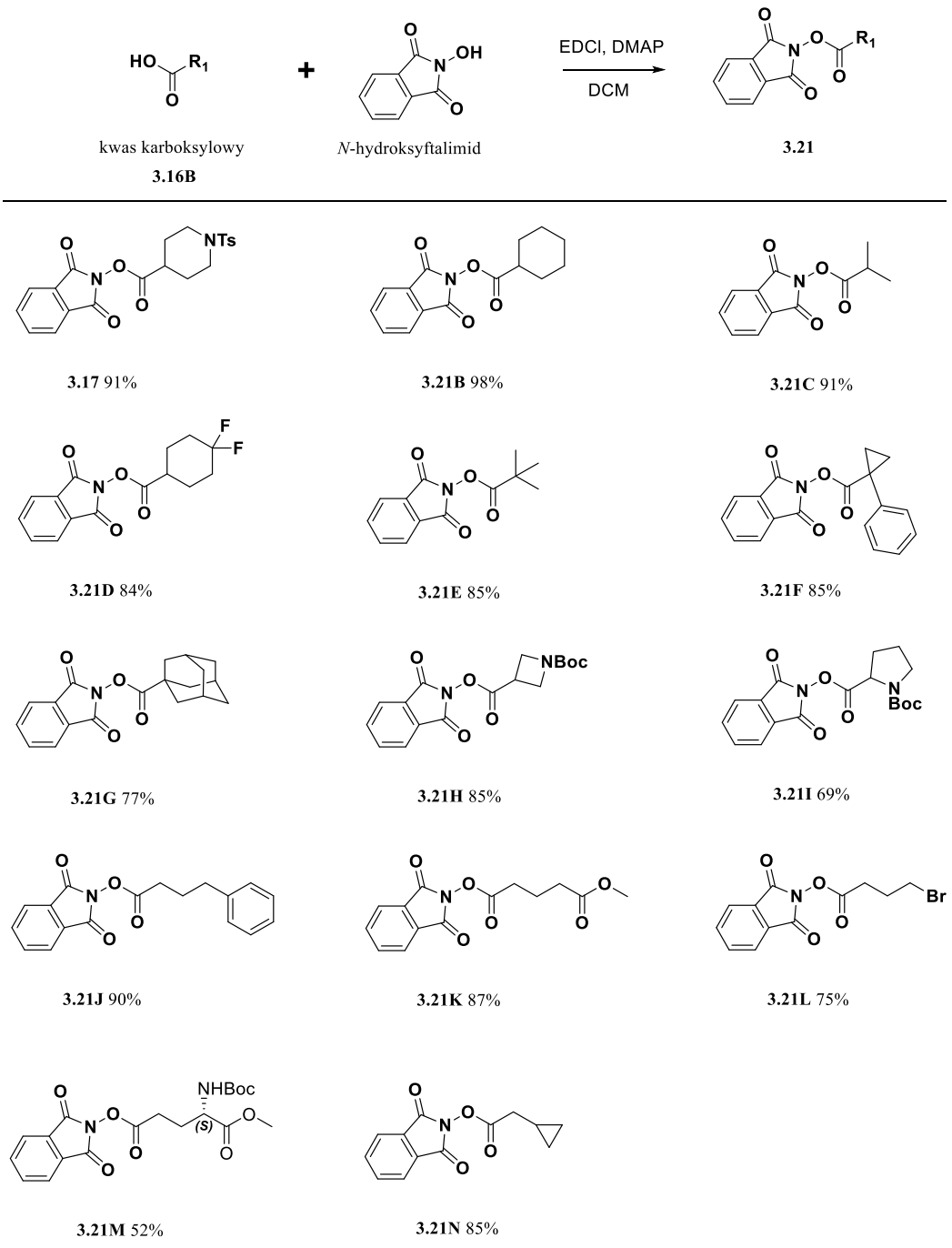
Poprzednie rozdziały pozwoliły na optymalizację odkrytego procesu i uzyskanie α,α-difluoroalkoholu **3.19** na poziomie wydajności 70%. Kolejnym zaplanowanym etapem prac było wykazanie, że tę metodę można z sukcesem stosować w celu otrzymywania również innych α,α-difluoroalkoholi o różnych podstawnikach R_1, R_2 oraz R_3 (Schemat 3.10) względem związku **3.19**. W tym celu należało przygotować serię różnorodnych substratów – zarówno estrów *N*-hydroksyftalimidowych oraz geminalnych dilfuoroolefin. Pracę rozpoczęto od

przygotowania pierwszych kilku estrów NHP, a następnie równolegle przygotowywano również odpowiedni szereg 1,1-difluoroolefin.

3.5.1. Wybór i synteza *N*-acyloksyftalimidów

Odpowiedni i przemyślany wybór używanych związków (materiałów wyjściowych) w kierunku uzyskania szeregu różnych produktów ma w istocie nie tylko pokazanie wszechstronności odkrytej metody poprzez podkreślenie jej zalet, ale również wykazanie ograniczeń danego procesu jak i dostarczenia potencjalnie cennych informacji na temat jego natury.

W tym celu wybrano kilkanaście kwasów karboksylowych, aby następnie w wyniku reakcji sprzęgania z *N*-hydroksyftalimidem poprzez aktywację kwasu przy użyciu chlorowodorku EDC otrzymano szereg różnorodnych *N*-acyloksyftalimidów o wzorze ogólnym **3.21**. Otrzymane estry NHP wraz z uzyskanymi wydajnościami po ich wyizolowaniu zaprezentowano na Schemacie 3.50.



Schemat 3.50 Ogólny schemat syntezy estrów *N*-hydroksyftalimidowych poprzez sprzęganie odpowiedniego kwasu karboksylowego z *N*-hydroksyftalimidem przy użyciu EDCl oraz zbiór otrzymanych estrów NHP wraz z uzyskanymi wydajnościami.

Wszystkie powyższe estry *N*-hydroksyftalimidowe zebrane na Schemacie 3.50 otrzymano z wydajnościami dobrymi lub bardzo dobrymi. Metoda wykorzystująca jako czynnik sprzęgający (czynnik aktywujący kwas karboksylowy) EDCl oraz DMAP jako katalizator jest modyfikacją estryfikacji zaprezentowaną przez Wolfanga Steglicha, który to w swojej

oryginalnej wersji wykorzystuje DMAP oraz DCC.[217] Jak udowadniają otrzymane rezultaty, takie podejście może być również z sukcesem stosowane do otrzymywania estrów NHP.

Niewątpliwą zaletą stosowanej metody było to, że niektóre z produktów nie wymagały dodatkowego oczyszczania na drodze chromatografii kolumnowej. Wystarczającą okazała się metoda przemycia powstałego po odparowaniu rozpuszczalnika z mieszaniny poreakcyjnej surowego produktu za pomocą metanolu. Tam, gdzie takie podejście było niewystarczające, tzn. nie dawało zadowalającej czystości (czystość HPLC powyżej 98%), stosowano oczyszczanie za pomocą chromatografii kolumnowej, zarówno tej klasycznej, grawitacyjnej, jak i chromatografii typu flash. Istotnym faktem jest to, że w przypadku niektórych estrów obserwowano ich podatność na hydrolizę na żelu krzemionkowym czy też obecności metanolu. Wówczas operację w celu ich oczyszczenia należało wykonywać możliwie sprawnie, tzn. ograniczając okres, w którym takie produkty znajdowały się w postaci roztworów. Ta obserwacja została również opisana przez inne grupy wykorzystujące do swoich prac estry NHP.[218]

Wybór kwasów karboksylowych był podyktowany złożonymi czynnikami i tak np. powody wyboru związku referencyjnego **3.17** są zapewne spójne z przyczynami, dla których pojawia się on dosyć często w publikacjach opisujących wykorzystywanie zdolności dekarboksylacyjnych *N*-acyloksyftalimidów.[219–221] Atrakcyjność takiego układu wynika przede wszystkim z następujących faktów: powszechności motywu piperydyny w lekach, obecności zabezpieczonej przez grupę tosylową aminy, która może być dalej poddana dywersyfikacji poprzez przyłączanie różnych ugrupowań (bardzo istotne przede wszystkim ze względu na chemię medyczną w procesach odkrywania nowych leków) oraz ułatwionego sposobu kontroli przebiegu reakcji z uwagi na obecność chromoforu, poprzez analizy LC-MS czy TLC, oraz obserwację przy pomocy ESI-MS.

W celu potwierdzenia zależności stabilności rodników organicznych, powstających na atomie węgla od jego rzędowości, wynikającej m.in. z efektu indukcyjnego, wyselekcjonowano do badanej reakcji fotodekarboksylacyjnego krzyżowego sprzęgania związki: **3.21C**, **3.21E**, **3.21J**. Obserwacja takiej zależności byłaby również pośrednim potwierdzeniem postulowanego rodnikowego (PET) mechanizmu reakcji.

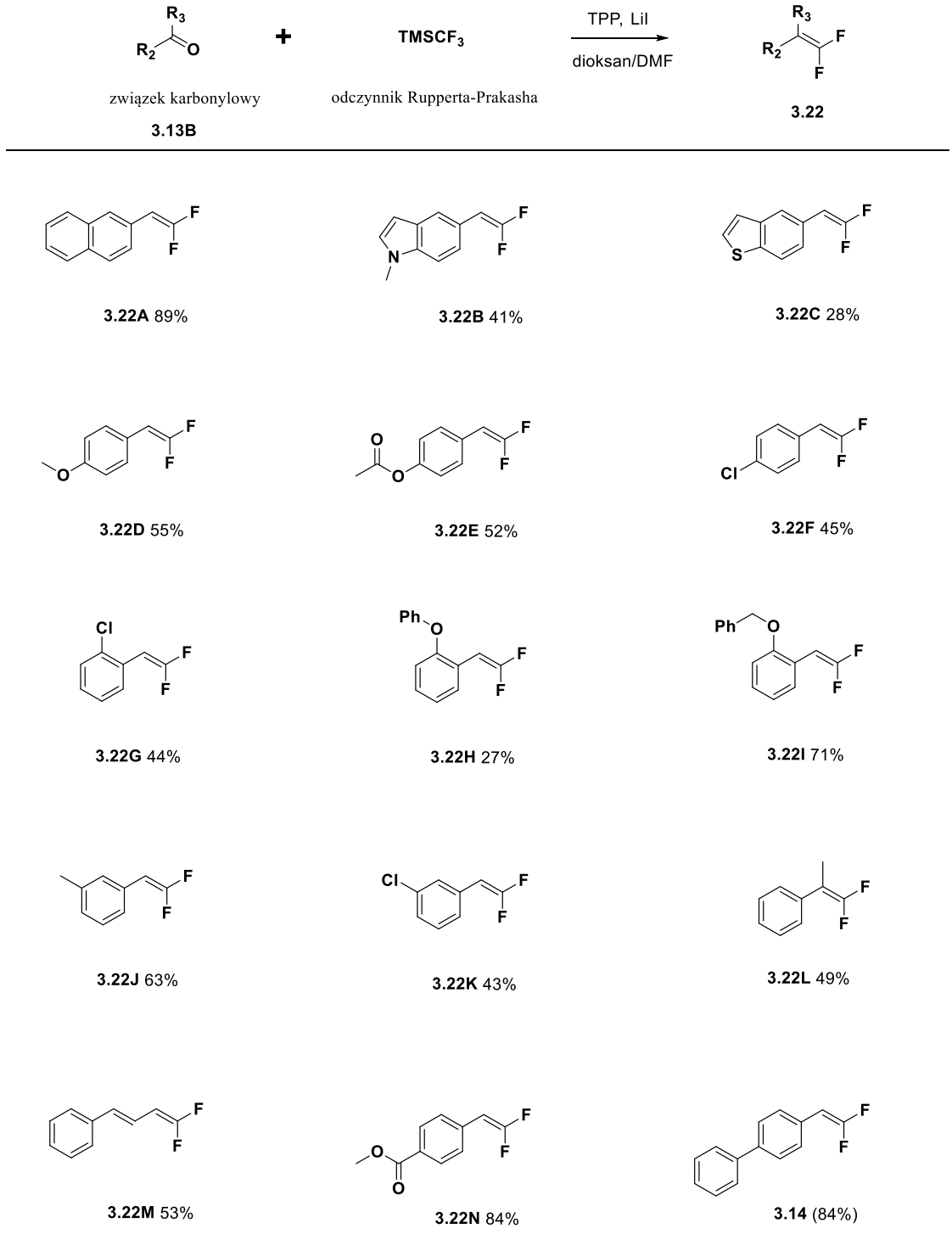
W powyższej grupie znajdują się również inne cenne z punktu widzenia chemii medycznej ugrupowania, znane i występujące w dostępnych komercyjnie lekach jak: **3.21D** (z fragmentem

występującym w leku Marawirok z roczną sprzedażą za rok 2018 na poziomie 150 milionów dolarów, stosowany do leczenia chorych zakażonych wirusem HIV)[222,223] oraz ugrupowania powszechnie stosowane w lekach ze względu na swoje właściwości: **3.21G** (z grupą adamantylową, znakomitym motywem wpływającym na zwiększenie lipofilowości cząsteczki leku, będący kluczowym fragmentem kilku leków dopuszczonych na rynek przez FDA jak np. Rymantadyny, inhibitora syntezy RNA stosowanego do leczenia grypy)[224,225], **3.21F** (z fragmentem cyklopropylowym, chętnie stosowanym do sterowania i poprawy właściwości farmakokinetycznych oraz farmokodynamicznych cząsteczek kandydata na lek, z ang. *drug candidate*)[226], **3.21G** (z azetydyną, interesującą jako fragment związków biologicznie aktywnych z uwagi na dobry kompromis pomiędzy zadowalającą stabilnością, a sztywnością molekularną stosunkowo małego pierścienia, co pozwala na skuteczny wpływ na właściwości farmakologiczne cząsteczek zawierających to ugrupowanie).[227]

Kolejnym kluczem wyboru estrów NHP była obecność różnorodnych grup funkcyjnych (**3.21I**, **3.21K**, **3.21L**), co pozwoliłoby dodatkowo poszerzyć spektrum stosowalności metody i zbadać tolerancję na obecność takowych grup funkcyjnych w trakcie reakcji hydroxyalkilowania 1,1-difluoroolefiny oraz umożliwiałoby dalszą funkcjonalizację otrzymanych produktów. Dodatkowo do tej grupy materiałów zaproponowano związek **3.21M**, który z uwagi na posiadanie fragmentu kwasu glutaminowego, stanowił przykład bardziej skomplikowanego fragmentu multifunkcyjnego (zawierającego więcej niż jedną grupę funkcyjną – aminokwas).

3.5.2. Wybór i synteza 1,1-difluoroolefin

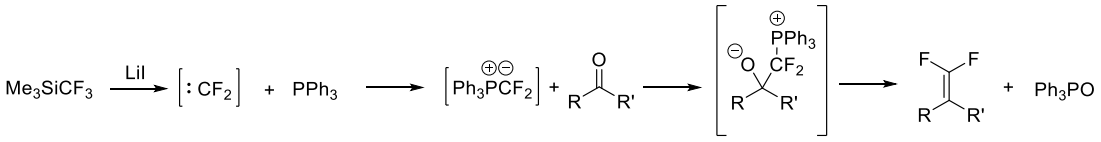
Analogicznie jak w przypadku *N*-acyloksyftalimidów opisanych w poprzednim rozdziale, tak w przypadku 1,1-difluoroolefin, dokonano wyboru szeregu związków karbonylowych w postaci przede wszystkim aldehydów (oraz ketonu), a następnie przeprowadzano syntezę mającą na celu otrzymanie reprezentacyjnej grupy geminalnych difluoroolefin o wzorze ogólnym **3.22**.



Schemat 3.51 Ogólny schemat syntezy 1,1-difluoroolefin poprzez difluorometylenacje odpowiednich aldehydów (lub ketonów) oraz zbiór otrzymanych 1,1-difluoroolefin wraz z uzyskanymi wydajnościami.

Jak już wspominano w jednym z poprzednich rozdziałów, jako metodę syntezy 1,1-difluroalkenów wybrano metodę opisaną przez zespół Prakasha.[154] Jest to metoda deoksydacyjnej difluorometylenacji związków karbonylowych przy użyciu komercyjnie dostępnego i taniego odczynnika Rupperta (ok. 400 PLN/100 g, Fluorochem), LiI oraz

trifenylofosfiny. Interesującym i wartym podkreślenia w powyższej przemianie jest udział kationu litu Li^+, który jak postulują autorzy jest odpowiedzialny za „chronienie" $TMSCF_3$ przed nieoczekiwanym rozkładem poprzez utrzymanie stężenia wolnego fluorku w reakcji pod kontrolą. Proponowany przez autorów mechanizm reakcji zaprezentowano na Schemacie 3.52.



Schemat 3.52 Proponowany mechanizm bezpośredniej difluorometylenacji związków karbonylowych za pomocą reagentu Rupperta.

Jak pokazuje Schemat 3.51, użyta metoda pozwoliła na otrzymanie kilkunastu 1,1-difluoroolefin. Tylko w niektórych przypadkach wymagała pewnych drobnych modyfikacji, m.in. ekwiwalentów użytych odczynników.

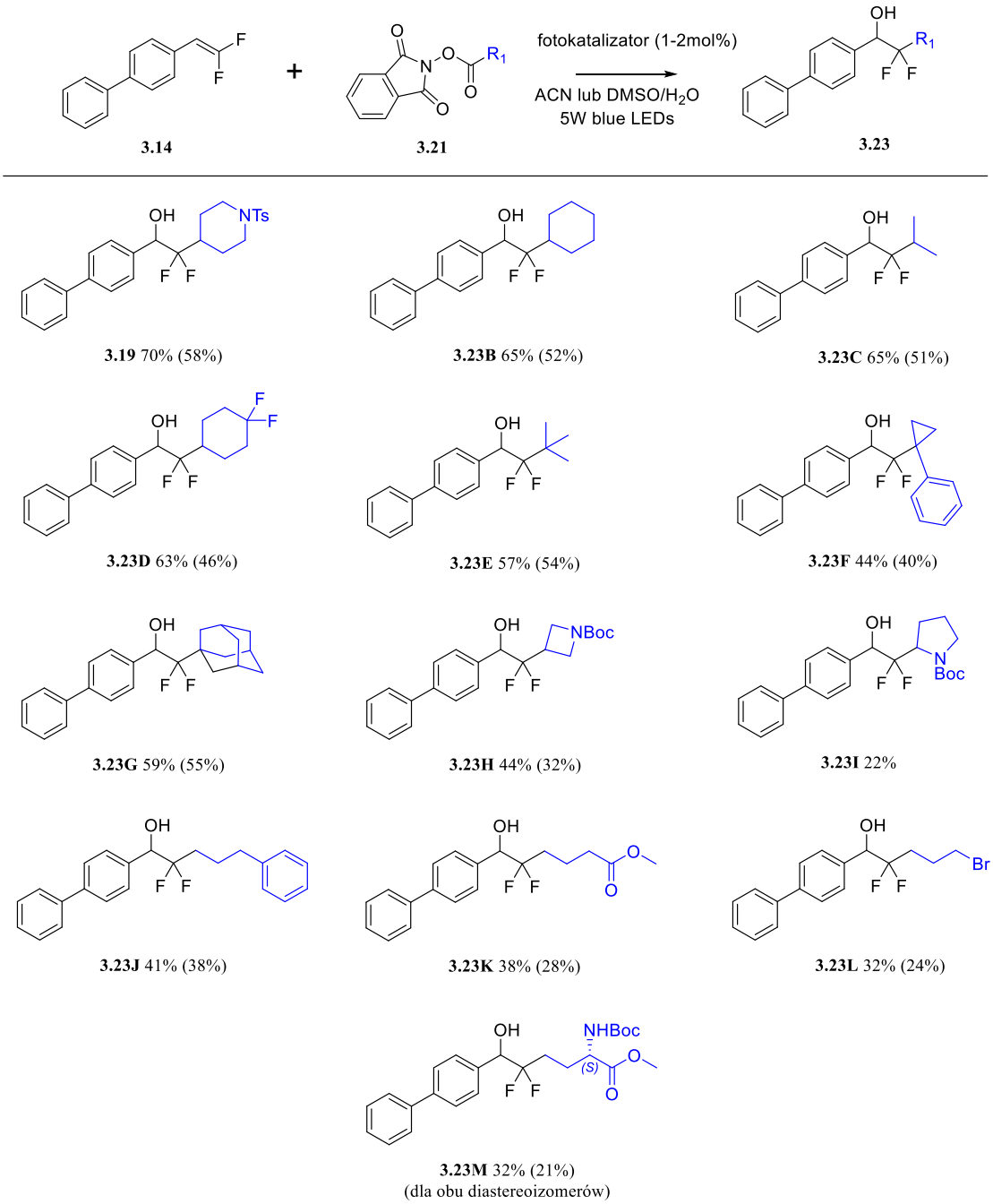
Pierwszym aspektem, który należało wziąć pod uwagę podczas pracy z powyższymi geminalnymi difluoroalkenami, jest ich wysoka lipofilowość niosąca ze sobą pewne utrudnienia, przede wszystkim z punktu widzenia oczyszczania. Z tego powodu, podczas oczyszczania tych materiałów na drodze metod chromatograficznych wymywane są one już samym heksanem (lub innym węglowodorem jak: pentan, heptan). Konsekwencją takich właściwości jest brak możliwości sterowania siły elucyjnej stosowanego układu i problematyczny rozdział od pozostającej w mieszaninie poreakcyjnej trifenylofosfiny (a mniejsze załadunki TPP drastycznie obniżają wydajność). Znakomitym rozwiązaniem tego problemu jest dodanie do mieszaniny poreakcyjnej kilku ekwiwalentów jodku metylu, co owocuje utworzeniem odpowiedniej soli trifenylofosfiny i znaczący wzrost polarności tego fragmentu.

Drugim aspektem jest fakt posiadania niskiej temperatury wrzenia otrzymywanych produktów. To z kolei utrudnia proces oczyszczania poprzez ograniczenie możliwości stosowania rozpuszczalników, czy to do ekstrakcji ciecz-ciecz, czy to do oczyszczania na drodze chromatografii kolumnowej (lub typu flash) i standardowego odparowywania roztworu pod zmniejszonym ciśnieniem przy użyciu wyparki rotacyjnej. W niektórych przypadkach problem udało się rozwiązać stosując zamiast heksanu, pentan bądź eter dietylowy. Tam, gdzie to było nieefektywne (**3.21D**, **3.21F**, **3.21G**, **3.21K**), produkt izolowano za pomocą destylacji.

3.5.3. Zbadanie zakresu stosowalności (*chemical space*)

Posiadając zoptymalizowaną metodę fotodekarboksylacyjnego oksyalkilowania 1,1-difluoroolefiny oraz kilkanaście przykładów geminalnych difluoolefin (Schemat 3.51) wraz z kilkunastoma estrami *N*-hydroksyftalimidowymi (Schemat 3.50) przeprowadzono eksperymenty krzyżowego sprzęgania, które miały wykazać wszechstronność stosowania odkrytego protokołu oraz jego potencjalne ograczenia.

Zbadanie zakresu stosowalności rozpoczęto od przeprowadzania reakcji stostując referencyjną difluoroolefinę **3.14** i poddając ją reakcji z kolejnymi otrzymanami uprzednio *N*-acyloksyftalimidami. Warunki reakcji jakie przyjęto na podstawie wcześniej przeprowadzonej optymalizacji to: użycie katalizatora w ilości 1-2 mol% w postaci $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ oraz $Ir(ppy)_3$, gdzie jako rozpuszczalnik stosowano ACN lub DMSO w stosunku ok. 5:1 z wodą, a proces prowadzono w temperaturze pokojowej przez 16 godzin. Reakcje prowadzono przy użyciu wspomnianego wczesniej fotoreaktora Micro Photochemical Reactor (ALDKIT001) opracowanego przez Sigma Aldrich we współpracy z profesorem Yoonem, stosując jako źródło światła niebieskie diody LED (435-445 nm). Wyniki eksperymentów zebrano na Schemacie 3.53.



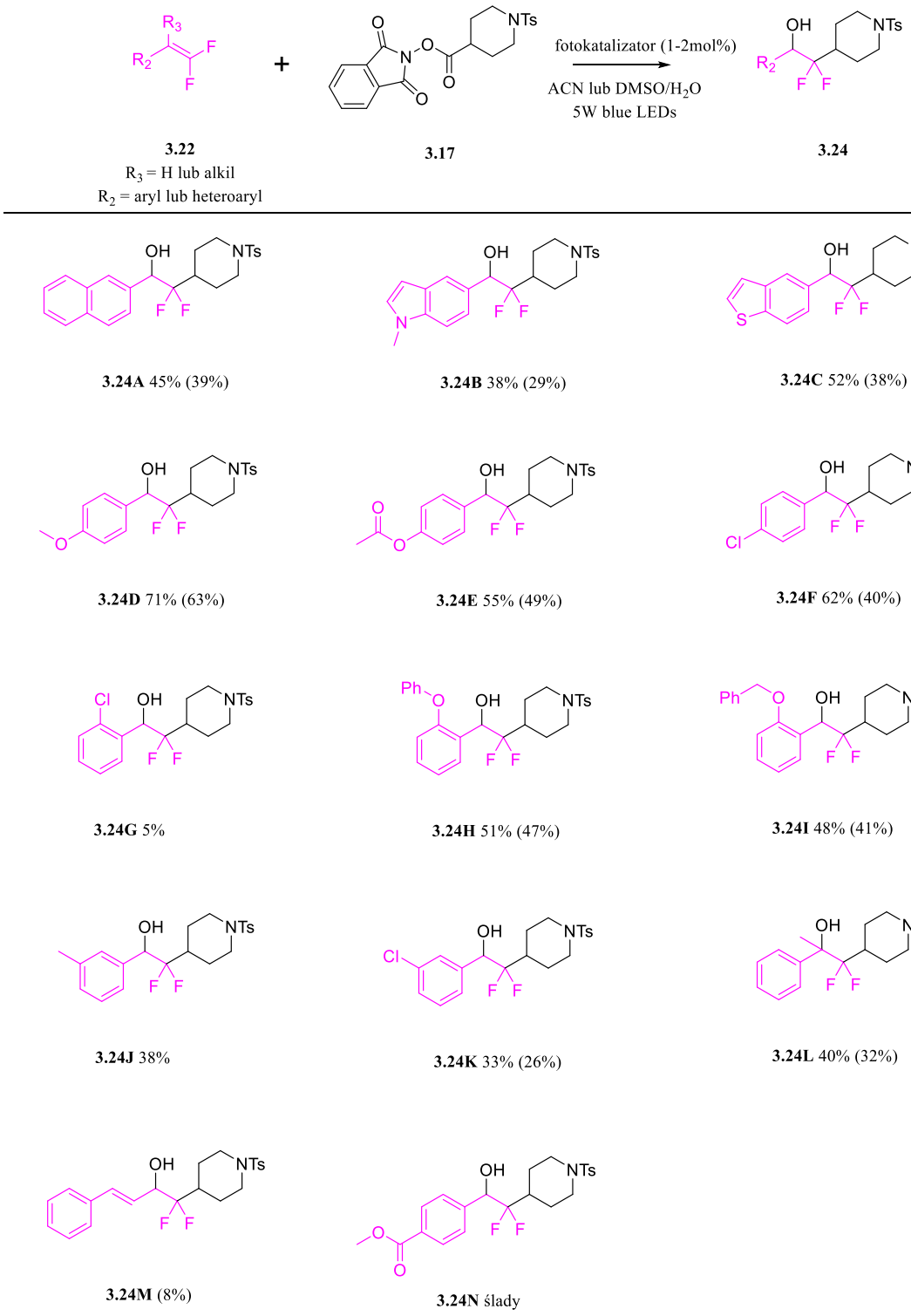
Schemat 3.53. Reprezentatywne przykłady otrzymanych α,α-difluoroalkoholi ze względu na użyty ester NHP (podane wydajności obliczone za pomocą NMR oraz wydajności wyizolowanych produktów w nawiasach).

Dla większości otrzymanych produktów wyznaczono wydajność za pomocą NMR[228], stosując jako wzorzec 1,4-dimetoksybenzen, ale również wydajność na podstawie ilości wyizolowanego produktu. Produkty były izolowane i oczyszczane na drodze chromatografii kolumnowej, preparatywnego TLC bądź preparatywnego HPLC. Struktury wszystkich wyizolowanych produktów zostały potwierdzone za pomocą widm ^{1}H, ^{13}C oraz ^{19}F NMR (zamieszczone w części eksperymentalnej) oraz odpowiednio LC-MS i HR-MS.

Jak pokazano na Schemacie 3.53, opracowaną metodę udało się zastosować z sukcesem do syntezy wykorzystującej zróżnicowane źródła rodników alkilowych (estry NHP). Metoda ta jest skuteczna dla pierwszo- (**2.23J**, **2.23K**, **2.23L**, **2.23M**), drugo- (**3.19**, **3.23B**, **3.23C**, **3.23D**, **3.23H**, **3.23I**) oraz trzecio- (**3.23F**, **3.23G**, **3.23H**) rzędowych rodników generowanych z odpowiednich *N*-acyloksyftalimidów. Opracowana metoda toleruje obecność takich grup funkcyjnych jak: estry, zabezpieczone aminy czy bromki alkilowe, co umożliwia dalsze potencjalne rozbudowywanie otrzymanych cząsteczek oraz znacząco wpływa na jej wszechstronność.

Wartym podkreślenia jest wynik reakcji otrzymywania produktu **3.23M**, gdzie kwasem użytym do przygotowania odpowiedniego estru NHP był zabezpieczony aminokwas, a konkretnie kwas L-glutaminowy (Boc-Glu-OMe). W przyszłych pracach kontynuujących tematykę można rozważyć eksperyment sprawdzający potencjalną diastereoselektywność tworzenia nowego centrum chiralności, co mogłoby być uzyskane chociażby poprzez zastosowanie kwasu asparaginowego.

Kolejnym etapem, który miał się przyczynić do zbadania wszechstronności prezentowanej metodologii tzw. *chemical space* było przeprowadzenie badanej reakcji wykorzystując uprzednio otrzymane geminalne difluoroolefiny (Schemat 3.51). Tak jak w przypadku estrów NHP, wszystkie wyniki zebrano na Schemacie 3.54.



Schemat 3.54 Reprezentatywne przykłady otrzymanych α,α-difluoroalkoholi ze względu na użyty geminalny difluoroalken (podane wydajności obliczone za pomocą NMR oraz wydajności wyizolowanych produktów w nawiasach).

Wyniki zebrane na Schemacie 3.54 pokazują, że opracowana metoda hydroksyalkilowania geminalnych difluoroolefin może być z powodzeniem stosowana również dla zróżnicowanych difluoroalkanów. Metodologia toleruje różne podstawniki w różnych pozycjach. Podstawniki

orto dla **3.24G**, **3.24H**, **3.23I**, podstawniki w pozycji *meta* **3.24J**, **3.24K** oraz *para* **3.24D**, **3.24E**, **3.24F**. Ważne, z punktu widzenia możliwego rozpowszechnienia metody, są pozytywne wyniki dla pochodnych heteroaromatycznych, zaprezentowane na przykładzie pochodnych *N*-metyloindolu **3.24B** oraz benzotiofenu **3.24C**. Uzyskane ze stosunkowo dobrymi wydajnościami produkty zawierające halogenki arylowe **3.24F** i **3.24K,** zabezpieczony przez grupę acetylową i benzylową fenol (odpowiednio **3.24E** oraz **3.24I**) stanowią doskonały punkt wyjściowy do dalszych modyfikacji przez chemików stosując metody sprzęgania krzyżowego z wykorzystaniem halogenków lub pseudo-halogenków (tryflaty, nonaflaty, mezyle, tozyle itd.) bądź standardowych modyfikacji fenoli poprzez chociażby ich *O*-alkilowanie.

Bardzo interesującym wynikiem jest otrzymanie produktu **3.24L**, który rozszerza metodologię z otrzymywania alkoholów drugo-rzędowych do alkoholi trzecio-rzędowych.

Reakcja z geminalną difluoroolefiną **3.22M** wykazała brak selektywności wobec addycji powstałego w wyniku reakcji rodnika do węgla =CF2 względem atomu węgla samego styrenu. Ponieważ taki właśnie produkt (4,4-difluoro-2-[1-(4-metylobenzenosulfonylo)piperidino-4-yl]-1-fenylbut-3-en-1-ol) był głównym produktem tej reakcji, chociaż produkt **3.24M** również udało się zaobserwować i wyizolować.

Niezwykle istotnym ograniczeniem odkrytego fotodekarboksylacyjnego hydroksyalkilowania były układy ubogie w elektrony i bardzo niska wydajność reakcji z 4-(2,2-difluoroetenylo)benzoesanem metylu **3.22N**. Podobny wynik uzyskano również dla układu z podstawnikiem CF_3, również w pozycji 4.

Jak pokazują dwa powyższe schematy (Schemat 3.53 i 3.54) udało się zastosować odkrytą strategię do efektywnego generowania na drodze fotodekarboksylacji zróżnicowanych rodników alkilowych ze stabilnych i łatwo dostępnych (w wyniku jednoetapowych reakcji z odpowiednich kwasów) *N*-acyloksyftalimidów. Reakcję otrzymywania związku **3.19** tą metodą powtórzono również po około roku przechowywania obu substratów w temperaturze pokojowej (związki **3.14** i **3.17**) nie obserwując przy tym spadku wydajności procesu.

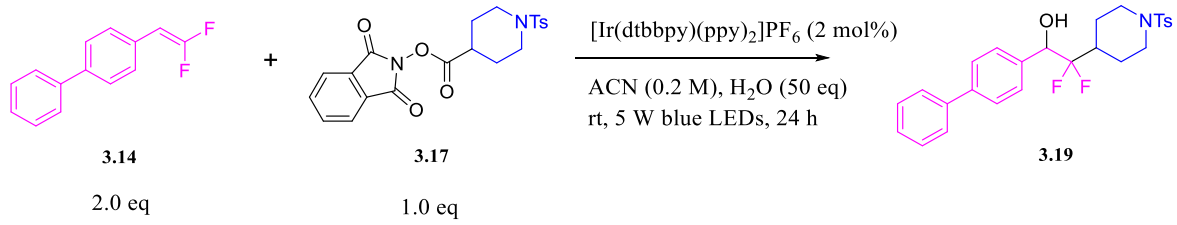
Taka transformacja, w wyniku której w warunkach neutralnego łagodnego fotoredoksowego generowania rodników alkilowych, które mogą być poddawane dalszym manipulacjom, ma szeroki potencjał syntetyczny. Wynika to z faktu, iż jest to reakcja wieloskładnikowa, tworząca dwa pojedyncze wiązania na difluoroolefinie, co daje dostęp do molekularnej złożoności otrzymanych związków fluorowych ze stosunkowo prostych

materiałów. Ponadto, w kontraście do innych reakcji rodnikowych di-funkcjonalizacji, takich jak znane oksytrifluorometylowanie[229–231] czy oksyarylowanie[232,233], właśnie oksyalkilowanie pozostaje dalej dużym wyzwaniem z uwagi na rosnącą, aczkolwiek wciąż niewielką liczbę opisanych metod otrzymywania tych ważnych molekuł.

3.6. Badania nad mechanizmem reakcji fotodekarboksylacyjnego hydroksyalkilowania

Zgodnie z założeniami, przedstawiona reakcja jest reakcją dekarboksylacyjnego hydroksyalkilowania zachodząca przez mechanizm typu PET, czyli fotoindukowany transfer elektronu (*Photoinduced Electron Transfer*). W celu potwierdzenia tego założenia wykonano kilka eksperymentów, zaczynając od prób kontrolnych potwierdzających m.in. udział światła i katalizatora.

Tabela 3.60 Próby kontrolne reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny.



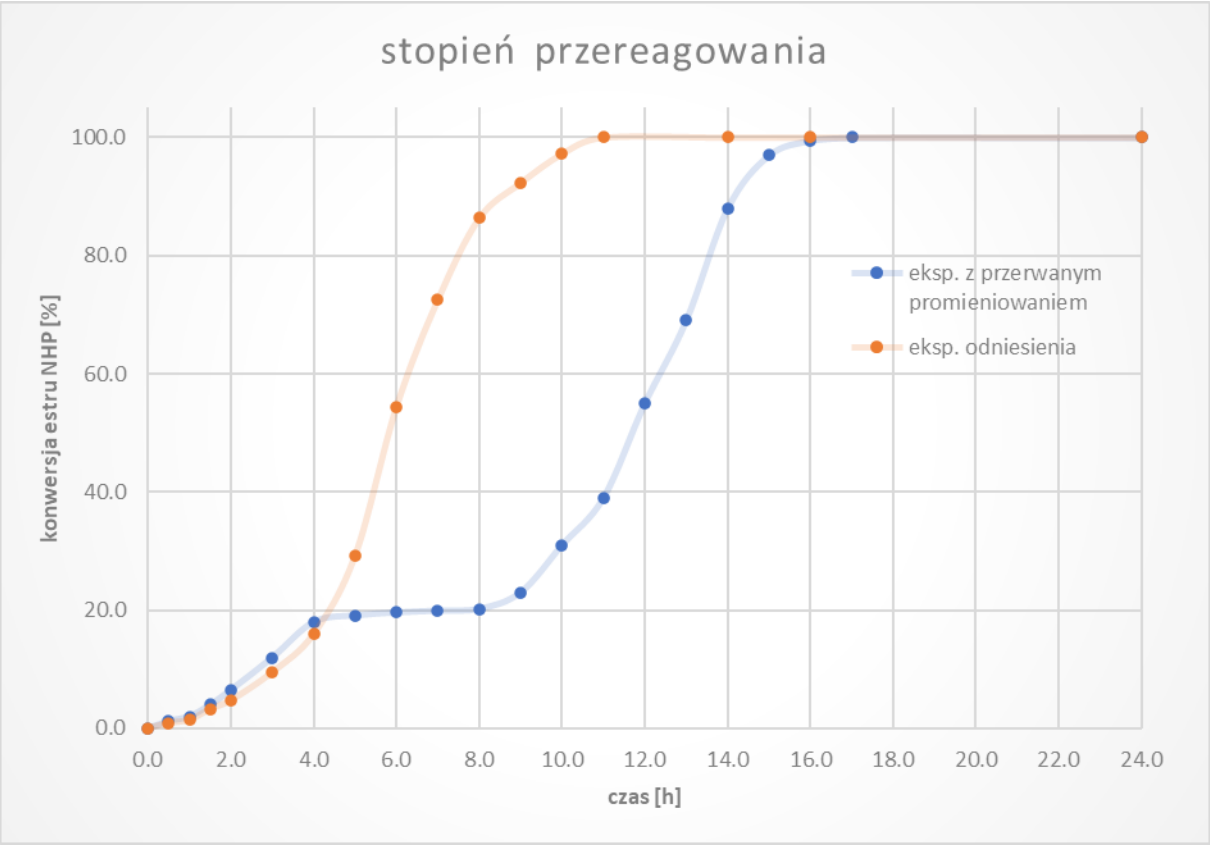
3.14 2.0 eq + **3.17** 1.0 eq → **3.19**

Lp	Fotokalizator [mol%]	Woda [eq]	Notatka	Wydajność [%]
1	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	50	W ciemności	<1
2	Bez katalizatora	50	-	-
3	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	0	-	<1

Jak pokazuje Tabela 3.60, badany proces otrzymywania α,α-difluoroalkoholu **3.19** nie zachodzi w przypadku braku katalizatora (brak konwersji materiałów wyjściowych) – zatem możemy wywnioskować że jest to proces katalityczny. Nie zachodzi również w przypadku braku dostępu światła (również brak konwersji związku **3.14** i **3.17**, śladowe ilości produktu ubocznego o $[M-H]^-$ = 227), zatem jest to proces fotoindukowany. Trzeci eksperyment w powyższej tabeli, wraz z Tabelą 3.33, pokazuje, że obecność wody jest kluczowa dla tego procesu. W przypadku stosowania zbyt małej jej ilości proces zdecydowanie zwalnia, natomiast w przypadku jej braku nie zachodzi praktycznie w ogóle – śladowe ilości formowanego

produktu mogą wynikać ze śladowej ilości wody zawartej w użytych reagentach czy rozpuszczalniku. Całość potwierdzałaby założenie, iż tworzenie wiązania wodorowego pomiędzy wodą a *N*-acyloksyftalimidem jest pierwszym etapem reakcji i inicjuje ją poprzez zwiększenie siły elektrono-akceptorowej związku **3.17**.

Kolejnym eksperymentem stosowanym w przypadku badania procesów fotochemicznych jest eksperyment prowadzenia reakcji z przerywanym naświetlaniem (*experiment with interrupted irradiation)*. W eksperymencie tym przeprowadzono badaną reakcję jednocześnie w dwóch wialsach w skali 0.1 mmola, wykorzystując Aldrich® Micro Photochemical Reactor (ALDKIT001) i w przypadku jednej z nich po 4 godzinach zakryto ją szczelnie, aby uniemożliwić dostęp światła. Po kolejnych 4 godzinach naświetlanie światłem niebieskim przywrócono, a wyniki zebrano na Schemacie 3.60.

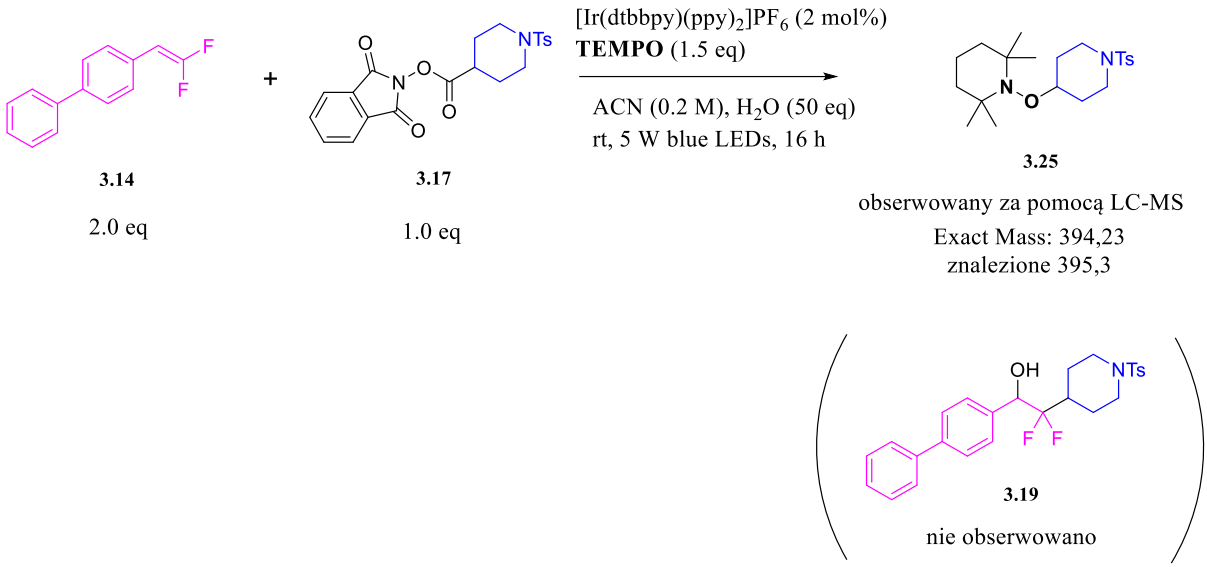


Schemat 3.60 Eksperyment z przerywanym promieniowaniem.

Jak pokazuje powyższy schemat, w przypadku reakcji, którą po czterech godzinach szczelnie okryto, zaobserwowano zatrzymanie procesu. Co prawda obserwowano niewielkie odchylenia od tendencji wzrostowej, aczkolwiek mieszczą się one w granicach błędu

pomiarowego lub mogą wynikać z „zanieczyszczenia” reakcji światłem w trakcie pobierania kolejnych próbek do pomiarów.

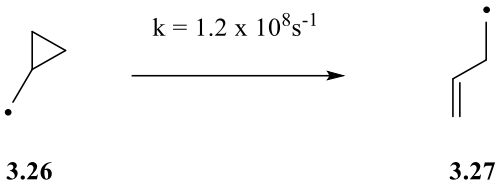
Kolejny eksperyment miał na celu zweryfikować udział w reakcji rodników alkilowych. W tym celu przeprowadzono eksperyment z udziałem 1.5 eq TEMPO (*radical trap*) jako typowego odczynnika stosowanego do „wyłapywania” ewentualnych rodników tworzonych w trakcie reakcji (zaprezentowane na Schemacie 3.61).



