



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Reduktywna Funkcjonalizacja Grupy Karbonylowej w Amidach Fluoroalkilowych

mgr inż. Paweł Czerwiński

monotematyczny cykl publikacji wraz z komentarzem
przedstawiony Radzie Naukowej Instytutu Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk w celu uzyskania stopnia doktora

przygotowany pod kierunkiem prof. dr. hab. Bartłomieja Furmana

Warszawa 2023

W tym miejscu chciałbym podziękować wszystkim tym,
którzy przyczynili się do powstania niniejszej dysertacji:

prof. Bartłomiejowi Furmanowi, za zaufanie i wolność naukową w prowadzeniu badań

pani Basi, Justynie, Dominice i Michałowi, za owocną współpracę nad projektami

oraz **wszystkim członkom zespołu II IChO PAN** których spotkałem na swojej drodze,
za niepowtarzalną atmosferę pracy

dr. hab. Michałowi Michalakowi, za wprowadzenie w świat syntezy organicznej

Markowi i Michałowi, za wszystkie rozmowy mniej lub bardziej „chemiczne”

Rodzicom, za wiarę w moje możliwości

Niniejszą dysertację dedykuję
mojej nieustającej motywacji,
żonie Lenie i synowi Jankowi,
dziękując za cierpliwość do mnie
w trakcie powstawania tej pracy

Praca doktorska wykonana została w ramach projektów:



NARODOWE CENTRUM NAUKI

Grant Preludium 2018/29/N/ST5/01938

Chemoselektywna synteza trudnodostępnych imin i kationów iminiowych z pasywnych amidów oraz ich użyteczne transformacje i praktyczne wykorzystanie

Stypendium Etiuda 2020/36/T/ST4/00123

Reduktywna funkcjonalizacja amidów jako narzędzie do otrzymywania i dalszych transformacji trudno dostępnych imin



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Projekt Badawczy dla doktorantów IChO PAN

Wykorzystanie pasywnych chemicznie amidów jako syntetycznych ekwiwalentów wysoce reaktywnych aldehydów alifatycznych

Projekt Badawczy w ramach Funduszu Badań Własnych IChO PAN

Mechanochemiczna synteza wodorku chlorocyrcynocenu i jego wykorzystanie do chemoselektywnej aktywacji amidów na addycję czynników nukleofilowych

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM.....	8
STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM/ ABSTRACT IN ENGLISH.....	9
SPIS PUBLIKACJI.....	10
Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej	10
Pozostałe publikacje	11
SPIS WYSTĄPIEŃ KONFERENCYJNYCH	12
WYKAZ SKRÓTÓW.....	14
PRZEWODNIK PO ROZPRAWIE DOKTORSKIEJ	16
Cel i założenia pracy	16
Wstęp literaturowy	17
O naturalnym pochodzeniu związków fluoroorganicznych	17
Fluor w syntetycznej chemii organicznej.....	18
Unikalne właściwości związków fluoroorganicznych	19
Atomy fluoru a bioizosteria	31
Synteza cząsteczek fluoroorganicznych	39
Fluorowanie lub fluoroalkilowanie	40
Fluorowane bloki budulcowe	46
Reduktywna funkcjonalizacja amidów	48
Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy.....	56
Badania własne.....	58
Reduktywna funkcjonalizacja amidów fluoroalkilowych (publikacja 1)	60
Mechanochemiczna reduktywna funkcjonalizacja fluorowanych amidów (publikacja 2).....	65
Amidy jako stabilne nośniki aldehydów fluoroalkilowych (publikacja 3)	73
Podsumowanie badań własnych	82
BIBLIOGRAFIA.....	83
PUBLIKACJE ORYGINALNE	91
PUBLIKACJA PRZEGLĄDOWA	110
OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW	120

STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM

Niniejsza dysertacja poświęcona jest opracowaniu metody redukcji amidów fluoroalkilowych do odpowiednich imin i ich dalszemu wykorzystaniu w reakcji funkcjonalizacji czynnikami nukleofilowymi. Tego typu reduktywna funkcjonalizacja amidów nie została jak dotąd użyta do syntezy fluorowanych cząsteczek. Te z kolei są często trudne lub niemożliwe do otrzymania ze względu na ograniczoną dostępność wysoce reaktywnych fluoroalkilowych aldehydów bądź ich nośników. Do rozwiązania tego problemu użyłem wodorku chlorocyrcokonocenu, $\text{Cp}_2\text{Zr(H)Cl}$ (odczynnik Schwartza), który jako jedyny spośród metod częściowej redukcji amidów pozwolił na chemoselektywne przeprowadzenie reakcji redukcji amidu do iminy i następczej addycji prowadzącej do otrzymania sfunkcjonalizowanej aminy. Sekwencja redukcji/addycji przebiega bez wydzielania związków przejściowych, czyniąc opracowany proces wysoce użytecznym.

Opracowaną metodologię wykorzystałem w syntezie szerokiej gamy fluorowanych amin, określając zakres stosowalności protokołu dla różnorodnych fluoroalkilowych drugorzędowych amidów posiadających w swojej strukturze istotne syntetycznie grupy funkcyjne, a także dla różnej klasy nukleofili. Aplikacyjność metody potwierdziłem przeprowadzeniem syntezy bioizosterów dwóch handlowo dostępnych leków.

Moje zainteresowania alternatywnymi metodami przeprowadzania reakcji skłoniły mnie do opracowania mechanochemicznego wariantu reakcji. Po szczegółowej optymalizacji proces, w którym odczynnik Schwartza generowany jest *in situ* ze stabilnych prekursorów, pozwolił na syntezę fluoroalkilowych amin praktycznie bez użycia rozpuszczalnika. Co więcej, opracowałem również minimalizującą użycie rozpuszczalników metodę oczyszczania produktów za pomocą kwasowej żywicy jonowymiennej. Dzięki temu cały proces stał się w ten sposób bardziej zrównoważony i ekologiczny.

Finalnym etapem pracy było wykorzystanie amidów jako nośników fragmentów fluoroalkilowych. W trakcie wcześniejszych badań jako produkt uboczny otrzymałem cząsteczkę będącą wynikiem formalnej addycji nukleofila do aldehydu trifluorooctowego. Dzięki optymalizacji reakcji w kierunku tego produktu, wykazałem iż trzeciorzędowe amidy mogą być nośnikiem aldehydów fluoroalkilowych. Opracowaną metodologię wykorzystałem do otrzymania szeregu symetrycznych jak i niesymetrycznych bis(heteroarylo)metanów, a użyteczność metody potwierdziłem syntezą multifuorowanego bloku budulcowego porfiryn czy fluoroalkilowanego barwnika BODIPY.

STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM/ ABSTRACT IN ENGLISH

This dissertation is devoted to the development of a method for the reduction of fluoroalkyl amides to the corresponding imines and their further use in nucleophilic functionalization reactions. This type of reductive amide functionalization has not previously been used to synthesize of fluorinated molecules. These, in turn, are often difficult or impossible to obtain due to the limited availability of highly reactive fluoroalkyl aldehydes or their surrogates. To overcome this problem, I used zirconocene chloride hydride, $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ (Schwartz's reagent), which was the only one among the partial amide reduction methods that allowed a chemoselective reduction reaction of the amide to an imine and a subsequent addition leading to a functionalized amine. The reduction/addition sequence proceeds without the separation of transition compounds, making the developed process highly useful.

I applied the developed method to the synthesis of various fluorinated amines and determined the scope of the protocol for a variety of secondary fluoroalkyl amides with synthetically relevant functional groups in their structure, as well as another class of nucleophiles. The protocol was applied to the synthesis of bioisosteres of two commercially available drugs.

My interest in alternative reaction methods led me to develop a mechanochemical variant of the reaction. After detailed optimization, the process, in which the Schwartz's reagent is generated in situ from stable precursors, allowed the synthesis of fluoroalkyl amines with virtually no solvent. Additionally, I have developed a solvent-minimizing method for purifying products with acidic ion exchange resin, which made the process more sustainable and environmentally friendly.

The final step in this work was the application of amides as sources of fluoroalkyl motifs. In previous study, I obtained a molecule resulting from the formal addition of a nucleophile to a trifluoroacetaldehyde as a by-product. By optimizing the reaction to this product, I have shown that tertiary amides can act as fluoroalkyl aldehydes surrogate. I obtained a series of symmetrical as well as unsymmetrical bis(heteroaryl)methanes using the developed method, and the utility of the method was confirmed by the synthesis of a multifluorinated porphyrin building block and a fluoroalkylated BODIPY dye.