Schemat 3.61 Eksperyment wychwytu rodników za pomocą TEMPO.

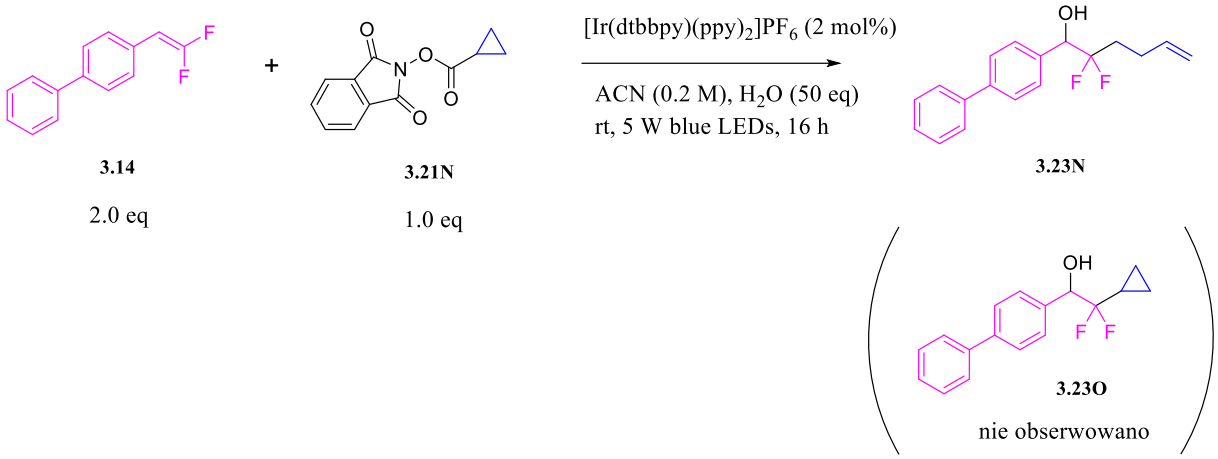
Obserwowanie adduktu **3.25** utworzonego w wyniku reakcji pomiędzy TEMPO i rodnikiem alkilowym pochodzącym z dekarboksylacji estru NHP **3.17** za pomocą LC-MS oraz jednoczesny brak detekcji odpowiedniego produktu **3.19** potwierdza mechanizm rodnikowy badanego procesu i postulowaną funkcję estrów *N*-hydroksyftalimidowych.

Dodatkowo przeprowadzono tzw. eksperyment *radical clock*, który wykorzystuje szybkość reakcji przegrupowania poprzez otworzenie pierścienia tworzonego w trakcie reakcji rodnika cyklopropylometylowego **3.26**.[234,235] Schemat tej reakcji zaprezentowano poniżej (Schemat 3.62).



Schemat 3.62 Przegrupowania rodnika cyclopropylometylowego.

Na podstawie tej wiedzy zaprojektowano eksperyment, do którego jako ester *N*-hydroksyftalimidowy użyto związek **3.21N**. W wyniku takiego eksperymentu pośrednim potwierdzeniem udziału w mechanizmie badanej reakcji odpowiedniego rodnika **3.26** (rodnikowa natura procesu) byłby wynik, w którym głównym produktem reakcji byłby związek **3.23N**, a nie związek **3.23O** (Schemat 3.63).

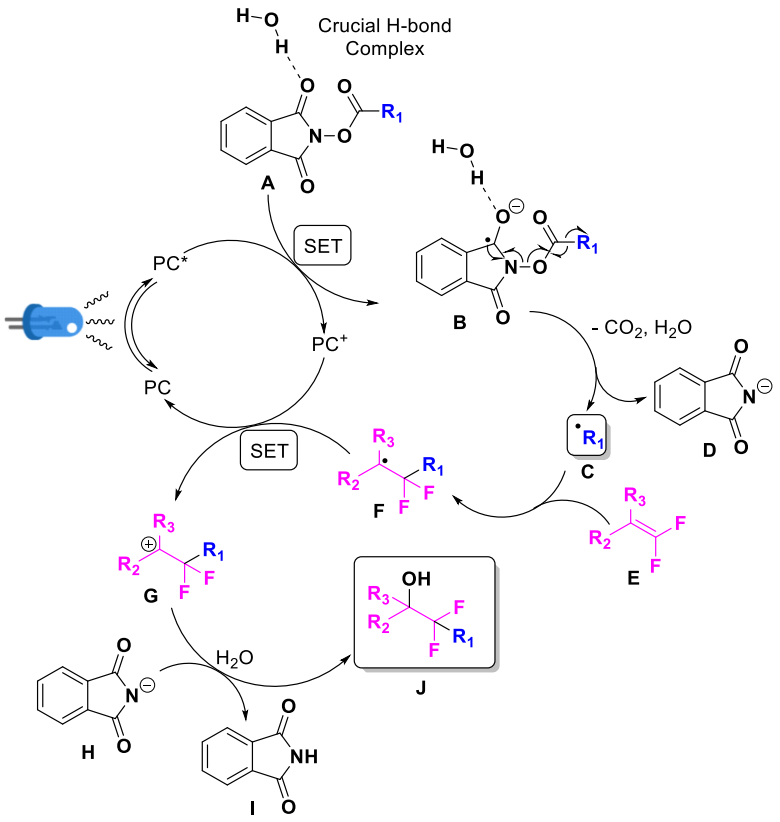


Schemat 3.63 Schemat eksperymentu *radical clock*.

Zgodnie z przewidywaniami głównym produktem powyższej reakcji był związek **3.23N** (wyizolowany i potwierdzony za pomocą NMR). Taki wynik potwierdza rodnikowy mechanizm badanego procesu i tworzenie rodników alkilowych na drodze fotoindukowanej dekarboksylacji estrów NHP.

3.6.1. Proponowany mechanizm reakcji

Analizując dane uzyskane w przeprowadzonych eksperymentach oraz wykorzystując pracę m.in. Gloriusa zaproponowano możliwy mechanizm reakcji (Schemat 3.64) – analogiczny do reakcji dla styrenów.



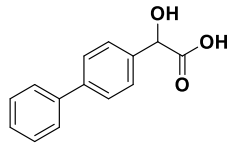
Schemat 3.64 Proponowany mechanizm fotodekarboksylacyjnego hydroksyalkilowania geminalnych difluoroolefin.

Zgodnie ze Schematem 3.64, w wyniku promieniowania z zakresu światła widzialnego (światło niebieskie) katalizator **PC** ($[Ir(ppy)_2(dtbbpy)]^+$) jest wzbudzony do **PC*** ($^*[Ir(ppy)_2(dtbbpy)]^+$), który to poprzez SET (*single-electron transfer*) redukuje ester NHP – **A**, tworząc anionorodnik **B**. Ten następnie w wyniku rozpadu wiązania N-O i dekarboksylacji tworzy rodnik **C**, anion ftalimidkowy **D** i dwutlenek węgla. Następnie addycja rodnika **C** do 1,1-difluoroolefiny **E** tworzy nowy rodnik – **F**. Cykl fotoredoksowy zostaje zamknięty poprzez kolejny SET pomiędzy rodnikiem **F** i **PC*** ($^*[Ir(ppy)_2(dtbbpy)]^+$ - Ir(IV)), odtwarzający fotokotalizator **PC**, generując przy tym karbokation **G**, który wyłapywany przez nukleofil (w naszym wypadku wodę) daje produkt reakcji hydroksyalkilowania **J** i ftalimid **I**.

3.6.2. Analiza głównego produktu obserwowanej reakcji ubocznej difluoroolefiny 3.14

W poprzednich rozdziałach opisano, że w wyniku prowadzonych reakcji obserwowano niezidentyfikowany produkt uboczny o znalezionym $[M-H]^-$ = 227. Taką wartość trudno było dopasować, do struktury powstającej w wyniku prostej przemiany geminalnej difluorolefiny **3.14**, bo jak już potwierdzono, to z niej powstaje omawiany produkt uboczny. W jednej z reakcji

ten materiał udało się wyizolować z mieszaniny poreakcyjnej za pomocą preparatywnego HPLC, co pozwoliło na pomiar ^{1}H NMR oraz ^{19}F NMR. Ku zdziwieniu, widmo fluorowego rezonansu magnetycznego nie wykazało obecności atomów fluoru w badanym materiale, a na podstawie widma ^{1}H NMR zaproponowano strukturę (Rysunek 3.60) pochodnej kwasu migdałowego **3.28**.

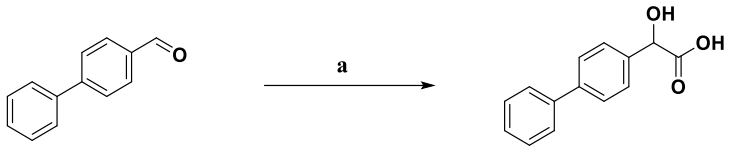


Chemical Formula: $C_{14}H_{12}O_3$
Exact Mass: 228,08
Molecular Weight: 228,25

3.28

Rysunek 3.60 Proponowana struktura produktu reakcji ubocznej 1,1-difluoroolefiny **3.14**.

W celu potwierdzenia takiej struktury, podjęto próbę niezależnej syntezy tego materiału. Na tę potrzebę skorzystano z procedury opisanej przez grupę Brenzovicha.[236] Schemat reakcji zaprezentowano poniżej (Schemat 3.65).

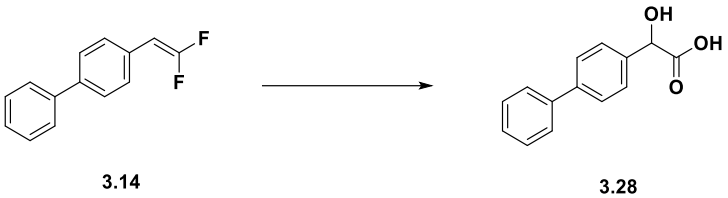


3.13 **3.28**

Schemat 3.65 Schemat reakcji otrzymywania związku **3.28**. a) 5 mol% $BnEt_3Cl$, 2 vol $CHCl_3$, 1.3 vol 50% aq. NaOH, 50 °C, 18 h, 36%.

Widmo ^{1}H NMR było zgodne z danymi literaturowymi[237] oraz pokrywało się z tym dla wyizolowanego produktu ubocznego. Ten wynik był potwierdzeniem zaproponowanej struktury na Rysunku 3.60. Niemniej jednak, nadal pozostawało pytaniem na drodze jakiego mechanizmu taki produkt może być generowany w wyniku badanej reakcji.

Aby uzyskać więcej cennych informacji dotyczących tworzenia powyższego produktu **3.28** przeprowadzono kilka eksperymentów zgodnie ze Schematem 3.66.



3.14 3.28

Schemat 3.66 Schemat reakcji otrzymywania związku **3.28** z geminalnej difluoroolefiny **3.14**.

Wyniki zebrano w Tabeli 3.61. Wszystkie reakcje w poniższej tabeli, o ile nie podano inaczej, były prowadzone bez użycia gazu obojętnego oraz były naświetlane światłem niebieskim przez 16 godzin.

Tabela 3.61 Próby kontrolne ubocznej reakcji difluoroalkanu **3.14**

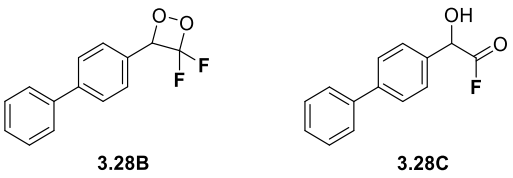
Lp	Fotokalizator [mol%]	Rozpuszczalnik	Notatka	**3.14**[a]	**3.28**[a]
1	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN/woda		37%	39%
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN	21% $[M-H]^-$ = 229	52%	3%
3	-	ACN/woda		84%	<2%
4	-	ACN/woda	bez naświetlania	84%	-
5	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN/woda	bez naświetlania	86%	<2%
6	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN/woda	pod Ar	69%	13%
7	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (2.0)	ACN/woda	+ O_2	18%	**56%**

[a]*Podawany na podstawie pomiarów UHPLC*

Analiza zebranych wyników sugeruje, że reakcja umieszczona na Schemacie 3.66 może być fotokatalizowana, a jej kluczowym elementem jest obecność tlenu, ponieważ jego dodatkowe dostarczenie do mieszaniny reakcyjnej znacząco zwiększyło ilość tworzonego produktu **3.28**. Jednocześnie ciekawym wynikiem jest fakt, iż produkt **3.28** powstaje również w śladowych ilościach bez użycia katalizatora.

Wiedząc, że fotokatalizatory będące kompleksami irydu mogą z tlenu generować tlen singletowy ($^1O_2$) i znane są reakcję fotooksydacji związków organicznych zgodne z takim mechanizmem, można sugerować, że to właśnie formowanie tlenu singletowego oraz jego addycja do difluoroalkenu jest źródłem obecności związku **3.28** w mieszaninie poreakcyjnej.[238] Podanie pełnego prawdopodobnego mechanizmu takiej przemiany wymagałaby głębszych badań, w tym metod obliczeniowych, ponieważ nie udało się znaleźć w literaturze podobnej przemiany. Niemniej jednak, addycja tlenu singletowego mogłaby skutkować tworzeniem produktu przejściowego **3.28B** (Schemat 3.67). Dodatkowo w mieszaninie reakcyjnej

(szczególnie bez dodatku wody) obserwowano produkt o m/z odpowiadającym związkowi **3.28C** (fluorek kwasowy), którego hydroliza dawałaby pochodną **3.28** (związku **3.28C** nie udało się wyizolować z mieszaniny reakcyjnej, ale obserwowane w czasie trwania reakcji, za pomocą UHPLC, wpierw przyrost jego ilości, a następnie zanik kosztem produktu **3.28**).



Schemat 3.67 Proponowane struktury produktów przejściowych reakcji ubocznej w kierunku tworzenia pochodnej kwasu migdałowego **3.28**.

3.7. Struktura krystaliczna produktu 3.19

Bardzo istotnym elementem niniejszej pracy było potwierdzenie struktury otrzymanego produktu **3.19** z wykorzystaniem metod krystalograficznych. Otrzymanie danych krystalograficznych badanego związku w celu potwierdzenia struktury otrzymanego związku, a tym samym potwierdzenie słuszności założeń był kluczowym elementem rozprawy. Szczególnie z uwagi na fakt, iż jest to związek dotąd nieopisany, otrzymany przy pomocy innowacyjnej metody odkrytej w tej pracy.

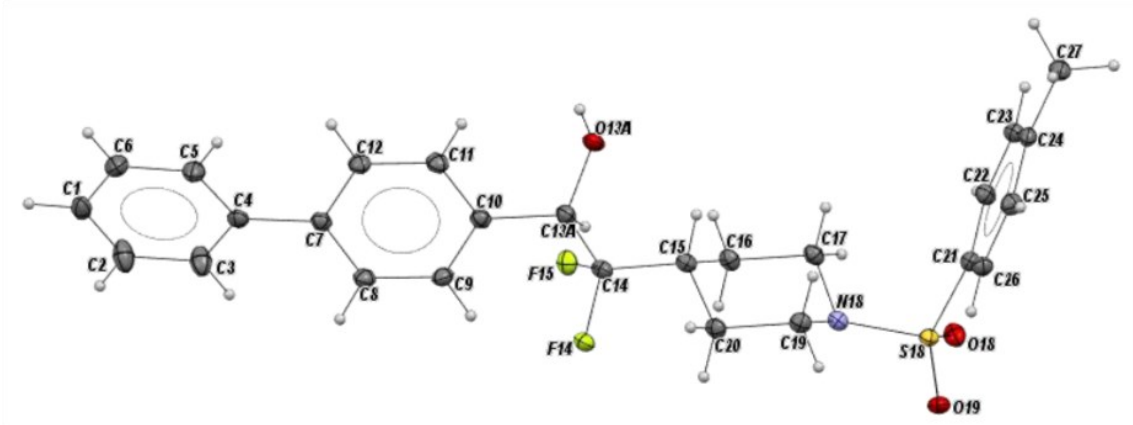
Kryształ związku **3.19** otrzymano poprzez powolne odparowywanie w temperaturze otoczenia (pokojowej) z roztworu tegoż związku w IPA. Otrzymane kryształy w kształcie płytek (Rysunek 3.70) poddano oględzinom i ocenie w celu wybrania pojedynczego kryształu wystarczającego do eksperymentu rentgenowskiego. Otrzymany kryształ dał pozytywny wynik w teście światła spolaryzowanego, potwierdzając monokrystaliczną jakość wybranej próbki.

Rysunek 3.70 Kryształ w kształcie płytki związku **3.19**

Dane dyfraktometryczne zostały zebrane w temperaturze 100 K (CryoStream cryostat system), przy wykorzystaniu dyfraktometru czterokołowego XtaLAB Synergy (Rigaku – Oxford Diffraction) z mikroogniskowym źródłem promieniowania CuKα (λ=1.5418 Å).

Następnie otrzymane zbiory danych zostały przetworzone oprogramowania CrysAlisPro. Dane dotyczące kryształów i eksperymentu zamieszczono w części eksperymentalnej tej pracy.

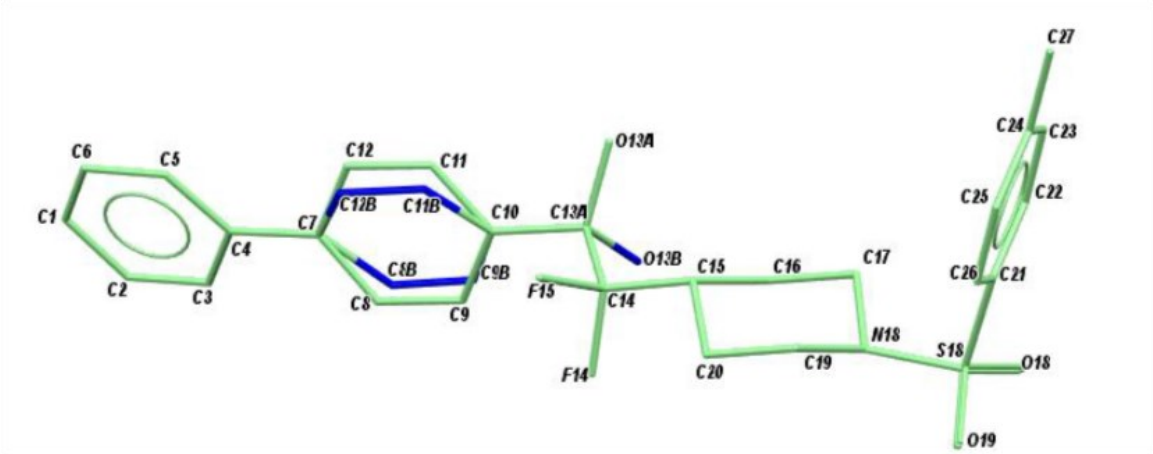
Wynikiem przeprowadzonych badań jest obraz przedstawiający asymetryczną jednostką składającą się z jednej niezależnej cząsteczki związku **3.19**. Konformację obserwowaną w strukturze krystalicznej przedstawiono na Rysunku 3.71.



Rysunek 3.71 Asymetryczna jednostka składająca się z jednej niezależnej cząsteczki związku **3.19.** Elipsoidy atomów innych niż atomy wodoru są rysowane na poziomie prawdopodobieństwa 30%. Atomy H są przedstawione jako małe sfery o arbitralnym promieniu.

Powyższe dane krystalograficzne potwierdzają postulowaną strukturę otrzymanego związku **3.19**.

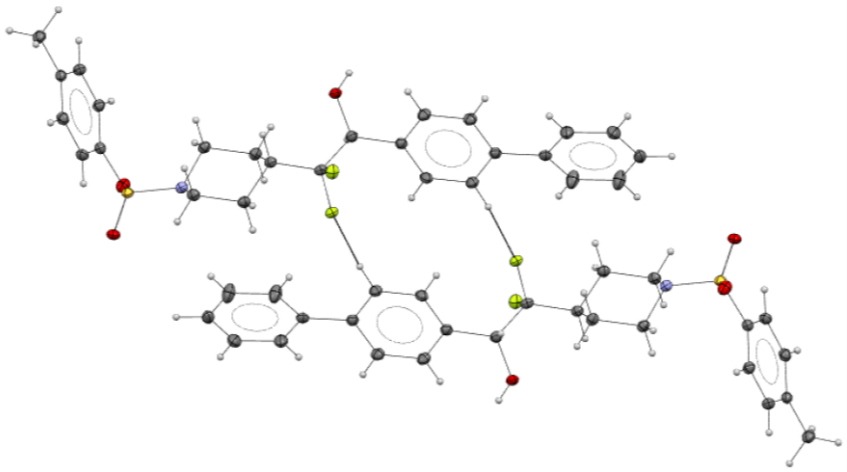
Interesującym jest fakt, że w strukturze krystalicznej związku **3.19** obserwuje się jego częściowe nieuporządkowanie (pokazane na Rysunku 3.72). Jest to zaprezentowane przez alternatywną wzajemną orientację jednego pierścienia fenylowego we fragmencie bifenylowym, co jest konsekwencją alternatywnego położenia grupy hydroksylowej (O13A i O13B na Rysunku 3.72). Udział obu wynosi odpowiednio 83% dla reprezentacji pokazanej na rysunku kolorem zielonym i 17% dla koloru niebieskiego (dodatkowo atomy oznaczone z literą B na Rysunku 3.72).



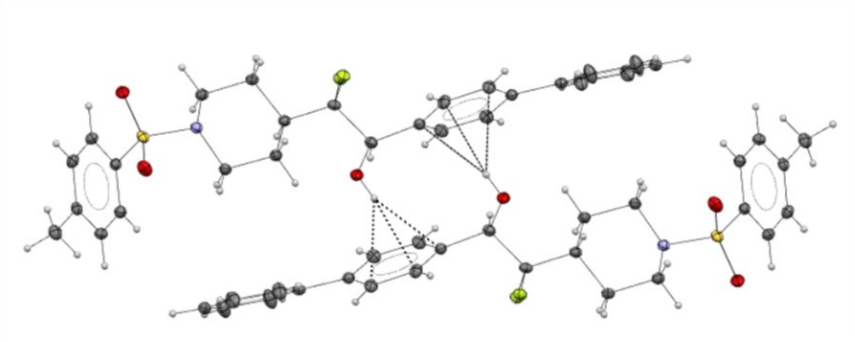
Rysunek 3.72 Zaburzenie pozycyjne obserwowane we fragmencie bifenylowym. Bardziej okupowana orientacja (zielona) obejmuje 83% kryształu. Atomy wodoru zostały usunięte dla przejrzystości rysunku.

Bardziej spopularyzowane ułożenie wykazuje większy kąt torsyjny we fragmencie bifenylowym, C3-C4-C7-C8 i C5-C4 C7-C12, to odpowiednio -15.62° i 16.85°. Kąt torsyjny dla C3-C4-C7-C8B i C5-C4 C7-C12B to 7.12° i 9.53°.

Struktura krystaliczna jest stabilizowana przez kilka słabych oddziaływań. Dwa słabe wiązania wodorowe typu C-H···F i O-H···π (Rysunek 3.73 i 3.74 odpowiednio) tworzą w strukturze centrosymetryczne dimery. Dodatkowo atomy tlenu grupy sulfonamidowej są akceptorami dla wiązań wodorowych C-H···O.



Rysunek 3.73 Centrosymetryczne dimery utworzone przez dwa równoważne wiązania wodorowe C-H···F.

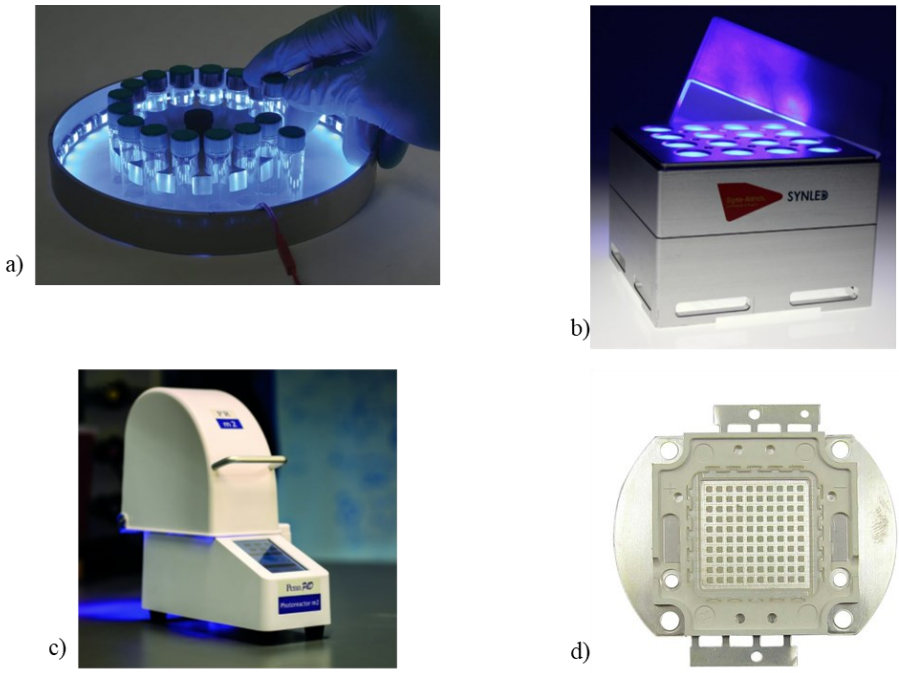


Rysunek 3.74 Centrosymetryczne dimery utworzone przez dwa równoważne wiązania wodorowe O-H···π.

3.8. Przegląd reaktorów fotochemicznych

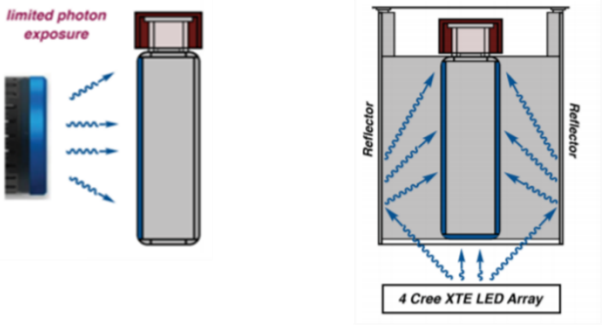
Dzięki obserwowanym wykładniczym wzroście liczby publikacji, w których wykorzystywano katalizę fotoredoksową od późnej pierwszej dekady 21-go wieku[172], na rynku pojawiły się fotoreaktory chemiczne, które znacząco przyczyniły się do spopularyzowanie tej techniki, a zarazem ustandaryzowania parametrów prowadzonych reakcji.

Aby umożliwić wdrożenie przemysłowe odkrytej metody należało ją dostosować do warunków możliwych do komercyjnego odtwarzania oraz sprawdzić skuteczność w przypadku używania różnych handlowo dostępnych reaktorów fotochemicznych i źródeł promieniowania. Do tego celu, poza już zastosowanym Aldrich® Micro Photochemical Reactor, użyto SynLED Parallel Photoreactor, Penn PhD Photoreactor M2 oraz 50W diodę LED. Wszystkie te reaktory zaprezentowano na Schemacie 3.80.



Schemat 3.80 Używane reaktory fotochemiczne oraz źródła promieniowania, a) Aldrich® Micro Photochemical Reactor, b) SynLED Parallel Photoreactor, c) Penn PhD Photoreactor M2, d) Dioda LED 50W royal blue 450 nm niebieska (*sigmaaldrich.com, led-byt.pl/pl/p/Dioda-LED-50W-royal-blue-450nm-niebieska/848*)

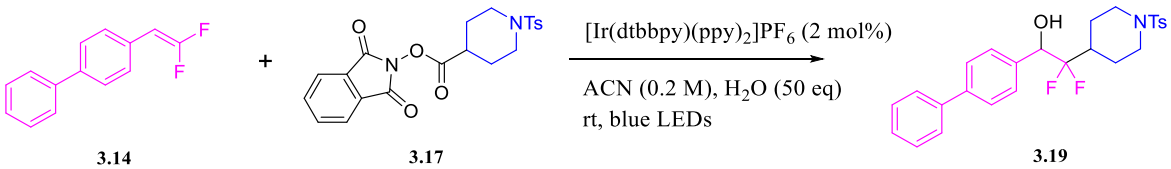
Zgodnie z tym, co dyktuje prawo Beera-Lamberta intensywność strumienia fotonów maleje wykładniczo wraz z głębokością penetracji medium reakcyjnego. Z tego powodu, w przypadku reakcji fotoredoksowych korzystających z zakresu światła widzialnego rozsądnie jest założyć, że promieniowanie dociera do mieszaniny reakcyjnej tylko w obrębie ścianki naczynia, tj. ok. 2 mm.[239] Istota tego właśnie zjawiska była powodem zaprojektowania reaktora Penn PhD Photoreactor M2, aby poddać naczynie reakcyjne możliwe najbardziej efektywnej ekspozycji na promieniowania światła (Schemat 3.81).



Schemat 3.81 Porównanie ekspozycji na promieniowania wialsy reakcyjnej w przypadku standardowego promieniowania kierunkowego (jedno bezpośrednie źródło promieniowania) – po lewej oraz naczynia umieszczonego w fotoreaktorze Penn PhD Photoreactor M2 – po prawej.[240]

Aby sprawdzić czy opracowana metoda może być z sukcesem przeprowadzona w innych fotoreaktorach oraz z innymi źródłami promieniowania elektromagnetycznego, reakcję zaprezentowaną na Schemacie 3.40 przeprowadzono z wykorzystaniem wszystkich czterech wyżej wymienionych na Schemacie 3.80 układów. Otrzymane wyniki umieszczono w Tabeli 3.80.

Tabela 3.80 Zależność uzyskanej wydajności produktu **3.14** względem użytego układu reakcyjnego.

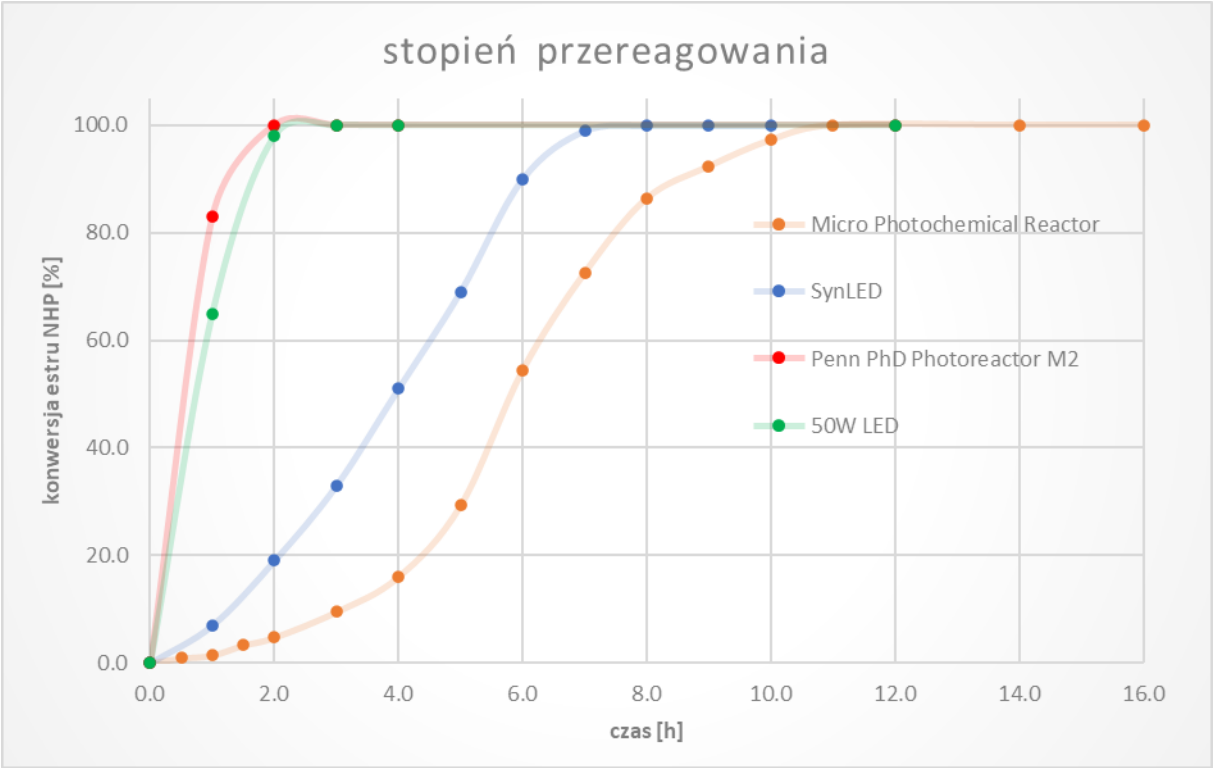


3.14 2.0 eq + **3.17** 1.0 eq → **3.19**

Lp	Układ reakcyjny/Fotoreaktor	Wydajność[a]
1	Aldrich® Micro Photochemical Reactor	70%
2	SynLED Parallel Photoreactor	70%
3	Penn PhD Photoreactor M2	74%
4	Dioda LED 50W royal blue 450 nm	73%

[a]*Podawana na podstawie NMR*

Jak pokazuje Tabela 3.80, zaprojektowana metoda może być skutecznie stosowana bez względu na typ użytego układu reakcyjnego, bez spadku wydajności otrzymanego produktu. Ciekawym wynikiem jest uzyskanie nieznacznie lepszej wydajności w przypadku zdecydowanie silniejszego źródła promieniowania (4) oraz fotoreaktora Penn PhD Photoreactor M2 (3). Natomiast zdecydowanie bardziej interesującym parametrem, na który wpływ ma źródło promieniowania jest czas prowadzenia reakcji. Zależność między tymi parametrami zaprezentowano na Schemacie 3.82.



Schemat 3.82 Porównanie czasu potrzebnego na uzyskanie pełnej konwersji estru NHP badanej reakcji ze względu na użyty układ reakcyjny.

Schemat 3.82 bardzo wyraźnie pokazuje, że czas reakcji znacząco się skraca wraz z użyciem mocniejszego, bądź bardziej efektywnie wykorzystanego źródła promieniowania. Wartym podkreślenia jest wynik dla użytej diody 50W – zakupionej w sklepie, który nie specjalizuje się w sprzęcie laboratoryjnym (led-byt.pl, za cenę ok 200 PLN – oczywiście do przeprowadzenia reakcji niezbędne jest również mieszadło magnetyczne), ponieważ wynik ten nie odbiega znacząco od fotoreaktora Penn PhD Photoreactor M2 (koszt 12 000 – 20 000 PLN, z wbudowanym systemem mieszania magnetycznego) i w obu przypadkach uzyskano pełną konwersję limitującego substratu, odpowiednio po 3 i 2 godzinach.

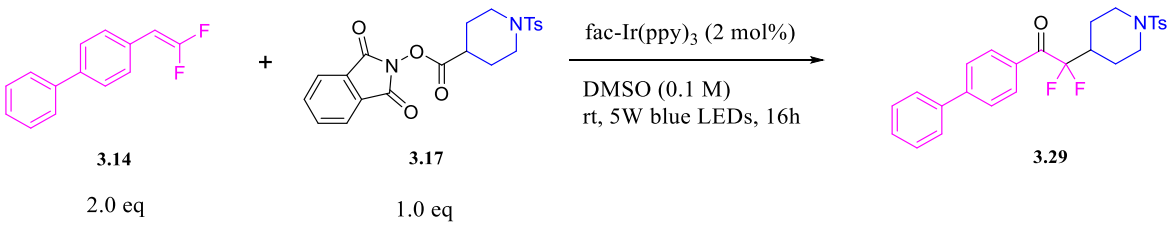
Ostatnim eksperymentem zamieszczonym w tym rozdziale, było przeprowadzenie reakcji w większej skali. Miało to na celu potwierdzenie, że eksperyment ten może być prowadzony również w celu uzyskania większej ilości produktu, co jest oczywiście niezbędnym elementem komercjalizacji procesu. W tym kierunku wykonano reakcję w skali 1 grama użytego estru NHP **3.17** co odpowiada skali ponad 2 mmoli. W tej reakcji ilość uzyskanego produktu po jego wyizolowaniu wyniosła 64%, co odpowiada wydajności uzyskanej dla skali 10-cio krotnie mniejszej. Wspomnianą reakcję przeprowadzono przy zastosowaniu reaktora Penn PhD

Photoreactor M2, gdzie jako naczynie reakcyjne użyto wialsy mikrofalowej szczelnie zamykanej przy pomocy septy teflonowej (kinesis.co.uk/kinesis-microwave-vials-caps-kx-microwave-vials-10-20ml-with-cap-vmw20-c-50.html), a reakcję prowadzono przez 6 godzin.

3.9. Synteza α,α-difluoroketonu

Ugrupowanie α,α-difluoroketonowe ze względu na swoje właściwości jest doskonale znane w chemii medycznej. Te wyjątkowe właściwości wynikają ze zdolności do tworzenia hydratów lub semihydratów, które to następnie mogą wiązać się poprzez niekowalencyjne oddziaływania z udziałem cząsteczek wody z proteazami aspartylowymi oraz poprzez odwracalne interakcje kowalencyjne z proteazami serynowymi.[241] Szczególnie interesującym motywem występującym w znanych inhibitorach są α-benzylo-α,α-difluoroketony, stosowane jako leki obniżające poziom cholesterolu, przeciwbólowe czy przeciwlękowe.[242] Stąd też zasadnym wydaje się zainteresowanie modyfikacji odkrytej metody w kierunku możliwości otrzymywania wspomnianych pochodnych co mogłoby wymiernie przyczynić się do rozwoju nowych potencjalnych terapeutyków.

W oparciu o doniesienia z roku 2018 grupy Ye i Zhanga i niezależnie Gloriusa oraz sukces wykorzystania opisanych modyfikacji styrenów do ich analogów w postaci 1,1-difluoroolefin, podjęto próby syntezy α,α-difluoroketonu **3.29**.[243,244] Zaproponowaną reakcję oksyalkilowania difluoroolefiny **3.14** zaprezentowano na Schemacie 3.90.



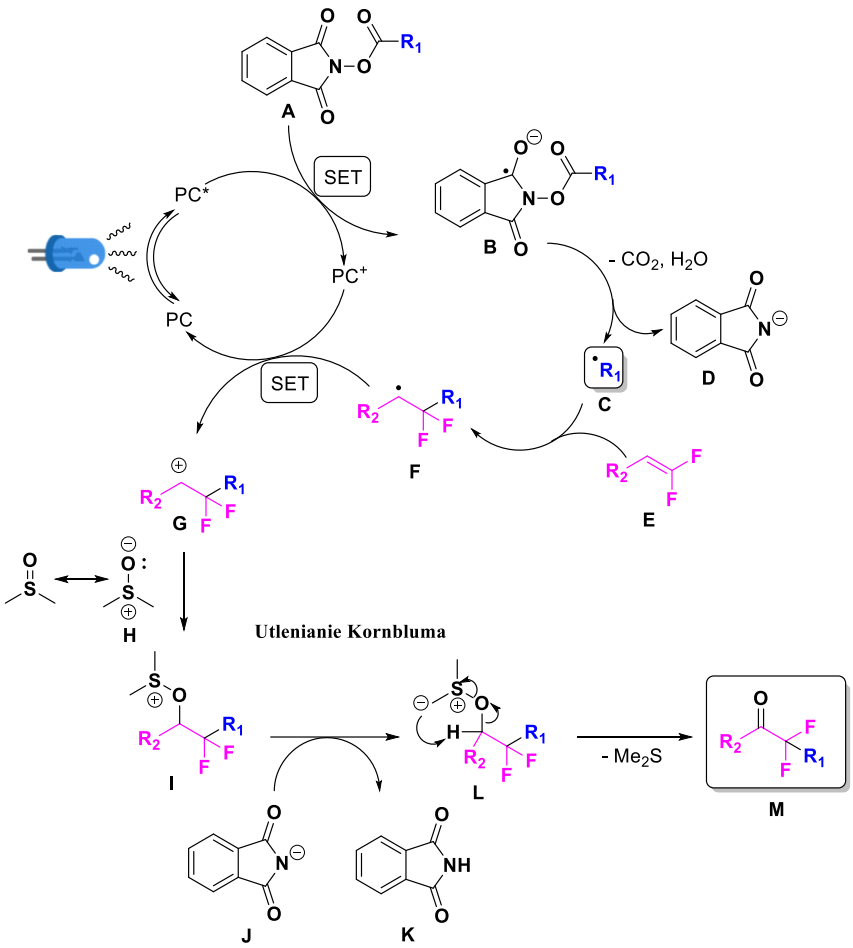
3.14 2.0 eq + **3.17** 1.0 eq → **3.29**

Schemat 3.90 Schemat reakcji oksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny **3.14**.

Produkt **3.29** udało się uzyskać z wydajnością na poziomie 47% (w mieszaninie reakcyjnej był również obserwowany alkohol **3.19** – ok. 10-15%). Po wyizolowaniu jego struktura została potwierdzona za pomocą ^{1}H, ^{13}C i ^{19}F NMR oraz HR-MS.

3.9.1. Proponowany mechanizm reakcji oksyalkilowania

Podobnie jak to miało miejsce w przypadku hydroksyalkilowania i Schematu 3.64, tak i tutaj zaproponowano możliwy mechanizm reakcji i umieszczono go na Schemacie 3.91.



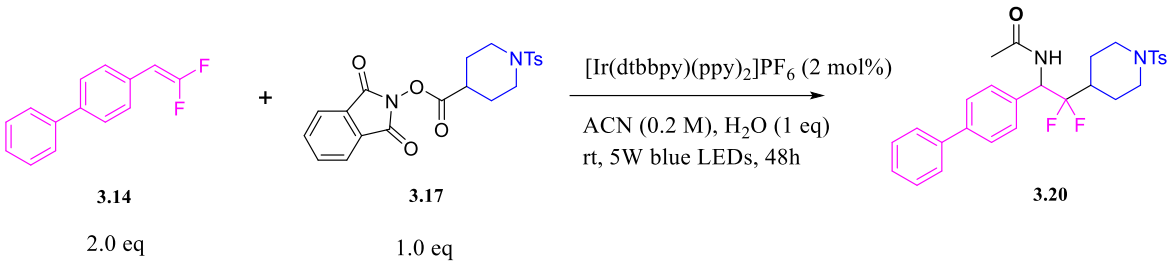
Schemat 3.91 Proponowany mechanizm reakcji oksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny **E.**

Sam cykl katalityczny jest bliźniaczo podobny do tego zaprezentowanego na Schemacie 3.64. W analogiczny jak poprzednio sposób generowany jest karbokation **G**, który to w przypadku braku obecności innego nukleofila, a w obecności DMSO (formalnie formy rezonansowej **H**), reaguje z nim tworząc produkt przejściowy w postaci alkoksysulfonianu **I**, który w obecności zasady (tutaj anionu ftalimidkowego **J**) ulega procesowi eliminacji tworząc produkt utlenienia w postaci ketonu **M** oraz DMS. Taki proces jest znany pod postacią utleniania Kornbluma.

3.10. Synteza β,β-difluoro-*N*-acetyloaminy 3.20

Kolejną modyfikacją opracowanej metodologii było wykorzystanie reakcji przeprowadzonych podczas optymalizacji procesu i obserwacji otrzymywania produktu o możliwej strukturze **3.20**. W tym celu, wyizolowano produkt reakcji przedstawionej na schemacie 3.100 za pomocą preparatywnego HPLC i potwierdzono jego zakładaną strukturę. Następnie na podstawie otrzymanych wyników zaproponowano warunki, które powinny

sprzyjać tworzeniu głównie produktu **3.20** i przeprowadzono reakcję zgodnie ze Schematem 3.100.



3.14 2.0 eq + **3.17** 1.0 eq → **3.20**

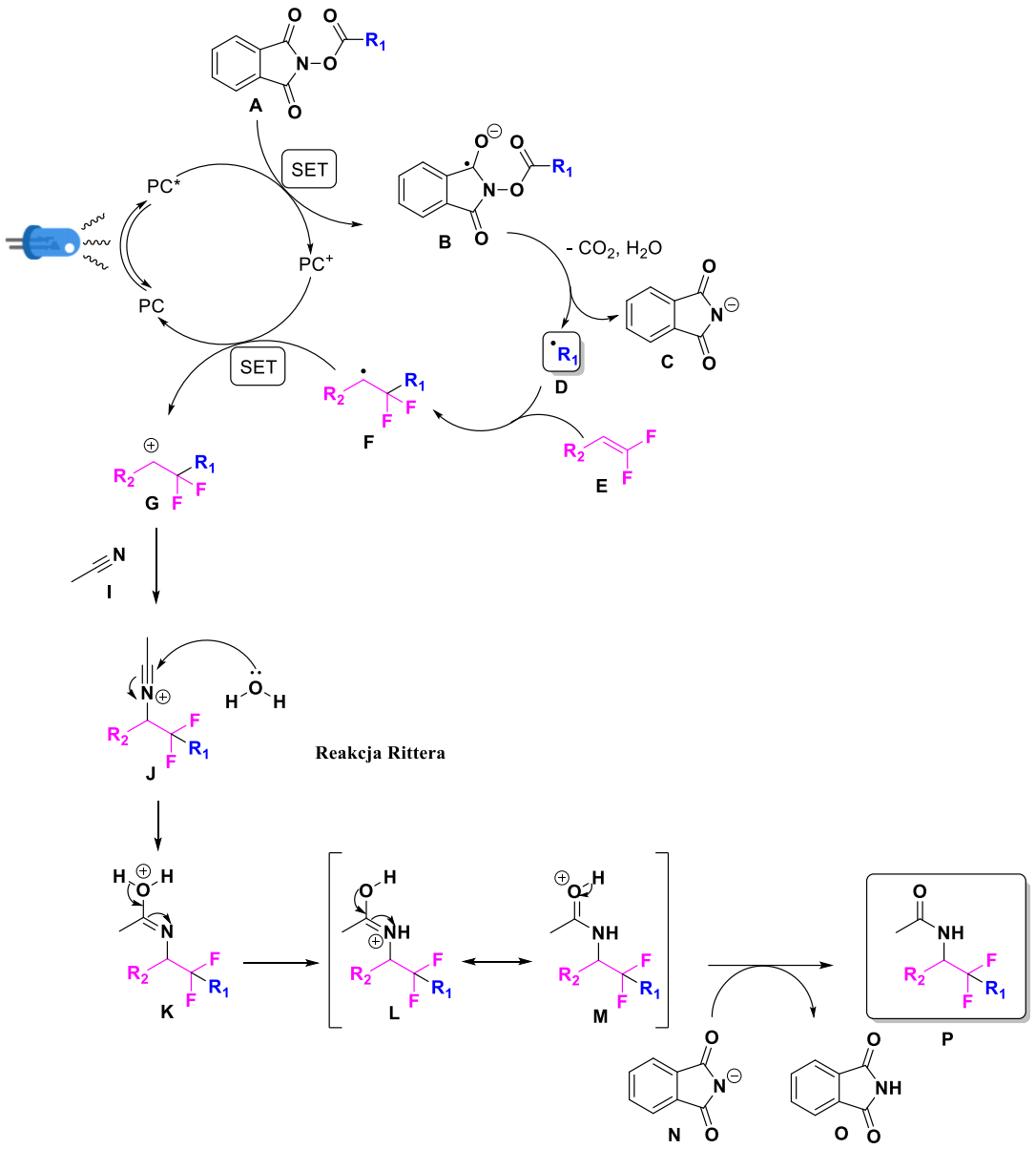
Schemat 3.100 Schemat reakcji otrzymywania β,β-difluoro-*N*-acetyloaminy **3.20**.

Rezultatem poniższej reakcji było uzyskanie produktu **3.20** z wydajnością na poziomie ok. 30%. Jednocześnie profil reakcji (badany za pomocą LC-MS) wskazywał formowanie również produktu **3.19**, w stosunku ~1:3 do związku **3.20**. Zgodnie z obserwacjami poczynionymi w części optymalizacji warunków hydroksyalkilowania, reakcja z mniejszą ilością wody była zdecydowanie wolniejsza, aby uzyskać stopień przereagowania na poziomie tego z 50 równoważnikami wody. Dlatego reakcję powtórzono stosując niebieską diodę LED 50W i w takim ustawieniu uzyskano produkt **3.20** z wydajnością 43% po 16 godzinach promieniowania.

Wnioskiem z poczynionych obserwacji jest fakt, iż powyższą reakcją można sterować za pomocą ilości dodanej wody w kierunku produktu hydroksyalkilowania **3.19** bądź produktu aminoalkilowania **3.20,** odpowiednio zmniejszając ilość wody, co wiąże się również z potrzebą wydłużenia czasu reakcji, bądź zastosowaniem źródła promieniowania o większej mocy w celu kompensacji tego zjawiska.

3.10.1. Proponowany mechanizm reakcji aminoalkilowania

W oparciu o uprzednio zaproponowane mechanizmy oraz prace opisujące zbliżone reakcje aminoalkilowania styrenów (olefin) przedstawiono możliwy mechanizm reakcji.[245,246] Zaprezentowano go na Schemacie 3.101.



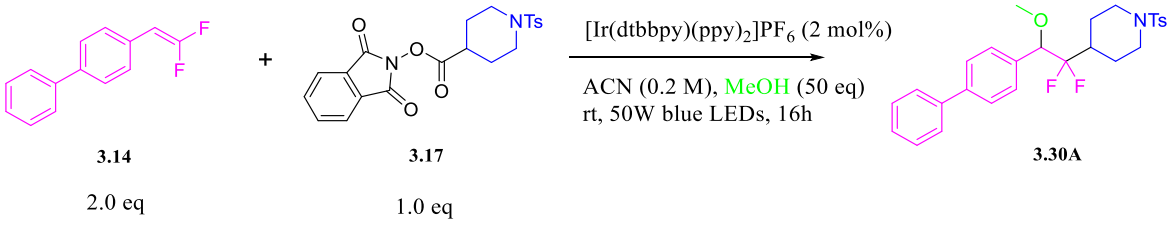
Schemat 3.101 Proponowany mechanizm reakcji aminoalkilowania geminalnej difluoroolefiny **E**.

Proponowany powyżej mechanizm łączy ze sobą mechanizmy już zaprezentowane w tej rozprawie (do etapu tworzenia karbokationu **G**) oraz reakcję typu Rittera. Atak nitrylu (tutaj ACN **I**) na utworzony karbokation **G** daje jon nitrylowy **J**, który to następnie w wyniku hydrolizy i transferu protonu daje produkt finalny w postaci amidu **P**.

3.11. Synteza β,β-difluoroeterów

W kolejnym etapie prac przeprowadzono eksperymenty modyfikacji standardowej procedury hydroksyalkilowania (Schemat 3.40) poprzez zmianę nukleofila, będącego zarazem donorem wiązania wodorowego. Do tego celu do reakcji zamiast wody użyto alkoholu

metylowego oraz etylowego. Reakcje umieszczono odpowiednio na Schemacie 3.110 oraz na Schemacie 3.111

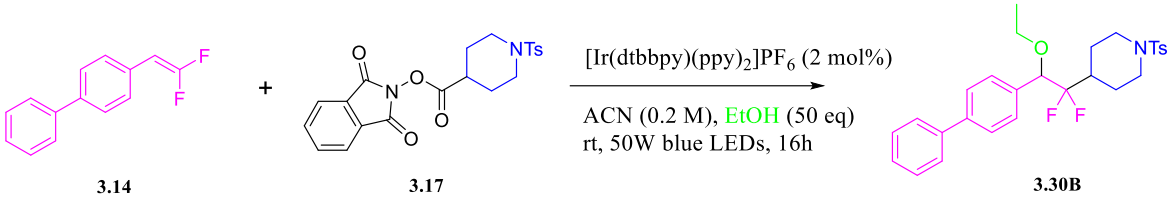


3.14 2.0 eq

3.17 1.0 eq

3.30A

Schemat 3.110 Schemat reakcji otrzymywania β,β-difluoroeteru **3.30A**.



3.14 2.0 eq

3.17 1.0 eq

3.30B

Schemat 3.111 Schemat reakcji otrzymywania β,β-difluoroeteru **3.30B**.

Obie powyższe reakcje początkowo przeprowadzano przy użyciu reaktora Aldrich® Micro Photochemical Reactor, jednakże obserwowano brak pełnej konwersji po pierwszych 16stu godzinach, dlatego źródło promieniowania zmieniono na diodę LED 50W. Ta obserwacja jest w pełni spójna ze skalą Tafta-Kamleta i wynikającym z niej wnioskiem, iż EtOH i MeOH są słabszymi donorami wiązania wodorowego.[247]

Korzystając z powyższych warunków związek **3.30A** udało się uzyskać z wydajnością 54%, a związek **3.30B** z wydajnością reakcji na poziomie 44%.

3.12. Adaptacja metody do warunków chemii przepływowej

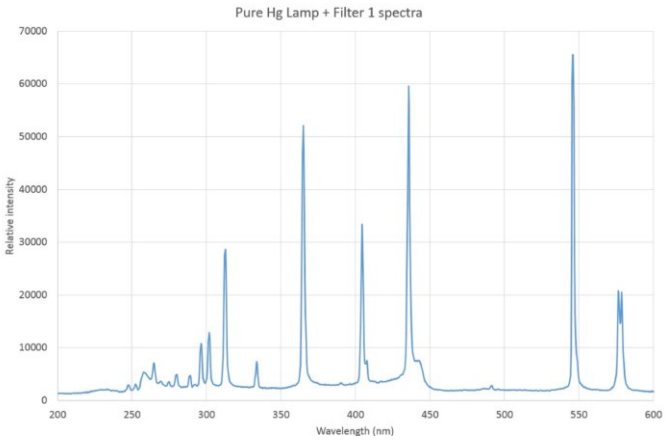
Biorąc pod uwagę stale rosnące zainteresowanie przeprowadzaniem reakcji w reaktorach przepływowych, które wynika z faktu szeregu korzyści z tym idących, a przede wszystkim ze względu na potrzebę wdrożenia i komercjalizacji opracowanego procesu oraz zalet stosowania reaktorów przepływowych w przypadku fotochemii, kolejnym krokiem była adaptacja metody do warunków chemii przepływowej.

Potwierdzenie skuteczności odkrytego protokołu w układzie ciągłym niewątpliwie zwiększa jego atrakcyjność, ponieważ proces przepływowy jest zdecydowanie łatwiej odtworzyć oraz przeprowadzić w dowolnie większej skali. Do tego celu zastosowano dostępny

reaktor przepływowy Vapourtec R2 wraz z fotoreaktorem UV-150 (vapourtec.com) zaprezentowany na Rysunku 3.120 (objętość stosowanego reaktora wynosi 10 ml).

Rysunek 3.120 Reaktor przepływowy Vapourtec serii R2 wraz z zainstalowanym fotoreaktorem UV-150 (vapourtec.com).

Przy początkowych próbach przeprowadzenia reakcji w warunkach przepływowych jako źródło promieniowania dostępna była średniociśnieniowa lampa rtęciowa o wysokim natężeniu. Sama lampa generuje promieniowanie z zakresu długości fal od około 220 do 600 nm (Rysunek 3.121). Z tego właśnie powodu oraz emitowania dużych ilości ciepła, niezbędne jest stosowanie odpowiednich filtrów. Takie filtry pozwalają na ‘wycinanie’ lub ograniczanie zbędnych zakresów promieniowania, które również mogą prowadzić do reakcji ubocznych.



Rysunek 3.121 Widmo stosowanej lampy rtęciowej (https://www.vapourtec.com/wp-content/uploads/2015/05/spectra.jpg) (filtr 1 – typu blank, kwarc).

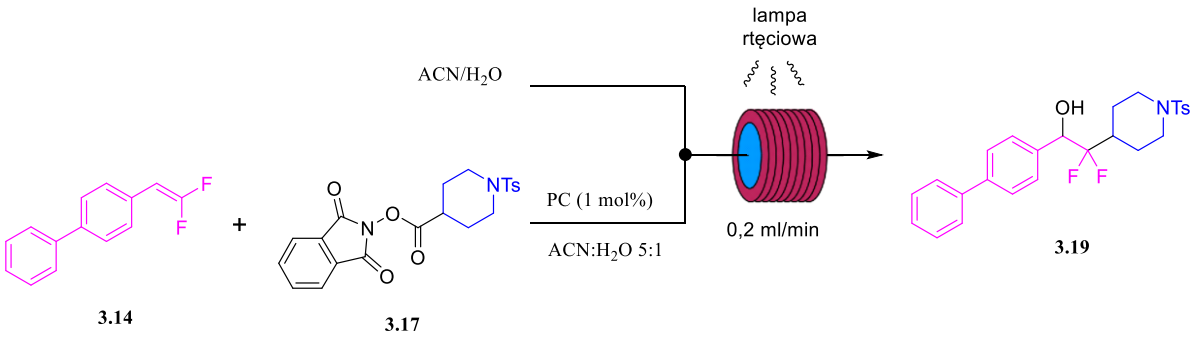
Z kilku dostępnych filtrów wybrano filtr typu 3 (czerwony - Pyrex), który ogranicza promieniowanie z zakresu UV-C i UV-B (do ok. 315 nm). Stosowano lampę o mocy 150 W

z możliwością ustawiania zakresu mocy od 50% do 100% (co odpowiada 75 W – 150 W). Wyniki przeprowadzonej optymalizacji zebrano w Tabeli 3.120.

Tabela 3.120 Wyniki optymalizacji reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny (Schemat 3.121) w warunkach przepływowych.

Lp	Fotokalizator [mol%]	Rozpuszczalnik [0.2 M]	Moc lampy	Szybkość przypływu [ml/min]	Wydajność [%][a]
1	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	75%	0,2	29%
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	DMSO	75%	0,2	23%
3	*fac*-$Ir(ppy)_3$ (1.0)	ACN	75%	0,2	15%
4	*fac*-$Ir(ppy)_3$ (1.0)	DMSO	75%	0,2	14%
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	90%	0,2	**41%**
2	$[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1.0)	ACN	90%	1,0	**40%**

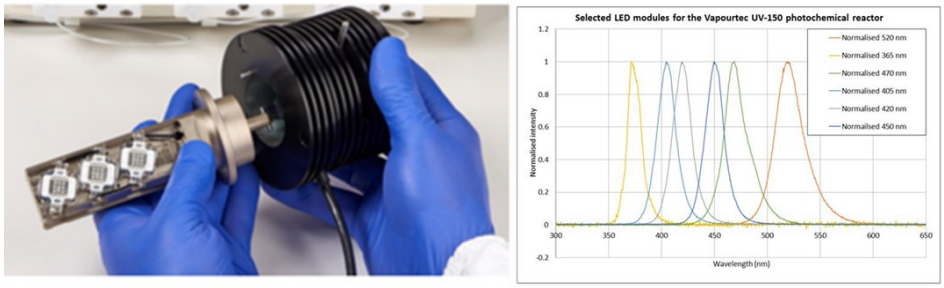
[a]*Podawana wydajność na podstawie NMR*



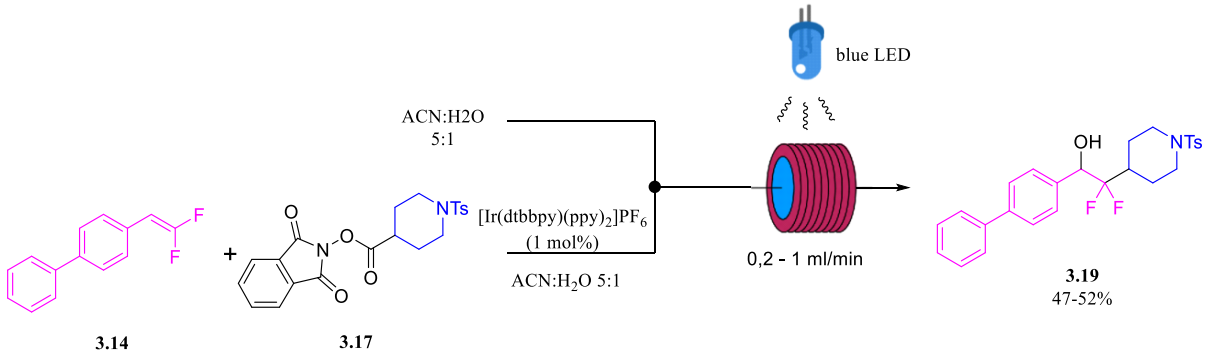
Schemat 3.121 Schemat przeprowadzonej reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny w warunkach przepływowych z wykorzystaniem lampy rtęciowej (PC – fotokatalizator).

Analiza wyników zebranych w Tabeli 3.120 wskazuje, że najlepsze wydajności reakcji uzyskuje się przy użyciu katalizatora w postaci $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ w mieszaninie ACN/woda przy mocy lampy 90%. Otrzymane wydajności reakcji na poziomie 40% są oczywiście niższe, aniżeli te które udało się uzyskać przy użyciu klasycznych fotoreaktorów, aczkolwiek potwierdzają możliwość przeprowadzenia reakcji w warunkach przepływowych. Wykonano również eksperymenty z pełną mocą lampy, jednakże obserwowano wówczas bardziej skomplikowany profil reakcji (chromatogram) sugerujący powstawanie większej ilości produktów ubocznych, co może wynikać również ze zwiększonej temperatury reaktora (ponad 40 °C – możliwy do stosowania jest również dodatkowy moduł chłodzący).

Biorąc pod uwagę ograniczenia lamp rtęciowych względem diod LED, tzn. krótszy czas pracy i ‘starzenie się’ lampy rtęciowej (spadek intensywności promieniowania wraz ze wzrostem przepracowanych godzin), charakterystyczne widmo promieniowania i brak możliwości wyboru wąskiego zakresu długości fal, co potencjalnie generuje większą ilość produktów ubocznych oraz bardziej wymagającą pracę z lampą rtęciową (tzn. lampa rtęciowa wymaga kilku minut do osiągnięcia stabilnych warunków pracy i stabilnego promieniowania oraz kilka minut na ochłodzenie), dokonano zakupu niebieskich diod LED (450 nm) o mocy 60W (Rysunek 3.122).



Rysunek 3.121 Lampa LED do przepływowego fotoreaktora UV-150 (https://www.vapourtec.com/products/flow-reactors/photocatalysis-led/).



Schemat 3.122 Schemat przeprowadzonej reakcji hydroksyalkilowania geminalnej difluoroolefiny **3.14** w warunkach przepływowych z wykorzystaniem diod LED 450 nm.

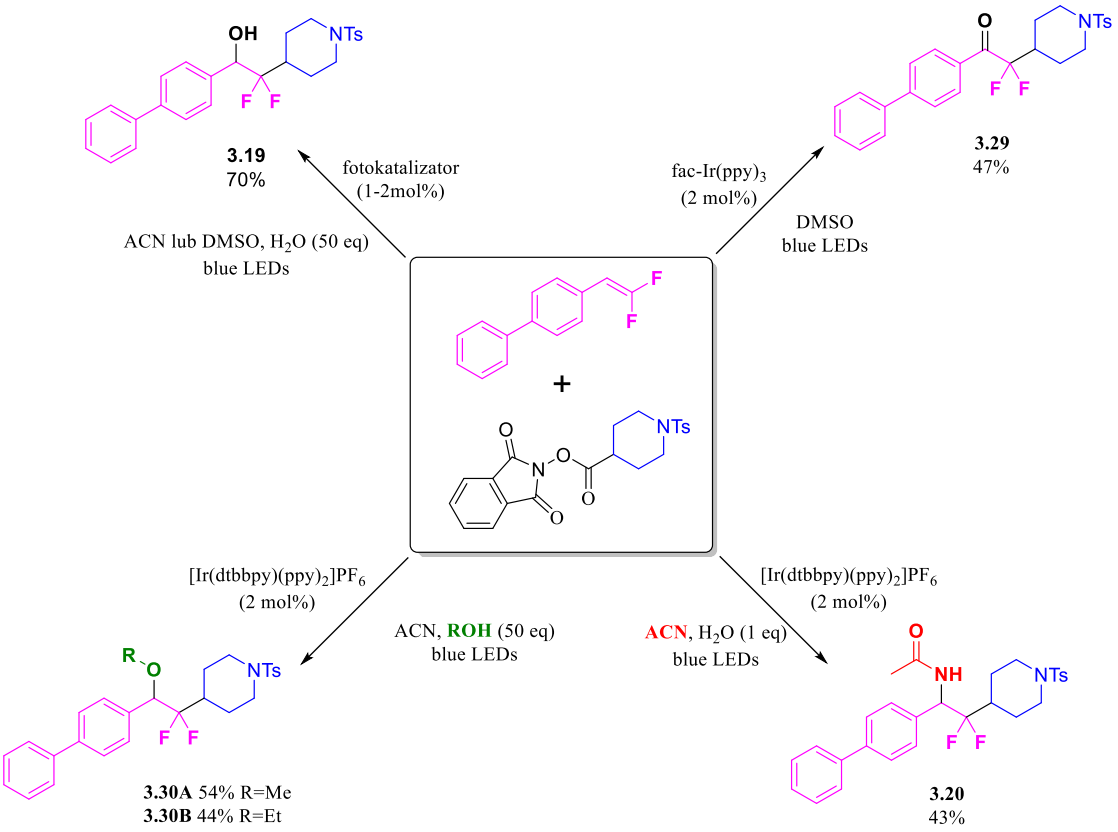
Stosując niebieskie diody LED udało się uzyskać wydajność reakcji otrzymywania produktu **3.19** z wydajnością do 52% (wyizolowanego produktu) co potwierdza, że lampa rtęciowa nie jest idealnym wyborem promieniowania do tego typu przemian zachodzących w łagodnych warunkach (Schemat 3.122). Reakcję przeprowadzono również w skali 1 grama stosowanego NHP **3.17**, co przy przepływie 1 ml/min wymagało około 25-30 minut i dało pożądany produkt z wydajnością reakcji na poziomie 47%. Co istotne, w tej mieszaninie poreakcyjnej obserwowano dalej nie w pełni przereagowany substrat (limitujący – NHP), aczkolwiek z uwagi na stosowany protokół, tzn. przygotowywanie wcześniej mieszaniny reakcyjnej i korzystanie z jednej pompy (tzn. wszystkie substraty i reagenty były zmieszane

wcześniej i taką mieszaninę wprowadzono do reaktora przepływowego, nie stosowano pętli do mieszania dwóch linii), w wypadku niezadowalającego przereagowania można taką mieszaninę zawrócić do fotoreaktora i poddać promieniowaniu ponownie.

W celu dodatkowego potwierdzania możliwości stosowania warunków przepływowych, przeprowadzono również reakcje otrzymywania kilku innych α,α-difluoroalkoholi, odtwarzając wydajności zbliżone do tych uzyskiwanych w warunkach nie-przepływowych.

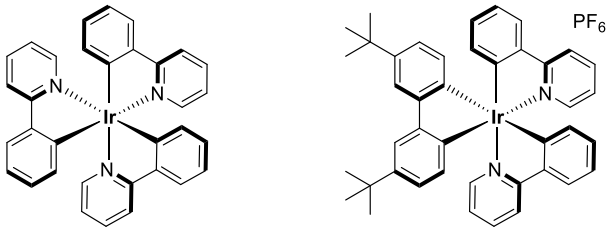
3.13. Podsumowanie

Zgodnie z założeniami udało się opracować nową metodę syntezy związków fluorowanych (Schemat 3.130). Metoda ta wykorzystuje cieszące się coraz większą popularnością geminalne difluoroalkeny jako fragment będący źródłem fluoru w cząsteczce produktu oraz redoks-aktywne estry w postaci *N*-acyloksyftalimidów (NHP) jako źródło rodników alkilowych. Co istotne, jest to wielokomponentowa dekarboksylacyjna reakcja fotoredoksowa i zachodzi w łagodnych warunkach z wykorzystaniem bezpiecznego światła niebieskiego.



Schemat 3.130 Zakres możliwości opracowanych metod fotodekarboksylacyjnego alkilowania geminalnych difluoroolefin.

W opracowanej metodzie wykazano możliwość (czasem wymiennie) stosowania dwóch katalizatorów fotoredoksowych opartych o atom irydu (Schemat 3.131).



fac-Ir(ppy)$_3$ [Ir(dtbbpy)(ppy)$_2$]PF$_6$

Schemat 3.131 Stosowane fotokatalizatory.

Jak wykazano w zależności od stosowanego systemu: fotokatalizator – układ rozpuszczalników, można sterować reakcją w kierunku tworzonego produktu: difluoroalkoholu, difluoroketonu, dilfuoroeteru bądź difluoroaminy (Schemat 3.130).

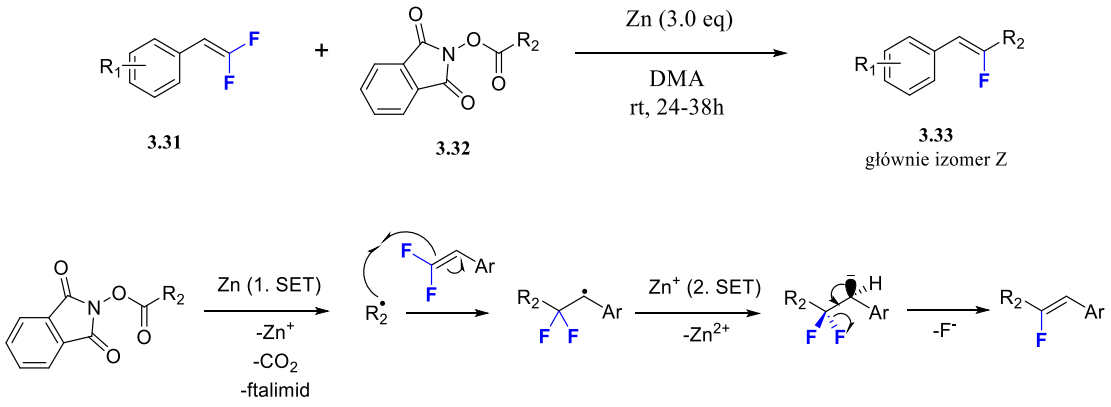
Do potrzeb badań dokonano syntezy kilkudziesięciu substratów w postaci zarówno 1,1-difluorolefin jak i *N*-acyloksyftalimidów. Dokonanie skrupulatnej optymalizacji odkrytego fotoindukowanego sprzęgania, pozwoliło na zbudowanie zakresu stosowalności i otrzymaniu ponad 20 różnych α,α-difluoroalkoholi z wydajnością do 70%.

Bardzo istotnym elementem prac z uwagi na charakter wdrożeniowy było przeprowadzensie procesu na różnych, komercyjnie dostępnych reaktorach fotochemicznych (w tym: Aldrich® Micro Photochemical, Reactor Penn PhD Photoreactor M2, SynLed). Co być może bardziej istotne, przeprowadzono również adaptację metody do warunków chemii przepływowej za pomocą fotoreaktora przepływowego Vapourtec UV150 przy użyciu lampy rtęciowej oraz diod LED jako źródła promieniowania. Wpływa, to na wartość przemysłową badanego procesu.

Ponadto, dla jednego z otrzymanych materiałów (związku referencyjnego **3.19**) otrzymano jego monokryształ oraz wykonano badania krystalograficzne potwierdzające jego zakładaną strukturę. Przeprowadzono również badania mechanistyczne potwierdzające fotoredoksową naturę procesu (eksperyment z przerywanym promieniowaniem czy prowadzenie reakcji z brakiem dostępu światła oraz bez katalizatora) oraz udział rodników (eksperyment wychwytu rodników za pomocą TEMPO, *radical clock*), co wraz z danymi literaturowymi pozwoliło na zaproponowanie możliwych cykli katalitycznych, tłumaczących mechanizmy reakcji.

Zidentyfikowanym ograniczeniem procesu jest udział difluoroolefin z grupami wyciągającymi elektrony (układy ubogie w elektrony, EWG). Prace nad rozwiązaniem tego problemu będą kontynuowane razem z próbami wykorzystania innych organokatalizatorów (barwników organicznych), co dodatkowo zwiększyłoby atrakcyjność prezentowanej metody ze względów ekonomicznych oraz środowiskowych – zgodnie z zasadami zielonej chemii (odejście od korzystania katalizatorów opartych na cennych metalach przejściowych).

Niewątpliwą zaletą opracowanej strategii jest innowacyjne wykorzystanie geminalnych difluoroolefin, które są cennymi syntonami w chemii fluoroorganicznej. Mianowicie w większości znanych procesów, w których są wykorzystywane w wyniku generowania reaktywnych form pośrednich, przez które przebiegają ich reakcje, związki te mają skłonność do eliminowania atomu fluoru, efektem czego jest otrzymywanie produktów monofluorowanych. Dopiero w roku 2020 (3 lata po pierwszych pozytywnych wynikach fotodekarboksylacyjnego hydroksyalkilowania zamieszczonych w tej pracy) ukazała się praca na łamach *J. Org. Chem.*, w której zaprezentowano podobne wykorzystanie difluoroalkenów. W tym przypadku, do katalizowanej kobaltem regioselektywnej niesymetrycznej dioksygenacji przy użyciu fenoli i tlenu cząsteczkowego, która to zachowuje oba atomy fluoru (Schemat 2.242, **J**).[167] Zaprezentowana przez autorów retencja fluorów, podobnie jak efekt tej pracy, kontrastuje z większością katalizowanych metalami przejściowymi reakcji 1,1-difluoroalkenów, które zazwyczaj obejmują de-fluorowanie. Komplementarnym przykładem do odkrytej metody jest dekarboksylacyjne alkilowanie geminalnych difluoroalkenów za pośrednictwem cynku opublikowane przez Sun, gdzie produktem jest właśnie monofluoroalken (Schemat 3.132).[248]



Schemat 3.132 Dekarboksylacyjne alkilowanie difluoroolefin za pośrednictwem cynku przy wykorzystaniu NHP wraz z mechanizmem tłumaczącym selektywność tworzenia izomeru Z poprzez eliminację atomu fluoru.

Zdecydowanym potwierdzeniem istoty prowadzonych badań jest rosnące zainteresowanie wśród metod wykorzystujących geminalne difluoralkeny, przede wszystkim, jak we wspomnianych powyżej metodach, zachowujących oba atomy fluoru difluoroolefin, dając w produkcie reakcji ugrupowanie difluorometylenowego. Prac dotykających tej tematyki w latach 2020-2021 ukazało się kilka (wymienione w części literaturowej), a w lipcu roku 2021 opublikowano pierwszą pracę przeglądową skupiającą się właśnie na tej tematyce i podkreślającą, że takie metody funkcjonalizacji pozostają mało rozwinięte, a w ostatnich latach obserwuje się znaczący wzrost zainteresowania nimi.[249]

Jednym z założeń pracy było opracowanie metody typu sprzęgania krzyżowego, czyli metody, która będąc w posiadaniu wielu różnych substratów pozwala na uzyskanie dużej liczby zróżnicowanych produktów z ich dalszą możliwą funkcjonalizacją (biblioteka związków). Opracowana metoda spełnia to założenie i obecnie trwają prace nad jej wykorzystaniem do otrzymania platformy, umożliwiającej uzyskanie innowacyjnych leków w terapiach przeciwwirusowych. Mianowicie, wykorzystując potencjalne właściwości antywirusowe otrzymywanych w prezentowanych reakcjach fragmentów difluoroalkoholowych, difluoroketonowych czy difluoroaminowych jako elementów odpowiedzialnych za wiązanie z proteazami wirusowymi.

4. Część doświadczalna

4.1. Uwagi ogólne

Wszystkie materiały, reagenty i rozpuszczalniki, o ile nie uwzględnione inaczej, zostały uzyskane ze źródeł komercyjnych i użyte bez wcześniejszego oczyszczania. Do osuszania frakcji organicznych podczas ekstrakcji stosowano siarczan(VI) sodu lub siarczan(VI) magnezu.

Przebieg reakcji był monitorowany przy pomocy: płytek TLC z żelem krzemionkowym oraz wizualizacją przy pomocy promieniowania UV (i/lub odpowiedniego wywoływacza); aparatów: Shimadzu LCMS-2020 Single Quadropule Liquid Chromatograph Mass Spectrometer lub Waters ACQUITY UPLC I-Class PLUS System z detektorem Waters SQ 2, pomiarów QNMR z wzorcem wewnętrznym w postaci 1,4-dimetoksybenzenu (wynik był uśrednionym wynikiem z trzech pomiarów).

Produkty reakcji były oczyszczane za pomocą różnych metod: chromatografii kolumnowej z użyciem żelu krzemionkowego 60 (240-400 mesh), aparatów PuriFlash (np. PuriFlash Compact 420, PuriFlash XS 420) z wykorzystaniem kolumn SIHP 50µm, preparatywnego TLC (żel krzemionkowy 10-12 µm), preparatywnego HPLC z użyciem aparatury Dionex UHPLC Ultimate 3000 z detektorem DAD lub Agilent 1290 Infinity II, bądź destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem (w przypadku syntezy difluoroolefin).

Produkty reakcji w przypadku oczyszczania za pomocą preparatywnego HPLC po odparowaniu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem były poddawane procesowi liofilizacji z mieszaniny ACN/woda lub MeOH/woda przy pomocy liofilizatora Chirst Alpha model 1-2 LDplus lub Labconco FreeZone 2.5 Liter -84C Benchtop.

Widma NMR zostały zarejestrowane za pomocą spektrometrów Bruker Avance III HD 400 MHz lub Bruker Fourier 300 HD 300 MHz. Jako rozpuszczalników używano $CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$, CD_3OD, D_2O, CD_3CN oraz CD_2Cl_2. Widma ^1H NMR zostały wykonane z częstotliwością roboczą spektrometru wynoszącą 400 lub 300 MHz i ustawiane na wzorzec odpowiednio $CDCl_3$ – tetrametylosilan (δ = 0 ppm), bądź szczątkowy sygnał od rozpuszczalnika. Dane zostały przedstawione wg modelu: przesunięcie chemiczne wyrażone w ppm, multipletowość (m = multiplet, bs = szeroki singlet, s = singlet, d = dublet, t = tryplet, dd = dublet dubletów, itd.), stała sprzężenia wyrażona w Hz oraz integracja. Widma ^{13}C NMR

zostały zmierzone z częstotliwością roboczą 101 MHz, ^{19}F NMR z czestotliwością 376 MHz oraz ^{31}P NMR z 162 MHz.

Oznaczenie masy (m/z) wysokiej rozdzielczości wykonano przy pomocy aparatu Bruker HRMS Impact II QTOF z użyciem jonizacji ESI.

Reakcję w warunkach przepływowych przeprowadzono przy użyciu reaktora przepływowego Vapourtec Series R2 z fotoreaktorem UV-150 ze źródłem promieniowania w postaci średniociśnieniowej lampy rtęciowej z odpowiednim filtrem lub 60 W niebieskich diod LED (450 nm).

Reakcję fotochemiczne przeprowadzono przy użyciu następujących reaktorów: Aldrich® Micro Photochemical Reactor 5-6 W z pierścieniem LED niebieskim (435-445 nm) lub fioletowym (400-410 nm), SynLed Parallel Photoreactor 12 W (465-470 nm), Penn PhD Photoreactor M2 z diodami 450 nm, lub reaktora własnej konstrukcji z źródlem promieniowania w postaci niebieskiej diody LED 50 W royal blue (450 nm). Reakcje były prowadzone w wialsach o pojemności od 4 do 20 ml.

Reakcje w warunkach mikrofalowych przeprowadzone zostały przy użyciu reaktora Anton Paar Monowave 450.

4.2. Procedury ogólne

Procedura A (redoks-aktywne estry – NHP/TCNHP)

W kolbie okrągłodennej w atmosferze argonu umieszczono kwas karboksylowy (1.0 eq), *N*-hydroksyftalimid (1.0 eq) i DMAP (0.1 eq). Następnie do kolby dodano bezwodny DCM (20 vol) i EDC (1.1 eq). Przed dodaniem EDC nie wszystkie reagenty były rozpuszczone, klarowny roztwór był obserwowany po kilku minutach po dodaniu EDC. Mieszaninę reakcyjną mieszano w atmosferze argonu przez noc w temperaturze pokojowej. Po tym czasie całość odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując osad. Do osadu dodano MeOH (5-10 vol) i powstałą zawiesinę mieszano przez około 5 min (na mieszadle magnetycznym lub przy pomocy ultradźwięków)*. Osad został następnie odsączony uzyskując czysty produkt.

*w przypadku *N*-acyloksyftalimidów, dla których obserwowano rozkład w obecności MeOH bądź, gdy proponowana powyżej metoda oczyszczania była nieefektywna, oczyszczano je za pomocą metod chromatograficznych.

Procedura B (geminalne difluoroolefiny)

W szklanym reaktorze ciśnieniowym w atmosferze argonu umieszczono TPP (1.5 eq), LiI (1.5 eq) i odpowiedni aldehyd (1.0 eq). Do całości dodano następnie suchy dioksan (30 vol) i suchy DMF (4 vol). Na końcu za pomocą strzykawki dodawany był $TMSCF_3$ (2.5 eq). Uzyskana mieszanina była ogrzewana w temperaturze 120 °C przez noc. Po tym czasie do mieszaniny po jej ochłodzeniu dodawano MeI (4-5 eq) i mieszano przez kolejne 10-30 minut. Następnie reakcja została zakończona przez dodanie wody i ekstrakcję do Et_2O lub heptanu. Po odparowaniu rozpuszczalnika (nie do suchej masy) produkty były oczyszczane metodami chromatograficznymi bądź za pomocą destylacji.

Procedura C

W wialsie z korkiem z septą umieszczono $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1-2 mol%) oraz NHP (1.0 eq). Następnie wialsa została wyposażona w mieszalnik magnetyczny oraz przepuszczono przez nią argon. Następnie został dodany ACN (0.1 – 0.2 M) i woda (50 eq) w atmosferze argonu. Na końcu do reakcji była dodawana difluoroolefina (2.0 eq), a wialsę zamknięto szczelnie korkiem. Mieszaninę poddawano promieniowaniu światłem niebieskim w wybranym fotoreaktorze przez 16 godzin (w przypadku Aldrich® Micro Photochemical Reactor, który głównie służył do zbadania zakresu stosowalności). Po tym czasie rozpuszczalnik był odparowywany pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt oczyszczany za pomocą wybranej metody (chromatografia kolumnowa, preparatywne TLC lub preparatywne HPLC).

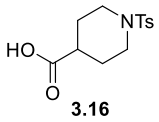
Procedura D

W wialsie z korkiem z septą umieszczono *fac*-$Ir(ppy)_3$ (1-2 mol%) oraz NHP (1.0 eq). Następnie wialsa została wyposażona w mieszalnik magnetyczny oraz przepuszczono przez nią argon. Następnie zostały dodane DMSO (0.1 – 0.2 M) i woda (50 eq) w atmosferze argonu. Na końcu do mieszaniny reakcyjnej była dodawana difluoroolefina* (2.0 eq), a wialsę zamknięto szczelnie korkiem. Mieszaninę poddawano promieniowaniu światłem niebieskim w wybranym fotoreaktorze przez 16 godzin (w przypadku Aldrich® Micro Photochemical Reactor, który głównie służył do zbadania zakresu stosowalności). Po tym czasie mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza i dodano Et_2O (z dodatkiem acetonu w przypadku bardziej polarnych produktów) oraz wodę. Po rozdzieleniu faz, fazę organiczną osuszono i rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt oczyszczano za pomocą wybranej metody (chromatografia kolumnowa, preparatywne TLC lub preparatywne HPLC).

*difluoroolefiny będące cieczami lub olejami dodawano w postaci roztworu w DMSO

4.3. Procedury syntetyczne i dane spektroskopowe

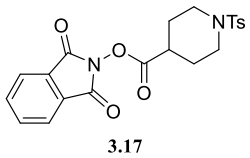
NHP/TCNHP



3.16

Chlorek tosylu (1.0 eq, 9.52 g, 49.9 mmol) został dodany do mieszaniny kwasu nipekotynowego **3.15** (**6.45 g**, 49.9 mmol) i NaOH (2.0 eq, 3.99 g, 99.8 mmol) w 100 ml mieszaniny Et_2O:H_2O (1:1). Całość mieszano przez 6 godzin w temperaturze pokojowej do pełnej konwersji kwasu **3.15** (UHPLC). Powstała zawiesina została rozcieńczona mieszaniną Et_2O:H_2O (1:1) do całkowitego rozpuszczenia osadu. Następnie powstałe fazy zostały rozdzielone. Faza wodna została zakwaszona za pomocą 3M HCl_{aq} do pH=3. Powstały osad został odsączony, a następnie rozpuszczony w EtOAc. Roztwór został osuszony za pomocą Na_2SO_4 i odparowany pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 8.83 g produktu **3.16** (biały osad, Y=62%). UHPLC (ESI): dla C13H17NO4S [M]=283.09, otrzymano m/z=283.95 $[M+H]^+$.

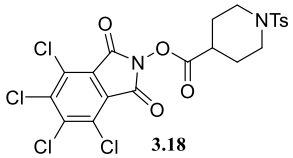
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.66 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.34 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.67 (dt, *J* = 12.0, 4.0 Hz, 2H), 2.53 – 2.41 (m, 5H), 2.30 (tt, *J* = 10.8, 4.0 Hz, 1H), 2.06 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.76 (m, 2H).



3.17

2.0 g kwasu **3.16** poddano reakcji zgodnie z ogólną procedurą **A** uzyskując 2.85 g produktu **3.17** (biały osad, Y=91%). UHPLC (ESI): dla C21H20N2O6S [M]=428.10, otrzymano m/z=429.00 $[M+H]^+$.

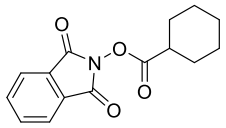
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 – 7.86 (m, 2H), 7.86 – 7.77 (m, 2H), 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.67 (dt, *J* = 12.0, 4.4 Hz, 2H), 2.83 – 2.61 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.24 – 2.14 (m, 2H), 2.14 – 2.01 (m, 2H).



3.18

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A** (biały osad, 1.47 g, Y=74%).

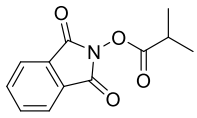
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.68 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 3.65 (dt, *J* = 11.7, 4.4 Hz, 2H), 2.85 – 2.60 (m, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.22 – 2.13 (m, 2H), 2.13 – 1.94 (m, 2H).



3.21B

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A** (biały osad, 2.01 g, Y=98%).

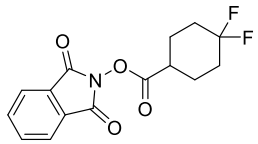
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.90 (dd, *J* = 5.4, 3.1 Hz, 2H), 7.80 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 2.85 – 2.67 (m, 1H), 2.21 – 2.04 (m, 2H), 1.91 – 1.77 (m, 2H), 1.76 – 1.58 (m, 3H), 1.50 – 1.24 (m, 3H).



3.21C

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A**, ale oczyszczony na drodze chromatografii kolumnowej w układzie heksan:EtOAc uzyskując 3.54 g produktu (biały osad, Y=91%).

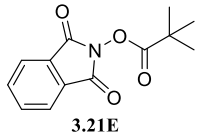
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.84 – 7.77 (m, 2H), 2.98 (p, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.40 (d, *J* = 7.0 Hz, 6H).



3.21D

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A** (biały osad, 2.70 g, Y=98%).

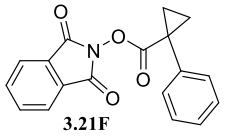
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.86 – 7.79 (m, 2H), 2.98 – 2.81 (m, 1H), 2.33 – 2.03 (m, 6H), 2.03 – 1.79 (m, 2H).



3.21E

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A**, ale oczyszczony na drodze chromatografii kolumnowej w układzie heksan:EtOAc uzyskując 3.10 g produktu (biały osad, Y=85%).

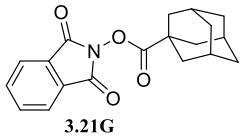
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.82 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, *J* = 5.5, 3.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 9H).



3.21F

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A** (biały osad, 2.40 g, Y=85%).

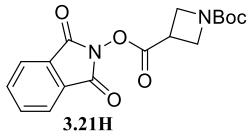
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.93 – 7.83 (m, 2H), 7.82 – 7.73 (m, 2H), 7.59 – 7.50 (m, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 4H), 1.93 (q, *J* = 4.3 Hz, 2H), 1.51 (q, *J* = 4.3 Hz, 2H).



3.21G

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A**, ale oczyszczony na drodze chromatografii kolumnowej w układzie heksan:EtOAc uzyskując 2.09 g produktu (biały osad, Y=77%).

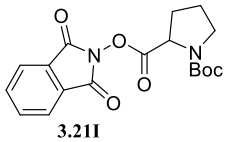
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.94 – 7.87 (m, 2H), 7.84 – 7.75 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 2.15 – 2.10 (m, 3H), 1.81 (bs, 6H).