SPIS PUBLIKACJI

Publikacje wchodzące w skład rozprawy doktorskiej

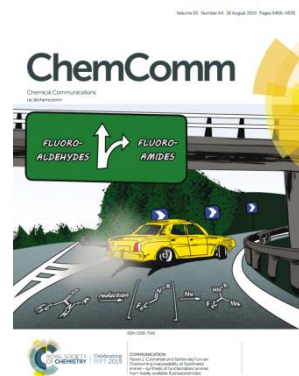
- 1|
- P. Czerwiński
- , B. Furman

Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides

Chem. Commun. **2019**, 55, 9436-9439

doi: 10.1039/C9CC04111G

(praca wyróżniona okładką)



- 2|
- P. Czerwiński
- , J. Najczuk, B. Furman

From Flask to Mill: Reductive Functionalization of Fluoroacetamides as a Case Study for Transferring Solvent-Based Reactions to the Solid State

ACS Sustainable Chem. Eng. **2022**, 10, 10486-10492

doi: 10.1021/acssuschemeng.2c01297

- 3|
- P. Czerwiński
- , B. Grzeszczyk, B. Furman

Tertiary Amides as Fluoroalkyl Aldehyde Surrogates: Access to meso-Fluorinated Bis(heteroaryl)methanes

Org. Lett. **2022**, 24, 50, 9269-9274, doi: 10.1021/acs.orglett.2c03839

- 4|
- P. Czerwiński
- , B. Furman

Reductive functionalization of amides in synthesis and for modification of bioactive compounds

Front. Chem. **2021**, 9, 655849, 10.3389/fchem.2021.655849 (praca przeglądowa)

Pozostałe publikacje

- 5| P. Czerwiński, E. Molga, L. Cavallo, A. Poater, M. Michalak
NHC-copper(I) halide catalyzed direct alkynylation of trifluorometyloketones on water
Chem. Eur. J. **2016**, *22*, 8089-8094, doi: 10.1002/chem.201601581
- 6| P. Czerwiński, M. Michalak
NHC-Cu(I)-catalyzed Friedländer-type annulation of fluorinated o aminophenones with alkynes on water: competitive case-catalyzed dibenzo[b,f][1,5]diazocine formation
J. Org. Chem. **2017**, *82*, 7980–7997, doi: 10.1021/acs.joc.7b01235
- 7| P. Czerwiński, B. Furman
A Long-Sought Reactivity of a Sodium Hydride
Trends Chem. **2020**, *2*, 782-784, doi: 10.1016/j.trechm.2020.07.001 (“highlight”)
- 8| P. Czerwiński, M. Michalak
Synthetic approaches to chiral non-C2-symmetric N-heterocyclic carbene precursors
Synthesis **2019**, *51*, 1689-1714, doi: 10.1055/s-0037-1611733 (praca przeglądowa)

SPIS WYSTĄPIEŃ KONFERENCYJNYCH

Wyniki przedstawione w niniejszej pracy zostały zaprezentowane na konferencjach:

- 1| Ogólnopolskie Studenckie Mikrosymposium Chemików "Chemia – przyszłość zaczyna się dziś", 30.03-2.04.2017, Białystok, Polska, **wystąpienie ustne** – *Chemoselektywna aktywacja grup karbonylowych fluorowanych amidów*
- 2| V Łódzkie Symposium Doktorantów Chemii, 11-12.05.2017, Łódź, Polska, **prezentacja posterowa** – *Chemoselektywna aktywacja grup karbonylowych fluorowanych amidów*
- 3| XIV Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików – ChemSession 2017, 9.06.2017, Warszawa, Polska, **prezentacja posterowa** – *Chemoselektywna aktywacja grup karbonylowych fluorowanych amidów*
- 4| 20th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 23-24.11.2017, Łódź, Polska, **prezentacja posterowa** – *Chemoselective activation of fluorinated amides towards nucleophilic reagents*
- 5| XI Ogólnopolskie Symposium Chemii Organicznej, 8-11.04.2018, Warszawa, Polska, **prezentacja posterowa** – *Chemoselektywna redukcja amidów kwasów fluoroctowych do (fluoroalkilo)imin i ich dalsza funkcjonalizacja*
- 6| VI Łódzkie Symposium Doktorantów Chemii, 10-11.05.2018, Łódź, Polska, **prezentacja posterowa** – *Chemoselektywna redukcja amidów kwasów fluoroctowych do fluoroimin i ich funkcjonalizacja*
- 7| XV Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików – ChemSession 2018, 8.06.2018, Warszawa, **prezentacja posterowa** – *Chemoselektywna redukcja amidów kwasów fluoroctowych do (fluoroalkilo)imin i ich dalsza funkcjonalizacja*
- 8| Międzynarodowy Kongres Młodych Chemików „YoungChem2018”, 10-14.10.2018, Bydgoszcz, Polska, **wystąpienie ustne** – *Amides as alternative substrates to unstable aldehydes for generating of fluorinated imines and its further transformation to functionalized amines*
- 9| 21th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 23.11.2018, Łódź, Polska, **prezentacja posterowa** – *A new approach to the Pictet-Spengler reaction*

SPIS WYSTĄPIEŃ KONFERENCYJNYCH

- 10| XVI Warszawskie Seminarium Doktorantów Chemików – ChemSession 2019, 7.06.2019, Warszawa, Polska, **prezentacja posterowa** – *Chemoselektywna redukcja fluorowanych amidów do imin i ich dalsza funkcjonalizacja*
- 11| 5th Symposium on Asymmetric Synthesis, 12-14.09.2019, Warszawa, Polska, **prezentacja posterowa** – *Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides* – **nagroda czasopisma Organic Letters w konkursie na najlepszy poster podczas konferencji**
- 12| 22th International Symposium „Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds”, 22.11.2019, Łódź, Polska, **prezentacja posterowa** – *Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides*
- 13| 2020 #RSCPoster Twitter Conference, 3.03.2020, konferencja on-line organizowana przez Royal Society of Chemistry (Wielka Brytania), **prezentacja posterowa** – *Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides*
- 14| Young Chemists Summit 2020, 21-23.09.2020, konferencja on-line organizowana przez Austrian Chemical Society (Austria), **prezentacja posterowa** – *Overcoming inaccessibility of fluorinated imines*
- 15| 2021 #RSCPoster Twitter Conference, 2.03.2021, konferencja on-line organizowana przez The Royal Society of Chemistry (Wielka Brytania), **prezentacja posterowa** – *Overcoming inaccessibility of fluorinated imines*
- 16| 2022 #RSCPoster Twitter Conference, 2.03.2021, konferencja on-line organizowana przez The Royal Society of Chemistry (Wielka Brytania), **prezentacja posterowa** – *Amides as Formal Surrogates of Fluoroacetaldehydes*

WYKAZ SKRÓTÓW

5-HT – receptor serotoninowy

5-LOX – 5-lipooksygenaza arachidonianu

AIDS – zespół nabytego niedoboru odporności

BODIPY – 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacen

COE – cyklookten

Cp – cyklopentadien

D – współczynnik dystrybucji

DAST – trifluorek (dietyloamino)siarki

DDQ – 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon

DFT – teoria funkcjonału gęstości

DMPU – 1,3-dimetylo-3,4,5,6-tetrahydro-2-pyrimidynon

DOPRs – receptory opioidowe *delta*

DPP-4 – dipeptydylopeptydaza 4

dr – stosunek diastereoizomeryczny

dUMP – fosforan deoksyurydyny

FAH₄ – kwas tetrahydrofoliowy

FAP – białka aktywujące fibroblasty

Gly – glicyna

HLM – mikrosomy ludzkiej wątroby

K_i – stała inhibicji

KOPRs – receptory opioidowe *kappa*

Leu – leucyna

LTBA – tri(*tert*-butoksy)glinowodorek litu

MeCN – acetonitryl

MIC – minimalne stężenie hamujące

MOPRs – receptory opioidowe *mi*

WYKAZ SKRÓTÓW

NMR – spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego

P – współczynnik podziału oktanol/woda

PET – pozytonowa tomografia emisyjna

Phe – fenyloalanina

RTK – receptory o aktywności kinaz tyrozynowych

SAM – S-adenozylometionina

sEH – rozpuszczalna hydrolaza epoksydowa

SET – przeniesienie pojedynczego elektronu

SPARIs – inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny

TBAF – fluorek *tetra*-butyloamoniowy

TBAT – difluorotrifenylokrzemian *tetra*-butyloamoniowy

TFA – kwas trifluorooctowy

THF – tetrahydrofuran

TMDS – tetrametylodisiloksan

TMP – fosforan tymidyny

TMS – grupa trimetylosililowa

TNF- α – czynnik martwicy nowotworów

Tol – grupa toluilowa

Tyr – tyrozyna

PRZEWODNIK PO ROZPRAWIE DOKTORSKIEJ

Cel i założenia pracy

Celem niniejszej pracy doktorskiej było opracowanie metody redukcji amidów fluoroalkilowych do odpowiednich imin i ich dalsze wykorzystanie w reakcji funkcjonalizacji czynnikami nukleofilowymi. Takie, nieznane dotychczas, syntetyczne podejście otwiera nową drogę do syntezy szerokiej gamy fluorowanych cząsteczek, trudnych bądź niemożliwych do otrzymania ze względu na ograniczoną dostępność fluoroalkilowych aldehydów. Aldehydy te są wysoce reaktywne i sprawiają wielu niedogodności w użytkowaniu, przez co stosowane są w formie nośników, takich jak hemiacetale, wodziany i inne. Co ważne, niektóre z nich nie są znane nawet w formie zamaskowanej. Problem ten sprawia, iż wiele fluorowanych cząsteczek otrzymywanych jest skomplikowanymi metodami w wieloetapowych syntezach.

Do rozwiązania tego wyzwania i weryfikacji postawionej hipotezy badawczej postanowiłem sprawdzić znane w literaturze metody redukcji amidów, pozwalających na częściową redukcję amidów bądź przynajmniej postulujących możliwość kontroli reakcji pozwalającej na wykorzystanie przejściowych imin. Opublikowane dotychczas protokoły oparte są o gotowe do użycia bądź generowane katalitycznie wodorki metali – cyrkonu, irydu, molibdenu i tytanu – a także o nieorganiczny kompozyt wodorek sodu/jodek sodu jak i bezwodnik tryflowy.