3.21H

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A**, ale oczyszczony na drodze chromatografii kolumnowej w układzie heksan:EtOAc uzyskując 2.20 g produktu (biały osad, Y=85%).

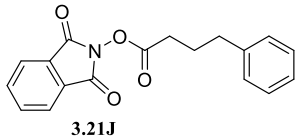
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.96 – 7.90 (m, 2H), 7.87 – 7.80 (m, 2H), 4.37 – 4.25 (m, 4H), 3.74 (tt, *J* = 8.6, 6.4 Hz, 1H), 1.48 (s, 9H).



3.21I

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A**, ale oczyszczony na drodze chromatografii kolumnowej w układzie heksan:EtOAc uzyskując 1.10 g produktu (biały osad, Y=69%).

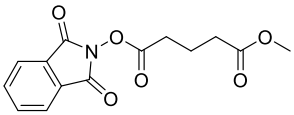
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.95 – 7.86 (m, 2H), 7.86 – 7.76 (m, 2H), 4.63 (dd, *J* = 8.6, 3.9 Hz, 1H), 3.73 – 3.60 (m, 1H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 2.56 – 2.29 (m, 2H), 2.20 – 1.91 (m, 2H), 1.53 (s, 9H).



3.21J

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A** (biały osad, 1.62 g, Y=90%).

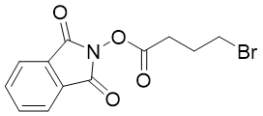
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.21 (m, 3H), 2.80 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.15 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H).



3.21K

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A**, ale oczyszczony na drodze chromatografii kolumnowej w układzie heksan:EtOAc uzyskując 2.47 g produktu (biały osad, Y=87%).

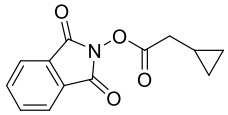
^{1}H NMR (300 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.88 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.69 (m, 2H), 3.64 (s, 3H), 2.71 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.04 (p, *J* = 7.3 Hz, 2H).



3.21L

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A**, ale oczyszczony na drodze chromatografii kolumnowej w układzie heksan:EtOAc uzyskując 2.79 g produktu (biały osad, Y=75%).

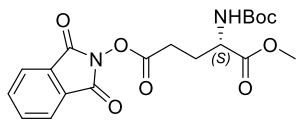
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.97 – 7.89 (m, 2H), 7.86 – 7.80 (m, 2H), 3.57 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 2H).



3.21N

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A** (biały osad, 3.10 g, Y=85%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.96 – 7.88 (m, 2H), 7.57 – 7.50 (m, 2H), 2.26 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 1.18 – 1.03 (m, 1H), 0.81 – 0.66 (m, 2H), 0.49 – 0.30 (m, 2H).

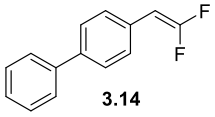


3.21M

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A**, ale oczyszczony na drodze chromatografii kolumnowej w układzie heksan:EtOAc uzyskując 1.92 g produktu (biały osad, Y=52%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.95 – 7.88 (m, 2H), 7.85 – 7.79 (m, 2H), 5.23 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.52 – 4.36 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 2.93 – 2.72 (m, 2H), 2.44 – 2.31 (m, 1H), 2.23 – 2.07 (m, 1H), 1.48 (s, 9H).

Geminalne difluoroolefiny



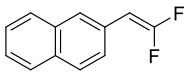
3.14

5.00 g kwasu **3.13** poddano reakcji zgodnie z ogólną procedurą **B**, uzyskując 5.03 g produktu **3.14** (biały osad, Y=84%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.65 – 7.58 (m, 4H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 7.42 – 7.34 (m, 1H), 5.35 (dd, *J* = 26.3, 3.7 Hz, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -81.87 (dd, *J* = 30.6, 26.4 Hz, 1F), -83.80 (dd, *J* = 30.4, 3.8 Hz, 1F).

^{31}P NMR (162 MHz, Chloroform-*d*) brak pozostałości TPP i TPP=O

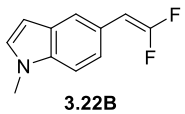


3.22A

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B** (biały osad, 1.09 g, Y=89%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.98 – 7.86 (m, 4H), 7.58 – 7.48 (m, 3H), 5.97 (dd, *J* = 28.0, 4.2 Hz, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -82.45 (d, *J* = 33.2 Hz, 1F), -84.20 (d, *J* = 33.1 Hz, 1F).

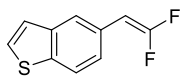


3.22B

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **A** i dodatkowo rekrystalizowany z pentanu, uzyskując 1.10 g produktu (biały osad, Y=43%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.61 (s, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.24 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.07 (d, *J* = 3.0 Hz, 1H), 6.48 (dd, *J* = 3.1, 0.9 Hz, 1H), 5.39 (dd, *J* = 26.5, 4.2 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -85.57 (dd, *J* = 39.3, 26.5 Hz, 1F), -87.32 (dd, *J* = 39.4, 4.3 Hz, 1F).

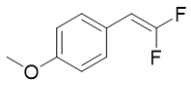


3.22C

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B**, ale mieszaninę reakcyjną ogrzewano w 100 °C otrzymując 0.68 g produktu (żółtawy olej, Y=28%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.75 (dd, *J* = 27.1, 4.2 Hz, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -83.97 (dd, *J* = 36.3, 26.5 Hz, 1F), -85.22 (dd, *J* = 36.4, 4.3 Hz, 1F).

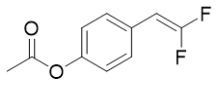


3.22D

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B**, ale produkt oczyszczono na drodze destylacji zbierając frakcje w zakresie temperatur 70-80 °C pod ciśnieniem 4 mbar, uzyskując 1.37 g produktu (bezbarwny olej, Y=55%).

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.96 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.71 (dd, *J* = 28.3, 4.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H).

^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -85.40 (dd, *J* = 39.6, 28.3 Hz, 1F), -87.22 (dd, *J* = 39.6, 4.2 Hz, 1F).

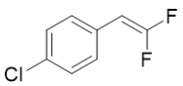


3.22E

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B**, ale produkt oczyszczono na drodze destylacji zbierając frakcje w temperaturze 120 °C pod ciśnieniem 2 mbar, uzyskując 1.25 g produktu (bezbarwny olej, Y=52%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.36 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.29 (dd, *J* = 26.0, 3.6 Hz, 1H), 2.32 (s, 3H).

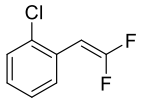
^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -82.62 (dd, *J* = 31.5, 26.2 Hz, 1F), -84.19 (dd, *J* = 31.6, 3.7 Hz, 1F).



3.22F

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B**, ale produkt oczyszczono na drodze destylacji zbierając frakcje w temperaturze 70-80 °C pod ciśnieniem 10 mbar, uzyskując 1.12 g produktu (bezbarwny olej, Y=45%).

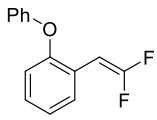
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.46 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.85 (dd, *J* = 27.9, 4.0 Hz, 1H).
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -82.14 (d, *J* = 32.4 Hz, 1F), -84.01 (d, *J* = 32.2 Hz, 1F).



3.22G

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B**, ale produkt oczyszczono na drodze destylacji, zbierając frakcje w temperaturze 70-80 °C pod ciśnieniem 10 mbar, uzyskując 2.50 g produktu (bezbarwny olej, Y=45%).

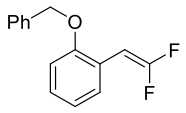
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.60 – 7.49 (m, 2H), 7.40 (td, *J* = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 5.88 (dd, *J* = 26.2, 3.6 Hz, 1H).
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -82.24 (d, *J* = 27.1 Hz, 1F), -83.02 (d, *J* = 27.1 Hz, 1F).



3.22H

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B,** ale mieszaninę reakcyjną ogrzewano w 100 °C, otrzymując 0.63 g produktu (biały osad, Y=27%).

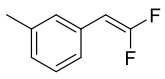
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.62 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.39 – 7.32 (m, 2H), 7.26 – 7.08 (m, 3H), 6.98 – 6.90 (m, 3H), 5.65 (dd, *J* = 24.9, 5.9 Hz, 1H).
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -82.54 – -82.73 (m), -82.93 (dd, *J* = 29.7, 4.4 Hz).



3.22I

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B** (biały osad, 1.30 g, Y=71%).

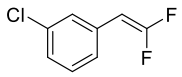
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.33 – 7.20 (m, 1H), 7.15 (d, *J* = 18.4 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 5.61 (dd, *J* = 26.3, 5.8 Hz, 1H).
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -83.97 (dd, *J* = 33.3, 4.2 Hz), -84.44 (dd, *J* = 33.2, 27.8 Hz).



3.22J

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B**, ale produkt oczyszczono na drodze destylacji zbierając frakcje w temperaturze 80-90 °C pod ciśnieniem 2 mbar, uzyskując 1.62 g produktu (bezbarwny olej, Y=62%).

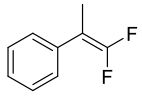
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.28 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 7.10 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.74 (dd, *J* = 28.2, 4.3 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -83.02 (dd, *J* = 34.7, 28.3 Hz), -85.03 (dd, *J* = 34.6, 4.4 Hz).



3.22K

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B**, ale produkt oczyszczono na drodze destylacji zbierając frakcje w temperaturze 70-80 °C pod ciśnieniem 5 mbar, uzyskując 1.09 g produktu (bezbarwny olej, Y=43%).

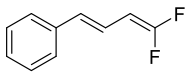
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.45 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.32 (m, 2H), 5.86 (dd, *J* = 27.7, 4.0 Hz, 1H).
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -81.16 (d, *J* = 30.2 Hz, 1F), -83.20 (d, *J* = 30.1 Hz, 1F).



3.22L

Otrzymany zgodnie ze zmodyfikowaną ogólną procedurą **B**. Użyto 4.0 eq LiI, 4.0 eq TPP, 6.0 eq $TMSCF_3$ i reakcję przeprowadzono w samym suchym DMF (15 vol). Następnie produkt oczyszczono na drodze destylacji zbierając frakcje w temperaturze 50-60 °C pod ciśnieniem 2 mbar uzyskując 1.27 g produktu (bezbarwny olej, Y=50%).

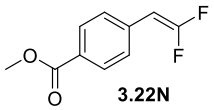
^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 – 7.35 (m, 3H), 7.32 – 7.27 (m, 2H), 2.00 (t, *J* = 3.4 Hz, 3H).
^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -82.02 – -82.31 (m, 2F).



3.22M

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B**, ale produkt oczyszczono na drodze destylacji zbierając frakcje w temperaturze 70-80 °C pod ciśnieniem 5 mbar, uzyskując 1.35 g produktu (bezbarwny olej, Y=53%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.41 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.22 (m, 1H), 6.68 (ddt, *J* = 15.9, 10.8, 1.2 Hz, 1H), 6.50 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 5.16 (ddd, *J* = 24.1, 10.9, 1.5 Hz, 1H).



3.22N

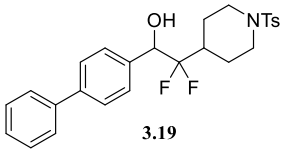
Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **B** (biały osad, 0.56 g, Y=84%).

^{1}H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 7.71 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.35 (dd, *J* = 25.2, 3.2 Hz, 1H), 3.98 (s, 1H).

^{19}F NMR (376 MHz, Chloroform-*d*) δ -77.76 (dd, *J* = 25.2, 20.7 Hz), -79.51 – -79.69 (m).

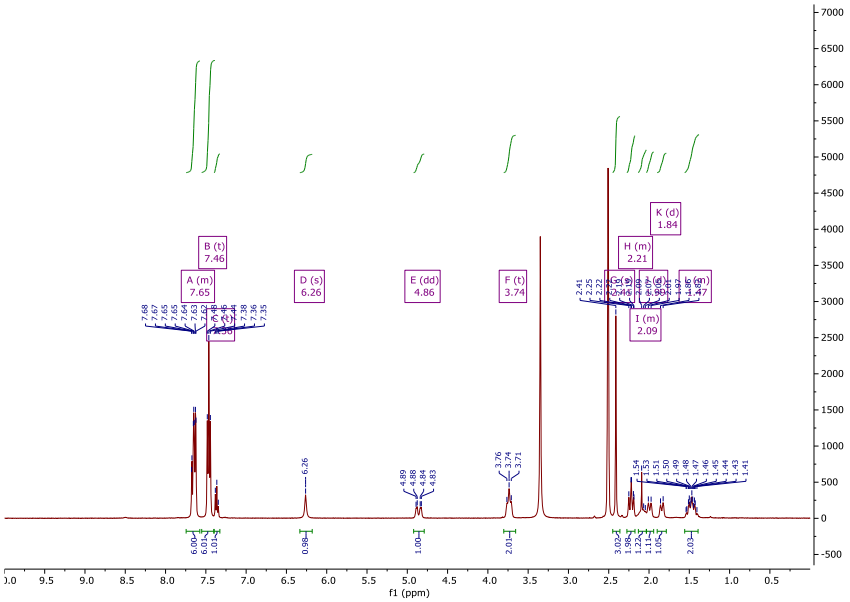
Syntezy fotochemiczne

3.19

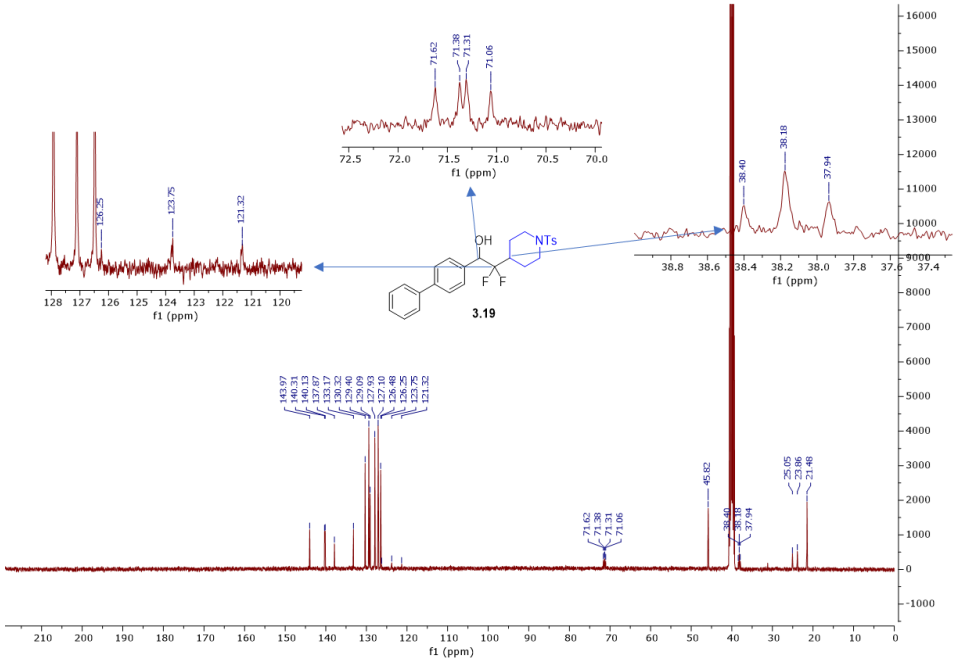


3.19

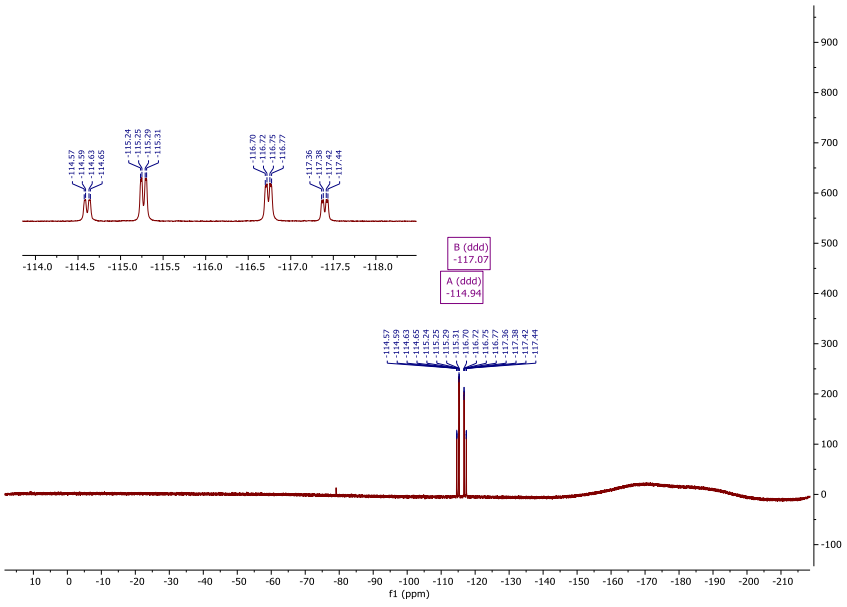
Związek **3.19** otrzymano zgodnie z ogólną procedurą **C**. Reakcji poddano **3.17** (100 mg, 0.2 mmol). Mieszaninę reakcyjną po 16 godzinach oczyszczono za pomocą preparatywnego HPLC otrzymując 64 mg produktu **3.19** (biały osad, 58%)



^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d$_6$) δ 7.70 – 7.60 (m, 6H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 7.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.26 (s, 1H), 4.86 (dd, J = 20.5, 5.7 Hz, 1H), 3.74 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.28 – 2.17 (m, 2H), 2.13 – 2.04 (m, 1H), 1.99 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 1.84 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.56 – 1.37 (m, 2H).



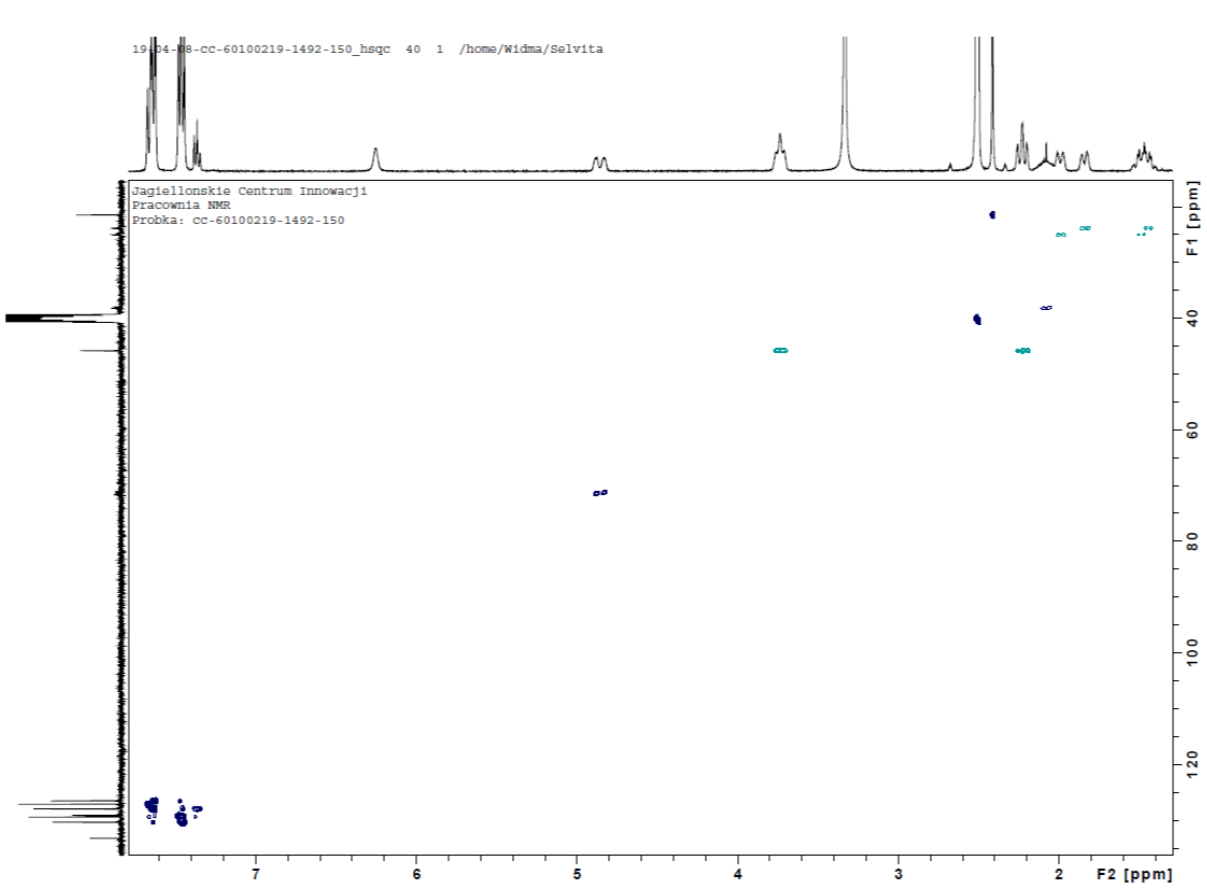
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.97, 140.31, 140.13, 137.87, 133.17, 130.32, 129.40, 129.09, 127.93, 127.10, 126.48, 126.25, 123.75, 121.32, 71.62, 71.38, 71.31, 71.06, 45.82, 38.40, 38.18, 37.94, 25.05, 23.86, 21.48.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -114.94 (ddd, *J* = 248.8, 20.9, 6.1 Hz, CFF), -117.07 (ddd, *J* = 249.3, 20.5, 7.5 Hz, CFF).

HR-MS (ESI): m/z obliczone C26H27F2NNaO3S $[M+Na]^+$ = 494.1577, otrzymane m/z = 494.1415

HSQC


19-04-M8-cc-60100219-1492-150_hsqc 40 1 /home/Widma/Selvita
Jagiellonskie Centrum Innowacji
Pracownia NMR
Probka: cc-60100219-1492-150
F1 [ppm]
40
60
80
100
120
7
6
5
4
3
2
F2 [ppm]

Dane krystalograficzne dla 3.19 (szerszy opis i analiza zawarta w części badań własnych)

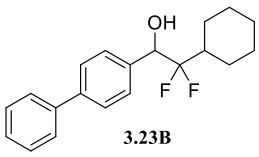
	Crystal data
Chemical formula	$C_{26}H_{27}F_3NO_3S$
M_r	471.54
Crystal system, space group	Monoclinic, $P2_1/c$
Temperature (K)	100.0 (1)
a, b, c (Å)	22.8599 (2), 8.4020 (1), 11.6935 (1)
α, β, γ (°)	90, 93.821 (1), 90
V (Å^3)	2240.96 (4)
Z	4
Radiation type	Cu $K\alpha$ (1.54184 Å)
μ (mm^{-1})	1.679
F(000)	992
Crystal size (mm)	0.3 × 0.2 × 0.02
	Data collection
Diffractometer	XtaLAB Synergy, Dualflex, HyPix
Absorption correction	Multi-scan *CrysAlis PRO* 1.171.40.37a (Rigaku Oxford Diffraction, 2019) Empirical absorption correction using spherical harmonics, implemented in SCALE3 ABSPACK scaling algorithm.
T_{min}, T_{max}	0.445, 1
No. of measured, independent and observed [$I > 2\sigma(I)$] reflections	68247, 4654, 4410
Theta range for data collection	3.876 to 77.032°
Completeness to Θ = 66.97°	100.0 %
R_{int}	0.0586
	Refinement
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
$R[F^2 > 2\sigma(F^2)]$, $wR(F^2)$, S	0.0405, 0.1023, 1.067
No. of reflections	4654
No. of parameters	333
No. of restraints	2
H-atom treatment	H atoms treated by a constrained refinement
$\Delta\rho_{max}$, $\Delta\rho_{min}$ (e Å^{-3})	0.33, –0.50

Computer programs: *CrysAlis PRO* 1.171.40.37a (Rigaku OD, 2019), *SHELXL2018/1* (Sheldrick, 2018).

Procedura przeprowadzania reakcji w warunkach przepływowych

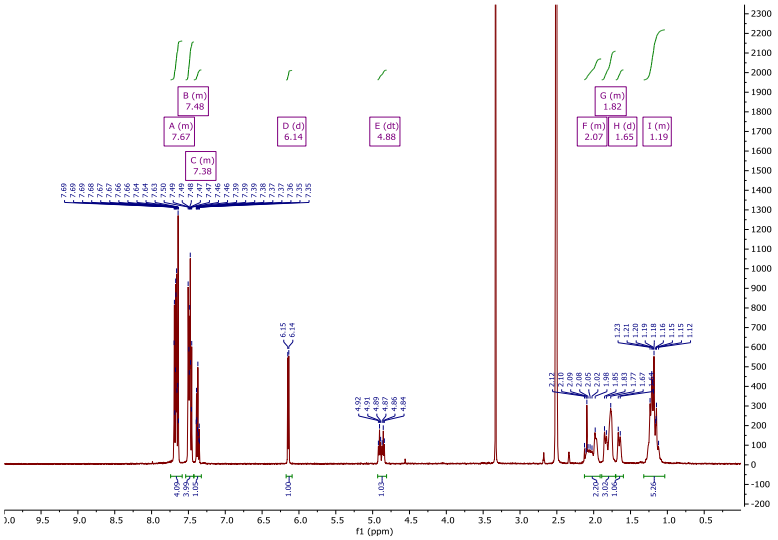
W wialsie z korkiem z septą umieszczono $[Ir(dtbbpy)(ppy)_2]PF_6$ (1-2 mol%) oraz NHP (1.0 eq). Następnie wialsa została wyposażona w mieszalnik magnetyczny oraz przepuszczono przez nią argon. Następnie zostały dodane ACN (0.1 – 0.2 M) i woda (50 eq) w atmosferze argonu. Na końcu do mieszaniny reakcyjnej była dodawana difluoroolefina (2.0 eq). Następnie mieszanina reakcyjna była wprowadzana do reaktora przepływowego bezpośrednio z wialsy (przez septe), stosując prędkość przepływu z zakresu 0.2 – 1.0 ml/min i poddawana promieniowaniu za pomocą reaktora UV-150 o pojemości 10 ml wyposażonym w niebieskie diody LED. Produkt z otrzymanej mieszaniny reakcyjnej był izolowany przez odparowanie rozpuszczalników poprzedzony przez metody chromatograficzne.

3.23B



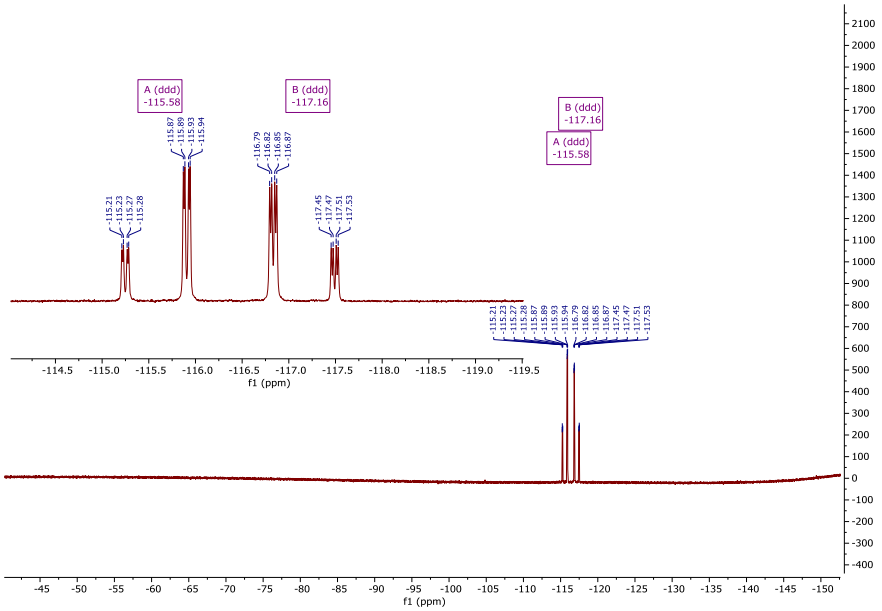
3.23B

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=52%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.72 – 7.60 (m, 4H), 7.53 – 7.42 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.14 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 4.88 (dt, *J* = 20.2, 6.0 Hz, 0H), 2.16 – 1.94 (m, 2H), 1.90 – 1.72 (m, 3H), 1.65 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 1.29 – 1.10 (m, 5H).

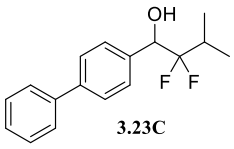
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 140.37, 140.04, 138.37, 129.40, 129.16, 127.90, 127.11, 126.43, 124.45, 71.58, 71.26, 71.01, 26.08, 25.74, 25.62, 24.78.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -115.58 (ddd, *J* = 247.9, 21.3, 6.4 Hz, CFF), -117.16 (ddd, *J* = 248.0, 20.4, 8.1 Hz, CFF).

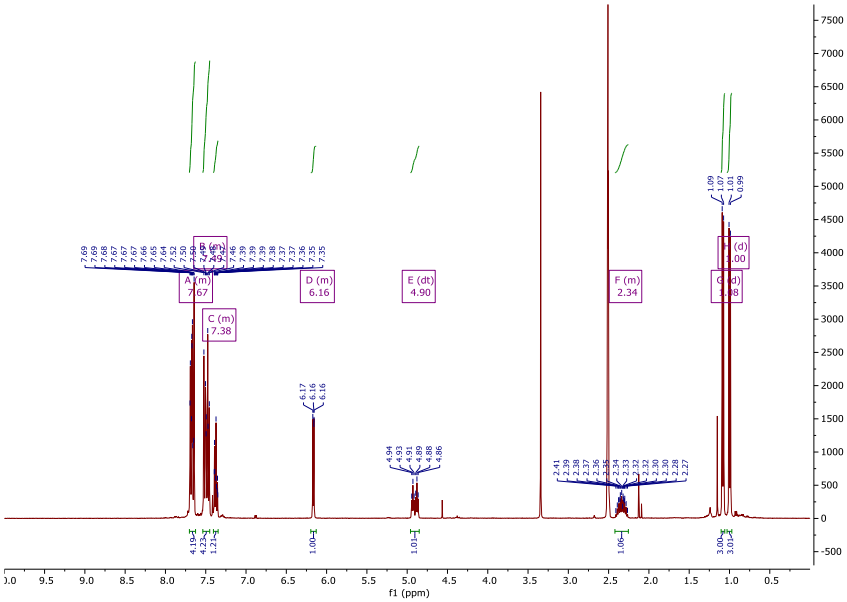
HR-MS (ESI): m/z obliczone C20H22F2NaO $[M+Na]^+$ = 339.1536, otrzymane m/z = 339.1423

3.23C



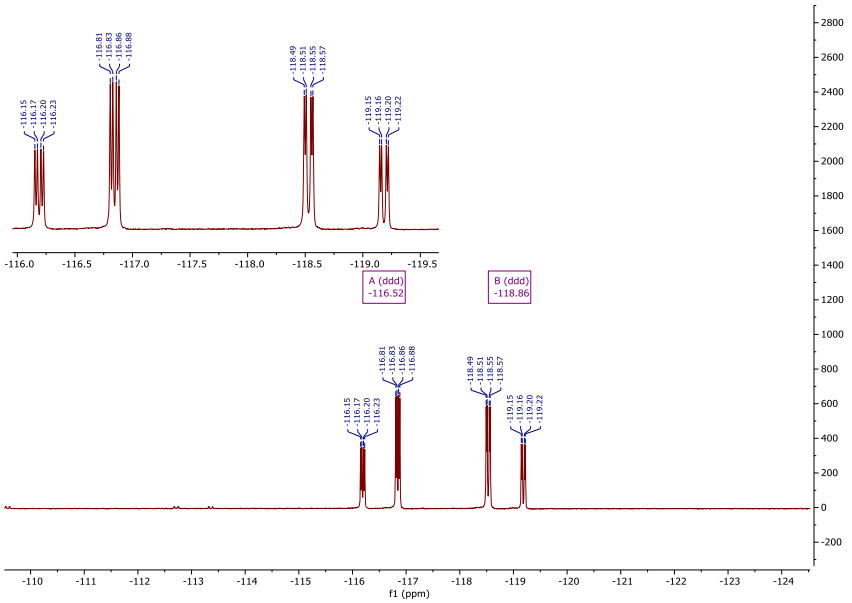
3.23C

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=51%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.72 – 7.62 (m, 4H), 7.55 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.19 – 6.13 (m, 1H), 4.90 (dt, *J* = 20.0, 6.0 Hz, 1H), 2.43 – 2.24 (m, 1H), 1.08 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H), 1.00 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

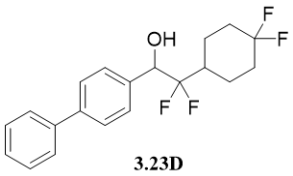
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 140.39, 140.10, 138.41, 138.39, 129.40, 129.12, 127.91, 127.50, 127.13, 126.48, 125.05, 125.00, 122.56, 71.91, 71.66, 71.60, 71.34, 31.61, 31.37, 31.14, 16.54, 16.51, 16.47, 16.44, 15.34, 15.29, 15.24.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -116.52 (ddd, *J* = 246.5, 20.0, 8.5 Hz, CFF), -118.86 (ddd, *J* = 246.7, 21.9, 6.5 Hz, CFF).

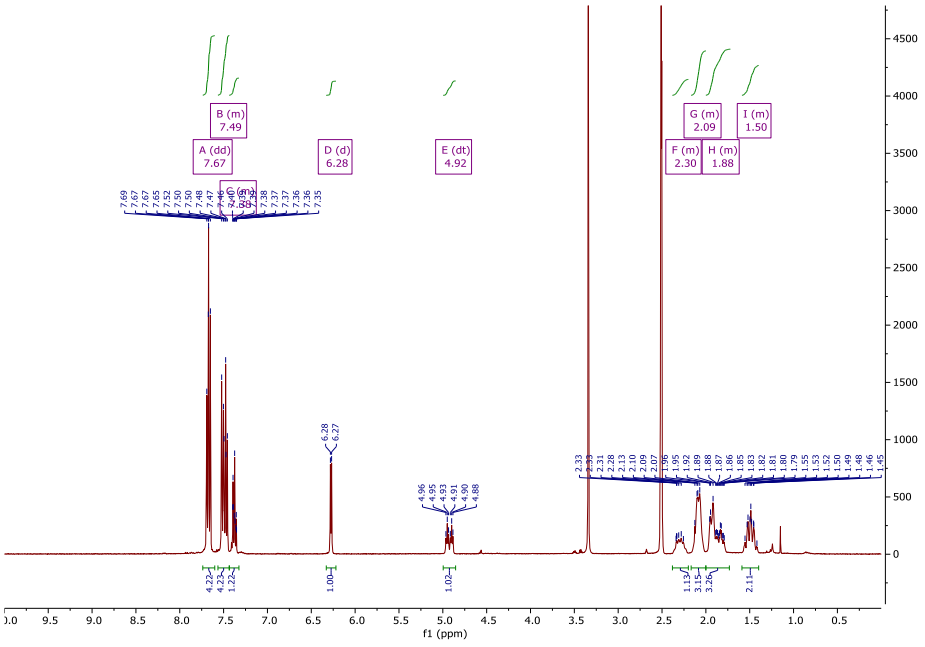
HR-MS (ESI): m/z obliczone C17H18F2NaO $[M+Na]^+$ = 299.1223, otrzymane m/z = 299.1174

3.23D



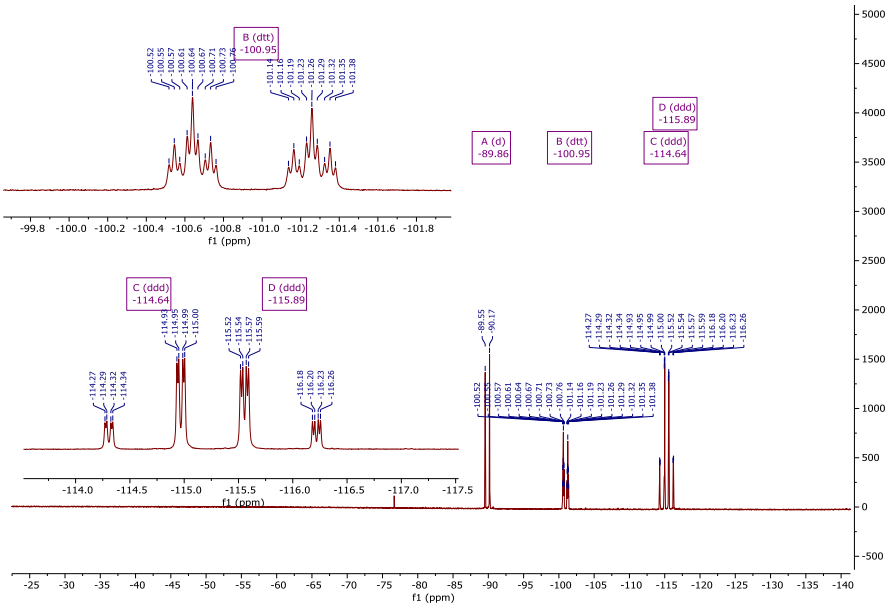
3.23D

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=46%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.67 (dd, *J* = 8.7, 7.7 Hz, 4H), 7.54 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.28 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.92 (dt, *J* = 20.1, 6.0 Hz, 1H), 2.38 – 2.21 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 3H), 2.00 – 1.77 (m, 3H), 1.58 – 1.40 (m, 2H).

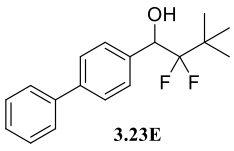
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 140.35, 140.17, 138.01, 129.41, 129.15, 127.93, 127.12, 126.64, 126.49, 124.26, 121.87, 71.79, 71.53, 71.47, 71.22, 38.71, 38.48, 38.25, 32.85, 32.70, 32.61, 32.47, 32.37, 32.23, 22.70, 21.47, 21.39.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -89.86 (d, *J* = 233.0 Hz, C_{cycl}FF), -100.95 (dtt, *J* = 233.1, 35.5, 10.6 Hz, , C_{cycl}FF), -114.64 (ddd, *J* = 249.4, 20.4, 6.5 Hz, CFF), -115.89 (ddd, *J* = 249.3, 19.9, 8.0 Hz, CFF).

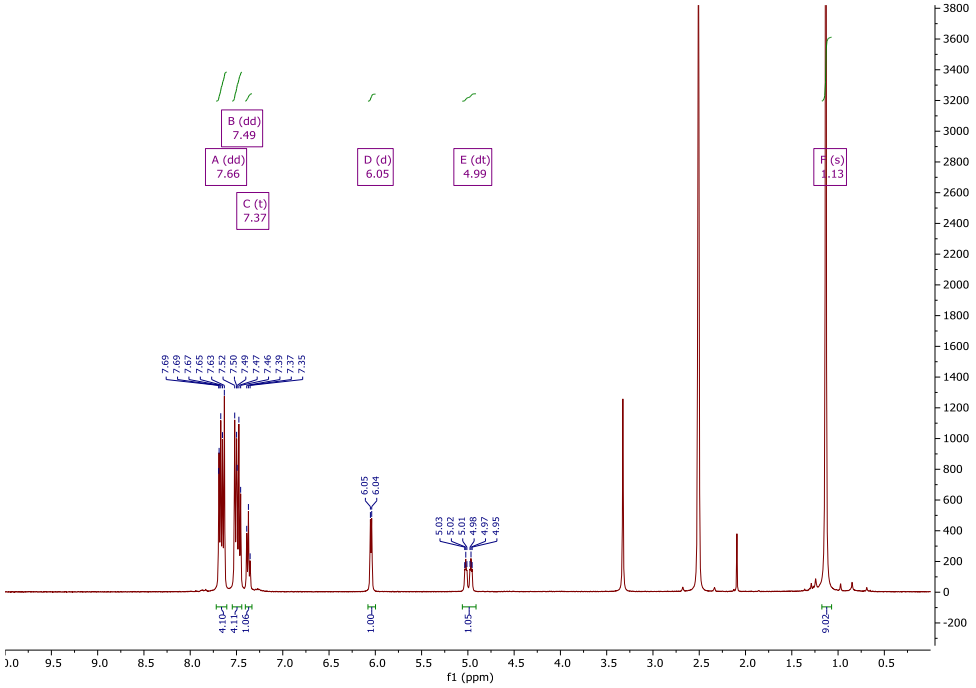
HR-MS (ESI): m/z obliczone C20H20F4NaO $[M+Na]^+$ = 375.1348, otrzymane m/z = 375.1302

3.23E



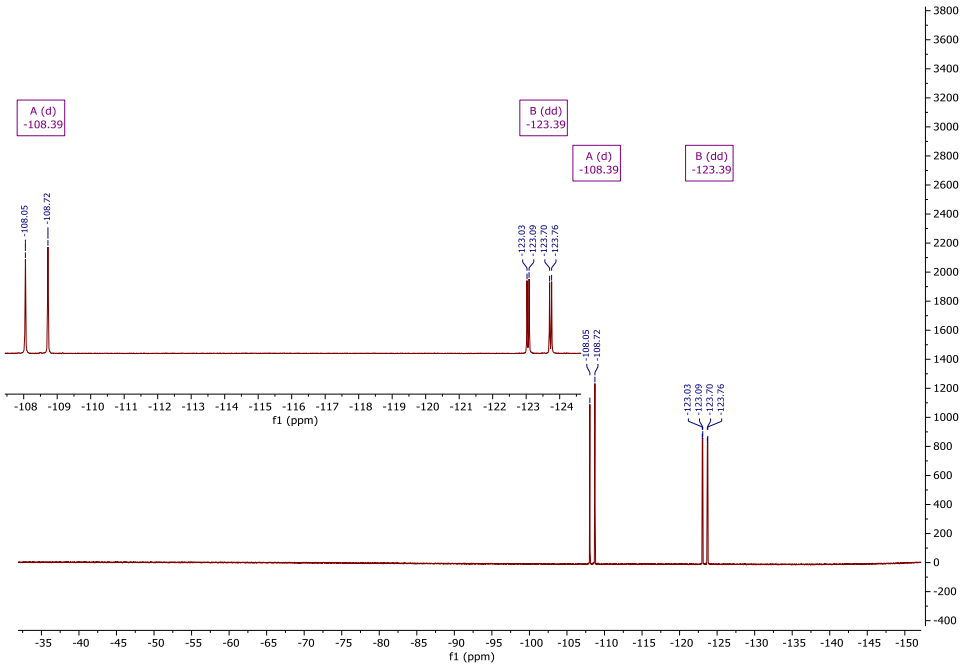
3.23E

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=54%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.66 (dd, J = 15.1, 7.6 Hz, 4H), 7.49 (dd, J = 17.8, 7.9 Hz, 4H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.99 (dt, J = 22.7, 4.7 Hz, 1H), 1.13 (s, 9H).

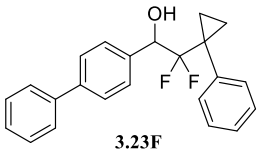
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 140.42, 139.99, 139.35, 129.40, 129.38, 127.88, 127.24, 127.11, 126.36, 124.81, 124.68, 122.25, 72.74, 72.50, 72.38, 72.14, 38.75, 38.52, 38.29, 31.16, 25.27, 25.22, 25.18.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -108.39 (d, *J* = 253.6 Hz, CFF), -123.39 (dd, *J* = 253.6, 22.7 Hz, CFF)

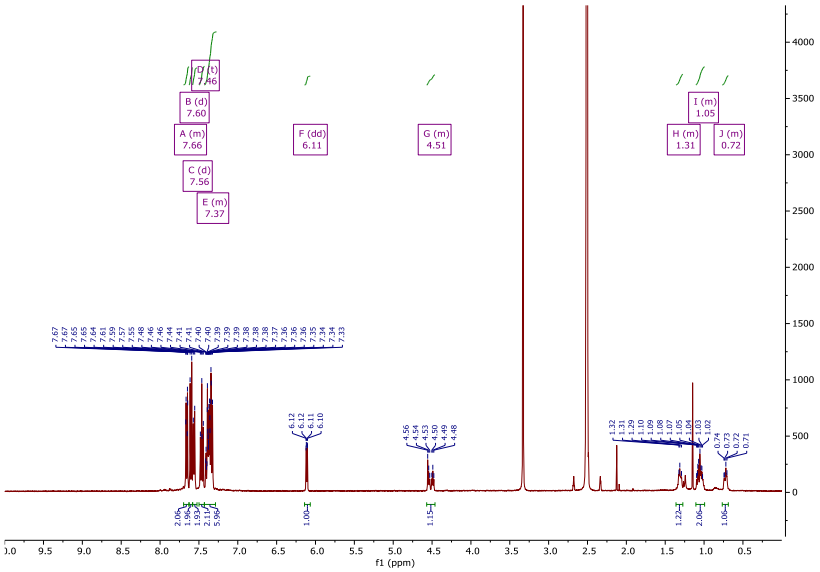
HR-MS (ESI): m/z obliczone C18H20F2NaO $[M+Na]^+$ = 313.1380, otrzymane m/z = 313.1275

Compound 3F



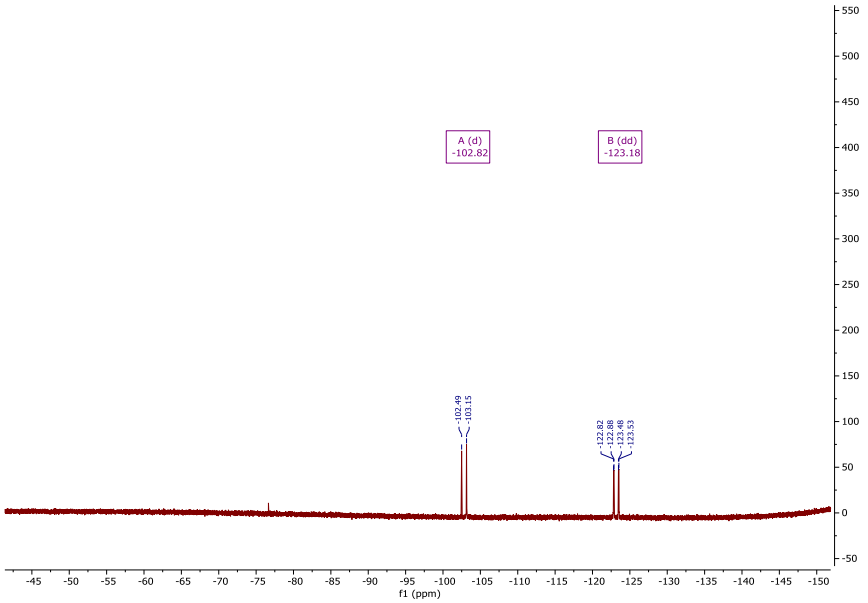
3.23F

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=40%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.69 – 7.62 (m, 2H), 7.60 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.43 – 7.30 (m, 6H), 6.11 (dd, *J* = 5.6, 1.4 Hz, 1H), 4.58 – 4.45 (m, 1H), 1.34 – 1.28 (m, 1H), 1.09 – 1.00 (m, 2H), 0.76 – 0.69 (m, 1H).

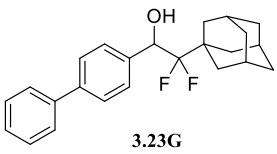
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 140.31, 140.13, 139.74, 138.20, 131.77, 129.40, 129.24, 128.65, 128.07, 127.92, 127.09, 126.42, 72.73, 30.07, 29.34, 29.07, 28.83, 10.85, 8.28.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -102.82 (d, *J* = 247.6 Hz, CFF), -123.18 (dd, *J* = 247.2, 21.2 Hz, CFF).

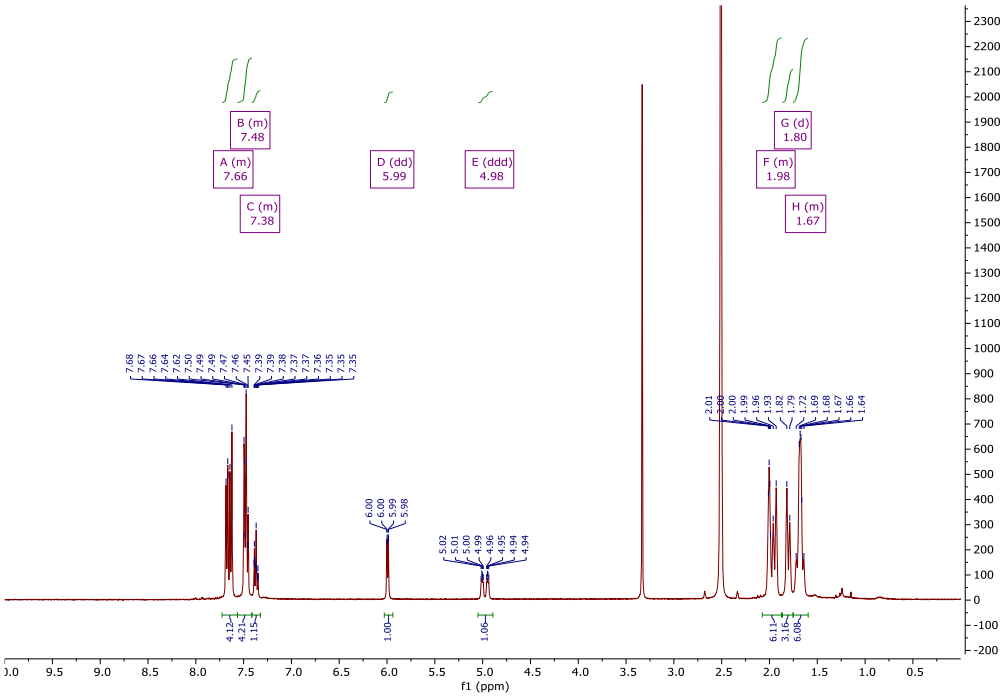
HR-MS (ESI): m/z obliczone C23H20F2NaO $[M+Na]^+$ = 373.1380, otrzymane m/z = 373.1295

3.23G



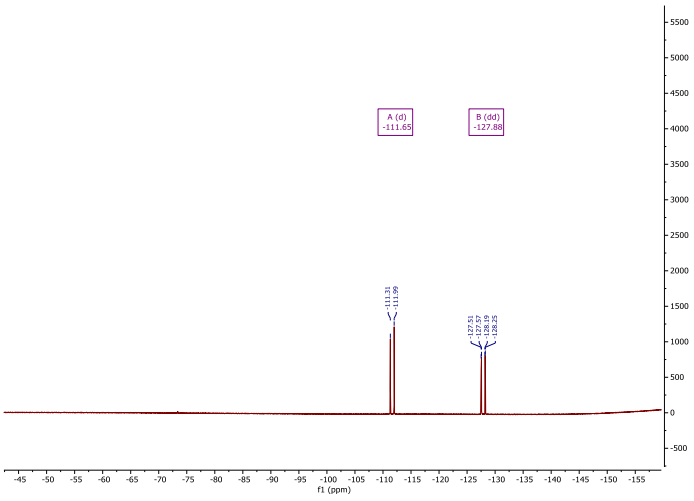
3.23G

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=55%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.71 – 7.60 (m, 4H), 7.52 – 7.43 (m, 4H), 7.41 – 7.32 (m, 1H), 5.99 (dd, *J* = 5.9, 1.4 Hz, 1H), 4.98 (ddd, *J* = 23.3, 6.1, 3.2 Hz, 1H), 2.04 – 1.86 (m, 6H), 1.80 (d, *J* = 12.2 Hz, 3H), 1.75 – 1.61 (m, 6H).

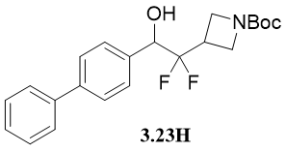
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 140.43, 139.93, 139.42, 129.42, 129.40, 127.87, 127.10, 126.34, 123.67, 72.28, 72.03, 71.91, 71.67, 36.75, 35.82, 35.78, 35.74, 27.81.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -111.65 (d, *J* = 256.4 Hz, C<u>F</u>F), -127.88 (dd, *J* = 256.3, 23.2 Hz, CF<u>F</u>).

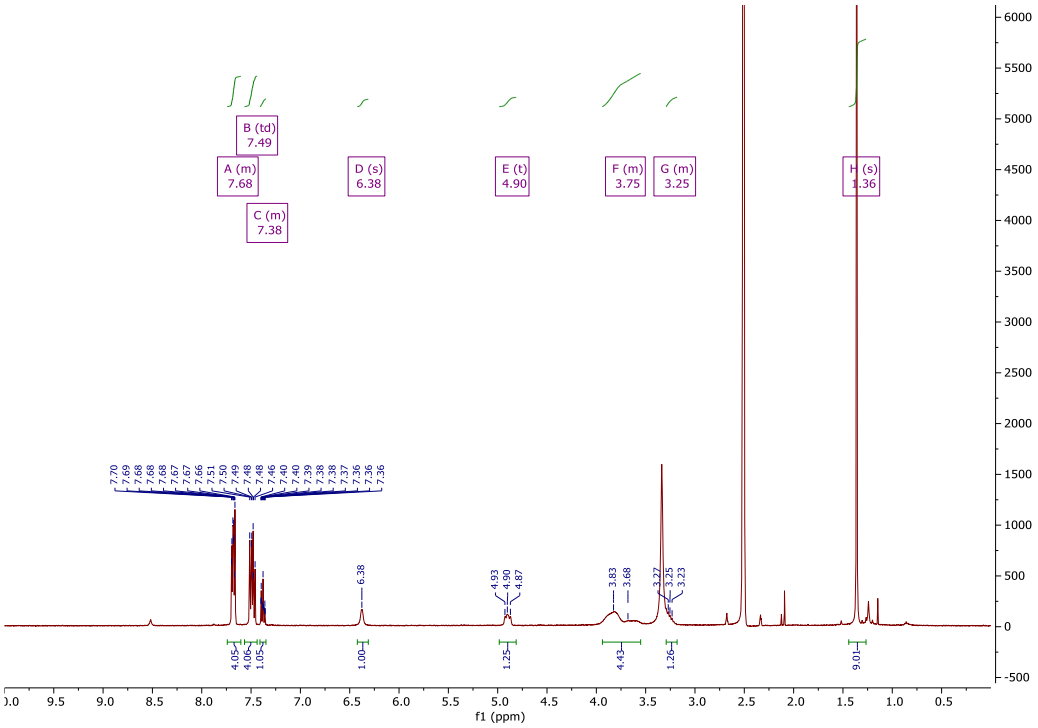
HR-MS (ESI): m/z obliczone C24H26F2NaO $[M+Na]^+$ = 391.1849, otrzymane m/z = 391.1802

3.23H



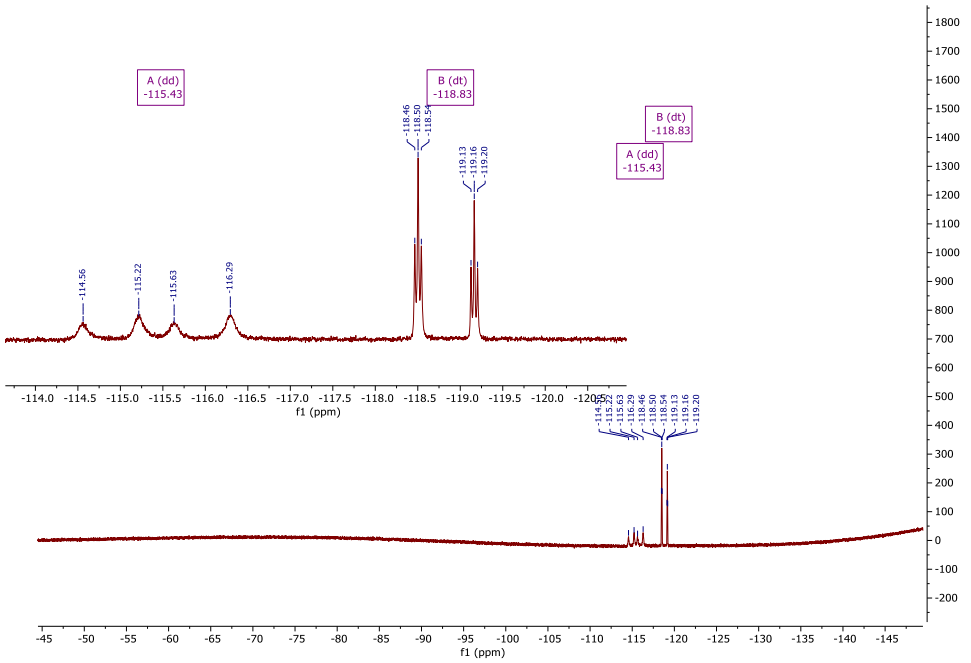
3.23H

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=32%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.73 – 7.59 (m, 4H), 7.49 (td, *J* = 8.1, 6.4 Hz, 4H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.90 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 3.95 – 3.56 (m, 4H), 3.29 – 3.21 (m, 1H), 1.36 (s, 9H).

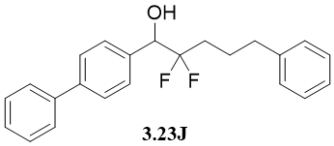
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.80, 140.39, 140.24, 137.51, 129.43, 128.68, 128.00, 127.14, 126.66, 123.00, 120.53, 118.67, 79.25, 73.13, 72.84, 72.57, 31.09, 28.46.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -115.43 (dd, *J* = 404.6, 247.8 Hz, CFF), -118.83 (dt, *J* = 249.2, 14.6 Hz, CFF).

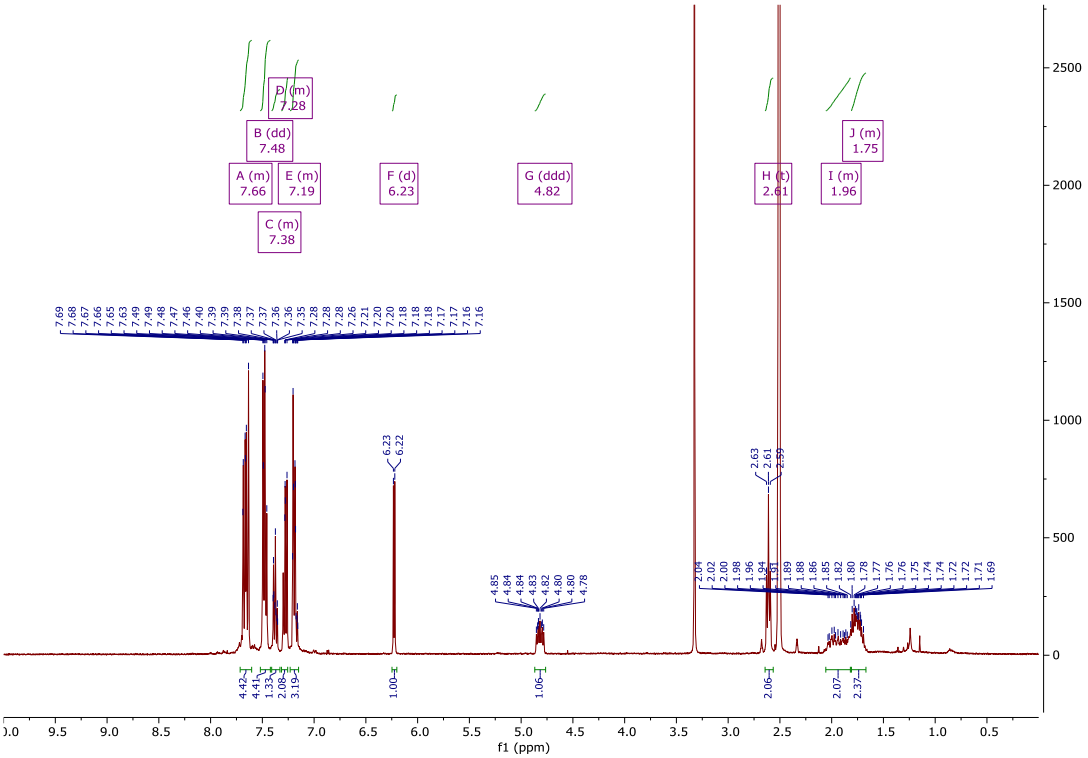
HR-MS (ESI): m/z obliczone C22H25F2NNaO3 $[M+Na]^+$ = 412.1700, otrzymane m/z = 412.1732

3.23J



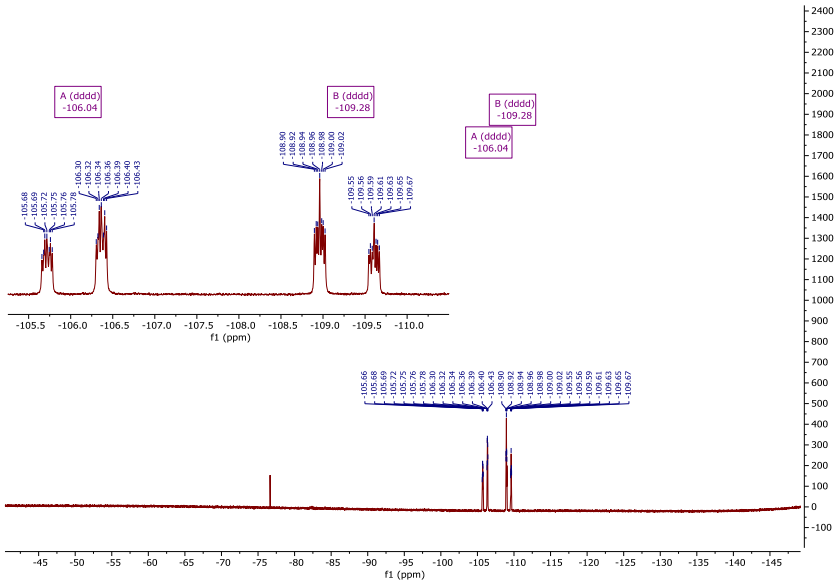
3.23J

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=38%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.71 – 7.61 (m, 4H), 7.48 (dd, J = 8.3, 6.7 Hz, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 7.23 – 7.14 (m, 3H), 6.23 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.82 (ddd, J = 14.3, 8.0, 5.2 Hz, 1H), 2.61 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.05 – 1.82 (m, 2H), 1.82 – 1.67 (m, 2H).

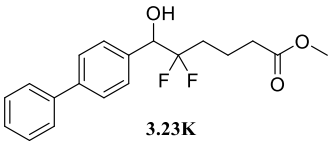
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 142.02, 140.34, 140.15, 138.22, 129.41, 128.82, 128.79, 128.77, 127.93, 127.12, 126.54, 126.30, 124.48, 73.66, 73.39, 73.10, 35.12, 32.38, 32.14, 31.90, 23.57.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -106.04 (dddd, *J* = 243.2, 23.6, 13.3, 8.0 Hz, CFF), -109.28 (dddd, *J* = 243.2, 23.6, 15.0, 8.0 Hz, CFF).

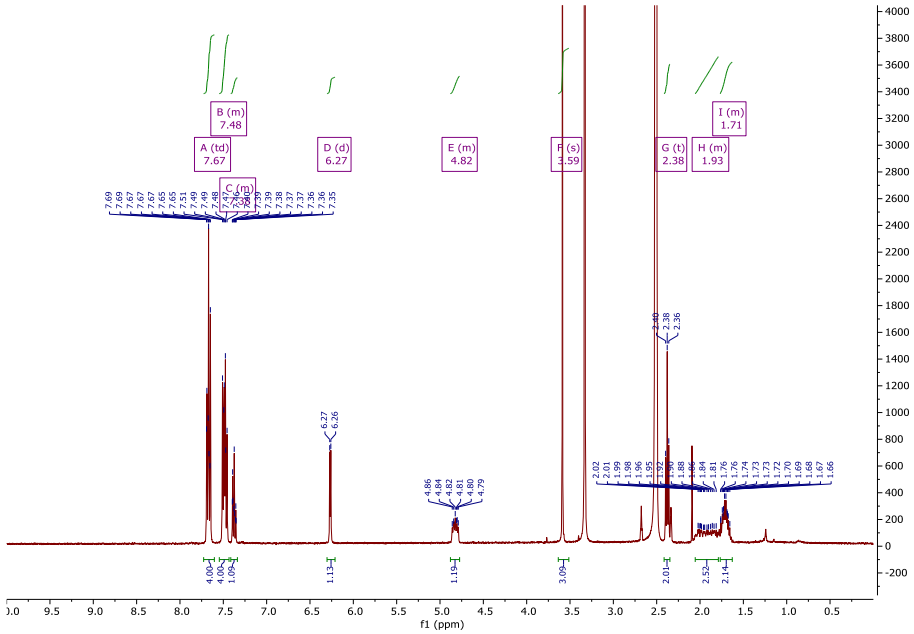
HR-MS (ESI): m/z obliczone C23H22F2NaO $[M+Na]^+$ = 375.1536, otrzymane m/z = 375.1444

3.23K



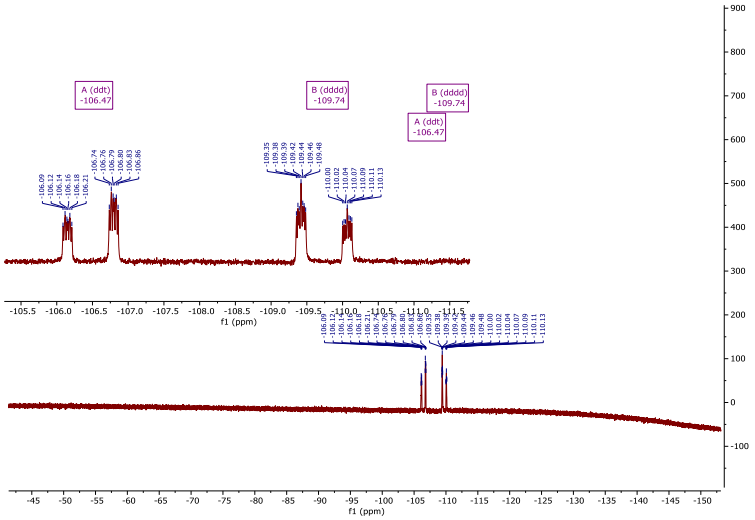
3.23K

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=38%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.67 (td, *J* = 7.9, 1.7 Hz, 4H), 7.53 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m,1H), 6.27 (d, *J* = 5.1 Hz, 1H), 4.88 – 4.77 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.38 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.05 – 1.79 (m, 2H), 1.77 – 1.65 (m, 2H).

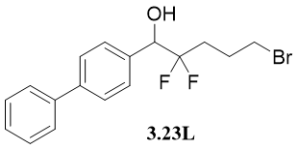
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.44, 140.32, 140.18, 138.14, 129.41, 128.84, 127.94, 127.13, 126.57, 73.68, 73.42, 73.11, 51.73, 33.08, 31.98, 31.76, 31.51, 17.24.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -106.47 (ddt, *J* = 243.8, 26.2, 10.1 Hz, CFF), -109.74 (dddd, *J* = 243.4, 24.0, 14.9, 7.9 Hz, CFF).

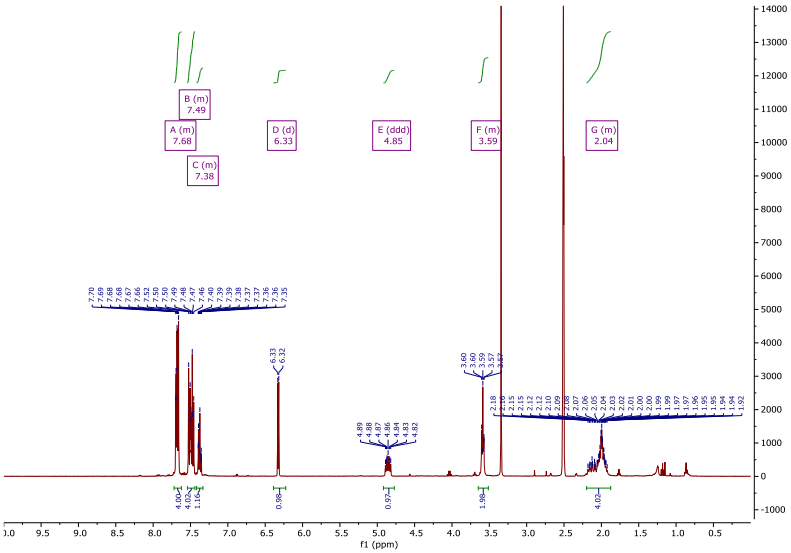
HR-MS (ESI): m/z obliczone C19H20F2NaO3 $[M+Na]^+$ = 357.1278, otrzymane m/z = 357.1292

Compound 3L



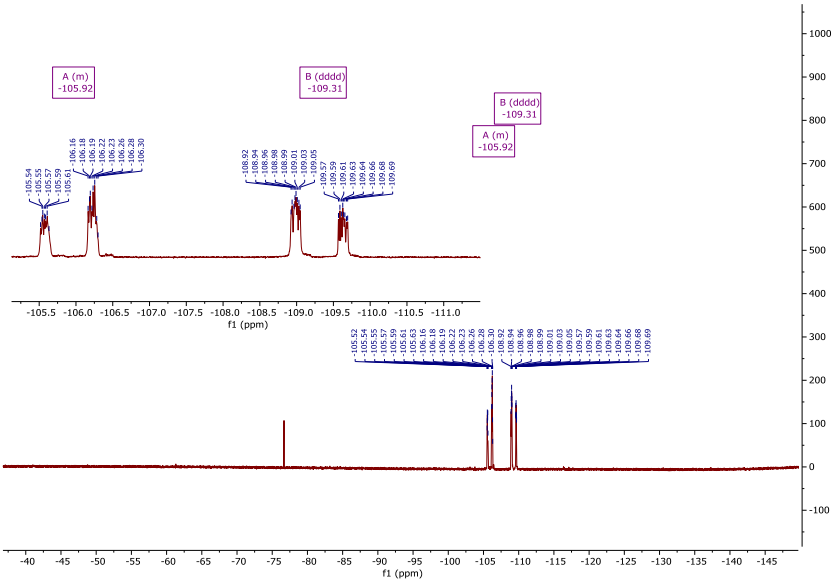
3.23L

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=24%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.72 – 7.64 (m, 4H), 7.55 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.33 (m, 1H), 6.33 (d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 4.85 (ddd, *J* = 14.1, 8.2, 5.3 Hz, 1H), 3.64 – 3.54 (m, 2H), 2.19 – 1.90 (m, 4H).

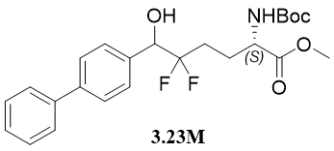
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 140.29, 140.22, 138.05, 138.03, 129.42, 128.82, 127.95, 127.13, 126.60, 124.22, 121.78, 73.71, 73.43, 73.15, 34.96, 31.54, 31.30, 31.06, 25.33, 25.29, 25.25.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -105.49 – -106.32 (m, CFF), -109.31 (dddd, J = 243.0, 25.0, 14.6, 5.7 Hz, CFF).

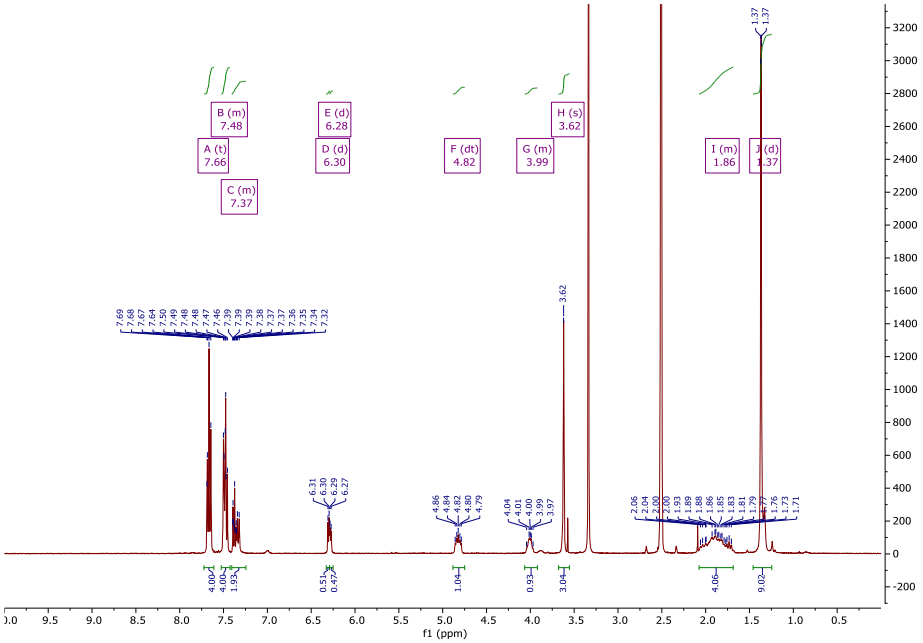
HR-MS (ESI): m/z obliczone C17H17BrF2NaO $[M+Na]^+$ = 377.0329, otrzymane m/z = 377.0348

3.23M



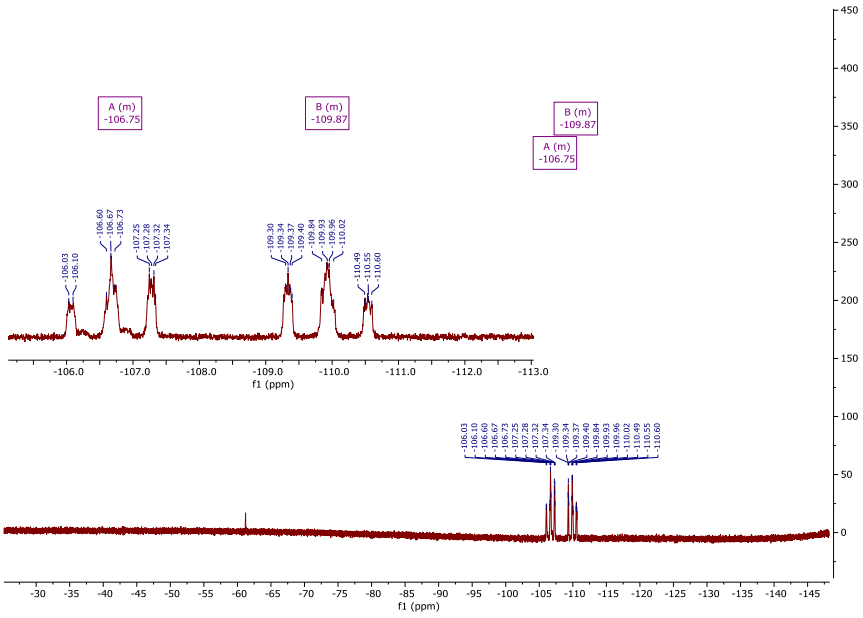
3.23M

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C** (biały osad, Y=24%, mieszanina diastereomerów).



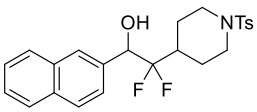
^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.66 (t, *J* = 7.9 Hz, 4H), 7.55 – 7.43 (m, 4H), 7.42 – 7.30 (m, 2H), 6.30 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.5H$_{diast}$), 6.28 (d, *J* = 5.2 Hz, 0.5H$_{diast}$), 4.82 (dt, *J* = 14.0, 7.0 Hz, 1H), 4.07 – 3.95 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 2.08 – 1.66 (m, 4H), 1.38 – 1.36 (m, 9H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 173.05, 156.00, 140.31, 140.20, 138.06, 129.41, 128.80, 127.95, 127.12, 126.58, 124.23, 78.75, 73.47, 73.17, 53.49, 52.30, 29.30, 28.60, 23.57.



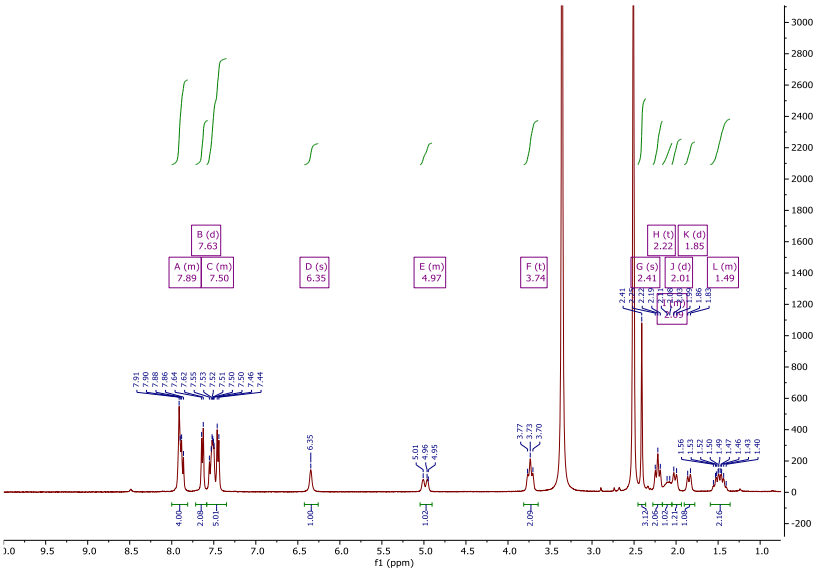
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -105.88 – -107.49 (m, C<u>F</u>F), -109.19 – -110.68 (m, CF<u>F</u>).
HR-MS (ESI): m/z obliczone C24H29F2NNaO5 $[M+Na]^+$ = 472,1911, otrzymane m/z = 472.1868

3.42A



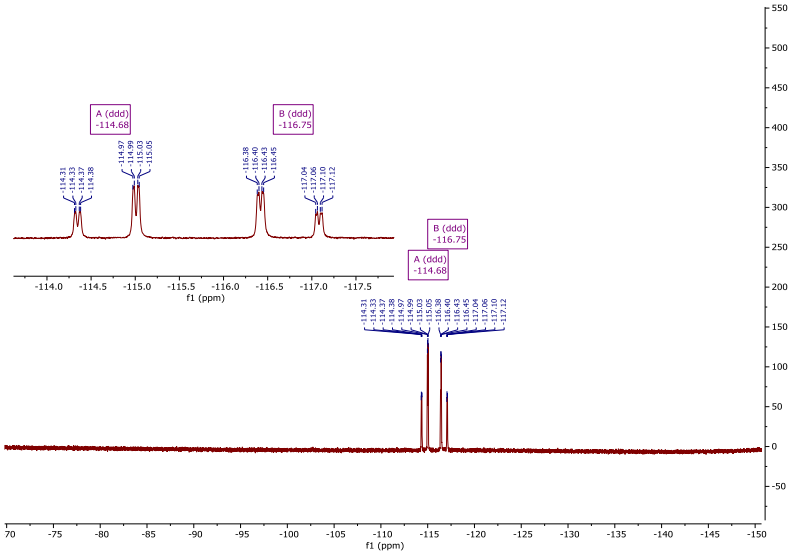
3.24A

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=24%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.98 – 7.83 (m, 4H), 7.63 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.57 – 7.41 (m, 5H), 6.35 (s, 1H), 5.05 – 4.89 (m, 1H), 3.74 (t, *J* = 12.8 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (t, *J* = 12.1 Hz, 2H), 2.13 – 2.06 (m, 1H), 2.01 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.85 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.49 (m, 3H).

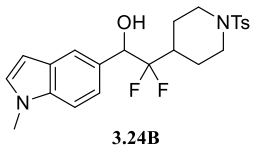
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.97, 136.28, 133.16, 133.13, 132.89, 130.31, 128.35, 127.93, 127.56, 127.48, 126.56, 126.53, 126.45, 123.87, 121.43, 72.00, 71.76, 71.44, 45.82, 38.24, 38.01, 25.05, 23.87, 21.48.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -114.68 (ddd, *J* = 250.0, 20.7, 5.9 Hz, CFF), -116.75 (ddd, *J* = 249.2, 19.8, 7.4 Hz, CFF).

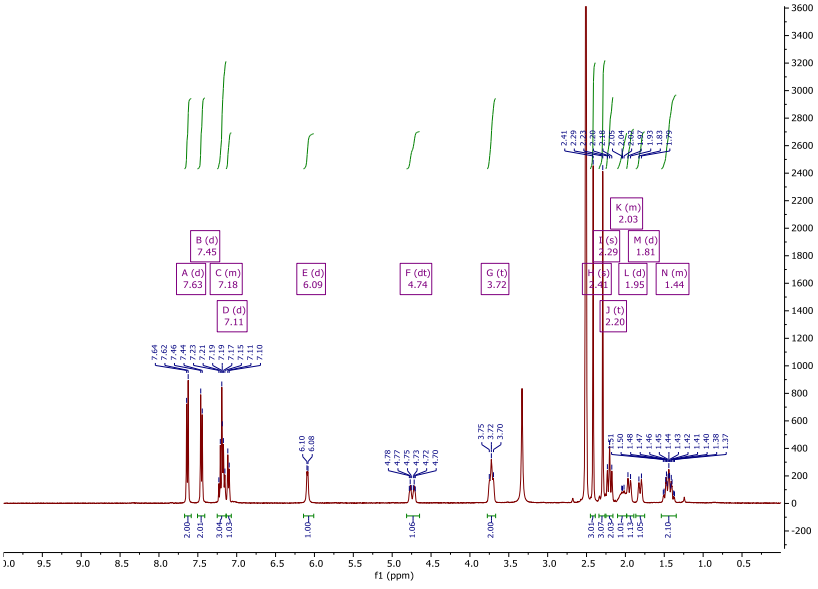
HR-MS (ESI): m/z obliczone C24H25F2NNaO3S $[M+Na]^+$ = 468.1421, otrzymane m/z = 468.1398

3.24B



3.24B

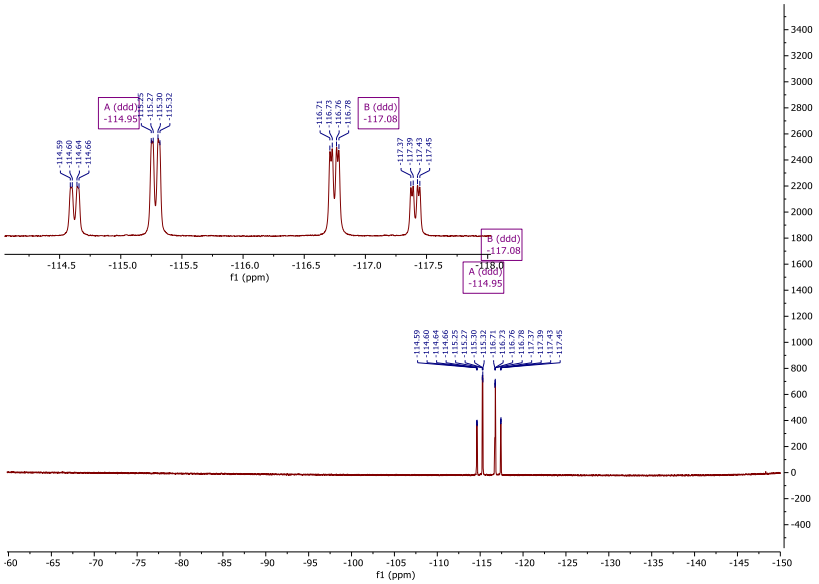
Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=29%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.13 (m, 3H), 7.11 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.09 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.74 (dt, *J* = 20.5, 5.1 Hz,

1H), 3.72 (t, *J* = 10.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.20 (t, *J* = 11.3 Hz, 2H), 2.11 – 1.99 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.53 – 1.35 (m, 3H).

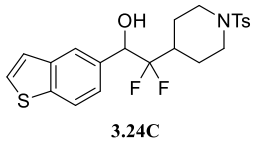
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.96, 138.57, 137.14, 133.19, 130.30, 129.07, 128.92, 128.04, 127.92, 126.15, 125.63, 123.71, 123.65, 71.90, 71.59, 71.33, 45.82, 38.44, 38.21, 37.97, 25.03, 23.85, 21.50, 21.48.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-d_6) δ -114.95 (ddd, *J* = 249.3, 20.6, 6.1 Hz, CFF), -117.08 (ddd, *J* = 249.1, 20.4, 7.4 Hz, CFF).

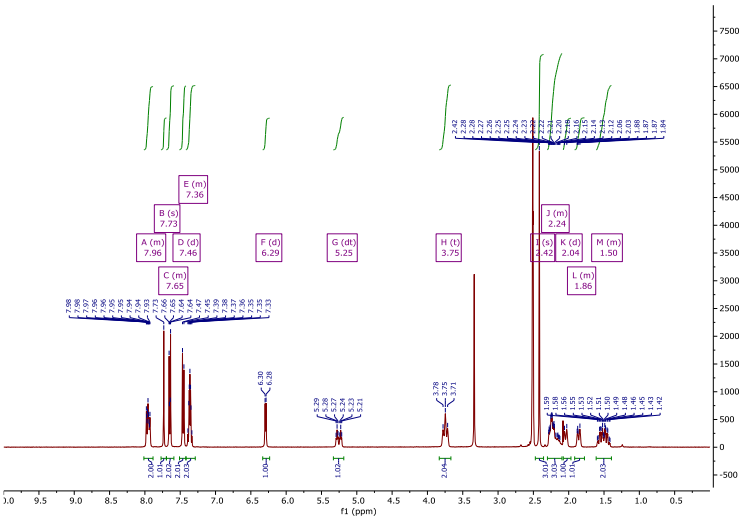
HR-MS (ESI): m/z obliczone C23H26F2N2NaO3S $[M+Na]^+$ = 471.1530, otrzymane m/z = 471.1470

3.24C



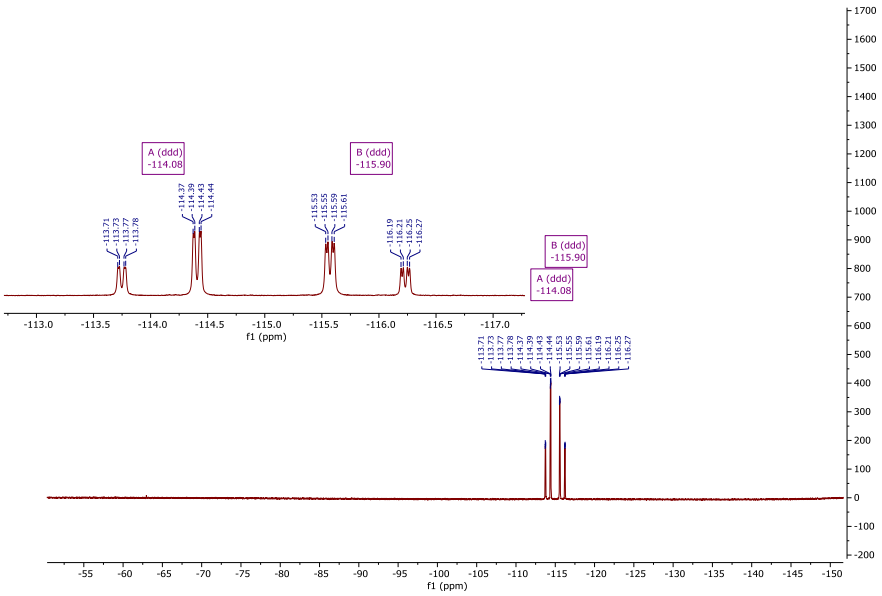
3.24C

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=38%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.00 – 7.91 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 6.29 (d, *J* = 5.4 Hz, 1H), 5.25 (dt, *J* = 20.8, 5.5 Hz, 1H), 3.75 (t, *J* = 13.0 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.31 – 2.11 (m, 3H), 2.04 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.91 – 1.82 (m, 1H), 1.50 (m, 2H).

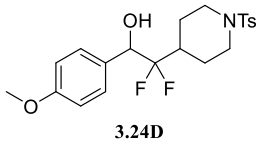
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.97, 140.02, 138.56, 133.86, 133.20, 130.31, 127.94, 126.82, 126.53, 124.66, 124.37, 124.09, 124.03, 123.85, 123.11, 121.59, 68.08, 67.83, 67.75, 67.50, 45.84, 45.82, 38.54, 38.31, 38.08, 25.08, 23.88, 21.48.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -114.08 (ddd, *J* = 248.6, 20.6, 5.8 Hz, C<u>F</u>F), -115.90 (ddd, *J* = 248.6, 20.6, 7.6 Hz, CF<u>F</u>).