Po weryfikacji skuteczności metod literaturowych i wyborze najbardziej efektywnego układu redukującego w kontekście dalszej funkcjonalizacji czynnikiem nukleofilowym, zaplanowałem zagłębić się w dwa nurty badawcze. Pierwszy z nich to wykorzystanie amidów do syntezy fluorowanych amin w wyniku redukcji i następczej addycji nukleofilowej. Z kolei drugi stanowiło zastosowanie amidów jako nośników aldehydów umożliwiających wprowadzenie do szkieletu cząsteczki fragmentu fluoroalkilowego za pomocą aktywacji pośrednich fluorowanych amin i kolejnej addycji nukleofila. Zależało mi również, by obie metodologie wykorzystać w syntezie cząsteczek użytecznych z punktu widzenia chemii medycznej czy materiałowej.

Wstęp literaturowy

O naturalnym pochodzeniu związków fluoroorganicznych

Fluor jest pierwszym pierwiastkiem spośród fluorowców i trzynastym ze wszystkich pod względem rozpowszechnienia w skorupie ziemskiej.¹ Jest również najaktywniejszym ze wszystkich pierwiastków, czyli najmniej „szlachetnym”. Mimo swej reaktywności, praktycznie nie występuje w przyrodzie jako element związków organicznych. Wśród ponad 130 tysięcy poznanych dotychczas organicznych produktów naturalnych, jedynie 5 posiada w swojej strukturze atom fluoru.² Spowodowane jest to prawdopodobnie bardzo niskim stężeniem anionów fluorkowych w oceanach będących głównym źródłem pierwotnej specjacji gatunków (F^- 1.3 ppm, podczas gdy Br^- 70 ppm, a Cl^- aż 20 000 ppm), co z kolei ma źródło w postaci w jakiej fluor występuje – mimo stosunkowo wysokiej zawartości w skałach magmowych i osadowych (270-740 ppm w porównaniu do 10-180 ppm chloru) są to formy nierozpuszczalne w wodzie.¹

Co ciekawe, najrzadziej występujący w wodach powierzchniowych fluorowiec, jod (I^- 0.02 ppm), znaleziono w ponad 120 związkach naturalnych. Dzieje się tak bowiem, w przeciwieństwie do fluoru, anion jodkowy jest łatwo utleniany przez haloperoksydazy do kationów jodoniowych (I^+), co otwiera drogę do szerokiej gamy procesów enzymatycznych bazujących na procesach utleniania anionów halogenkowych (X^-) do kationów haloniowych (X^+) lub rodników halogenkowych (X^\bullet). Ze względu na niezwykle niski potencjał redoks anionów fluorkowych (-3.06 V) w stosunku do nadtlenku wodoru (-1.71 V), niemożliwe jest niestety zastosowanie tej strategii przez naturę.¹ Co więcej, anion fluorkowy ma najwyższe znane ciepło hydratacji (~ 120 kcal mol⁻¹) co sprawia, że enzym będący katalizatorem procesu tworzenia wiązań C-F musi wykształcić najpierw odpowiednią strategię desolwatacji, by wygenerować „nagi” anion skłonny do dalszych transformacji.³ Prawdopodobnie dlatego tak trudno jest enzymom katalizować reakcję bezpośredniego fluorowania. Choć pierwszą tego typu aktywność zauważono w przypadku mutantów β -glukozydazy pozyskanej z *Agrobacterium* (Abg E358) oraz β -mannozydazy z *Cellulomonas fimi* (Man2A E519),^{4,5} znamy dotychczas tylko jeden naturalny enzym umożliwiający

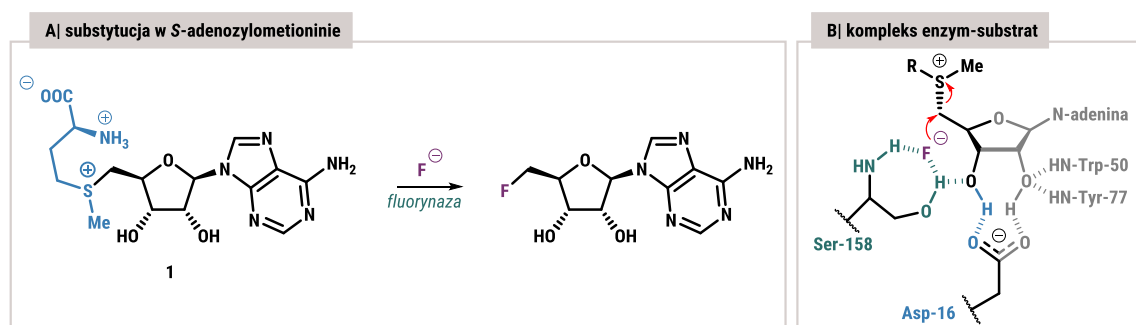
¹ Harper, D. B.; O'Hagan, D., The fluorinated natural products. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123-133.

² O'Hagan, D.; Deng, H., Enzymatic Fluorination and Biotechnological Developments of the Fluorinase. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 634-649.

³ Vaillancourt, F. H.; Yeh, E.; Vosburg, D. A.; Garneau-Tsodikova, S.; Walsh, C. T., Nature's Inventory of Halogenation Catalysts: Oxidative Strategies Predominate. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3364-3378.

⁴ Nashiru, O.; Zechel, D. L.; Stoll, D.; Mohammadzadeh, T.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G., β -Mannosynthase: Synthesis of β -Mannosides with a Mutant β -Mannosidase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 417-420.

substytucję nukleofilową fragmentu sulfoniowego w *S*-adenozylometioninie (**1**, SAM) anionem fluorkowym (Schemat 1A). Jest nim fluorynaza (znana również jako syntaza 5'-fluoro-5'-deoksyadenozyny, EC 2.5.1.63) wyizolowana z *Streptomyces cattleya* przez O'Hagana.⁶ Wnikliwe badania struktury krystalicznej wskazały na wiązanie wodorowe pomiędzy atomem fluoru a grupami NH i OH jednostki serynowej enzymu jako kluczowe dla obniżenia energii dehydratacji anionu fluorkowego i ułożenia wiązań C-S i C-F w sposób umożliwiający reakcję substytucji nukleofilowej (Schemat 1B).⁷ Te pionierskie badania są punktem wyjścia dla biochemików do udoskonalania enzymów, tak by stały się uniwersalnymi katalizatorami bezpośredniego tworzenia nowych wiązań C-F w sposób selektywny, a szanse do realizacji tego celu należy upatrywać w ukierunkowanej ewolucji enzymów.⁸



Schemat 1. Fluorynaza jako jedyny naturalny enzym katalizujący reakcję tworzenia wiązań węgiel-fluor.

Fluor w syntetycznej chemii organicznej

Biorąc powyższe trudności pod uwagę, istotnym jest rozwijać również czysto chemiczne metody wprowadzania atomu fluoru do cząsteczki. W takim przypadku mamy do czynienia z dwoma strategiami syntetycznymi. Jedna z nich bazuje na wprowadzaniu fragmentu fluorowanego (lub pojedynczego atomu fluoru) na wybranym etapie syntezy, podczas gdy druga wykorzystuje proste strukturalnie i łatwo dostępne bloki budulcowe zawierające atomy fluoru. Pierwsza strategia jest atrakcyjna i efektywna, bowiem wykorzystując elektrofilowe, nukleofilowe czy rodnikowe czynniki fluorujące możemy precyzyjnie tworzyć nowe wiązania C-F lub C-CF_n w dość zaawansowanych strukturalnie

⁵ Zechel, D. L.; Reid, S. P.; Nashiru, O.; Mayer, C.; Stoll, D.; Jakeman, D. L.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G., Enzymatic Synthesis of Carbon-Fluorine Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4350-4351.

⁶ O'Hagan, D.; Schaffrath, C.; Cobb, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D., Biosynthesis of an organofluorine molecule. *Nature* **2002**, *416*, 279-279.

⁷ Dong, C.; Huang, F.; Deng, H.; Schaffrath, C.; Spencer, J. B.; O'Hagan, D.; Naismith, J. H., Crystal structure and mechanism of a bacterial fluorinating enzyme. *Nature* **2004**, *427*, 561-565.

⁸ Cheng, X.; Ma, L., Enzymatic synthesis of fluorinated compounds. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2021**, *105*, 8033-8058.

substratach.⁹ Jednakże ma ona swoje ograniczenia, będące przeszkodą głównie dla przemysłu – dostępność nośników i cena reagentów.¹⁰ Druga z nich bazuje na prostych, tanich i relatywnie łatwo dostępnych niskocząsteczkowych fluorowanych blokach budulcowych i jest zdecydowanie częściej wybierana do zastosowań przemysłowych, ale wymaga zaprojektowania ścieżki syntetycznej pod konkretny nośnik oraz z reguły nie sprzyja późnej funkcjonalizacji cząsteczki (*late-stage functionalization*).¹¹ Obie strategie wydają się być komplementarne i ich wybór zależy od skali reakcji oraz możliwości technicznych danego laboratorium czy zakładu produkcyjnego. Ciągłe nie są jednak idealnym rozwiązaniem dla syntezy w dużej skali, bowiem wymagają znacznych ilości fluorowanego bloku budulcowego (ze względu na wieloetapowość syntezy i straty z tym związane) czy czynnika fluorującego (z powodu często wysokiej masy cząsteczkowej i ponad stechiometrycznej ilości), co nie eliminuje głównego problemu chemii procesowej – problematycznego z punktu widzenia bezpieczeństwa wpływu na środowisko oraz kosztu wytwarzania kwasu fluorowodorowego (HF) z fluorku wapnia (CaF₂, znanego jako fluoryt lub fluorspar).⁹

Unikalne właściwości związków fluoroorganicznych

Znając powyższe trudności należy zadać niezwykle istotne pytanie - dlaczego fluor budzi tak duże zainteresowanie świata nauki, choć natura praktycznie nie wykorzystuje anionów fluorkowych jako elementów budulcowych żywych organizmów? Odpowiedź leży właśnie w unikalnych właściwościach atomów fluoru, które z jednej strony nastroczają trudności syntetycznych, z drugiej zaś wywierają unikalny wpływ na fizykochemiczne parametry cząsteczek organicznych w strukturze których się znajdują. Wpływ ten ma kluczowe znaczenie dla farmakologii i chemii medycznej, pozwala bowiem na precyzyjne modulowanie tak istotnych parametrów jak konformacja cząsteczki, pK_a, przenikalność przez błony komórkowe czy szereg innych właściwości farmakokinetycznych.¹²

Unikalne właściwości atomu fluoru biorą się głównie z dwóch jego cech (*Tabela 1A*). Pierwszą z nich jest wielkość, bowiem jest ona zbliżona do atomu wodoru (promień van der Waalsa odpowiednio 1.47 Å i 1.20 Å). Drugą kluczową właściwością jest wysoka

⁹ Caron, S., Where Does the Fluorine Come From? A Review on the Challenges Associated with the Synthesis of Organofluorine Compounds. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 470-480.

¹⁰ Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T., Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.

¹¹ Börgel, J.; Ritter, T., Late-Stage Functionalization. *Chem* **2020**, *6*, 1877-1887.

¹² Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A., Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359.

elektroujemność (3.98 w skali Paulinga), co skutkuje silną polaryzacją (1.41 D), ale też niezwykle wysoką energią wiązania C-F (106 kcal/mol w porównaniu do 99 kcal/mol dla wiązania C-H, *Tabela 1B*).¹³ Oba te parametry, wielkość i elektroujemność, determinują szereg właściwości jakimi cechują się cząsteczki zawierające w swojej strukturze atom fluoru, w szczególności związki fluoroorganiczne.

Tabela 1. Parametry fluoru i jego wpływ na wiązanie w porównaniu do wodoru i innych halogenów.

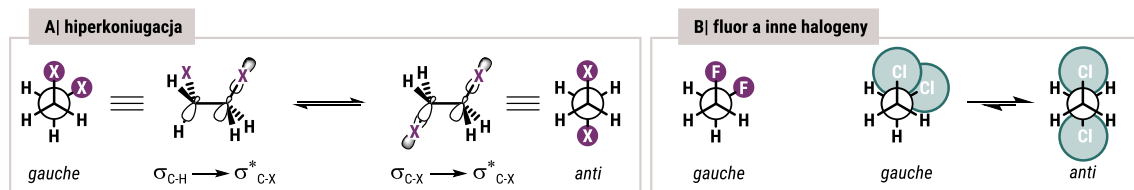
A parametry fluoru			B wpływ na wiązanie	
pierwiastek	promień van der Waalsa (Å)	elektroujemność	wiązanie	energia (kcal/mol)
C	1.70	2.55	C-C	83
H	1.20	2.20	C-H	99
F	1.47	3.98	C-F	106
Cl	1.75	3.16	C-Cl	79
Br	1.85	2.96		
I	1.98	2.66		

Skutkiem wysokiej elektroujemności atomu fluoru jest wyjątkowo nisko położony orbital antywiązący σ^* wiązania C-F, przez co jest on skłonny do hiperkoniugacji.¹² To zjawisko z kolei powoduje występowanie specyficznych efektów stereoelektronowych. Widać to szczególnie w układach 1,2-difluoroalkanów, gdzie konformacja *gauche* (inaczej synklinalna – kąt torsyjny około 60°) jest wbrew intuicji preferowana względem konformery *anti*, będącej z kolei energetycznie uprzywilejowaną dla innych układów 1,2-dihaloetanów. Za źródło stabilizacji izomeru konformacyjnego *gauche* uważa się przekazanie gęstości elektronów z orbitalu wiążącego σ wiązania C-H na orbital antywiązący σ^* wiązania C-F (*Schemat 2A*). Ze względu na większą elektroujemność atomu fluoru, orbital σ wiązania C-H jest lepszym donorem elektronów niż orbital σ wiązania C-F, podczas gdy orbital σ^* wiązania C-F jest lepszym akceptorem elektronów niż analogiczny orbital antywiązący wiązania C-H. Tylko konformacja typu *gauche* pozwala na efektywne nakładanie się orbitalu będącego lepszym donorem z orbitalem o bardziej akceptorowym charakterze.^{12,14} W przypadku innych fluorowców o znacznie większym promieniu van der Waalsa, odpychanie się par elektronowych chloru, bromu czy jodu w wyniku zakazu Pauliego jest dominujące nad stabilizacją poprzez hiperkoniugację (*Schemat 2B*), co czyni układy 1,2-difluoroalkanów ciekawym wyjątkiem.¹⁵

¹³ O'Hagan, D., Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.

¹⁴ Alabugin, I. V., Stereoelectronic Effects with Donor and Acceptor Separated by a Single Bond Bridge. w *Stereoelectronic Effects*, 2016; str. 97-182.

¹⁵ Rodrigues Silva, D.; de Azevedo Santos, L.; Hamlin, T. A.; Fonseca Guerra, C.; Freitas, M. P.; Bickelhaupt, F. M., The Gauche Effect in XCH₂CH₂X Revisited. *ChemPhysChem* **2021**, *22*, 641-648.



Schemat 2. Efekty stereoelektronowe w układach 1,2-dihalogenowanych.

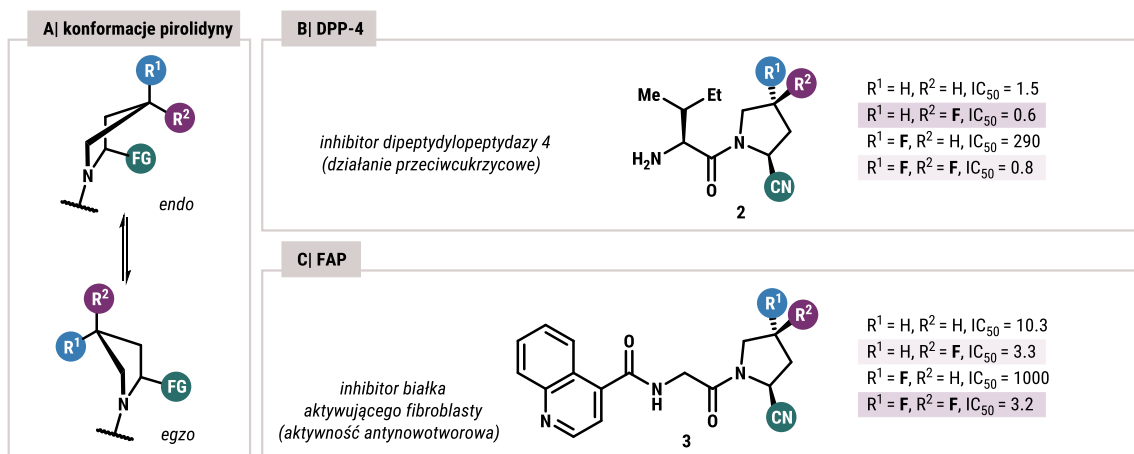
Patrząc szerzej, należy spodziewać się takiej samej preferencji konformacyjnej w przypadku związków monofluorowych posiadających heteroatom przy kolejnym atomie węgla.¹⁶ Efekt ten, umiejętnie wykorzystany może stać się bardzo użytecznym narzędziem dla chemii medycznej do kontroli konformacji cząsteczek leków. Jest to niezmiernie ważne w racjonalnym projektowaniu leków, bowiem w sposób bezpośredni wpływa na aktywność cząsteczki.¹⁷ Dobrym przykładem jest wpływ atomów fluoru na konformację 5-członowego pierścienia 2-cyjano-4-fluoropirolidyn, która może występować w dwóch formach – *endo* lub *egzo* (Schemat 3A). Według Autorów cytowanej pracy interakcja atomu fluoru z grupą cyjankową wpływa na obniżenie energii jednej z konformacji, która selektywnie wiąże się z centrum aktywnym enzymu. W przypadku inhibitora dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) **2**, obniżającego hiperglikemię poposiłkową i wykazującego aktywność w leczeniu cukrzycy typu 2, wymiana atomu wodoru na fluor zaowocowała 2,5-krotnym zwiększeniem aktywności (Schemat 3B).¹⁸ Obecność kolejnego atomu fluoru w tym miejscu cząsteczki nieznacznie aktywność obniżyła. Natomiast w inhibitorze białka aktywującego fibroblasty (FAP) **3**, aktywność antynowotworowa została zwiększona ponad 3-krotnie (Schemat 3C).¹⁹ Podobnie jak w przypadku inhibitora dipeptydylopeptydazy, wprowadzenie drugiego atomu fluoru przy atomie C4 pierścienia pirolidynowego miało subtelny wpływ na zwiększenie aktywności. Co istotne, kluczowe jest tutaj położenie fluoru w przestrzeni, bowiem w obu przypadkach enancjomery *S* odpowiadają za tak wysoką aktywność. Jest to możliwe ze względu na brak istotnej zmiany w objętości całej cząsteczki, co mogłoby wpłynąć negatywnie na aktywność, i elektronowe właściwości atomów fluoru wpływające istotnie na konformację heterocyklicznego pierścienia substancji aktywnej.

¹⁶ Buissonneaud, D. Y.; van Mourik, T.; O'Hagan, D., A DFT study on the origin of the fluorine gauche effect in substituted fluoroethanes. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2196-2202.

¹⁷ Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B., Conformational control in structure-based drug design. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2825-2837.