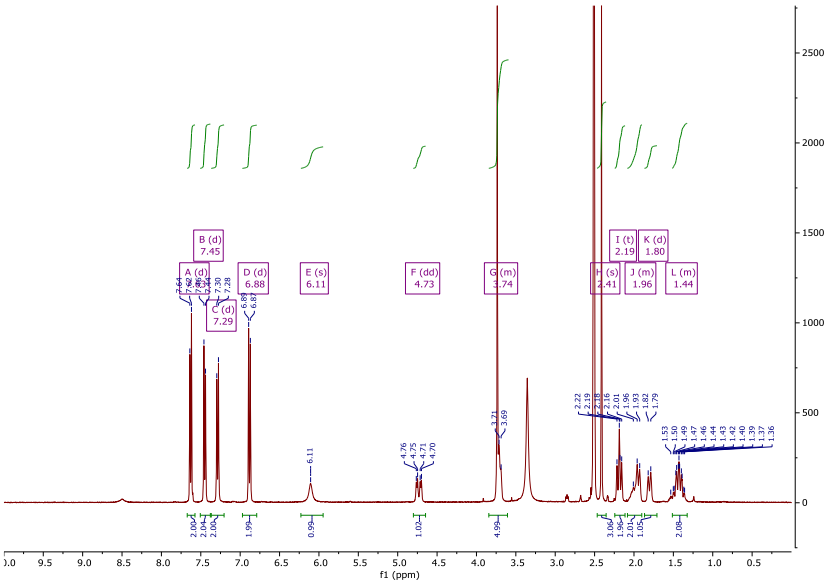
HR-MS (ESI): m/z obliczone C22H23F2NNaO3S2 $[M+Na]^+$ = 474.0985, otrzymane m/z = 474.0978

3.24D



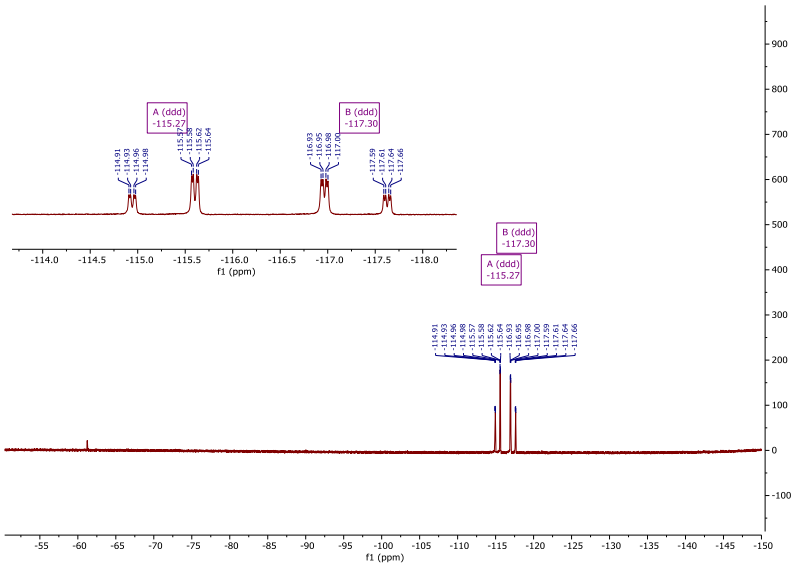
3.24D

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=63%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.88 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.11 (s, 1H), 4.73 (dd, *J* = 19.7, 6.5 Hz, 1H), 3.83 – 3.62 (m, 5H), 2.41 (s, 3H), 2.19 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.06 – 1.90 (m, 2H), 1.80 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.56 – 1.32 (m, 2H).

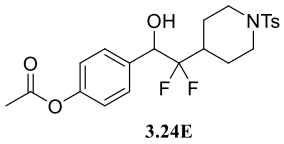
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 159.38, 143.96, 133.15, 131.06, 130.58, 130.31, 129.61, 127.92, 126.20, 121.27, 113.60, 71.50, 71.18, 70.93, 55.48, 45.82, 38.39, 38.17, 37.93, 24.98, 23.90, 21.48.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -115.27 (ddd, *J* = 248.6, 20.1, 6.8 Hz, CFF), -117.30 (ddd, *J* = 248.6, 19.5, 7.6 Hz, CFF).

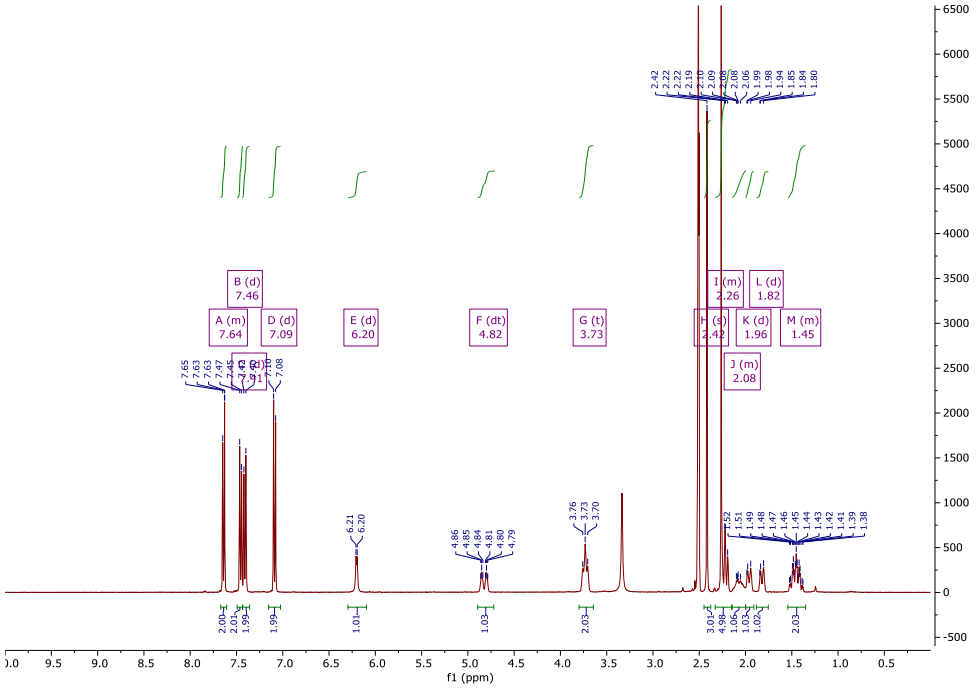
HR-MS (ESI): m/z obliczone C21H25F2NNaO4S $[M+Na]^+$ = 448.1370, otrzymane m/z = 448.1365

3.24E



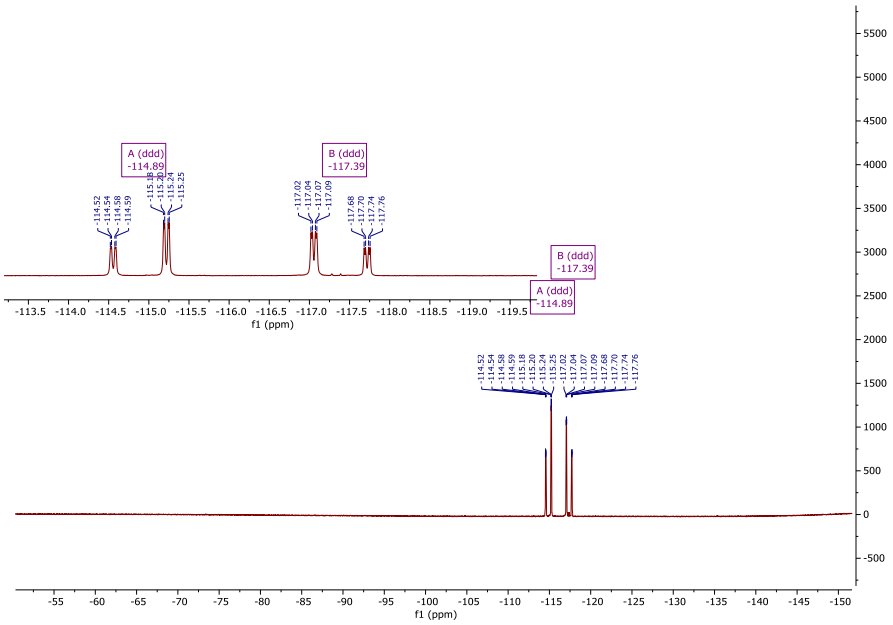
3.24E

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=49%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.67 – 7.61 (m, 2H), 7.46 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.82 (dt, *J* = 21.0, 4.7 Hz, 1H), 3.73 (t, *J* = 10.8 Hz, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.30 – 2.17 (m, 5H), 2.14 – 2.02 (m, 1H), 1.96 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 1.56 – 1.36 (m, 1H).

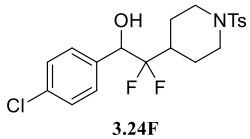
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.65, 150.57, 143.97, 136.12, 133.21, 130.31, 129.56, 127.92, 126.12, 123.68, 123.62, 121.55, 121.19, 71.32, 71.07, 71.00, 70.75, 45.81, 38.38, 38.15, 37.92, 25.07, 23.80, 21.48, 21.31.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -114.89 (ddd, *J* = 249.5, 21.2, 5.6 Hz, CFF), -117.39 (ddd, *J* = 249.6, 21.0, 7.0 Hz, CFF).

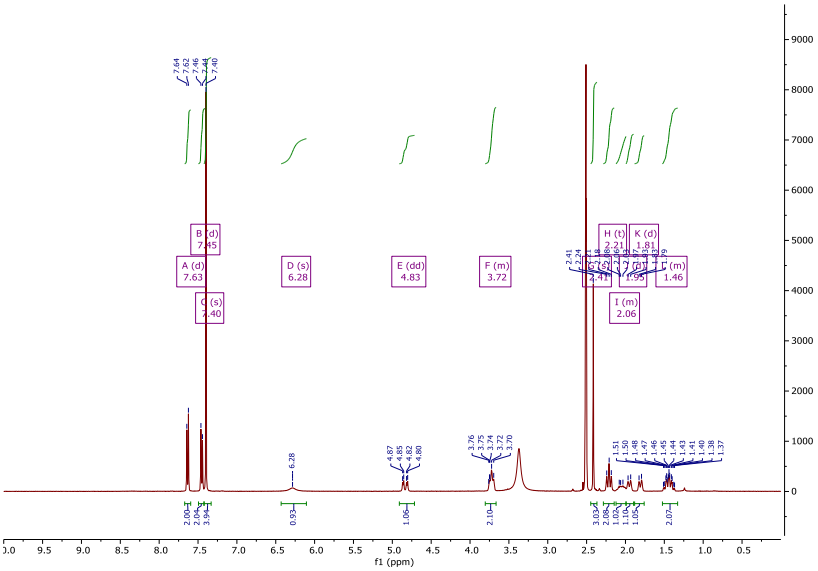
HR-MS (ESI): m/z obliczone C22H25F2NNaO5S $[M+Na]^+$ = 476.1319, otrzymane m/z = 476.1163

3.24F



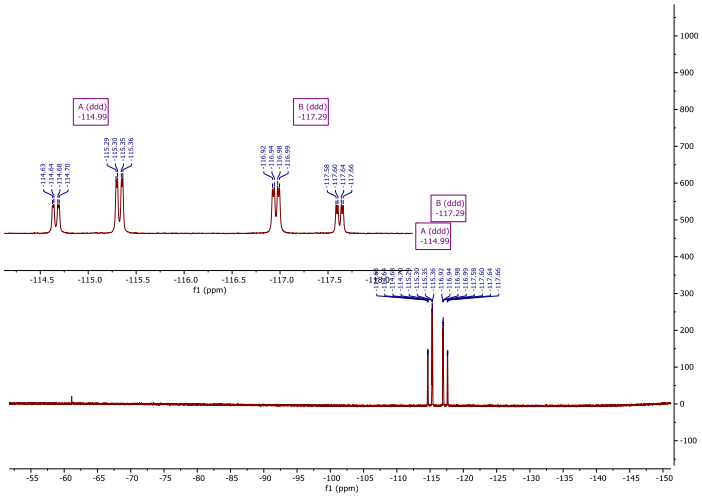
3.24F

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=40%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.63 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (s, 4H), 6.28 (s, 1H), 4.83 (dd, *J* = 20.4, 5.6 Hz, 1H), 3.78 – 3.66 (m, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.21 (t, *J* = 11.8 Hz, 2H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.95 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 1.81 (d, *J* = 12.6 Hz, 1H), 1.55 – 1.35 (m, 2H).

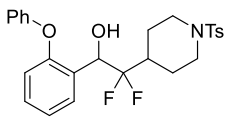
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.97, 137.66, 133.18, 132.96, 130.31, 128.19, 127.92, 126.06, 123.61, 123.56, 121.11, 71.13, 70.88, 70.82, 70.57, 45.78, 38.30, 38.07, 37.84, 25.02, 23.80, 21.48.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -114.99 (ddd, *J* = 249.6, 21.0, 5.6 Hz, CF<u>F</u>), -117.29 (ddd, *J* = 249.5, 20.4, 7.3 Hz, CF<u>F</u>).

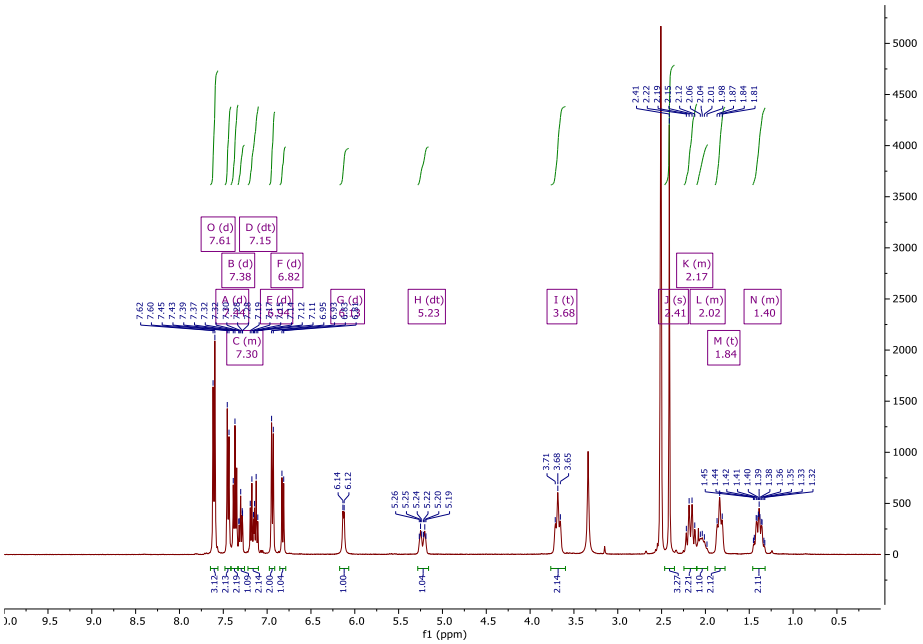
HR-MS (ESI): m/z obliczone C20H22ClF2NNaO3S $[M+Na]^+$ = 452.0875, otrzymane m/z = 452.0792

3.24H



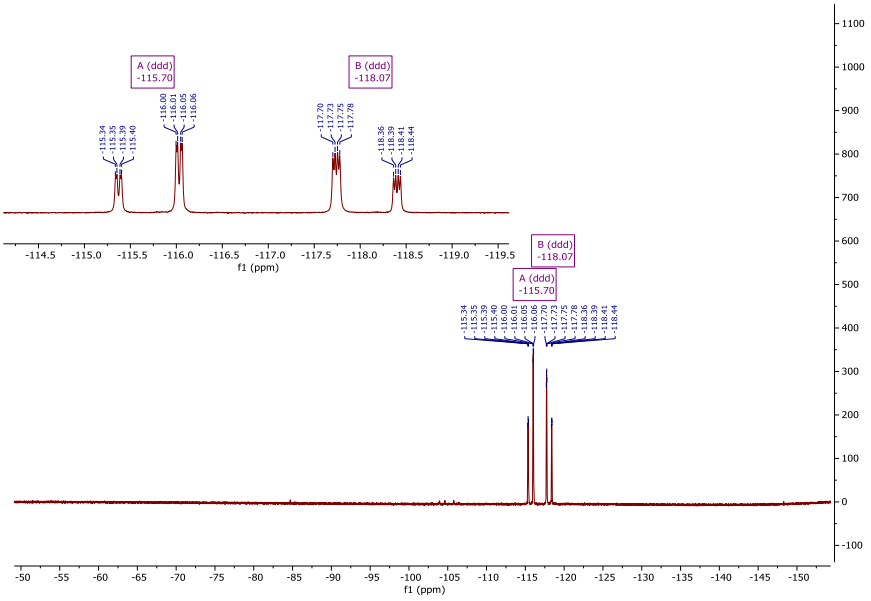
3.24H

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=47%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.61 (d, *J* = 8.3 Hz, 3H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.38 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 1H), 7.15 (dt, *J* = 19.4, 7.4 Hz, 2H), 6.94 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.82 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 6.13 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H), 5.23 (dt, *J* = 19.3, 5.5 Hz, 1H), 3.68 (t, *J* = 11.7 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.23 – 2.10 (m, 2H), 2.02 (m, 1H), 1.84 (t, *J* = 11.9 Hz, 2H), 1.47 – 1.31 (m, 2H).

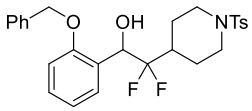
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 157.27, 154.27, 143.93, 133.24, 130.45, 130.29, 129.79, 127.89, 126.21, 123.87, 123.71, 121.26, 118.66, 118.49, 64.88, 64.64, 64.56, 64.32, 45.72, 45.67, 38.54, 38.31, 38.08, 24.80, 24.03, 21.47.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -115.70 (ddd, *J* = 248.4, 18.8, 6.2 Hz, CFF), -118.07 (ddd, *J* = 248.3, 19.2, 8.9 Hz, CFF).

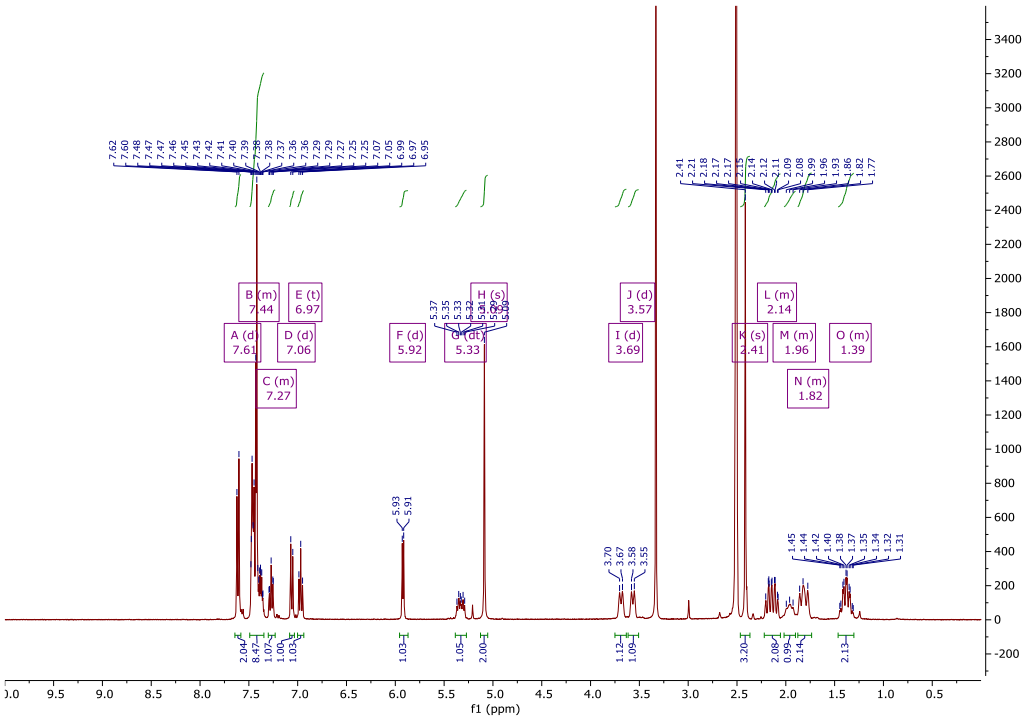
HR-MS (ESI): m/z obliczone C26H27F2NNaO4S $[M+Na]^+$ = 510.1527, otrzymane m/z = 510.1508

3.24I



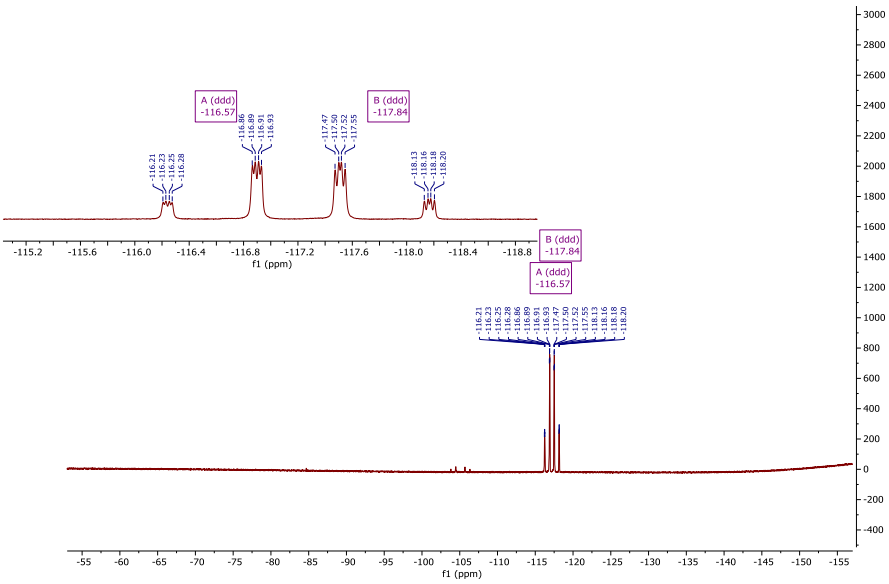
3.24I

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=41%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.61 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.50 – 7.33 (m, 8H), 7.32 – 7.23 (m, 1H), 7.06 (d, *J* = 8.2 Hz, 0H), 6.97 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 5.92 (d, *J* = 5.7 Hz, 0H), 5.33 (dt, *J* = 17.6, 6.9 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.69 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 3.57 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 2.02 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.77 (m, 2H), 1.46 – 1.30 (m, 2H).

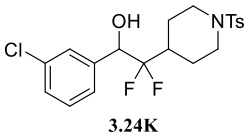
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 156.10, 143.96, 137.55, 133.21, 130.30, 129.79, 129.44, 128.87, 128.31, 127.90, 127.78, 127.12, 126.39, 123.91, 121.44, 120.81, 112.31, 69.96, 64.39, 64.09, 63.84, 45.78, 45.72, 38.62, 38.39, 38.16, 24.76, 24.14, 21.48.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -116.57 (ddd, *J* = 247.3, 17.6, 8.2 Hz, CFF), -117.84 (ddd, *J* = 247.5, 17.8, 10.2 Hz, CFF).

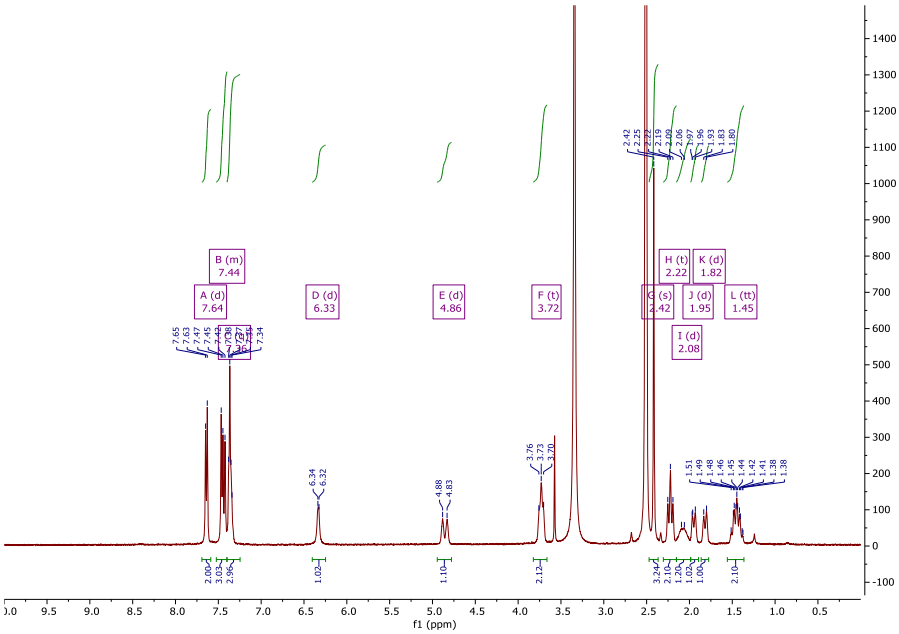
HR-MS (ESI): m/z obliczone C27H29F2NNaO4S $[M+Na]^+$ = 524.1683, otrzymane m/z = 524.1598

3.24K



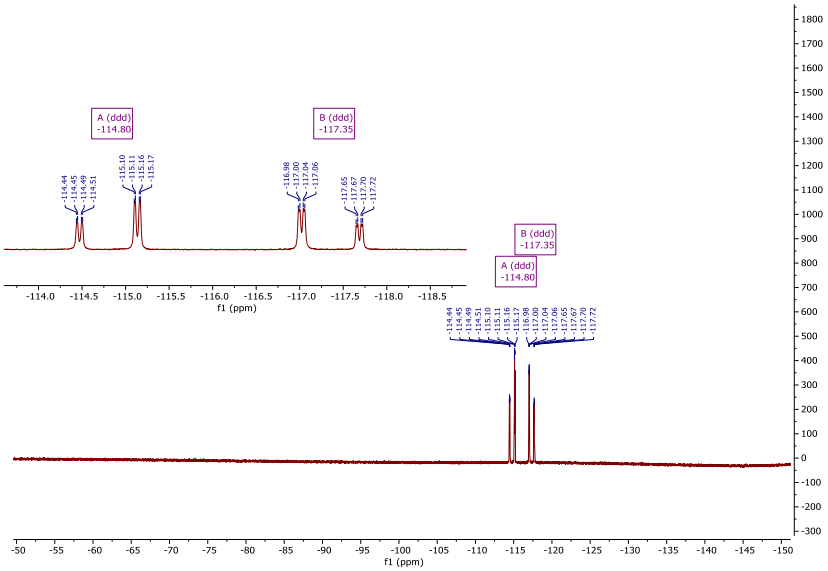
3.24K

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=26%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.64 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.50 – 7.40 (m, 2H), 7.36 (q, *J* = 5.0 Hz, 2H), 6.33 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 4.86 (d, *J* = 20.8 Hz, 1H), 3.72 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.42 (s, 2H), 2.22 (t, *J* = 12.0 Hz, 1H), 2.08 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 1.95 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 1.82 (d, *J* = 13.2 Hz, 0H), 1.45 (tt, *J* = 12.5, 9.4 Hz, 1H).

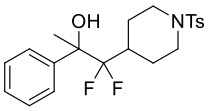
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.98, 141.19, 133.19, 132.94, 130.32, 130.07, 128.28, 127.93, 127.24, 123.54, 70.82, 70.75, 70.50, 66.82, 38.33, 38.10, 25.03, 23.74, 21.48.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -114.80 (ddd, *J* = 249.9, 21.8, 5.0 Hz, CFF), -117.35 (ddd, *J* = 250.0, 21.2, 6.9 Hz, CFF).

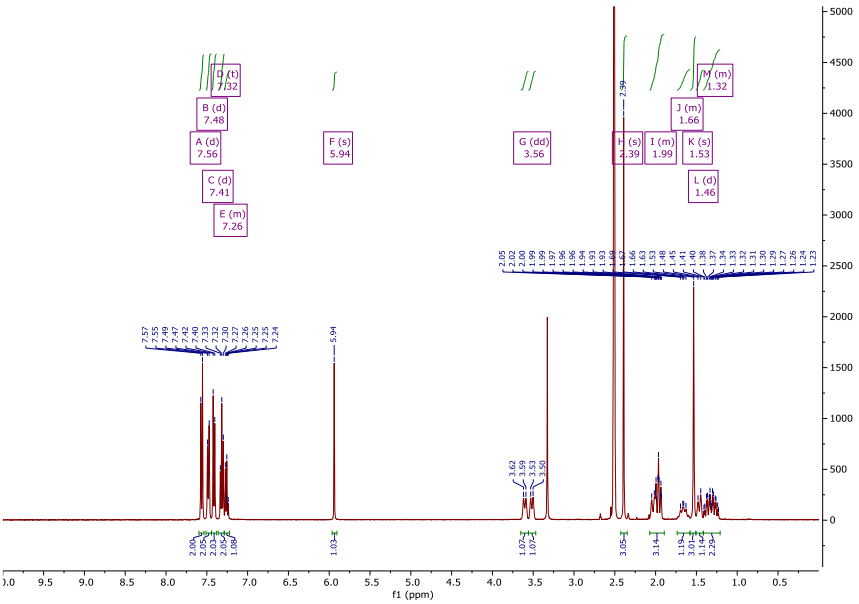
HR-MS (ESI): m/z obliczone C20H22ClF2NNaO3S $[M+Na]^+$ = 452.0875, otrzymane m/z = 452.0790

3.24L



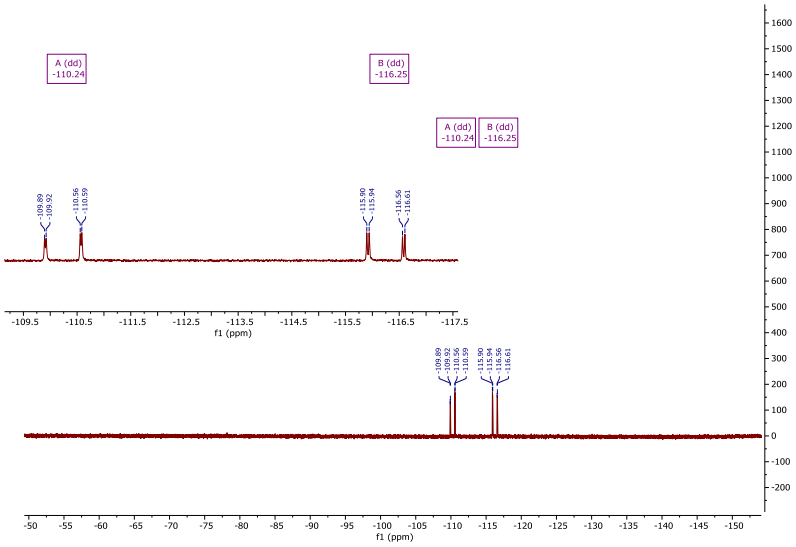
3.24L

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=32%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.26 (m, 1H), 5.94 (s, 1H), 3.56 (dd, *J* = 35.1, 11.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.08 – 1.89 (m, 3H), 1.73 – 1.59 (m, 1H), 1.53 (s, 3H), 1.46 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.41 – 1.22 (m, 2H).

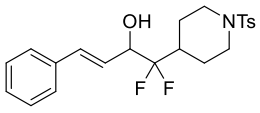
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.91, 143.34, 143.31, 132.92, 130.26, 128.26, 127.91, 127.75, 126.53, 123.90, 76.52, 76.25, 75.98, 45.86, 45.77, 38.63, 38.40, 38.16, 25.63, 25.08, 24.71, 21.46.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -110.24 (dd, *J* = 250.1, 11.1 Hz, CFF), -116.25 (dd, *J* = 250.5, 16.8 Hz, CFF).

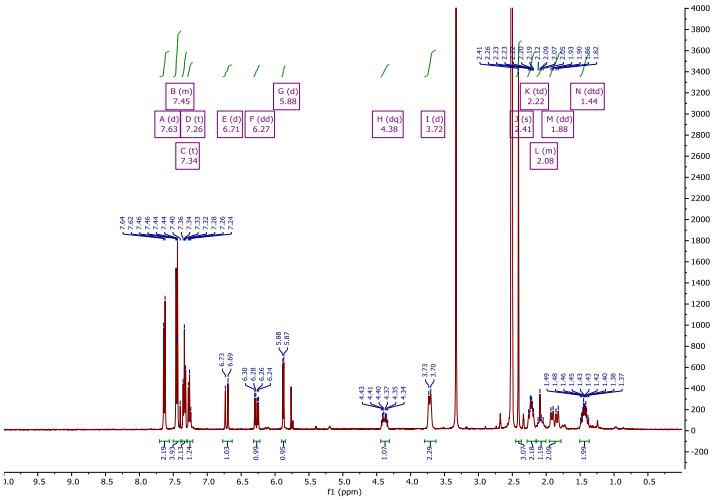
HR-MS (ESI): m/z obliczone C21H25F2NNaO3S $[M+Na]^+$ = 432.1421, otrzymane m/z = 432.1403

3.24M



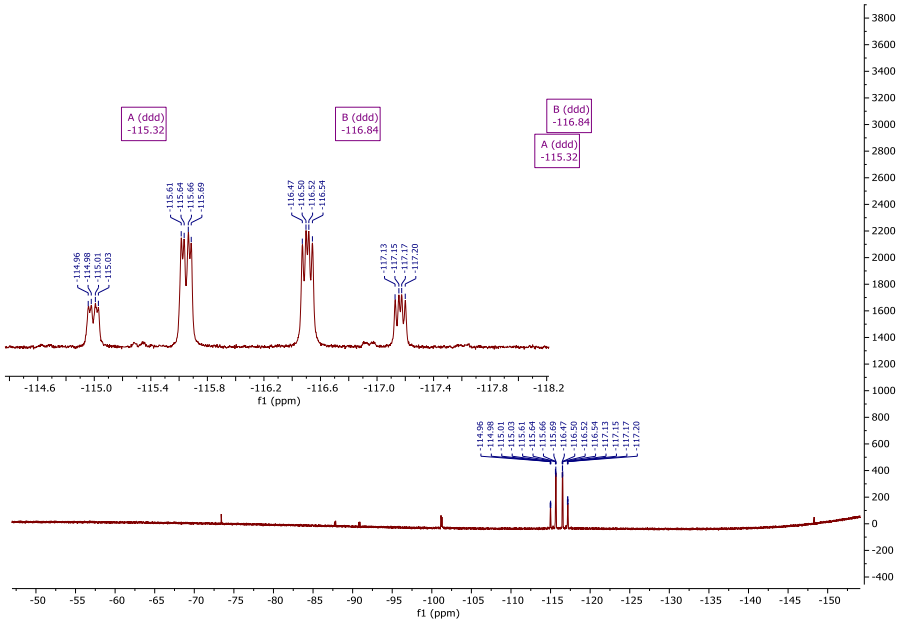
3.24M

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D** (biały osad, Y=8%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.63 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 – 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.26 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.27 (dd, *J* = 16.0, 6.3 Hz, 1H), 5.88 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 4.38 (dq, *J* = 13.7, 6.4 Hz, 1H), 3.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.22 (td, *J* = 11.6, 11.0, 8.2 Hz, 2H), 2.14 – 2.00 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 30.2, 12.9 Hz, 2H), 1.44 (dtd, *J* = 17.7, 12.9, 6.2 Hz, 2H).

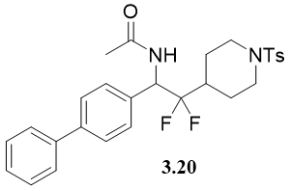
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.96, 136.63, 133.16, 133.11, 130.31, 129.12, 128.31, 127.93, 126.94, 126.62, 125.88, 45.79, 37.98, 24.76, 23.90, 21.47.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -115.32 (ddd, *J* = 247.3, 18.9, 8.0 Hz, C<u>F</u>F), -116.84 (ddd, *J* = 247.3, 17.2, 9.6 Hz, CF<u>F</u>).

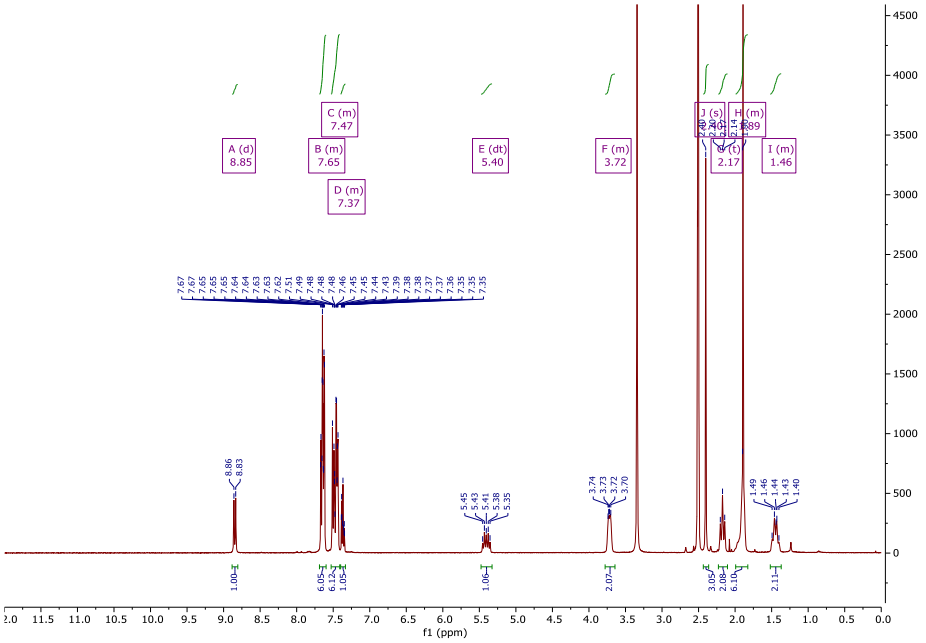
HR-MS (ESI): m/z obliczone C22H25F2NNaO3S $[M+Na]^+$ = 444.1421, otrzymane m/z = 444.1469

3.20

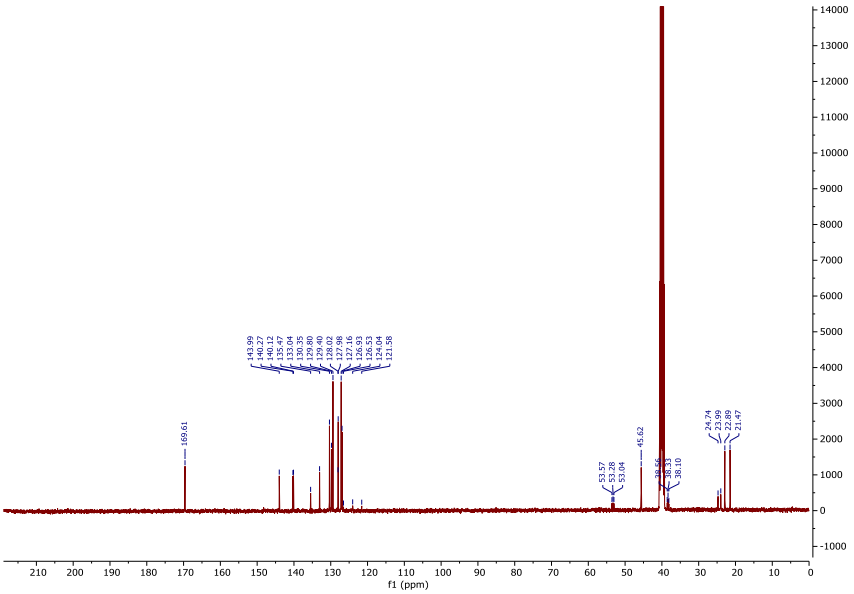


3.20

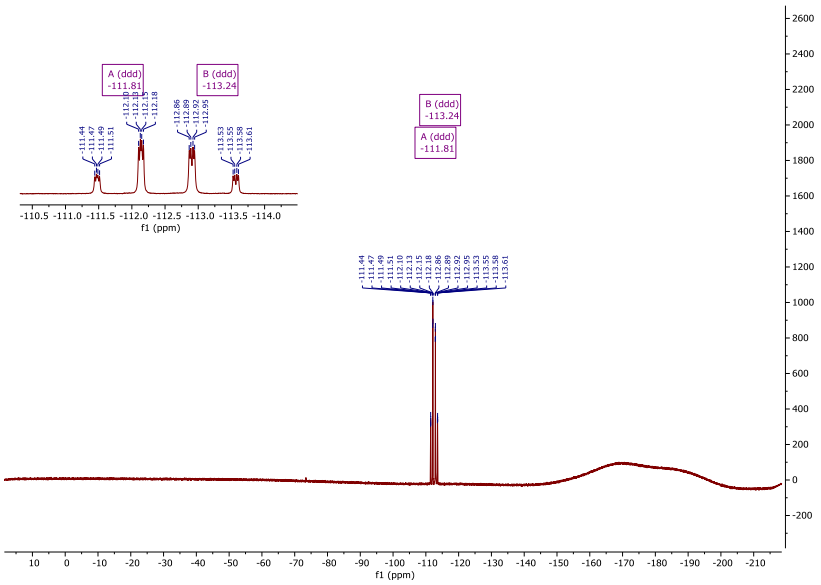
Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **C**, ale użyto 1.0 eq H_2O, a reakcję naświetlano przez 16 godzin przy pomocy niebieskiej lampy LED (50 W) i uzyskując 51 mg produktu **3.20** (biały osad, Y=43%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 8.85 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 7.69 – 7.60 (m, 6H), 7.53 – 7.41 (m, 6H), 7.40 – 7.29 (m, 1H), 5.40 (dt, *J* = 20.5, 9.6 Hz, 1H), 3.77 – 3.67 (m, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (t, *J* = 12.0 Hz, 2H), 2.00 – 1.81 (m, 6H), 1.54 – 1.37 (m, 2H).



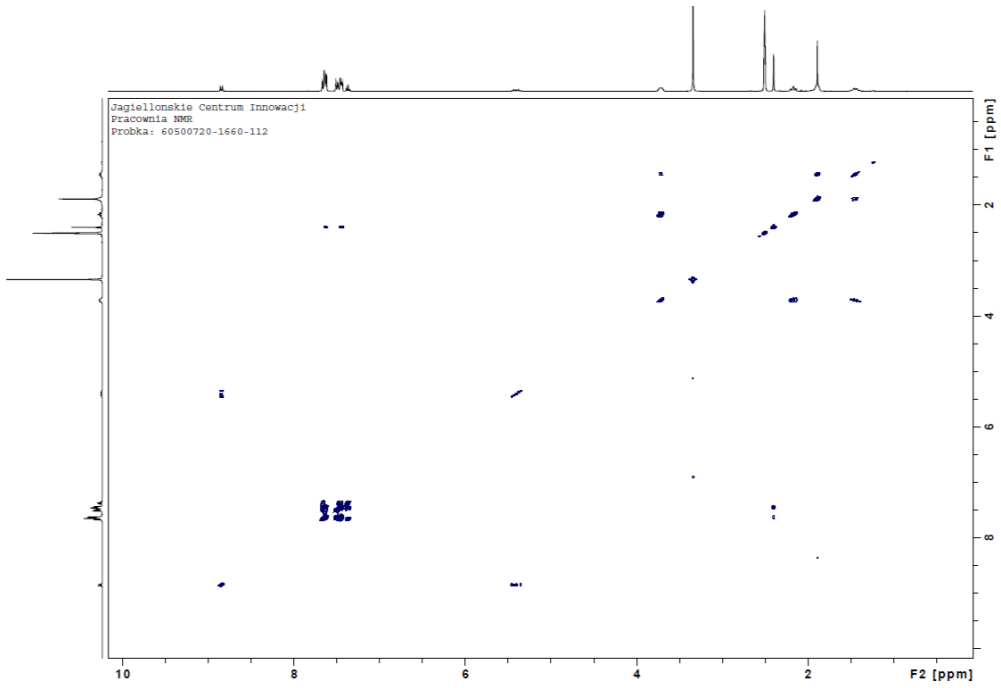
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 169.61, 143.99, 140.27, 140.12, 135.47, 133.04, 130.35, 129.80, 129.40, 128.02, 127.98, 127.16, 126.93, 126.53, 124.04, 121.58, 53.57, 53.28, 53.04, 45.62, 38.56, 38.33, 38.10, 24.74, 23.99, 22.89, 21.47.