¹⁸ Fukushima, H.; Hiratate, A.; Takahashi, M.; Saito, M.; Munetomo, E.; Kitano, K.; Saito, H.; Takaoka, Y.; Yamamoto, K., Synthesis and structure-activity relationships of potent 3- or 4-substituted-2-cyanopyrrolidine dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6053-6061.

¹⁹ Jansen, K.; Heirbaut, L.; Verkerk, R.; Cheng, J. D.; Joossens, J.; Cos, P.; Maes, L.; Lambeir, A.-M.; De Meester, I.; Augustyns, K.; Van der Veken, P., Extended Structure-Activity Relationship and Pharmacokinetic Investigation of (4-Quinolinoyl)glycyl-2-cyanopyrrolidine Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP). *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3053-3074.



Schemat 3. Wpływ atomów fluoru w cząsteczce na jej aktywność biologiczną poprzez zmiany konformacyjne.

Ze względu na wspomnianą wysoką elektroujemność atomu fluoru, jego wprowadzenie do cząsteczki w odpowiednie miejsce stanowi użyteczne narzędzie do modyfikacji jej pK_a . To z kolei wpływa na lipofilowość, której zmiana przekłada się bezpośrednio na rozpuszczalność, przenikalność przez błonę komórkową czy interakcję z białkami.²⁰ W związku z tym, inkorporacja atomów fluoru może być świetnym narzędziem do precyzyjnej modyfikacji fizykochemicznych parametrów cząsteczek biologicznie czynnych. Widać to dobrze na przykładzie fluoroamin, gdzie liczba atomów fluoru i ich oddalenie od centrum zasadowego ma niebagatelny wpływ na wartość pK_a .²¹ W przypadku etyloaminy, każda wymiana atomu wodoru na atom fluoru przy węglu β skutkuje zmniejszeniem tego parametru o ok. 1.7 (Tabela 2A), w wyniku czego zamiana grupy metylowej na trifluorometylową daje cząsteczkę sto tysięcy razy mniej zasadową niż wyjściowa amina (pK_a 10.7 i 5.7 odpowiednio). Z kolei wpływ oddalenia atomu fluoru od atomu azotu jest równie istotny, choć nie ma już, jak można się spodziewać, charakteru liniowego (Tabela 2B). Niemniej jednak, umiejscowienie fluoru nawet tak daleko jak przy węglu ϵ obniża pK_a o zauważalne 0.1 jednostki (molekuła mniej zasadowa o ok. 1.3 raza).

²⁰ Manallack, D. T.; Prankerd, R. J.; Yuriev, E.; Oprea, T. I.; Chalmers, D. K., The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 485-496.

²¹ 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*, 1100-1115.

Tabela 2. Wpływ atomów fluoru na pK_a amin.

A wpływ liczby atomów fluoru		B wpływ pozycji atomu fluoru	
$H_2N-CH_2-CH_2F_y$	pK_a		ΔpK_a
	10.7	$\beta\text{-F (n=1)}$	-1.7
	9.0	$\chi\text{-F (n=2)}$	-0.7
	7.3	$\delta\text{-F (n=3)}$	-0.3
	5.7	$\epsilon\text{-F (n=4)}$	-0.1

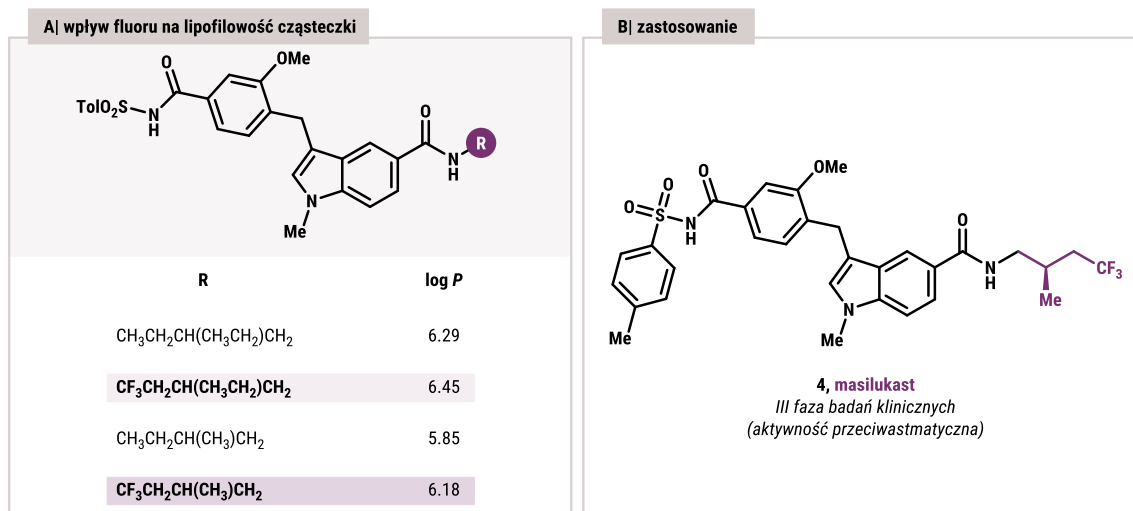
Obecność atomów fluoru ma również znaczący wpływ na lipofilowość, która bezpośrednio przekłada się na biodostępność cząsteczki dla ludzkiego organizmu.¹² Generalnie, wpływ ten jest dodatni i $\log P$ lub $\log D$ (miara lipofilowości; P – współczynnik podziału oktanol/woda dla cząsteczek neutralnych; D – współczynnik dystrybucji dla cząsteczek naładowanych) się zwiększa.²² Istnieją jednak odstępstwa od tej reguły, ale są one spowodowane wpływem blisko umiejscowionych heteroatomów w cząsteczce względem fluoru i są związane z efektem solwatacji.²³ Świetnym przykładem ilustrującym jak kluczowe są to zmiany są rozpoczęte w 1994 roku przez Zenecę (obecnie AstraZeneca) badania nad aktywnością inhibitorów receptora leukotrienowego zmniejszających skurcz oskrzeli u chorych na astmę.²⁴ W tym przypadku wydłużenie łańcucha alkilowego fragmentu amidowego powyżej 6 atomów węgla skutkowało zwiększeniem lipofilowości do pożądanego poziomu, ale jednocześnie utratą powinowactwa do receptora leukotrienowego. Rozwiązaniem problemu okazało się skrócenie łańcucha do 6 atomów węgla z jednoczesną zamianą jednej grupy metylowej na grupę trifluorometylową (*Rysunek 1A*). Przyniosło to wymaganą zmianę $\log P$ (6.45 w porównaniu do 6.29, odpowiednio dla związku fluorowanego i wyjściowego) z jednoczesnym ok. 10-krotnym polepszeniem aktywności względem niefluorowanego analogu.²⁴ Ze względu na lepsze wchłanianie doustne, do dalszych badań klinicznych wybrana została pochodna o 5-cio węglowym

²² Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.

²³ Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F., Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.

²⁴ Jacobs, R. T.; Bernstein, P. R.; Cronk, L. A.; Vacek, E. P.; Newcomb, L. F.; Aharony, D.; Buckner, C. K.; Kusner, E. J., Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacological Evaluation of a Series of Fluorinated 3-Benzyl-5-Indolecarboxamides: Identification of 4-[[5-[[[(2R)-2-Methyl-4,4,4-trifluorobutyl]carbonyl]-1-methylindol-3-yl]methyl]-3-methoxy-N-[(2-methylphenyl)sulfonyl]benzamide, a Potent, Orally Active Antagonist of Leukotrienes D4 and E4. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1282-1297.

łańcuchu **4** ($\log P$ 6.18 dla związku fluorowanego i 5.85 dla wyjściowego), która aktualnie jest w III fazie badań klinicznych pod nazwą masilukast (*Rysunek 1B*).²⁵



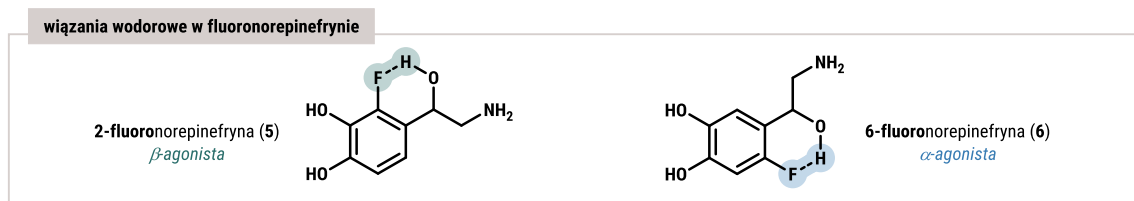
Rysunek 1. Rola fluoru w modulacji lipofilowości kandydata na lek przeciwastmatyczny.

Atomy fluoru mogą również wstępować w „miękkie” interakcje z innymi grupami funkcyjnymi poprzez tworzenie wiązań wodorowych czy oddziaływań elektrostatycznych. Ze względu na wysoką elektroujemność, fluor jest słabym akceptorem wiązań wodorowych i zgodnie z regułą Etter tworzy te wiązania z relatywnie słabymi donorami.²⁶ Na chwilę obecną wiązania wodorowe z udziałem fluoru są intensywnie badane i ciągle niewiele jest przykładów, które wskazywałyby na kluczową rolę takiego wiązania w kontekście aktywności biologicznej cząsteczki w której ono występuje. Jednym z nich jest fluoronorepinefryna (*Rysunek 2*). Wprowadzenie atomu fluoru w jej strukturę, tak by za pomocą wiązania wodorowego oddziaływał on z grupą hydroksylową, wpłynęło znacząco na selektywność tego agonisty receptora adrenergicznego. Jeśli fluor znajduje się w pozycji 2 w pierścieniu aromatycznym, cząsteczka **5** jest agonistą receptora β . Natomiast umiejscowienie fluoru w pozycji 6 skutkuje aktywnością cząsteczki **6** związaną z receptorem α , a za tą selektywność odpowiada właśnie zaangażowanie grupy hydroksylowej w wiązanie wodorowe przez atom fluoru.²⁷

²⁵ Singh, R. K.; Tandon, R.; Dastidar, S. G.; Ray, A., A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J. Asthma* **2013**, *50*, 922-931.

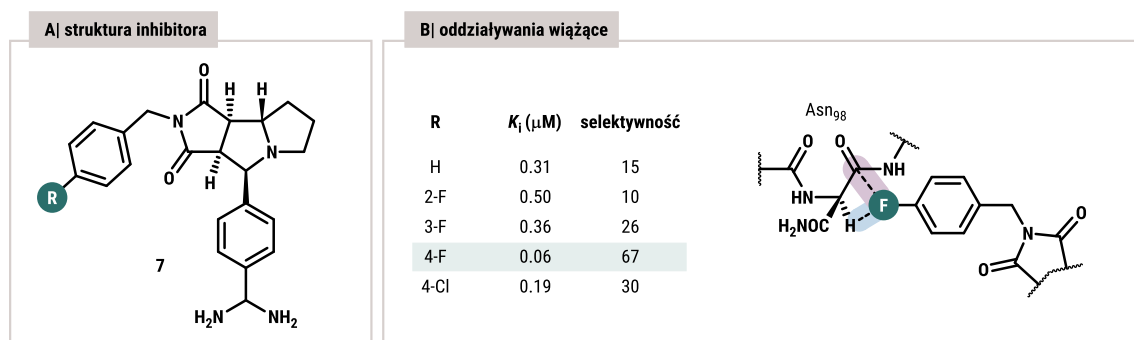
²⁶ Pietruś, W.; Kafel, R.; Bojarski, A. J.; Kurczab, R., Hydrogen Bonds with Fluorine in Ligand-Protein Complexes-the PDB Analysis and Energy Calculations. *Molecules* **2022**, *27*, 1005.

²⁷ Cantacuzene, D.; Kirk, K. L.; McCulloh, D. H.; Creveling, C. R., Effect of Fluorine Substitution on the Agonist Specificity of Norepinephrine. *Science* **1979**, *204*, 1217-1219.



Rysunek 2. Wpływ zaangażowania fluoru w wiązania wodorowe na aktywność biologiczną.

Oddziaływania elektrostatyczne są z kolei dużo lepiej zbadane i ich rola lepiej poznana. Jednym z przykładów obrazujących wpływ oddziaływań takiego typu jest przypadek inhibitora trombiny **7** (Rysunek 3A), w którym wprowadzenie atomu fluoru do pierścienia aromatycznego pozwoliło na wytworzenie interakcji z węglem karbonylowym i atomem wodoru w jednostce asparaginowej trombiny (kieszka D). Dzięki temu stała inhibicja (K_i) wzrosła ponad 5-krotnie w stosunku do niepodstawionego analogu, a kluczową rolę fluoru potwierdziła ponad 3-krotnie wzmocniona aktywność i selektywność względem konkurencyjnego wiązania trypsyny w porównaniu z cząsteczką zawierającą atom chloru w miejscu atomu fluoru (Rysunek 3B).²⁸



Rysunek 3. Rola fluoru w inhibicji trombiny.

Kolejną korzyścią wynikającą z wysokiej elektroujemności atomów fluoru jest możliwość wpływania poprzez ich obecność na metabolizm cząsteczki. Podwyższenie stabilności metabolicznej i uniknięcie bezproduktywnych procesów, takich jak metabolizm oksydacyjny i hydrolytyczny czy metaboliczna racemizacja, jest jednym z kluczowych wyzwań w procesie opracowywania nowych leków.²²

Sztandarowym przykładem zastosowania fluoru w kontroli metabolizmu oksydacyjnego jest optymalizacja struktury wiodącej **8** Ezetymibu (SCH48461) – inhibitora

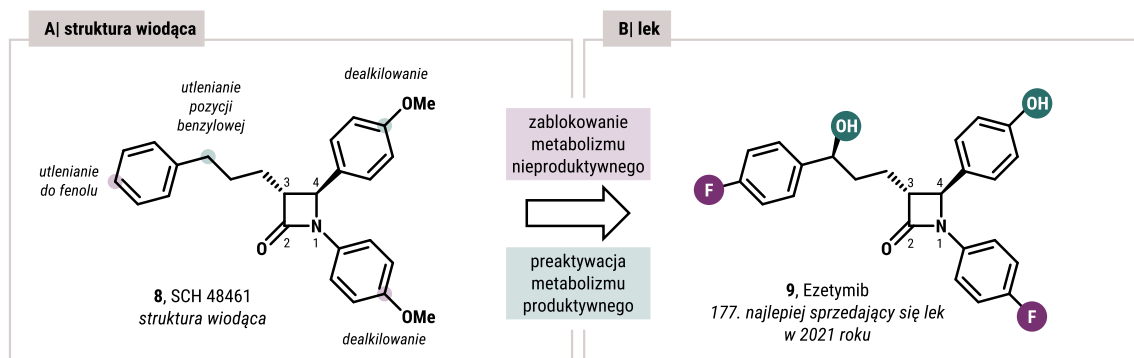
²⁸ Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Wagner, B.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Müller, K.; Diederich, F., Fluorine Interactions at the Thrombin Active Site: Protein Backbone Fragments H-C_α-C=O Comprise a Favorable C-F Environment and Interactions of C-F with Electrophiles. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666-675.

wchłaniania egzogenego cholesterolu.²⁹ Kluczowym było określenie przez badaczy z amerykańskiej firmy farmaceutycznej Schering-Plough produktywnego i bezproduktywnego metabolizmu w cząsteczce. Jako przemiany produktywne określono dealkilowanie grupy metoksylowej w pierścieniu aromatycznym połączonym z węglem C4 oraz utlenianie pozycji benzylowej w łańcuchu zawierającym węgiel C3 (*Rysunek 4A*). W obu tych przypadkach wprowadzono w tych miejscach cząsteczki grupy hydroksylowej, z czego stereochemia węgla benzylowego okazała się być szalenie istotna – enancjomer *R* ponad 2-krotnie obniża, a enancjomer *S* prawie 2.5-krotnie zwiększa aktywność względem cząsteczki wyjściowej. Natomiast w przypadku metabolizmu nieproduktywnego w postaci dealkilowania grupy metoksylowej w pierścieniu aromatycznym zlokalizowanym na atomie azotu N1 oraz utleniania pozycji *para* pierścienia aromatycznego we fragmencie cząsteczki połączonym z atomem węgla C3, kluczowym okazało się zastosowanie substytucji atomem fluoru (*Rysunek 4B*). Takie działanie jest od lat stosowane w celu blokowania miejsca podatnego na degradację metaboliczną, modyfikowania farmakokinetyki leku pod względem dystrybucji, szybkości oraz drogi metabolizmu, a także do badania roli specyficznych reakcji utleniania w aktywacji fizjologicznej.³⁰ Dużo większa siła wiązania C-F niż zastępowanego C-H często praktycznie uniemożliwia jego utlenienie, szczególnie aromatyczną hydroksylację z udziałem cytochromu P450.²⁹ Celowa wymiana atomu wodoru na fluor może poprzez efekty indukcyjne czy rezonansowe (przez wiązanie) lub efekty konformacyjne i elektrostatyczne (przez przestrzeń) zmienić zarówno tempo, jak i szlak metaboliczny leku.³⁰ Wszystkie opisane zmiany strukturalne prowadzące do cząsteczki Ezetymibu **9** miały na celu uproszczenie profilu farmakokinetycznego i, w konsekwencji, zwiększenie aktywności terapeutycznej. Okazały się one wysoce skuteczne, bowiem aktywność względem struktury wiodącej poprawiła się dzięki temu 55-krotnie (ED₅₀ 0.04 i 2.2 mg/kg/dzień, odpowiednio).²⁹ Ezytymib jest używany w lekach jako jedyna substancja czynna, jak również w terapii skojarzonej ze statynami. W roku 2021 omawiany azetydynon **9** zajął 159 miejsce jako lek skojarzony z atorwastatyną (Atozet®, 458 mln \$), oraz 177 jako pojedyncza substancja czynna (Zetia®, 378 mln \$) w rankingu najlepiej sprzedających się leków niskocząsteczkowych.³¹

²⁹ Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A., Discovery of 1-(4-Fluorophenyl)-(3*R*)-[3-(4-fluorophenyl)-(3*S*)-hydroxypropyl]-(4*S*)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973-980.

³⁰ Park, B. K.; Kitteringham, N. R., Effects of Fluorine Substitution on Drug Metabolism: Pharmacological and Toxicological Implications. *Drug Metabolism Reviews* **1994**, *26*, 605-643.

³¹ McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T., A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348-1349.