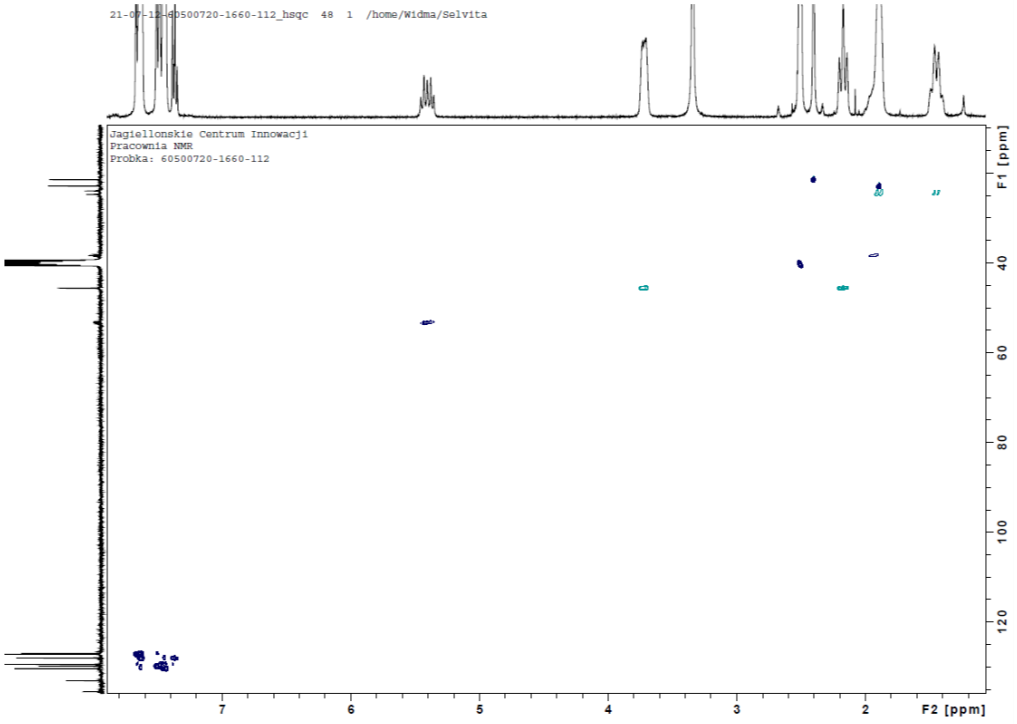
^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d6*) δ -111.81 (ddd, J = 249.0, 18.0, 9.8 Hz, CF<u>F</u>), -113.24 (ddd, J = 248.6, 21.3, 9.3 Hz, C<u>F</u>F).

HR-MS (ESI): m/z obliczone C28H30F2N2NaO3S $[M+Na]^+$ = 535.1843, otrzymane m/z = 535.1918

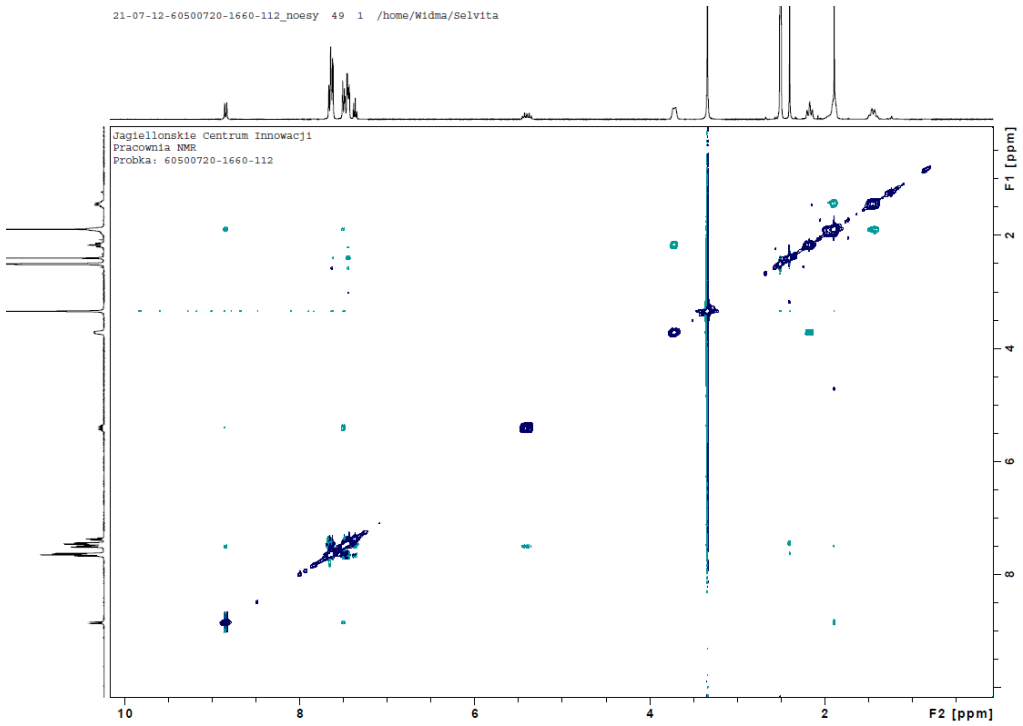
COSY


Jagiellonskie Centrum Innowacji
Pracownia NMR
Probka: 60500720-1660-112
F1 [ppm]
F2 [ppm]

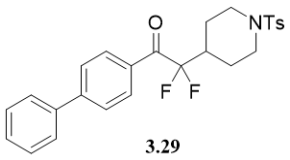
HSQC


Jagiellonskie Centrum Innowacji
Pracownia NMR
Probka: 60500720-1660-112
F1 [ppm]
F2 [ppm]

NOESY

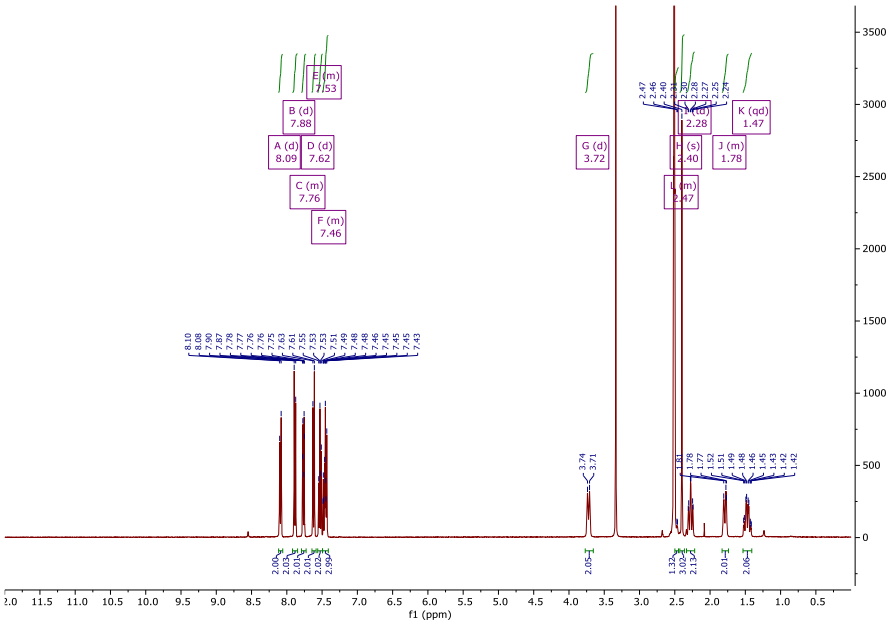


3.29

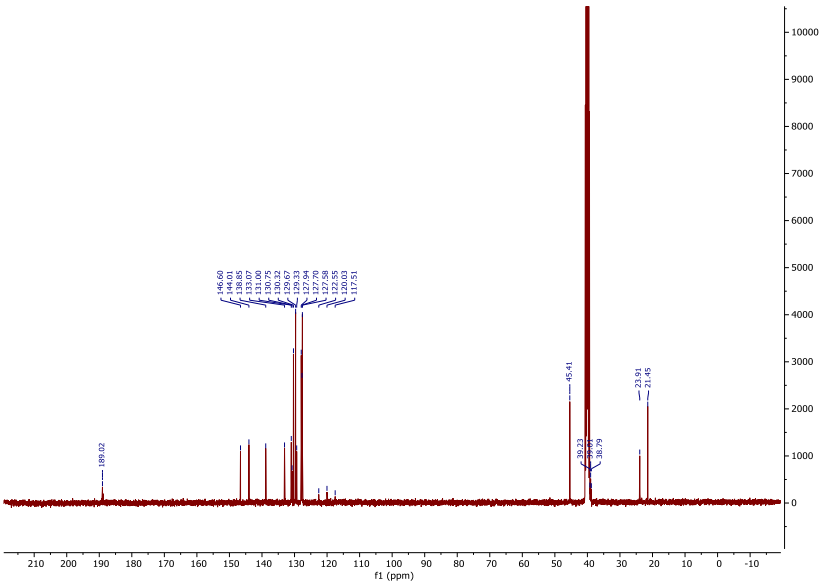


3.29

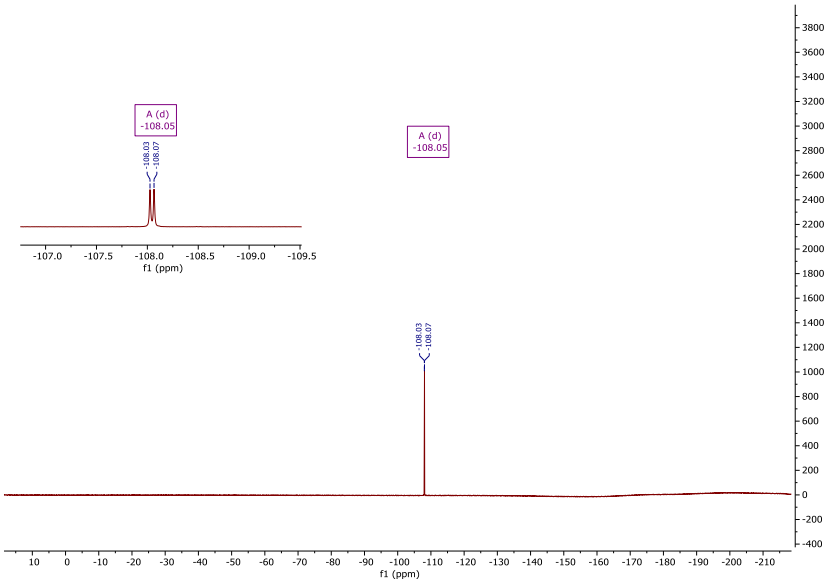
Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D**, ale bez dodatku wody i reakcję prowadzono przez 48 godzin w reaktorze Aldrich® Micro Photochemical Reactor (możliwy krótszy czas rekcji w innych reaktorach) uzyskując 25 mg produktu **3.29** (biały osad, Y=47%).



[1]H NMR (400 MHz, DMSO-*d*6) δ 8.09 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.79 – 7.74 (m, 2H), 7.62 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.56 – 7.50 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 3H), 3.72 (d, *J* = 11.5 Hz, 2H), 2.49 – 2.45 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.28 (td, *J* = 12.3, 2.5 Hz, 2H), 1.84 – 1.75 (m, 2H), 1.47 (qd, *J* = 12.4, 4.1 Hz, 2H).



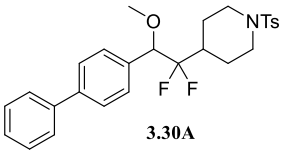
[13]C NMR (101 MHz, DMSO) δ 189.02, 146.60, 144.01, 138.85, 133.07, 131.00, 130.75, 130.32, 129.67, 129.33, 127.94, 127.70, 127.58, 122.55, 120.03, 117.51, 45.41, 39.23, 39.01, 38.79, 23.91, 21.45.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -108.05 (d, *J* = 14.9 Hz, 2F).

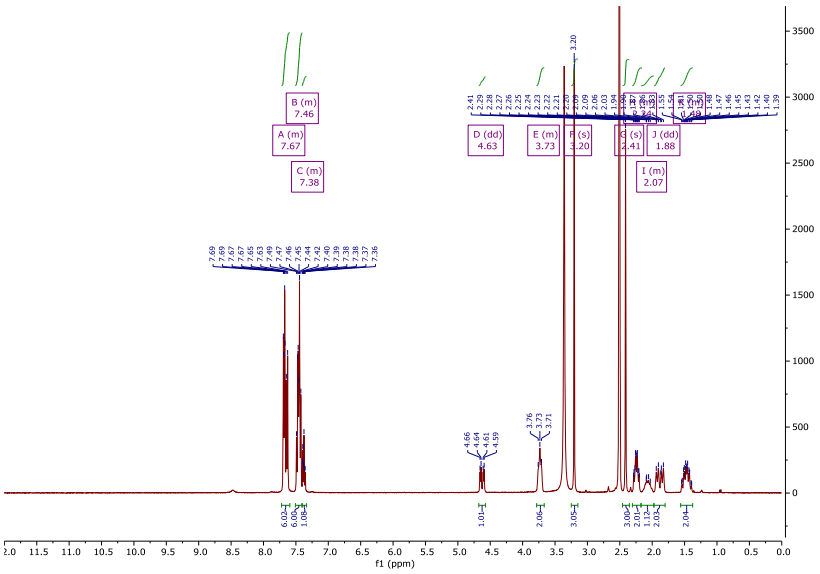
HR-MS (ESI): m/z obliczone C26H25F2NNaO3S $[M+Na]^+$ = 492.1421, otrzymane m/z = 492.1357

3.30A



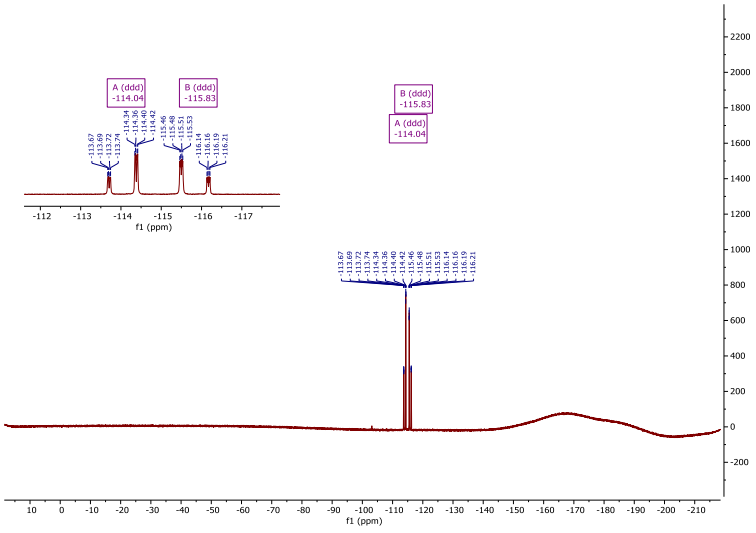
3.30A

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D**, ale zamiast 50 eq wody użyto 50 eq MeOH. Reakcja była naświetlana przez 16 godzin przy pomocy niebieskiej lampy LED (50 W) i uzyskując 62 mg produktu **3.30A** (biały osad, Y=54%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.74 – 7.60 (m, 6H), 7.52 – 7.41 (m, 6H), 7.40 – 7.35 (m, 1H), 4.63 (dd, *J* = 19.2, 6.3 Hz, 1H), 3.78 – 3.69 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.31 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 1.99 (m, 1H), 1.88 (dd, *J* = 31.2, 12.9 Hz, 2H), 1.57 – 1.36 (m, 2H).

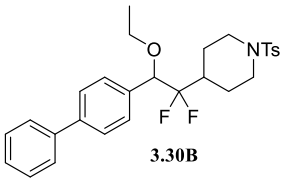
^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.97, 140.88, 140.15, 133.78, 133.16, 130.32, 129.74, 129.43, 128.06, 127.94, 127.18, 126.92, 125.36, 122.95, 122.85, 120.45, 80.93, 80.69, 80.60, 80.36, 57.35, 45.80, 45.73, 38.78, 38.55, 38.32, 25.00, 23.87, 21.48.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d6*) δ -114.04 (ddd, J = 254.0, 20.1, 6.5 Hz, CF<u>F</u>), -115.83 (ddd, J = 253.8, 19.2, 8.1 Hz, C<u>F</u>F).

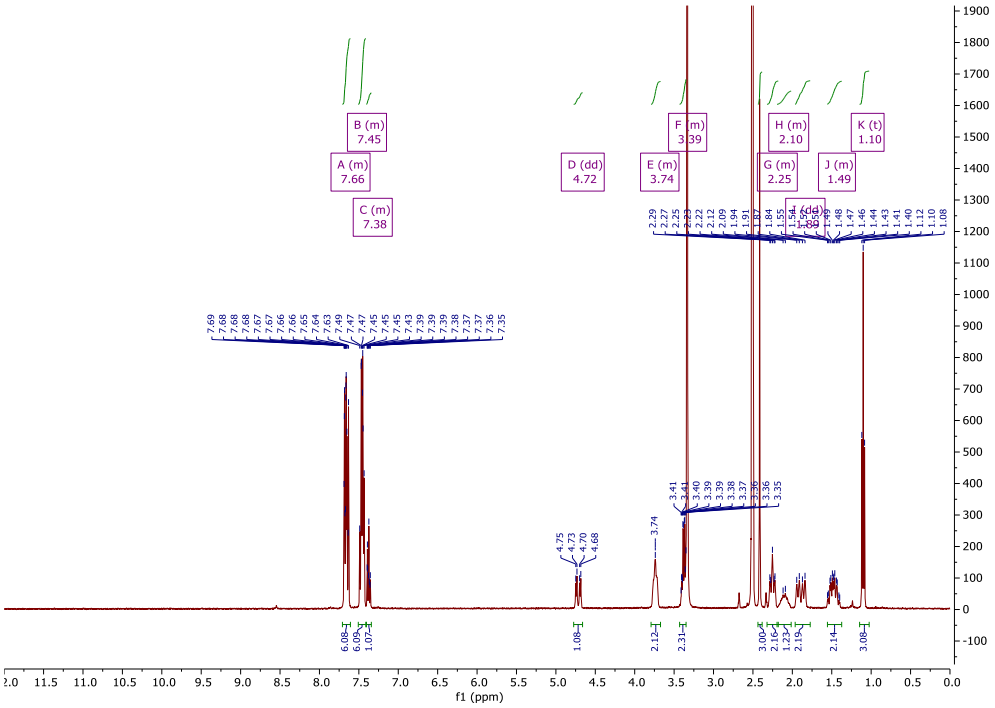
HR-MS (ESI): m/z obliczone C27H29F2NNaO3S $[M+Na]^+$ = 508.1734, otrzymane m/z = 508.1790

3.30B



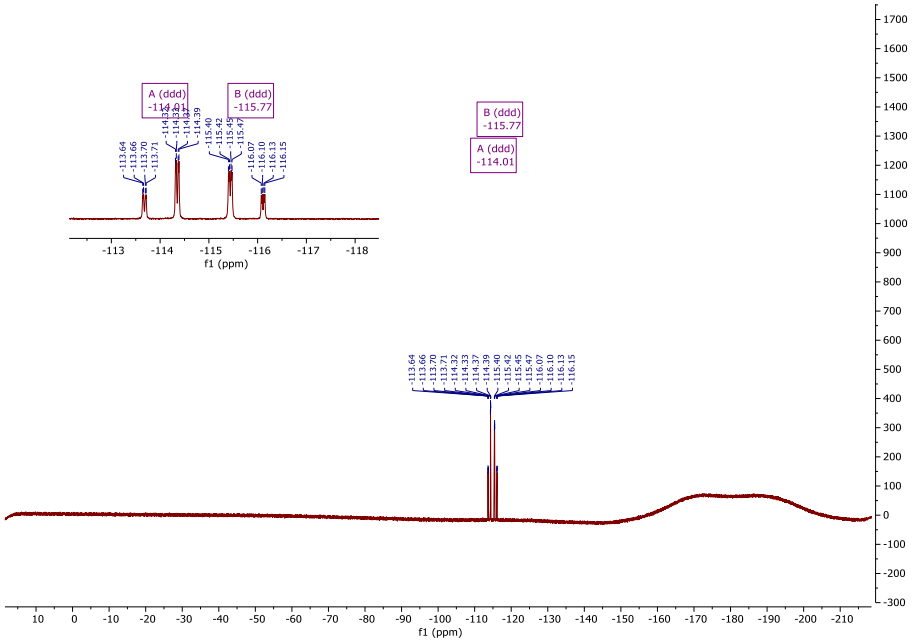
3.30B

Otrzymany zgodnie z ogólną procedurą **D**, ale zamiast 50 eq wody użyto 50 eq EtOH. Reakcja była naświetlana przez 16 godzin przy pomocy niebieskiej lampy LED (50 W) i uzyskując 51 mg produktu **3.30B** (biały osad, Y=44%).



^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 7.70 – 7.62 (m, 6H), 7.50 – 7.42 (m, 6H), 7.41 – 7.34 (m, 1H), 4.72 (dd, *J* = 19.5, 6.1 Hz, 1H), 3.79 – 3.70 (m, 2H), 3.42 – 3.35 (m, 2H), 2.30 – 2.19 (m, 2H), 2.18 – 2.01 (m, 2H), 1.89 (dd, *J* = 29.0, 13.1 Hz, 2H), 1.57 – 1.37 (m, 2H), 1.10 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).

^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 143.97, 140.76, 140.19, 134.46, 133.22, 130.34, 129.63, 129.42, 128.03, 127.94, 127.17, 126.86, 125.40, 122.98, 121.39, 79.14, 78.82, 78.58, 64.97, 45.80, 45.72, 38.73, 38.51, 38.27, 25.08, 23.86, 21.48, 15.53.



^{19}F NMR (376 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ -114.01 (ddd, *J* = 253.3, 20.4, 6.2 Hz, CF<u>F</u>), -115.77 (ddd, *J* = 253.3, 19.6, 7.8 Hz, C<u>F</u>F).

HR-MS (ESI): m/z obliczone C28H31F2NNaO3S $[M+Na]^+$ = 522.1890, otrzymane m/z = 522.1866

5. Bibliografia

(1) Weeks, M. E. The Discovery of the Elements. XVII. The Halogen Family. *Journal of Chemical Education* **1932**, *9* (11), 1915. https://doi.org/10.1021/ed009p1915.

(2) Dolbier, W. R. Fluorine Chemistry at the Millennium. *Journal of Fluorine Chemistry* **2005**, *126* (2), 157–163. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2004.09.033.

(3) Gribble, G. Biological Activity of Recently Discovered Halogenated Marine Natural Products. *Marine Drugs* **2015**, *13* (7), 4044–4136. https://doi.org/10.3390/md13074044.

(4) Chen, Y.; Garcia de Lomana, M.; Friedrich, N.-O.; Kirchmair, J. Characterization of the Chemical Space of Known and Readily Obtainable Natural Products. *Journal of Chemical Information and Modeling* **2018**, *58* (8), 1518–1532. https://doi.org/10.1021/acs.jcim.8b00302.

(5) van Pee, K.-H. Halogenating Enzymes for Selective Halogenation Reactions. *Current Organic Chemistry* **2012**, *16* (21), 2583–2597. https://doi.org/10.2174/138527212804004607.

(6) Gordon W. Gribble. *Naturally Occurring Organohalogen Compounds - A Comprehensive Update*; Springer, **2010**, 1-166.

(7) O'Hagan, D.; B. Harper, D. Fluorine-Containing Natural Products. *Journal of Fluorine Chemistry* **1999**, *100* (1–2), 127–133. https://doi.org/10.1016/S0022-1139(99)00201-8.

(8) O'Hagan, D.; Deng, H. Enzymatic Fluorination and Biotechnological Developments of the Fluorinase. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (2), 634–649. https://doi.org/10.1021/cr500209t.

(9) Fried, J.; Sabo, E. F. 9α-Fluoro Derivatives of Cortisone and Hydrocortisone. *Journal of the American Chemical Society* **1954**, *76* (5), 1455–1456. https://doi.org/10.1021/ja01634a101.

(10) Halpern, D. F. Fluorinated Inhalation Anesthetics. In *Organofluorine Chemistry*; Springer US: Boston, MA, 1994; pp 543–554. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-1202-2_26.

(11) Ostercamp, D. L.; Brunsvold, R. Chemical Aspects of General Anesthesia: Part I. From Ether to Halothane. *Journal of Chemical Education* **2006**, *83* (12), 1821. https://doi.org/10.1021/ed083p1821.

(12) Hagmann, W. K. The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51* (15), 4359–4369. https://doi.org/10.1021/jm800219f.

(13) Markovskij, L. N.; Pashinnik, V. E.; Kirsanov, A. v. Application of Dialkylaminosulfur Trifluorides in the Synthesis of Fluoroorganic Compounds. *Synthesis* **1973**, *1973* (12), 787–789. https://doi.org/10.1055/s-1973-22302.

(14) DiMasi, J. A.; Grabowski, H. G.; Hansen, R. W. Innovation in the Pharmaceutical Industry: New Estimates of R&D Costs. *Journal of Health Economics* **2016**, *47*, 20–33. https://doi.org/10.1016/j.jhealeco.2016.01.012.

(15) Inoue, M.; Sumii, Y.; Shibata, N. Contribution of Organofluorine Compounds to Pharmaceuticals. *ACS Omega* **2020**, *5* (19), 10633–10640. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00830.

(16) Mullard, A. 2020 FDA Drug Approvals. *Nature Reviews Drug Discovery* **2021**, *20* (2), 85–90. https://doi.org/10.1038/d41573-021-00002-0.

(17) Alonso, C.; Martínez de Marigorta, E.; Rubiales, G.; Palacios, F. Carbon Trifluoromethylation Reactions of Hydrocarbon Derivatives and Heteroarenes. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (4), 1847–1935. https://doi.org/10.1021/cr500368h.

(18) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011). *Chemical Reviews* **2014**, *114* (4), 2432–2506. https://doi.org/10.1021/cr4002879.

(19) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; Obst-Sander, U.; Stahl, M. Fluorine in Medicinal Chemistry. *ChemBioChem* **2004**, *5* (5), 637–643. https://doi.org/10.1002/cbic.200301023.

(20) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. Monofluorination of Organic Compounds: 10 Years of Innovation. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (17), 9073–9174. https://doi.org/10.1021/cr500706a.

(21) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (32), 8214–8264. https://doi.org/10.1002/anie.201206566.

(22) Ahrens, T.; Kohlmann, J.; Ahrens, M.; Braun, T. Functionalization of Fluorinated Molecules by Transition-Metal-Mediated C–F Bond Activation To Access Fluorinated Building Blocks. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (2), 931–972. https://doi.org/10.1021/cr500257c.

(23) Meanwell, N. A. Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61* (14), 5822–5880. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.7b01788.

(24) Bondi, A. Van Der Waals Volumes and Radii. *The Journal of Physical Chemistry* **1964**, *68* (3), 441–451. https://doi.org/10.1021/j100785a001.

(25) le Bars, D. Fluorine-18 and Medical Imaging: Radiopharmaceuticals for Positron Emission Tomography. *Journal of Fluorine Chemistry* **2006**, *127* (11), 1488–1493. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2006.09.015.

(26) Honer, M.; Gobbi, L.; Martarello, L.; Comley, R. A. Radioligand Development for Molecular Imaging of the Central Nervous System with Positron Emission Tomography. *Drug Discovery Today* **2014**, *19* (12), 1936–1944. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.08.012.

(27) Li, Z.; Conti, P. S. Radiopharmaceutical Chemistry for Positron Emission Tomography. *Advanced Drug Delivery Reviews* **2010**, *62* (11), 1031–1051. https://doi.org/10.1016/j.addr.2010.09.007.

(28) Wu, Y.-J. Heterocycles and Medicine; 2012; pp 1–53. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-096807-0.00001-4.

(29) Park, B. K.; Kitteringham, N. R.; O'Neill, P. M. Metabolism of Fluorine-Containing Drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **2001**, *41* (1), 443–470. https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.41.1.443.

(30) Clader, J. W. The Discovery of Ezetimibe: A View from Outside the Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47* (1), 1–9. https://doi.org/10.1021/jm030283g.

(31) Brown, M. F.; Avery, M.; Brissette, W. H.; Chang, J. H.; Colizza, K.; Conklyn, M.; DiRico, A. P.; Gladue, R. P.; Kath, J. C.; Krueger, S. S.; Lira, P. D.; Lillie, B. M.; Lundquist, G. D.; Mairs, E. N.; McElroy, E.

B.; McGlynn, M. A.; Paradis, T. J.; Poss, C. S.; Rossulek, M. I.; Shepard, R. M.; Sims, J.; Strelevitz, T. J.; Truesdell, S.; Tylaska, L. A.; Yoon, K.; Zheng, D. Novel CCR1 Antagonists with Improved Metabolic Stability. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14* (9), 2175–2179. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.02.022.

(32) Kath, J. C.; DiRico, A. P.; Gladue, R. P.; Martin, W. H.; McElroy, E. B.; Stock, I. A.; Tylaska, L. A.; Zheng, D. The Discovery of Structurally Novel CCR1 Antagonists Derived from a Hydroxyethylene Peptide Isostere Template. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2004**, *14* (9), 2163–2167. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2004.02.020.

(33) Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. Synthesis and Biological Evaluation of the 1,5-Diarylpyrazole Class of Cyclooxygenase-2 Inhibitors: Identification of 4-[5-(4-Methylphenyl)-3- (Trifluoromethyl)-1H-Pyrazol-1-Yl]Benzenesulfonamide (SC-58635, Celecoxib). *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, *40* (9), 1347–1365. https://doi.org/10.1021/jm960803q.

(34) Johnson, B. M.; Shu, Y.-Z.; Zhuo, X.; Meanwell, N. A. Metabolic and Pharmaceutical Aspects of Fluorinated Compounds. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63* (12), 6315–6386. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01877.

(35) Pan, Y. The Dark Side of Fluorine. *ACS Medicinal Chemistry Letters* **2019**, *10* (7), 1016–1019. https://doi.org/10.1021/acsmedchemlett.9b00235.

(36) Dalton, S. E.; Campos, S. Covalent Small Molecules as Enabling Platforms for Drug Discovery. *ChemBioChem* **2020**, *21* (8), 1080–1100. https://doi.org/10.1002/cbic.201900674.

(37) Patrick Graham. *Chemia Medyczna*, K. Włodarczyk-Gil.; Wydawnictwo Naukowe PWN SA, 2019.

(38) Böhm, H.-J. / S. G. (Editor). *Protein-Ligand Interactions: From Molecular Recognition to Drug Design*; Wiley-VCH, Weinheim, 2003.

(39) Lobo, S. Is There Enough Focus on Lipophilicity in Drug Discovery? *Expert Opinion on Drug Discovery* **2020**, *15* (3), 261–263. https://doi.org/10.1080/17460441.2020.1691995.

(40) Johnson, T. W.; Gallego, R. A.; Edwards, M. P. Lipophilic Efficiency as an Important Metric in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry* **2018**, *61* (15), 6401–6420. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b00077.

(41) Miller, R. R.; Madeira, M.; Wood, H. B.; Geissler, W. M.; Raab, C. E.; Martin, I. J. Integrating the Impact of Lipophilicity on Potency and Pharmacokinetic Parameters Enables the Use of Diverse Chemical Space during Small Molecule Drug Optimization. *Journal of Medicinal Chemistry* **2020**, *63* (21), 12156–12170. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01813.

(42) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition. *Science* **2007**, *317* (5846), 1881–1886. https://doi.org/10.1126/science.1131943.

(43) Huchet, Q. A.; Kuhn, B.; Wagner, B.; Fischer, H.; Kansy, M.; Zimmerli, D.; Carreira, E. M.; Müller, K. On the Polarity of Partially Fluorinated Methyl Groups. *Journal of Fluorine Chemistry* **2013**, *152*, 119–128. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2013.02.023.

(44) Oehlrich, D.; Prokopcova, H.; Gijsen, H. J. M. The Evolution of Amidine-Based Brain Penetrant BACE1 Inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2014**, *24* (9), 2033–2045. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.03.025.

(45) Shimizu, H.; Yamasaki, T.; Yoneda, Y.; Muro, F.; Hamada, T.; Yasukochi, T.; Tanaka, S.; Toki, T.; Yokoyama, M.; Morishita, K.; Iimura, S. Discovery of Imidazo[1,2-b]Pyridazines as IKKβ Inhibitors. Part 3: Exploration of Effective Compounds in Arthritis Models. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21* (15), 4550–4555. https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.05.115.

(46) Ritchie, T. J.; Macdonald, S. J. F. How Drug-like Are 'Ugly' Drugs: Do Drug-Likeness Metrics Predict ADME Behaviour in Humans? *Drug Discovery Today* **2014**, *19* (4), 489–495. https://doi.org/10.1016/j.drudis.2014.01.007.

(47) Hopkins, A. L.; Keserü, G. M.; Leeson, P. D.; Rees, D. C.; Reynolds, C. H. The Role of Ligand Efficiency Metrics in Drug Discovery. *Nature Reviews Drug Discovery* **2014**, *13* (2), 105–121. https://doi.org/10.1038/nrd4163.

(48) Meanwell, N. A. Improving Drug Candidates by Design: A Focus on Physicochemical Properties As a Means of Improving Compound Disposition and Safety. *Chemical Research in Toxicology* **2011**, *24* (9), 1420–1456. https://doi.org/10.1021/tx200211v.

(49) Morgenthaler, M.; Schweizer, E.; Hoffmann-Röder, A.; Benini, F.; Martin, R. E.; Jaeschke, G.; Wagner, B.; Fischer, H.; Bendels, S.; Zimmerli, D.; Schneider, J.; Diederich, F.; Kansy, M.; Müller, K. Predicting and Tuning Physicochemical Properties in Lead Optimization: Amine Basicities. *ChemMedChem* **2007**, *2* (8), 1100–1115. https://doi.org/10.1002/cmdc.200700059.

(50) Swain, C.; Rupniak, N. M. J. Chapter 6. Progress in the Development of Neurokinin Antagonists; 1999; pp 51–60. https://doi.org/10.1016/S0065-7743(08)60568-0.

(51) Rowley, M.; Hallett, D. J.; Goodacre, S.; Moyes, C.; Crawforth, J.; Sparey, T. J.; Patel, S.; Marwood, R.; Patel, S.; Thomas, S.; Hitzel, L.; O'Connor, D.; Szeto, N.; Castro, J. L.; Hutson, P. H.; MacLeod, A. M. 3-(4-Fluoropiperidin-3-Yl)-2-Phenylindoles as High Affinity, Selective, and Orally Bioavailable H5-HT2A Receptor Antagonists. *Journal of Medicinal Chemistry* **2001**, *44* (10), 1603–1614. https://doi.org/10.1021/jm0004998.

(52) Sun, S.; Adejare, A. Fluorinated Molecules as Drugs and Imaging Agents in the CNS. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2006**, *6* (14), 1457–1464. https://doi.org/10.2174/156802606777951046.

(53) Hilpert, H.; Guba, W.; Woltering, T. J.; Wostl, W.; Pinard, E.; Mauser, H.; Mayweg, A. v.; Rogers-Evans, M.; Humm, R.; Krummenacher, D.; Muser, T.; Schnider, C.; Jacobsen, H.; Ozmen, L.; Bergadano, A.; Banner, D. W.; Hochstrasser, R.; Kuglstatter, A.; David-Pierson, P.; Fischer, H.; Polara, A.; Narquizian, R. β-Secretase (BACE1) Inhibitors with High in Vivo Efficacy Suitable for Clinical Evaluation in Alzheimer's Disease. *Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, *56* (10), 3980–3995. https://doi.org/10.1021/jm400225m.

(54) Finlayson, K.; Witchel, H. J.; McCulloch, J.; Sharkey, J. Acquired QT Interval Prolongation and HERG: Implications for Drug Discovery and Development. *European Journal of Pharmacology* **2004**, *500* (1–3), 129–142. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2004.07.019.

(55) Aronov, A. Ligand Structural Aspects of HERG Channel Blockade. *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2008**, *8* (13). https://doi.org/10.2174/156802608785700061.

(56) Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Obst Sander, U.; D'Arcy, A.; Stihle, M.; Müller, K.; Diederich, F. A Fluorine Scan of Thrombin Inhibitors to Map the Fluorophilicity/Fluorophobicity of an Enzyme Active Site: Evidence for C-F···C-O Interactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42* (22), 2507–2511. https://doi.org/10.1002/anie.200351268.

(57) Swallow, S. Fluorine in Medicinal Chemistry. In *Progress in Medicinal Chemistry*; 2015; pp 65–133. https://doi.org/10.1016/bs.pmch.2014.11.001.

(58) Zhou, P.; Zou, J.; Tian, F.; Shang, Z. Fluorine Bonding — How Does It Work In Protein−Ligand Interactions? *Journal of Chemical Information and Modeling* **2009**, *49* (10), 2344–2355. https://doi.org/10.1021/ci9002393.

(59) Zafrani, Y.; Saphier, S.; Gershonov, E. Utilizing the CF2H Moiety as a H-Bond-Donating Group in Drug Discovery. *Future Medicinal Chemistry* **2020**, *12* (5), 361–365. https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0309.

(60) Zafrani, Y.; Yeffet, D.; Sod-Moriah, G.; Berliner, A.; Amir, D.; Marciano, D.; Gershonov, E.; Saphier, S. Difluoromethyl Bioisostere: Examining the "Lipophilic Hydrogen Bond Donor" Concept. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *60* (2), 797–804. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01691.

(61) Dalvit, C.; Invernizzi, C.; Vulpetti, A. Fluorine as a Hydrogen-Bond Acceptor: Experimental Evidence and Computational Calculations. *Chemistry - A European Journal* **2014**, *20* (35), 11058–11068. https://doi.org/10.1002/chem.201402858.

(62) Hunter, L. The C–F Bond as a Conformational Tool in Organic and Biological Chemistry. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2010**, *6*, 1–14. https://doi.org/10.3762/bjoc.6.38.

(63) O'Hagan, D. Understanding Organofluorine Chemistry. An Introduction to the C–F Bond. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37* (2), 308–319. https://doi.org/10.1039/B711844A.

(64) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58* (21), 8315–8359. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00258.

(65) Massa, M. A.; Spangler, D. P.; Durley, R. C.; Hickory, B. S.; Connolly, D. T.; Witherbee, B. J.; Smith, M. E.; Sikorski, J. A. Novel Heteroaryl Replacements of Aromatic 3-Tetrafluoroethoxy Substituents in Trifluoro-3-(Tertiaryamino)-2-Propanols as Potent Inhibitors of Cholesteryl Ester Transfer Protein. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11* (13), 1625–1628. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00244-X.

(66) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001–2011). *Chemical Reviews* **2014**, *114* (4), 2432–2506. https://doi.org/10.1021/cr4002879.

(67) Haufe, G.; Leroux, F. Fluorine in Life Sciences: Pharmaceuticals, Medicinal Diagnostics, and Agrochemicals; Elsevier, 2018; pp 1–90.

(68) Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Aceña, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. Recent Advances in the Trifluoromethylation Methodology and New CF3-Containing Drugs. *Journal of Fluorine Chemistry* **2014**, *167*, 37–54. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2014.06.026.

(69) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J.-D.; Vandamme, M.; Paquin, J.-F. Monofluorination of Organic Compounds: 10 Years of Innovation. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (17), 9073–9174. https://doi.org/10.1021/cr500706a.

(70) Hu, W.-L.; Hu, X.-G.; Hunter, L. Recent Developments in the Deoxyfluorination of Alcohols and Phenols: New Reagents, Mechanistic Insights, and Applications. *Synthesis* **2017**, *49* (22), 4917–4930. https://doi.org/10.1055/s-0036-1590881.

(71) Cheng, Q.; Ritter, T. New Directions in C–H Fluorination. *Trends in Chemistry* **2019**, *1* (5), 461–470. https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.04.001.

(72) Szpera, R.; Moseley, D. F. J.; Smith, L. B.; Sterling, A. J.; Gouverneur, V. The Fluorination of C−H Bonds: Developments and Perspectives. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (42), 14824–14848. https://doi.org/10.1002/anie.201814457.

(73) Bui, T. T.; Hong, W. P.; Kim, H.-K. Recent Advances in Visible Light-Mediated Fluorination. *Journal of Fluorine Chemistry* **2021**, *247*, 109794. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2021.109794.

(74) Watson, D. A.; Su, M.; Teverovskiy, G.; Zhang, Y.; Garcia-Fortanet, J.; Kinzel, T.; Buchwald, S. L. Formation of ArF from LPdAr(F): Catalytic Conversion of Aryl Triflates to Aryl Fluorides. *Science* **2009**, *325* (5948), 1661–1664. https://doi.org/10.1126/science.1178239.

(75) Sun, H.; DiMagno, S. G. Room-Temperature Nucleophilic Aromatic Fluorination: Experimental and Theoretical Studies. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (17), 2720–2725. https://doi.org/10.1002/anie.200504555.

(76) Cismesia, M. A.; Ryan, S. J.; Bland, D. C.; Sanford, M. S. Multiple Approaches to the In Situ Generation of Anhydrous Tetraalkylammonium Fluoride Salts for SNAr Fluorination Reactions. *The Journal of Organic Chemistry* **2017**, *82* (10), 5020–5026. https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b00481.

(77) Schimler, S. D.; Cismesia, M. A.; Hanley, P. S.; Froese, R. D. J.; Jansma, M. J.; Bland, D. C.; Sanford, M. S. Nucleophilic Deoxyfluorination of Phenols via Aryl Fluorosulfonate Intermediates. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (4), 1452–1455. https://doi.org/10.1021/jacs.6b12911.

(78) Middleton, W. J. New Fluorinating Reagents. Dialkylaminosulfur Fluorides. *The Journal of Organic Chemistry* **1975**, *40* (5), 574–578. https://doi.org/10.1021/jo00893a007.

(79) Umemoto, T.; Singh, R. P.; Xu, Y.; Saito, N. Discovery of 4-Tert-Butyl-2,6-Dimethylphenylsulfur Trifluoride as a Deoxofluorinating Agent with High Thermal Stability as Well as Unusual Resistance to Aqueous Hydrolysis, and Its Diverse Fluorination Capabilities Including Deoxofluoro-Arylsulfinylation with High Stereoselectivity. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (51), 18199–18205. https://doi.org/10.1021/ja106343h.

(80) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M. Bis(2-Methoxyethyl)Aminosulfur Trifluoride: A New Broad-Spectrum Deoxofluorinating Agent with Enhanced Thermal Stability. *Chemical Communications* **1999**, No. 2, 215–216. https://doi.org/10.1039/a808517j.

(81) L'Heureux, A.; Beaulieu, F.; Bennett, C.; Bill, D. R.; Clayton, S.; LaFlamme, F.; Mirmehrabi, M.; Tadayon, S.; Tovell, D.; Couturier, M. Aminodifluorosulfinium Salts: Selective Fluorination Reagents with Enhanced Thermal Stability and Ease of Handling. *The Journal of Organic Chemistry* **2010**, *75* (10), 3401–3411. https://doi.org/10.1021/jo100504x.

(82) Petrov, V. A.; Swearingen, S.; Hong, W.; Chris Petersen, W. 1,1,2,2-Tetrafluoroethyl-N,N-Dimethylamine: A New Selective Fluorinating Agent. *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, *109* (1), 25–31. https://doi.org/10.1016/S0022-1139(01)00372-4.

(83) Kobayashi, S.; Yoneda, A.; Fukuhara, T.; Hara, S. Deoxyfluorination of Alcohols Using N,N-Diethyl-α,α-Difluoro-(m-Methylbenzyl)Amine. *Tetrahedron* **2004**, *60* (32), 6923–6930. https://doi.org/10.1016/j.tet.2004.05.089.

(84) Yu, H.-W.; Nakano, Y.; Fukuhara, T.; Hara, S. Direct Conversion of Epoxides to Vic-Difluorides. *Journal of Fluorine Chemistry* **2005**, *126* (6), 962–966. https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2005.04.005.

(85) Hayashi, H.; Sonoda, H.; Fukumura, K.; Nagata, T. 2,2-Difluoro-1,3-Dimethylimidazolidine (DFI). A New Fluorinating Agent. *Chemical Communications* **2002**, No. 15, 1618–1619. https://doi.org/10.1039/b204471d.

(86) Sladojevich, F.; Arlow, S. I.; Tang, P.; Ritter, T. Late-Stage Deoxyfluorination of Alcohols with PhenoFluor. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (7), 2470–2473. https://doi.org/10.1021/ja3125405.

(87) Goldberg, N. W.; Shen, X.; Li, J.; Ritter, T. AlkylFluor: Deoxyfluorination of Alcohols. *Organic Letters* **2016**, *18* (23), 6102–6104. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.6b03086.

(88) Fujimoto, T.; Ritter, T. PhenoFluorMix: Practical Chemoselective Deoxyfluorination of Phenols. *Organic Letters* **2015**, *17* (3), 544–547. https://doi.org/10.1021/ol5035518.

(89) Guo, J.; Kuang, C.; Rong, J.; Li, L.; Ni, C.; Hu, J. Rapid Deoxyfluorination of Alcohols with N-Tosyl-4-chlorobenzenesulfonimidoyl Fluoride (SulfoxFluor) at Room Temperature. *Chemistry – A European Journal* **2019**, *25* (30), 7529–7264. https://doi.org/10.1002/chem.201901176.

(90) Nielsen, M. K.; Ugaz, C. R.; Li, W.; Doyle, A. G. PyFluor: A Low-Cost, Stable, and Selective Deoxyfluorination Reagent. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (30), 9571–9574. https://doi.org/10.1021/jacs.5b06307.

(91) Umemoto, T.; Harasawa, K.; Tomizawa, G.; Kawada, K.; Tomita, K. Syntheses and Properties of N-Fluoropyridinium Salts. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1991**, *64* (4), 1081–1092. https://doi.org/10.1246/bcsj.64.1081.