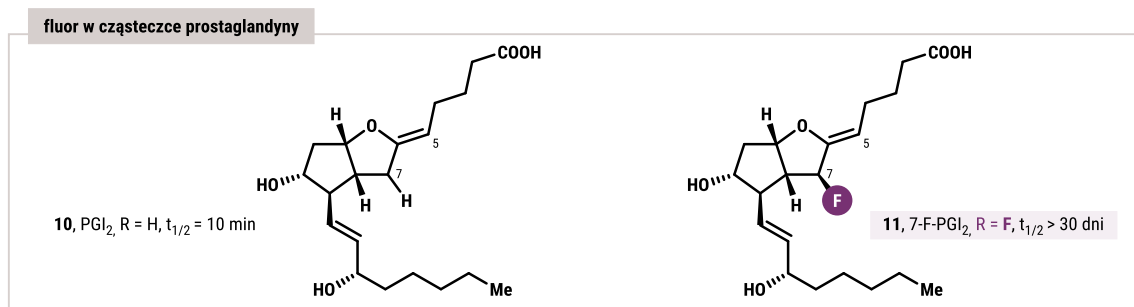


Rysunek 4. Rola atomów fluoru w rozwoju Ezetymibu.

Atomy fluoru mogą być również użyte do polepszenia stabilności hydrolytycznej, po raz kolejny dzięki swojej elektroujemności obniżając reaktywność podatnych na hydrolizę ugrupowań znajdujących się w cząsteczce. Jak istotny może to być wpływ obrazują skutki chemicznej modyfikacji prostacykliny PGI₂ (**10**). Związek ten należy do rodziny prostaglandyn i odpowiada w organizmie za hamowanie agregacji płytek krwi oraz działa rozkurczowo na naczynia krwionośne obniżając ciśnienie krwi. Co ciekawe, w odkryciu prostacykliny był zaangażowany Polak, Ryszard Gryglewski, który opisał ją po raz pierwszy w *Nature* w 1976 roku we współpracy z Johnem Vanem, Salvadorem Moncadą i Stuartem Buntingiem.³² Praca ta przyczyniła się do przyznania w 1982 roku nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii i medycyny Johnowi Vane'owi wraz z Sune Bergströmem i Bengt Samuelssonem za ich „wkład w odkrycie prostaglandyn i pokrewnych związków biologicznie aktywnych”. Już wtedy badacze borykali się z problemem niskiej stabilności syntetycznej prostacykliny, co zaowocowało wieloma próbami jej modyfikacji. Okazało się, że rozwiązaniem może być wprowadzenie atomu fluoru w pozycję C7, co zmniejsza gęstość elektronową na atomie węgla C5 i stabilizuje fragment enolowy utrudniając proces hydrolizy (*Rysunek 5*). Dzięki temu fluorowany analog **11** ma znacznie dłuższy czas półtrwania niż wyjściowy PGI₂ (**10**), który wynosi odpowiednio w warunkach fizjologicznych (pH 7.4) powyżej 1 miesiąca i w środowisku lekko kwaśnym (pH 4.7) 36 godzin (dla wyjściowej prostacykliny odpowiednio 10.5 minuty oraz 22 sekundy).³³

³² Moncada, S.; Gryglewski, R.; Bunting, S.; Vane, J. R., An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* **1976**, *263*, 663-665.

³³ Bannai, K.; Toru, T.; Ōba, T.; Tanaka, T.; Okamura, N.; Watanabe, K.; Hazato, A.; Kurozumi, S., Synthesis of chemically stable prostacyclin analogs. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3807-3819.

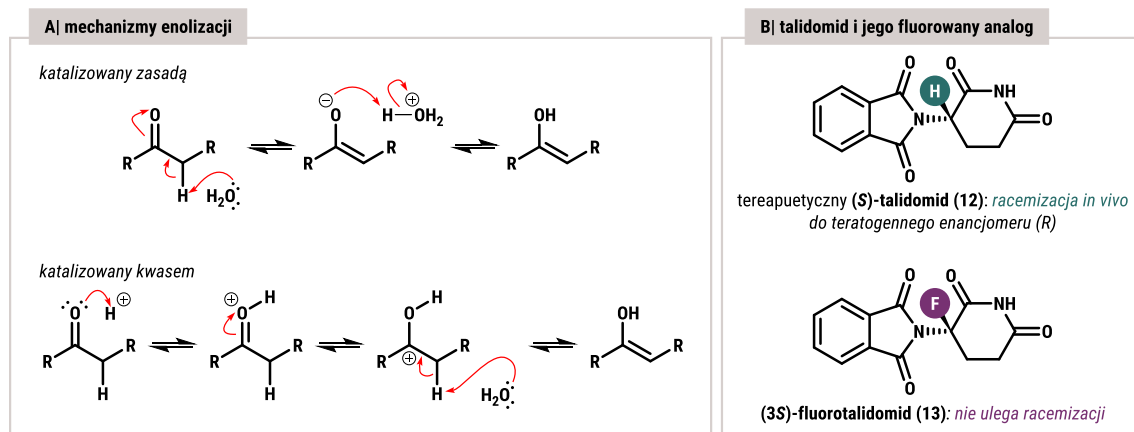


Rysunek 5. Wpływ fluoru na stabilność hydrolytyczną prostaglandyny PGI₂.

Następnym aspektem stabilności, w którym atomy fluoru odgrywają istotną rolę, jest racemizacja zachodząca w organizmach żywych. Każdy, kto choć otarł się o chemię medyczną, zna z pewnością przypadek talidomidu (**12**).³⁴ Pokazuje on przede wszystkim, jak kluczowa dla efektu terapeutycznego jest konfiguracja absolutna substancji leczniczej, ale także zwraca uwagę na problem racemizacji *in vivo*. Atom fluoru, jako zbliżony wielkością do atomu wodoru, może być efektywnie i bez istotnej zmiany w aktywności biologicznej (w przeciwności do np. grupy metylowej) użyty do jego zastąpienia właśnie w celu zablokowania procesów racemizacji powodowanych różnymi mechanizmami (*Schemat 4A*). Wymiana kwaśnego atomu wodoru (przy węglu α w stosunku do grupy karbonylowej) na atom fluoru w centrum stereogenicznym talidomidu skutecznie wyklucza możliwość jego eliminacji zarówno w warunkach zasadowych jak i kwasowych (*Schemat 4B*). Dzięki temu stabilny w organizmie żywym 3-fluorotalidomid (**13**) mógł zostać gruntownie przebadany, a aktywność enancjomeru *S* jako inhibitora czynnika martwicy nowotworów (TNF- α) wywołanego lipopolisacharydami określono jako nieprzeciętnie wyższą niż wyjściowego talidomidu.³⁵ Należy bowiem mieć na uwadze, iż talidomid (**12**) ma znacznie szersze zastosowanie w medycynie niż jego pierwotna aktywność uspokajająca i przeciwbólowa – oprócz wspomnianej inhibicji TNF- α , może być również stosowany w leczeniu trądu, reumatoidalnego zapalenia stawów, choroby Crohna czy zespołu nabytego niedoboru odporności (AIDS).²²

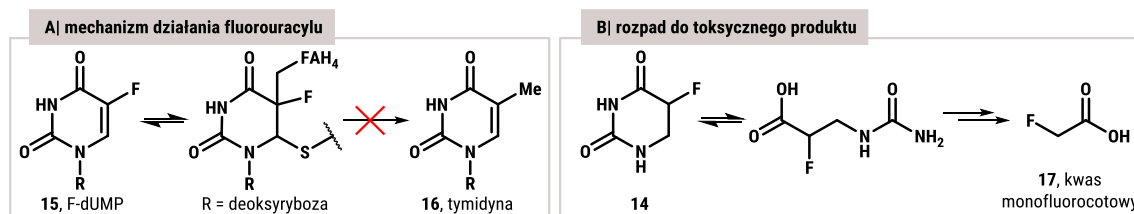
³⁴ Matthews, S. J.; McCoy, C., Thalidomide: A review of approved and investigational uses. *Clin. Ther.* **2003**, *25*, 342-395.

³⁵ Takeuchi, Y.; Shiragami, T.; Kimura, K.; Suzuki, E.; Shibata, N., (*R*)- and (*S*)-3-Fluorotalidomides: Isosteric Analogues of Thalidomide. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1571-1573.



Schemat 4. Zastosowanie atomu fluoru w blokowaniu racemizacji talidomidu.

Opisane powyżej unikanie racemizacji może być również przykładem strategii blokowania wybranych procesów biochemicznych poprzez zamianę atomu wodoru na atom fluoru w literaturze znanej jako inhibicja oparta na mechanizmie czy inhibicja samobójcza.³⁶ Chyba najbardziej znanym przykładem fluorowanej cząsteczki pełniącej rolę takiego inhibitora jest 5-fluorouracyl (**14**). Cząsteczka ta nieodwracalnie łączy się z syntazą tymidylanową (EC 2.1.1.45), enzymem odpowiadającym za metylowanie fosforanu deoksyurydyny (dUMP) do fosforanu tymidyny (TMP), co jest kluczowym etapem wczesnej syntezy DNA.³⁶ Zastosowanie 5-fluorouracylu (**14**) uniemożliwia eliminację kwasu tetrahydrofoliowego (kofaktor, FAH₄) do tymidyny (**16**) z fluoro-dUMP **15** ze względu na zastąpienie kwaśnego protonu odpornym na eliminację atomem fluoru (*Schemat 5A*). 5-Fluorouracyl (**14**) od 1962 roku jest efektywnie stosowany w terapii wielu nowotworów, m. in. piersi czy jelita grubego. Warto jednak też odnotować, że cytotoksyczne działanie fluorouracylu może brać się również z metabolicznego rozpadu (pod wpływem działania dehydrogenazy dihydropirymidynowej oraz dihydropirymidynazy) do silnie toksycznego kwasu fluorooctowego **17** (*Schemat 5B*), co prawdopodobnie odpowiada za skutki uboczne tej terapii takie jak bolesny rumień akralny (zespół ręka-stopą) czy supresja szpiku kostnego.²²



Schemat 5. Wpływ atomu fluoru na właściwości biologiczne uracylu.