(92) Banks, R. E. Selectfluor^{TM} Reagent F-TEDA-BF4 in Action: Tamed Fluorine at Your Service. *Journal of Fluorine Chemistry* **1998**, *87* (1), 1–17. https://doi.org/10.1016/S0022-1139(97)00127-9.

(93) Banks, R. E.; Besheesh, M. K.; Mohialdin-Khaffaf, S. N.; Sharif, I. N-Halogeno Compounds. Part 18. 1-Alkyl-4-Fluoro-1,4-Diazoniabicyclo[2.2.2]Octane Salts: User-Friendly Site-Selective Electrophilic Fluorinating Agents of the N-Fluoroammonium Class. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1* **1996**, No. 16, 2069–2076. https://doi.org/10.1039/p19960002069.

(94) Furuya, T.; Klein, J.; Ritter, T. Carbon-Fluorine Bond Formation for the Synthesis of Aryl Fluorides. *Synthesis* **2010**, *2010* (11), 1804–1821. https://doi.org/10.1055/s-0029-1218742.

(95) Cresswell, A. J.; Davies, S. G.; Roberts, P. M.; Thomson, J. E. Beyond the Balz–Schiemann Reaction: The Utility of Tetrafluoroborates and Boron Trifluoride as Nucleophilic Fluoride Sources. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (2), 566–611. https://doi.org/10.1021/cr5001805.

(96) Park, N. H.; Senter, T. J.; Buchwald, S. L. Rapid Synthesis of Aryl Fluorides in Continuous Flow through the Balz-Schiemann Reaction. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (39), 11907–11911. https://doi.org/10.1002/anie.201606601.

(97) Subramanian, M. A. A "Greener" Synthetic Route for Fluoroaromatics via Copper (II) Fluoride. *Science* **2002**, *297* (5587), 1665. https://doi.org/10.1126/science.1076397.

(98) Langlois, B.; Gilbert, L.; Forat, G. Fluorination of Aromatic Compounds by Halogen Exchange with Fluoride Anions ("Halex" Reaction); 1996; Vol. 8, pp 244–292. https://doi.org/10.1016/S0926-9614(96)80019-0.

(99) Schimler, S. D.; Ryan, S. J.; Bland, D. C.; Anderson, J. E.; Sanford, M. S. Anhydrous Tetramethylammonium Fluoride for Room-Temperature SNAr Fluorination. *The Journal of Organic Chemistry* **2015**, *80* (24), 12137–12145. https://doi.org/10.1021/acs.joc.5b02075.

(100) Allen, L. J.; Muhuhi, J. M.; Bland, D. C.; Merzel, R.; Sanford, M. S. Mild Fluorination of Chloropyridines with in Situ Generated Anhydrous Tetrabutylammonium Fluoride. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (12), 5827–5833. https://doi.org/10.1021/jo5003054.

(101) Kuduk, S. D.; DiPardo, R. M.; Bock, M. G. Tetrabutylammonium Salt Induced Denitration of Nitropyridines: Synthesis of Fluoro-, Hydroxy-, and Methoxypyridines. *Organic Letters* **2005**, *7* (4), 577–579. https://doi.org/10.1021/ol047688v.

(102) Grushin, V. v.; Marshall, W. J. Fluorination of Nonactivated Haloarenes via Arynes under Mild Conditions, Resulting from Further Studies toward Ar−F Reductive Elimination from Palladium(II). *Organometallics* **2008**, *27* (19), 4825–4828. https://doi.org/10.1021/om800520e.

(103) Shinde, S. S.; Khonde, N. S.; Kumar, P. Tri-Tert-Butanolamine as an Organic Promoter in Nucleophilic Fluorination. *ChemistrySelect* **2017**, *2* (1), 118–122. https://doi.org/10.1002/slct.201601735.

(104) Neumann, C. N.; Ritter, T. Late-Stage Fluorination: Fancy Novelty or Useful Tool? *Angewandte Chemie International Edition* **2015**, *54* (11), 3216–3221. https://doi.org/10.1002/anie.201410288.

(105) Roy, A. H.; Hartwig, J. F. Reductive Elimination of Aryl Halides from Palladium(II). *Journal of the American Chemical Society* **2001**, *123* (6), 1232–1233. https://doi.org/10.1021/ja0034592.

(106) Grushin, V. v. The Organometallic Fluorine Chemistry of Palladium and Rhodium: Studies toward Aromatic Fluorination. *Accounts of Chemical Research* **2010**, *43* (1), 160–171. https://doi.org/10.1021/ar9001763.

(107) Sather, A. C.; Buchwald, S. L. The Evolution of Pd0/PdII-Catalyzed Aromatic Fluorination. *Accounts of Chemical Research* **2016**, *49* (10), 2146–2157. https://doi.org/10.1021/acs.accounts.6b00247.

(108) Sather, A. C.; Lee, H. G.; de La Rosa, V. Y.; Yang, Y.; Müller, P.; Buchwald, S. L. A Fluorinated Ligand Enables Room-Temperature and Regioselective Pd-Catalyzed Fluorination of Aryl Triflates and Bromides. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (41), 13433–13438. https://doi.org/10.1021/jacs.5b09308.

(109) Hull, K. L.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S. Palladium-Catalyzed Fluorination of Carbon−Hydrogen Bonds. *Journal of the American Chemical Society* **2006**, *128* (22), 7134–7135. https://doi.org/10.1021/ja061943k.

(110) Furuya, T.; Ritter, T. Carbon−Fluorine Reductive Elimination from a High-Valent Palladium Fluoride. *Journal of the American Chemical Society* **2008**, *130* (31), 10060–10061. https://doi.org/10.1021/ja803187x.

(111) Mazzotti, A. R.; Campbell, M. G.; Tang, P.; Murphy, J. M.; Ritter, T. Palladium(III)-Catalyzed Fluorination of Arylboronic Acid Derivatives. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (38), 14012–14015. https://doi.org/10.1021/ja405919z.

(112) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. Copper-Mediated Fluorination of Aryl Iodides. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (26), 10795–10798. https://doi.org/10.1021/ja304410x.

(113) Fier, P. S.; Luo, J.; Hartwig, J. F. Copper-Mediated Fluorination of Arylboronate Esters. Identification of a Copper(III) Fluoride Complex. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (7), 2552–2559. https://doi.org/10.1021/ja310909q.

(114) Ye, Y.; Sanford, M. S. Mild Copper-Mediated Fluorination of Aryl Stannanes and Aryl Trifluoroborates. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (12), 4648–4651. https://doi.org/10.1021/ja400300g.

(115) Ye, Y.; Schimler, S. D.; Hanley, P. S.; Sanford, M. S. Cu(OTf)2-Mediated Fluorination of Aryltrifluoroborates with Potassium Fluoride. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (44), 16292–16295. https://doi.org/10.1021/ja408607r.

(116) Tang, P.; Furuya, T.; Ritter, T. Silver-Catalyzed Late-Stage Fluorination. *Journal of the American Chemical Society* **2010**, *132* (34), 12150–12154. https://doi.org/10.1021/ja105834t.

(117) Furuya, T.; Ritter, T. Fluorination of Boronic Acids Mediated by Silver(I) Triflate. *Organic Letters* **2009**, *11* (13), 2860–2863. https://doi.org/10.1021/ol901113t.

(118) Lee, E.; Hooker, J. M.; Ritter, T. Nickel-Mediated Oxidative Fluorination for PET with Aqueous [18F] Fluoride. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (42), 17456–17458. https://doi.org/10.1021/ja3084797.

(119) Sanford, M. S.; Scott, P. J. H. Moving Metal-Mediated 18F-Fluorination from Concept to Clinic. *ACS Central Science* **2016**, *2* (3), 128–130. https://doi.org/10.1021/acscentsci.6b00061.

(120) Shellhamer, D. F.; Briggs, A. A.; Miller, B. M.; Prince, J. M.; Scott, D. H.; Heasley, V. L. Reaction of Aminosulfur Trifluorides with Alcohols: Inversion vs. Retention. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2* **1996**, No. 5, 973–977. https://doi.org/10.1039/p29960000973.

(121) Tang, P.; Wang, W.; Ritter, T. Deoxyfluorination of Phenols. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (30), 11482–11484. https://doi.org/10.1021/ja2048072.

(122) Fujimoto, T.; Ritter, T. PhenoFluorMix: Practical Chemoselective Deoxyfluorination of Phenols. *Organic Letters* **2015**, *17* (3), 544–547. https://doi.org/10.1021/ol5035518.

(123) Kwiatkowski, P.; Beeson, T. D.; Conrad, J. C.; MacMillan, D. W. C. Enantioselective Organocatalytic α-Fluorination of Cyclic Ketones. *Journal of the American Chemical Society* **2011**, *133* (6), 1738–1741. https://doi.org/10.1021/ja111163u.

(124) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. Trifluoromethylation of Arenes and Heteroarenes by Means of Photoredox Catalysis. *Nature* **2011**, *480* (7376), 224–228. https://doi.org/10.1038/nature10647.

(125) Cheng, Q.; Ritter, T. New Directions in C–H Fluorination. *Trends in Chemistry* **2019**, *1* (5), 461–470. https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.04.001.

(126) Szpera, R.; Moseley, D. F. J.; Smith, L. B.; Sterling, A. J.; Gouverneur, V. The Fluorination of C−H Bonds: Developments and Perspectives. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (42), 14824–14848. https://doi.org/10.1002/anie.201814457.

(127) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. Selective C-H Fluorination of Pyridines and Diazines Inspired by a Classic Amination Reaction. *Science* **2013**, *342* (6161), 956–960. https://doi.org/10.1126/science.1243759.

(128) Takahira, Y.; Chen, M.; Kawamata, Y.; Mykhailiuk, P.; Nakamura, H.; Peters, B. K.; Reisberg, S. H.; Li, C.; Chen, L.; Hoshikawa, T.; Shibuguchi, T.; Baran, P. S. Electrochemical C(Sp3)–H Fluorination. *Synlett* **2019**, *30* (10), 1178–1182. https://doi.org/10.1055/s-0037-1611737.

(129) Xiao, H.; Zhang, Z.; Fang, Y.; Zhu, L.; Li, C. Radical Trifluoromethylation. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50* (11), 6308–6319. https://doi.org/10.1039/D1CS00200G.

(130) Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A. Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents. *Chemistry - A European Journal* **2014**, *20* (51), 16806–16829. https://doi.org/10.1002/chem.201404005.

(131) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. Trifluoromethyltrimethylsilane: Nucleophilic Trifluoromethylation and Beyond. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (2), 683–730. https://doi.org/10.1021/cr400473a.

(132) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents. *Chemical Reviews* **1997**, *97* (3), 757–786. https://doi.org/10.1021/cr9408991.

(133) Cho, E. J.; Buchwald, S. L. The Palladium-Catalyzed Trifluoromethylation of Vinyl Sulfonates. *Organic Letters* **2011**, *13* (24), 6552–6555. https://doi.org/10.1021/ol202885w.

(134) Zhao, Y.; Huang, W.; Zheng, J.; Hu, J. Efficient and Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds and Imines with Me3SiCF2H at Ambient or Low Temperature. *Organic Letters* **2011**, *13* (19), 5342–5345. https://doi.org/10.1021/ol202208b.

(135) Fier, P. S.; Hartwig, J. F. Copper-Mediated Difluoromethylation of Aryl and Vinyl Iodides. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (12), 5524–5527. https://doi.org/10.1021/ja301013h.

(136) Li, L.; Wang, F.; Ni, C.; Hu, J. Synthesis of Gem-Difluorocyclopropa(e)Nes and O, S, N, and P-Difluoromethylated Compounds with TMSCF2Br. *Angewandte Chemie International Edition* **2013**, *52* (47), 12390–12394. https://doi.org/10.1002/anie.201306703.

(137) Oishi, M.; Kondo, H.; Amii, H. Aromatic Trifluoromethylation Catalytic in Copper. *Chemical Communications* **2009**, No. 14, 1909–1911. https://doi.org/10.1039/b823249k.

(138) Morimoto, H.; Tsubogo, T.; Litvinas, N. D.; Hartwig, J. F. A Broadly Applicable Copper Reagent for Trifluoromethylations and Perfluoroalkylations of Aryl Iodides and Bromides. *Angewandte Chemie International Edition* **2011**, *50* (16), 3793–3798. https://doi.org/10.1002/anie.201100633.

(139) Mormino, M. G.; Fier, P. S.; Hartwig, J. F. Copper-Mediated Perfluoroalkylation of Heteroaryl Bromides with (Phen)CuRF. *Organic Letters* **2014**, *16* (6), 1744–1747. https://doi.org/10.1021/ol500422t.

(140) Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. Novel 10-I-3 Hypervalent Iodine-Based Compounds for Electrophilic Trifluoromethylation. *Chemistry - A European Journal* **2006**, *12* (9), 2579–2586. https://doi.org/10.1002/chem.200501052.

(141) Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A. Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents. *Chemistry - A European Journal* **2014**, *20* (51), 16806–16829. https://doi.org/10.1002/chem.201404005.

(142) Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. Electrophilic Trifluoromethylation by Use of Hypervalent Iodine Reagents. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (2), 650–682. https://doi.org/10.1021/cr500223h.

(143) Ling, L.; Liu, K.; Li, X.; Li, Y. General Reaction Mode of Hypervalent Iodine Trifluoromethylation Reagent: A Density Functional Theory Study. *ACS Catalysis* **2015**, *5* (4), 2458–2486. https://doi.org/10.1021/cs501892s.

(144) Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. Trifluoromethylation of Aromatic Compounds with Sodium Trifluoromethanesulfinate under Oxidative Conditions. *Tetrahedron Letters* **1991**, *32* (51), 7525–7528. https://doi.org/10.1016/0040-4039(91)80524-A.

(145) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. Innate C-H Trifluoromethylation of Heterocycles. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2011**, *108* (35), 14411–14415. https://doi.org/10.1073/pnas.1109059108.

(146) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. A New Reagent for Direct Difluoromethylation. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (3), 1494–1497. https://doi.org/10.1021/ja211422g.

(147) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E. D.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herlé, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. Practical and Innate Carbon–Hydrogen Functionalization of Heterocycles. *Nature* **2012**, *492* (7427), 95–99. https://doi.org/10.1038/nature11680.

(148) Meanwell, N. A. Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design. *Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, *54* (8), 2529–2591. https://doi.org/10.1021/jm1013693.

(149) Yang, Z.; Möller, M.; Koenigs, R. M. Synthesis of Gem-Difluoro Olefins through C−H Functionalization and B-fluoride Elimination Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (14), 5572–5576. https://doi.org/10.1002/anie.201915500.

(150) Burton, D. J.; Yang, Z.-Y.; Qiu, W. Fluorinated Ylides and Related Compounds. *Chemical Reviews* **1996**, *96* (5), 1641–1716. https://doi.org/10.1021/cr941140s.

(151) Zheng, J.; Lin, J.-H.; Cai, J.; Xiao, J.-C. Conversion between Difluorocarbene and Difluoromethylene Ylide. *Chemistry - A European Journal* **2013**, *19* (45), 15261–15266. https://doi.org/10.1002/chem.201303248.

(152) Gao, B.; Zhao, Y.; Hu, J.; Hu, J. Difluoromethyl 2-Pyridyl Sulfone: A Versatile Carbonyl Gem-Difluoroolefination Reagent. *Organic Chemistry Frontiers* **2015**, *2* (2), 163–168. https://doi.org/10.1039/C4QO00291A.

(153) Piettre, S. R.; Cabanas, L. Reinvestigation of the Wadsworth-Emmons Reaction Involving Lithium Difluoromethylenephosphonate. *Tetrahedron Letters* **1996**, *37* (33), 5881–5884. https://doi.org/10.1016/0040-4039(96)01267-1.

(154) Krishnamoorthy, S.; Kothandaraman, J.; Saldana, J.; Prakash, G. K. S. Direct Difluoromethylenation of Carbonyl Compounds by Using TMSCF3: The Right Conditions. *European Journal of Organic Chemistry* **2016**, *2016* (29), 4965–4969. https://doi.org/10.1002/ejoc.201601038.

(155) Hu, M.; Ni, C.; Li, L.; Han, Y.; Hu, J. Gem-Difluoroolefination of Diazo Compounds with TMSCF3 or TMSCF2Br: Transition-Metal-Free Cross-Coupling of Two Carbene Precursors. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (45), 14496–14501. https://doi.org/10.1021/jacs.5b09888.

(156) Zheng, J.; Lin, J.-H.; Yu, L.-Y.; Wei, Y.; Zheng, X.; Xiao, J.-C. Cross-Coupling between Difluorocarbene and Carbene-Derived Intermediates Generated from Diazocompounds for the Synthesis of Gem-Difluoroolefins. *Organic Letters* **2015**, *17* (24), 6150–6153. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03159.

(157) Zhang, Z.; Yu, W.; Wu, C.; Wang, C.; Zhang, Y.; Wang, J. Reaction of Diazo Compounds with Difluorocarbene: An Efficient Approach towards 1,1-Difluoroolefins. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (1), 273–277. https://doi.org/10.1002/anie.201509711.

(158) Yang, Z.; Pei, C.; Koenigs, R. M. Access to Gem-Difluoro Olefins via C–H Functionalization and Dual Role of Anilines. *Organic Letters* **2020**, *22* (18), 7234–7238. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02568.

(159) Wu, G.; Deng, Y.; Wu, C.; Wang, X.; Zhang, Y.; Wang, J. Switchable 2,2,2-Trifluoroethylation and Gem-Difluorovinylation of Organoboronic Acids with 2,2,2-Trifluorodiazoethane. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, *2014* (21), 4477–4481. https://doi.org/10.1002/ejoc.201402597.

(160) Landelle, G.; Bergeron, M.; Turcotte-Savard, M.-O.; Paquin, J.-F. Synthetic Approaches to Monofluoroalkenes. *Chemical Society Reviews* **2011**, *40* (5), 2867–2908. https://doi.org/10.1039/c0cs00201a.

(161) Tian, P.; Wang, C.-Q.; Cai, S.-H.; Song, S.; Ye, L.; Feng, C.; Loh, T.-P. F– Nucleophilic-Addition-Induced Allylic Alkylation. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (49), 15896–15872. https://doi.org/10.1021/jacs.6b11205.

(162) Yang, H.; Tian, C.; Qiu, D.; Tian, H.; An, G.; Li, G. Organic Photoredox Catalytic Decarboxylative Cross-Coupling of Gem-Difluoroalkenes with Unactivated Carboxylic Acids. *Organic Chemistry Frontiers* **2019**, *6* (14), 2365–2370. https://doi.org/10.1039/C9QO00495E.

(163) Zhang, J.; Dai, W.; Liu, Q.; Cao, S. Cu-Catalyzed Stereoselective Borylation of Gem-Difluoroalkenes with B2pin2. *Organic Letters* **2017**, *19* (12), 3283–2386. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.7b01430.

(164) Yan, S.-S.; Wu, D.-S.; Ye, J.-H.; Gong, L.; Zeng, X.; Ran, C.-K.; Gui, Y.-Y.; Li, J.; Yu, D.-G. Copper-Catalyzed Carboxylation of C–F Bonds with CO2. *ACS Catalysis* **2019**, *9* (8), 6987–6992. https://doi.org/10.1021/acscatal.9b02351.

(165) Liu, C.; Zhu, C.; Cai, Y.; Yang, Z.; Zeng, H.; Chen, F.; Jiang, H. Fluorohalogenation of Gem-Difluoroalkenes: Synthesis and Applications of A-Trifluoromethyl Halides. *Chemistry – A European Journal* **2020**, *26* (9), 1953–1957. https://doi.org/10.1002/chem.201905445.

(166) Fustero, S.; Simón-Fuentes, A.; Barrio, P.; Haufe, G. Olefin Metathesis Reactions with Fluorinated Substrates, Catalysts, and Solvents. *Chemical Reviews* **2015**, *115* (2), 871–930. https://doi.org/10.1021/cr500182a.

(167) Orsi, D. L.; Douglas, J. T.; Sorrentino, J. P.; Altman, R. A. Cobalt-Catalyzed Selective Unsymmetrical Dioxidation of Gem-Difluoroalkenes. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85* (16), 10451–10465. https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00415.

(168) Jiang, Q.; Liang, Y.; Zhang, Y.; Zhao, X. Chalcogenide-Catalyzed Intermolecular Electrophilic Thio- and Halofunctionalization of Gem-Difluoroalkenes: Construction of Diverse Difluoroalkyl Sulfides and Halides. *Organic Letters* **2020**, *22* (19), 7581–7587. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c02784.

(169) Liu, C.; Zhu, C.; Cai, Y.; Jiang, H. Solvent-Switched Oxidation Selectivities with O2 : Controlled Synthesis of A-Difluoro(Thio)Methylated Alcohols and Ketones. *Angewandte Chemie International Edition* **2021**, *60* (21), 12038–12045. https://doi.org/10.1002/anie.202017271.

(170) Sorrentino, J. P.; Orsi, D. L.; Altman, R. A. Acid-Catalyzed Hydrothiolation of Gem-Difluorostyrenes to Access α,α-Difluoroalkylthioethers. *The Journal of Organic Chemistry* **2021**, *86* (3), 2297–2311. https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c02440.

(171) Douglas, J. J.; Sevrin, M. J.; Stephenson, C. R. J. Visible Light Photocatalysis: Applications and New Disconnections in the Synthesis of Pharmaceutical Agents. *Organic Process Research & Development* **2016**, *20* (7), 1134–1147. https://doi.org/10.1021/acs.oprd.6b00125.

(172) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. Photoredox Catalysis in Organic Chemistry. *The Journal of Organic Chemistry* **2016**, *81* (16), 6898–6926. https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b01449.

(173) Crisenza, G. E. M.; Melchiorre, P. Chemistry Glows Green with Photoredox Catalysis. *Nature Communications* **2020**, *11* (1), 1–4. https://doi.org/10.1038/s41467-019-13887-8.

(174) McAtee, R. C.; McClain, E. J.; Stephenson, C. R. J. Illuminating Photoredox Catalysis. *Trends in Chemistry* **2019**, *1* (1), 111–125. https://doi.org/10.1016/j.trechm.2019.01.008.

(175) Nicholls, T. P.; Leonori, D.; Bissember, A. C. Applications of Visible Light Photoredox Catalysis to the Synthesis of Natural Products and Related Compounds. *Natural Product Reports* **2016**, *33* (11), 1248–1254. https://doi.org/10.1039/C6NP00070C.

(176) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. Visible Light Photoredox Catalysis with Transition Metal Complexes: Applications in Organic Synthesis. *Chemical Reviews* **2013**, *113* (7), 5322–5363. https://doi.org/10.1021/cr300503r.

(177) Le, C. “Chip”; Wismer, M. K.; Shi, Z.-C.; Zhang, R.; Conway, D. v.; Li, G.; Vachal, P.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C. A General Small-Scale Reactor To Enable Standardization and Acceleration of

Photocatalytic Reactions. *ACS Central Science* **2017**, *3* (6), 647–653. https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00159.

(178) Okada, Keiji.; Okamoto, Kazushige.; Oda, Masaji. A New and Practical Method of Decarboxylation: Photosensitized Decarboxylation of N-Acyloxyphthalimides via Electron-Transfer Mechanism. *Journal of the American Chemical Society* **1988**, *110* (26), 8736–8738. https://doi.org/10.1021/ja00234a047.

(179) Renneke, R. F.; Hill, C. L. Homogeneous Catalytic Photochemical Functionalization of Alkanes by Polyoxometalates. *Journal of the American Chemical Society* **1986**, *108* (12), 3528–3529. https://doi.org/10.1021/ja00272a069.

(180) Ni, S.; Garrido-Castro, A. F.; Merchant, R. R.; de Gruyter, J. N.; Schmitt, D. C.; Mousseau, J. J.; Gallego, G. M.; Yang, S.; Collins, M. R.; Qiao, J. X.; Yeung, K.-S.; Langley, D. R.; Poss, M. A.; Scola, P. M.; Qin, T.; Baran, P. S. A General Amino Acid Synthesis Enabled by Innate Radical Cross-Coupling. *Angewandte Chemie International Edition* **2018**, *57* (44), 14560–14565. https://doi.org/10.1002/anie.201809310.

(181) Cornella, J.; Edwards, J. T.; Qin, T.; Kawamura, S.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Gianatassio, R.; Schmidt, M.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. Practical Ni-Catalyzed Aryl–Alkyl Cross-Coupling of Secondary Redox-Active Esters. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (7), 2174–2177. https://doi.org/10.1021/jacs.6b00250.

(182) Mao, R.; Frey, A.; Balon, J.; Hu, X. Decarboxylative C(Sp3)–N Cross-Coupling via Synergetic Photoredox and Copper Catalysis. *Nature Catalysis* **2018**, *1* (2), 120–126. https://doi.org/10.1038/s41929-017-0023-z.

(183) Patra, T.; Mukherjee, S.; Ma, J.; Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Visible-Light-Photosensitized Aryl and Alkyl Decarboxylative Functionalization Reactions. *Angewandte Chemie International Edition* **2019**, *58* (31), 10514–10520. https://doi.org/10.1002/anie.201904671.

(184) Murarka, S. N-(Acyloxy)Phthalimides as Redox-Active Esters in Cross-Coupling Reactions. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2018**, *360* (9), 1735–1753. https://doi.org/10.1002/adsc.201701615.

(185) Patra, T.; Mukherjee, S.; Ma, J.; Strieth-Kalthoff, F.; Glorius, F. Visible-Light-Photosensitized Aryl and Alkyl Decarboxylative Functionalization Reactions. *Angewandte Chemie* **2019**, *131* (31), 10624–10630. https://doi.org/10.1002/ange.201904671.

(186) Johnston, C. P.; Smith, R. T.; Allmendinger, S.; MacMillan, D. W. C. Metallaphotoredox-Catalysed Sp3–Sp3 Cross-Coupling of Carboxylic Acids with Alkyl Halides. *Nature* **2016**, *536* (7616), 322–325. https://doi.org/10.1038/nature19056.

(187) McMurray, L.; McGuire, T. M.; Howells, R. L. Recent Advances in Photocatalytic Decarboxylative Coupling Reactions in Medicinal Chemistry. *Synthesis* **2020**, *52* (12). https://doi.org/10.1055/s-0039-1690843.

(188) Ventre, S.; Petronijevic, F. R.; MacMillan, D. W. C. Decarboxylative Fluorination of Aliphatic Carboxylic Acids via Photoredox Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2015**, *137* (17), 5654–5657. https://doi.org/10.1021/jacs.5b02244.

(189) González-Esguevillas, M.; Miró, J.; Jeffrey, J. L.; MacMillan, D. W. C. Photoredox-Catalyzed Deoxyfluorination of Activated Alcohols with Selectfluor®. *Tetrahedron* **2019**, *75* (32), 4222–4227. https://doi.org/10.1016/j.tet.2019.05.043.

(190) Kautzky, J. A.; Wang, T.; Evans, R. W.; MacMillan, D. W. C. Decarboxylative Trifluoromethylation of Aliphatic Carboxylic Acids. *Journal of the American Chemical Society* **2018**, *140* (21), 6522–6526. https://doi.org/10.1021/jacs.8b02650.

(191) Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. Trifluoromethylation of Arenes and Heteroarenes by Means of Photoredox Catalysis. *Nature* **2011**, *480* (7376), 224–228. https://doi.org/10.1038/nature10647.

(192) Beatty, J. W.; Douglas, J. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. A Scalable and Operationally Simple Radical Trifluoromethylation. *Nature Communications* **2015**, *6* (1), 1–6. https://doi.org/10.1038/ncomms8919.

(193) Li, J.; Chen, J.; Sang, R.; Ham, W.-S.; Plutschack, M. B.; Berger, F.; Chabbra, S.; Schnegg, A.; Genicot, C.; Ritter, T. Photoredox Catalysis with Aryl Sulfonium Salts Enables Site-Selective Late-Stage Fluorination. *Nature Chemistry* **2020**, *12* (1), 56–62. https://doi.org/10.1038/s41557-019-0353-3.

(194) Zubkov, M. O.; Kosobokov, M. D.; Levin, V. V.; Kokorekin, V. A.; Korlyukov, A. A.; Hu, J.; Dilman, A. D. A Novel Photoredox-Active Group for the Generation of Fluorinated Radicals from Difluorostyrenes. *Chemical Science* **2020**, *11* (3), 737–741. https://doi.org/10.1039/C9SC04643G.

(195) Plutschack, M. B.; Pieber, B.; Gilmore, K.; Seeberger, P. H. The Hitchhiker's Guide to Flow Chemistry. *Chemical Reviews* **2017**, *117* (18), 11796–11893. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00183.

(196) Williams, J. D.; Kappe, C. O. Recent Advances toward Sustainable Flow Photochemistry. *Current Opinion in Green and Sustainable Chemistry* **2020**, *25*, 100351. https://doi.org/10.1016/j.cogsc.2020.05.001.

(197) https://www.science.org/content/blog-post/brief-and-unfair-reviews-chemistry-journals.

(198) Amii, H.; Nagaki, A.; Yoshida, J. Flow Microreactor Synthesis in Organo-Fluorine Chemistry. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2013**, *9*, 2793–2802. https://doi.org/10.3762/bjoc.9.314.

(199) Rehm, T. H. Photochemical Fluorination Reactions - A Promising Research Field for Continuous-Flow Synthesis. *Chemical Engineering & Technology* **2016**, *39* (1), 66–80. https://doi.org/10.1002/ceat.201500195.

(200) Caron, S. Where Does the Fluorine Come From? A Review on the Challenges Associated with the Synthesis of Organofluorine Compounds. *Organic Process Research & Development* **2020**, *24* (4), 470–480. https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00030.

(201) Fu, W. C.; MacQueen, P. M.; Jamison, T. F. Continuous Flow Strategies for Using Fluorinated Greenhouse Gases in Fluoroalkylations. *Chemical Society Reviews* **2021**, *50* (13), 7378–7394. https://doi.org/10.1039/D0CS00670J.

(202) Reiser, O. Blue Chemistry: Trifluoromethylations Going Large! *Chem* **2016**, *1* (3), 344–345. https://doi.org/10.1016/j.chempr.2016.08.005.

(203) Beatty, J. W.; Douglas, J. J.; Miller, R.; McAtee, R. C.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. Photochemical Perfluoroalkylation with Pyridine N -Oxides: Mechanistic Insights and Performance on a Kilogram Scale. *Chem* **2016**, *1* (3), 456–472. https://doi.org/10.1016/j.chempr.2016.08.002.

(204) Fu, W. C.; Jamison, T. F. Deuteriodifluoromethylation and Gem-Difluoroalkenylation of Aldehydes Using ClCF2H in Continuous Flow. *Angewandte Chemie International Edition* **2020**, *59* (33), 13885–13890. https://doi.org/10.1002/anie.202004260.

(205) Koy, M.; Sandfort, F.; Tlahuext-Aca, A.; Quach, L.; Daniliuc, C. G.; Glorius, F. Palladium-Catalyzed Decarboxylative Heck-Type Coupling of Activated Aliphatic Carboxylic Acids Enabled by Visible Light. *Chemistry – A European Journal* **2018**, *24* (18), 4552–4555. https://doi.org/10.1002/chem.201800813.

(206) Tlahuext-Aca, A.; Garza-Sanchez, R. A.; Glorius, F. Multicomponent Oxyalkylation of Styrenes Enabled by Hydrogen-Bond-Assisted Photoinduced Electron Transfer. *Angewandte Chemie International Edition* **2017**, *56* (13), 3708–3711. https://doi.org/10.1002/anie.201700049.

(207) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents. *Chemical Reviews* **1997**, *97* (3), 757–786. https://doi.org/10.1021/cr9408991.

(208) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. Die Ersten CF3-Substituierten Organyl(Chlor)Silane. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25* (21), 2195–2198. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)80208-2.

(209) Parida, S. K.; Mandal, T.; Das, S.; Hota, S. K.; de Sarkar, S.; Murarka, S. Single Electron Transfer-Induced Redox Processes Involving N-(Acyloxy)Phthalimides. *ACS Catalysis* **2021**, *11* (3), 1640–1683. https://doi.org/10.1021/acscatal.0c04756.

(210) Nyfeler, E.; Renaud, P. Decarboxylative Radical Azidation Using MPDOC and MMDOC Esters. *Organic Letters* **2008**, *10* (5), 985–988. https://doi.org/10.1021/ol702832x.

(211) Cheng, W.-M.; Shang, R.; Fu, M.-C.; Fu, Y. Photoredox-Catalysed Decarboxylative Alkylation of N-Heteroarenes with N-(Acyloxy)Phthalimides. *Chemistry - A European Journal* **2017**, *23* (11), 2537–2541. https://doi.org/10.1002/chem.201605640.

(212) Cornella, J.; Edwards, J. T.; Qin, T.; Kawamura, S.; Wang, J.; Pan, C.-M.; Gianatassio, R.; Schmidt, M.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. Practical Ni-Catalyzed Aryl–Alkyl Cross-Coupling of Secondary Redox-Active Esters. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (7), 2174–2177. https://doi.org/10.1021/jacs.6b00250.

(213) Horn, E. J.; Rosen, B. R.; Chen, Y.; Tang, J.; Chen, K.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. Scalable and Sustainable Electrochemical Allylic C–H Oxidation. *Nature* **2016**, *533* (7601), 77–81. https://doi.org/10.1038/nature17431.

(214) Qin, T.; Cornella, J.; Li, C.; Malins, L. R.; Edwards, J. T.; Kawamura, S.; Maxwell, B. D.; Eastgate, M. D.; Baran, P. S. A General Alkyl-Alkyl Cross-Coupling Enabled by Redox-Active Esters and Alkylzinc Reagents. *Science* **2016**, *352* (6287), 801–805. https://doi.org/10.1126/science.aaf6123.

(215) Wang, J.; Qin, T.; Chen, T.-G.; Wimmer, L.; Edwards, J. T.; Cornella, J.; Vokits, B.; Shaw, S. A.; Baran, P. S. Nickel-Catalyzed Cross-Coupling of Redox-Active Esters with Boronic Acids. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (33), 9676–9679. https://doi.org/10.1002/anie.201605463.

(216) McCune, C. D.; Beio, M. L.; Sturdivant, J. M.; de la Salud-Bea, R.; Darnell, B. M.; Berkowitz, D. B. Synthesis and Deployment of an Elusive Fluorovinyl Cation Equivalent: Access to Quaternary α-(1′-Fluoro)Vinyl Amino Acids as Potential PLP Enzyme Inactivators. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (40), 14077–14089. https://doi.org/10.1021/jacs.7b04690.

(217) Neises, B.; Steglich, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1978**, *17* (7), 522–524. https://doi.org/10.1002/anie.197805221.

(218) Correia, J. T. M.; Piva da Silva, G.; Kisukuri, C. M.; André, E.; Pires, B.; Carneiro, P. S.; Paixão, M. W. Metal-Free Photoinduced Hydroalkylation Cascade Enabled by an Electron-Donor–Acceptor Complex. *The Journal of Organic Chemistry* **2020**, *85* (15), 9820–9834. https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c01130.

(219) Yang, T.; Jiang, Y.; Luo, Y.; Lim, J. J. H.; Lan, Y.; Koh, M. J. Chemoselective Union of Olefins, Organohalides, and Redox-Active Esters Enables Regioselective Alkene Dialkylation. *Journal of the American Chemical Society* **2020**, *142* (51), 21410–21419. https://doi.org/10.1021/jacs.0c09922.

(220) Toriyama, F.; Cornella, J.; Wimmer, L.; Chen, T.-G.; Dixon, D. D.; Creech, G.; Baran, P. S. Redox-Active Esters in Fe-Catalyzed C–C Coupling. *Journal of the American Chemical Society* **2016**, *138* (35), 11132–11135. https://doi.org/10.1021/jacs.6b07172.

(221) Lyu, X.-L.; Huang, S.-S.; Song, H.-J.; Liu, Y.-X.; Wang, Q.-M. Visible-Light-Induced Copper-Catalyzed Decarboxylative Coupling of Redox-Active Esters with *N* -Heteroarenes. *Organic Letters* **2019**, *21* (14), 5728–5732. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b02105.

(222) Yost, R.; Pasquale, T. R.; Sahloff, E. G. Maraviroc: A Coreceptor CCR5 Antagonist for Management of HIV Infection. *American Journal of Health-System Pharmacy* **2009**, *66* (8), 715–726. https://doi.org/10.2146/ajhp080206.

(223) Melby, T.; Westby, M. Inhibitors of Viral Entry. In *Antiviral Strategies*; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2009; Vol. 189, pp 177–202. https://doi.org/10.1007/978-3-540-79086-0_7.

(224) Jing, X.; Ma, C.; Ohigashi, Y.; Oliveira, F. A.; Jardetzky, T. S.; Pinto, L. H.; Lamb, R. A. Functional Studies Indicate Amantadine Binds to the Pore of the Influenza A Virus M2 Proton-Selective Ion Channel. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2008**, *105* (31), 10967–10972. https://doi.org/10.1073/pnas.0804958105.

(225) Wanka, L.; Iqbal, K.; Schreiner, P. R. The Lipophilic Bullet Hits the Targets: Medicinal Chemistry of Adamantane Derivatives. *Chemical Reviews* **2013**, *113* (5), 3516–3604. https://doi.org/10.1021/cr100264t.

(226) Talele, T. T. The "Cyclopropyl Fragment" Is a Versatile Player That Frequently Appears in Preclinical/Clinical Drug Molecules. *Journal of Medicinal Chemistry* **2016**, *59* (19), 8712–8756. https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b00472.

(227) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. Novel Syntheses of Azetidines and Azetidinones. *Chemical Reviews* **2008**, *108* (9), 3988–4035. https://doi.org/10.1021/cr800325e.

(228) Pauli, G. F.; Chen, S.-N.; Simmler, C.; Lankin, D. C.; Gödecke, T.; Jaki, B. U.; Friesen, J. B.; McAlpine, J. B.; Napolitano, J. G. Importance of Purity Evaluation and the Potential of Quantitative 1H NMR as a Purity Assay. *Journal of Medicinal Chemistry* **2014**, *57* (22), 9220–9231. https://doi.org/10.1021/jm500734a.

(229) Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. Three-Component Oxytrifluoromethylation of Alkenes: Highly Efficient and Regioselective Difunctionalization of C-C Bonds Mediated by Photoredox Catalysts. *Angewandte Chemie* **2012**, *124* (38), 9705–9709. https://doi.org/10.1002/ange.201205071.

(230) Li, Y.; Studer, A. Transition-Metal-Free Trifluoromethylaminoxylation of Alkenes. *Angewandte Chemie International Edition* **2012**, *51* (33). https://doi.org/10.1002/anie.201202623.

(231) Janson, P. G.; Ghoneim, I.; Ilchenko, N. O.; Szabó, K. J. Electrophilic Trifluoromethylation by Copper-Catalyzed Addition of CF3-Transfer Reagents to Alkenes and Alkynes. *Organic Letters* **2012**, *14* (11), 2882–2885. https://doi.org/10.1021/ol3011419.

(232) Hartmann, M.; Li, Y.; Studer, A. Transition-Metal-Free Oxyarylation of Alkenes with Aryl Diazonium Salts and TEMPONa. *Journal of the American Chemical Society* **2012**, *134* (40), 16516–16519. https://doi.org/10.1021/ja307638u.

(233) Fumagalli, G.; Boyd, S.; Greaney, M. F. Oxyarylation and Aminoarylation of Styrenes Using Photoredox Catalysis. *Organic Letters* **2013**, *15* (17), 4398–4401. https://doi.org/10.1021/ol401940c.

(234) Nonhebel, D. C. The Chemistry of Cyclopropylmethyl and Related Radicals. *Chemical Society Reviews* **1993**, *22* (5), 347–359. https://doi.org/10.1039/cs9932200347.

(235) Bowry, V. W.; Lusztyk, J.; Ingold, K. U. Calibration of a New Horologery of Fast Radical Clocks. Ring-Opening Rates for Ring- and .Alpha.-Alkyl-Substituted Cyclopropylcarbinyl Radicals and for the

Bicyclo[2.1.0]Pent-2-Yl Radical. *Journal of the American Chemical Society* **1991**, *113* (15), 5687–5698. https://doi.org/10.1021/ja00015a024.

(236) Moore, D. L.; Denton, A. E.; Kohinke, R. M.; Craig, B. R.; Brenzovich, W. E. Silica Sulfuric Acid as a Highly Efficient Catalyst for the Synthesis of Diarylacetic Acids. *Synthetic Communications* **2016**, *46* (7), 604–612. https://doi.org/10.1080/00397911.2016.1158269.

(237) Tzschucke, C.; Bannwarth, W. Fluorous-Silica-Supported Perfluoro-Tagged Palladium Complexes CatalyzeSuzuki Couplings in Water. *Helvetica Chimica Acta* **2004**, *87* (11), 2882–2889. https://doi.org/10.1002/hlca.200490260.

(238) Takizawa, S.; Aboshi, R.; Murata, S. Photooxidation of 1,5-Dihydroxynaphthalene with Iridium Complexes as Singlet Oxygen Sensitizers. *Photochemical & Photobiological Sciences* **2011**, *10* (6), 895–903. https://doi.org/10.1039/c0pp00265h.

(239) Shvydkiv, O.; Gallagher, S.; Nolan, K.; Oelgemöller, M. From Conventional to Microphotochemistry: Photodecarboxylation Reactions Involving Phthalimides. *Organic Letters* **2010**, *12* (22), 5170–5173. https://doi.org/10.1021/ol102184u.

(240) Le, C. "Chip"; Wismer, M. K.; Shi, Z.-C.; Zhang, R.; Conway, D. v.; Li, G.; Vachal, P.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C. A General Small-Scale Reactor To Enable Standardization and Acceleration of Photocatalytic Reactions. *ACS Central Science* **2017**, *3* (6), 647–653. https://doi.org/10.1021/acscentsci.7b00159.

(241) Sinisi, R.; Jagodzinska, M.; Cadiani, G.; Huguenot, F.; Zanda, M. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*; Ojima Iiwa, Ed.; Wiley-Blackwell, 2009.

(242) Yang, M.; Hunt, J. R.; Sharifi, N.; Altman, R. A. Palladium Catalysis Enables Benzylation of α,A-Difluoroketone Enolates. *Angewandte Chemie International Edition* **2016**, *55* (31), 9080–9083. https://doi.org/10.1002/anie.201604149.

(243) Xia, Z.-H.; Zhang, C.-L.; Gao, Z.-H.; Ye, S. Switchable Decarboxylative Heck-Type Reaction and Oxo-Alkylation of Styrenes with N-Hydroxyphthalimide Esters under Photocatalysis. *Organic Letters* **2018**, *20* (12), 3496–3499. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01268.

(244) Tlahuext-Aca, A.; Garza-Sanchez, R. A.; Schäfer, M.; Glorius, F. Visible-Light-Mediated Synthesis of Ketones by the Oxidative Alkylation of Styrenes. *Organic Letters* **2018**, *20* (6), 1546–1549. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b00272.

(245) Qian, B.; Chen, S.; Wang, T.; Zhang, X.; Bao, H. Iron-Catalyzed Carboamination of Olefins: Synthesis of Amines and Disubstituted β-Amino Acids. *Journal of the American Chemical Society* **2017**, *139* (37), 13076–13082. https://doi.org/10.1021/jacs.7b06590.

(246) Quan, Y.; Shi, W.; Song, Y.; Jiang, X.; Wang, C.; Lin, W. Bifunctional Metal–Organic Layer with Organic Dyes and Iron Centers for Synergistic Photoredox Catalysis. *Journal of the American Chemical Society* **2021**, *143* (8), 3075–3080. https://doi.org/10.1021/jacs.1c01083.

(247) Marcus, Y. The Effectiveness of Solvents as Hydrogen Bond Donors. *Journal of Solution Chemistry* **1991**, *20* (9), 929–944. https://doi.org/10.1007/BF01074953.

(248) Yu, L.; Tang, M.-L.; Si, C.-M.; Meng, Z.; Liang, Y.; Han, J.; Sun, X. Zinc-Mediated Decarboxylative Alkylation of Gem-Difluoroalkenes. *Organic Letters* **2018**, *20* (15), 4579–4583. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01866.

(249) Sorrentino, J. P.; Altman, R. A. Fluorine-Retentive Strategies for the Functionalization of Gem-Difluoroalkenes. *Synthesis* **2021**, A-P. https://doi.org/10.1055/a-1547-9270.