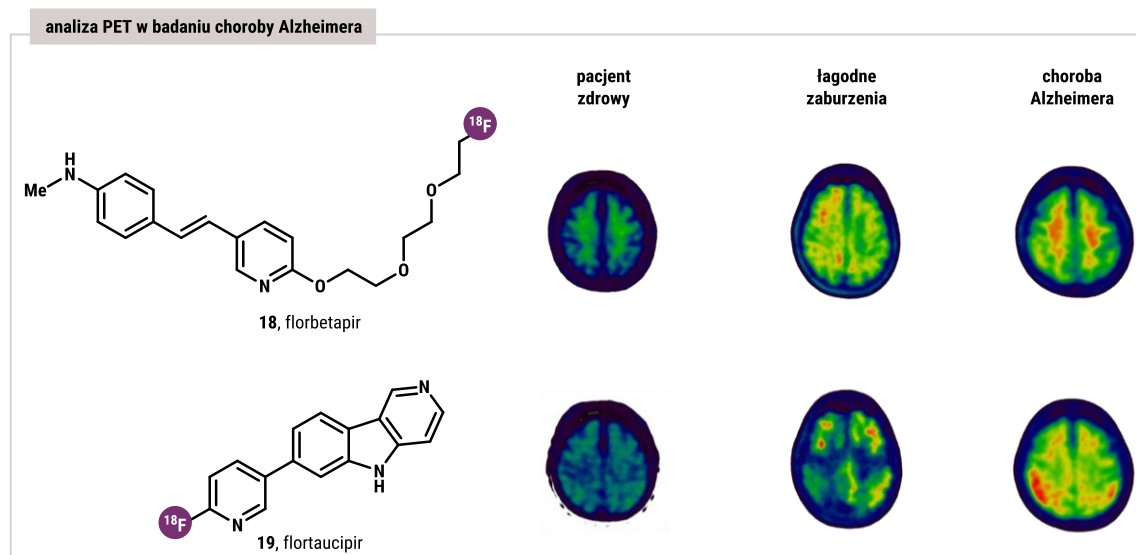
³⁶ Tysoe, C.; Withers, G. S., Fluorinated Mechanism-Based Inhibitors: Common Themes and Recent Developments. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 865-874.

Warto również poruszyć kwestię izotopów fluoru ze względu na ich niezwykle ważne zastosowania w medycynie. Fluor posiada 18 znanych izotopów, jednakże tylko ^{19}F jest stabilny i występuje naturalnie. Pozostałe są radionuklidami i rozpadają się natychmiast po utworzeniu, jak izotop ^{14}F ($t_{1/2}=5\cdot 10^{-22}$ s), bądź są w stanie istnieć przez istotny okres, jak izotop ^{18}F ($t_{1/2}=109$ min).³⁷ Czas półtrwania jakim cechuje się radioizotop ^{18}F jest idealnym by zastosować go w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Nie jest bowiem zbyt krótki (jak ^{11}C czy ^{13}N , odpowiednio 20 i 10 min) by wytworzyć preparat i podać go pacjentowi, ale też niebyt długi (jak ^{124}I z czasem połowicznego rozpadu 4 dni), dzięki czemu większość promieniowania powstaje w trakcie badania ograniczając uszkodzenia tkanek nim spowodowanych. PET pozwala na trójwymiarowe obrazowanie zmian fizjologicznych i patologicznych w ludzkim organizmie rejestrując promieniowanie powstające w wyniku anihilacji pozytonów pochodzących z podanej pacjentowi radioaktywnej substancji. W zależności od celu obrazowania używa się różnych markerów, których zadaniem jest wejść w proces biochemiczny wspólny z daną jednostką chorobową. Dzięki temu, rozpad β^+ i jego następstwa umożliwiają zobrazowanie zmian patologicznych.³⁸ Przykładowo, w przypadku chorób nowotworowych wykorzystuje się ^{18}F fluorodeoksyglukozę, natomiast przy wszelkich zmianach kostnych ^{18}F fluorek sodu. Jak potężne jest to narzędzie w precyzyjnej diagnozie zmian chorobowych pokazuje szerokie zastosowanie PET do śledzenia zmian zachodzących w mózgu pacjentów chorych na chorobę Alzheimera.³⁸ Przykładem obrazującym takie zastosowanie jest porównanie dwóch biomarkerów łączących się z amyloidami odpowiedzialnymi za zmiany chorobowe, ^{18}F florbetapiru (**18**) i ^{18}F flortaucipiru (**19**), pozwalające odróżnić pacjentów z chorobą Alzheimera i z tylko łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych (*Rysunek 6*).³⁹

³⁷ Kondev, F. G.; Wang, M.; Huang, W. J.; Naimi, S.; Audi, G., The NUBASE2020 evaluation of nuclear physics properties. *Chin. Phys. C* **2021**, *45*, 030001.

³⁸ Alauddin, M. M., Positron emission tomography (PET) imaging with ^{18}F -based radiotracers. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *2*, 55.

³⁹ Chandra, A.; Valkimadi, P.-E.; Pagano, G.; Cousins, O.; Dervenoulas, G.; Politis, M.; Initiative, f. t. A. s. D. N., Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Hum. Brain Mapp.* **2019**, *40*, 5424-5442.



Rysunek 6. Wykorzystanie radioizotopu ^{18}F (zdjęcia dzięki Wiley Periodicals³⁹ na licencji Creative Commons Attribution License).

Atomy fluoru a bioizosteria

Opisane w poprzednim podrozdziale fizykochemiczne właściwości fluoru sprawiają, że może on pełnić jeszcze jedną istotną rolę - bioizosteru. Nie tylko jego porównywalna z wodorem wielkość, ale także podobna długość wiązania C-F do, na przykład, wiązań karbonylowego C=O (odpowiednio 1.35 Å i 1.23 Å) przy jednoczesnym mniejszym momencie dipolowym (odpowiednio 1.41 D i 2.33 D), stwarza możliwości naśladowania nie tylko poszczególnych atomów, ale także całych grup funkcyjnych w kontekście rozpoznawania cząsteczki przez układy biologiczne.⁴⁰ Dodatkowo, wyższa lipofilowość od większości popularnych w chemii medycznej grup funkcyjnych (OH, C=O, C≡N, S=O, SO₂),⁴⁰ a także praktycznie brak zdolności do tworzenia wiązania halogenowego (modyfikacja właściwości elektrostatycznych cząsteczki),⁴¹ otwiera możliwości korzystnej modyfikacji aktywności biologicznej już istniejących leków.

Według definicji IUPAC, bioizoster to związek powstały w wyniku wymiany atomu lub grupy atomów na inny, zasadniczo podobny atom lub grupę atomów.⁴² Jednakże, w odróżnieniu od izosterów, czyli związków posiadających podobne właściwości fizykochemiczne wynikające z tej samej liczby elektronów, w bioizosterii kluczowa jest aktywność biologiczna. Podkreślał to twórca terminu bioizosterii, Harris Friedman, który

⁴⁰ Meanwell, N. A., Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880.

⁴¹ Eskandari, K.; Lesani, M., Does Fluorine Participate in Halogen Bonding? *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4739-4746.

⁴² Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A., Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129-1143.

używając go po raz pierwszy w 1950 roku, zwracał uwagę iż izostery nie muszą wcale być bioizosterami.⁴³ Z tego powodu, wykorzystanie fluoru jako bioizosteru wykracza daleko poza prostą zamianę atomu wodoru. Bioizosteryzm jest powszechnie wykorzystywany w chemii medycznej do poprawy aktywności i selektywności, a także wpływu na konformację, zasadowość, rozpuszczalność i lipofilowość. Modyfikacje bioizosteryczne rozwiązują problemy związane z metabolizmem i toksycznością kandydatów na leki.⁴⁴ Biorąc pod uwagę wspomniane właściwości fizykochemiczne, wydaje się że fluor może być bioizosterem wielu istotnych z punktu widzenia farmacji grup funkcyjnych.

Tak też faktycznie jest i znaleziono do dzisiaj kilkanaście grup, które fragmenty fluorowane są w stanie naśladować w układach biologicznych. Są to m. in. grupa karbonylowa, amidowa, hydroksylowa, cyjanowa, eterowa, a także sulfonylowa czy rozgałęzione fragmenty alkilowe. Atomy fluoru czy fragmenty fluorowane występują jako bioizostery klasyczne, jak i nieklasyczne. Klasyczne opierają się na tej samej liczbie atomów i elektronów walencyjnych oraz stopniu nienasylenia, natomiast nieklasyczne nie spełniają tych zasad i bazują na podobnym pK_a czy oddziaływaniach elektrostatycznych.⁴⁵

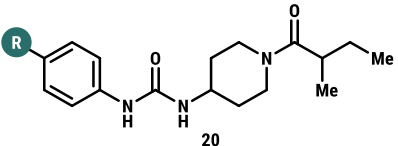
Fragmenty perfluorowane czy częściowo fluorowane są również dobrymi bioizosterami grup alkilowych, w tym użytecznych w sterowaniu siłą biologicznych oddziaływań, rozgałęzionych motywów alkilowych. Efektywne zastosowanie takiej bioizosterii jest najczęściej owocem wyważonego połączenia dwóch czynników – podobnego efektu sterycznego jak zastępowany fragment alkilowy, ale też zwiększonej lipofilowości wpływającej na rozpuszczalność. Widać to świetnie na przykładzie inhibitora enzymu rozpuszczalnej hydrolazy epoksydowej (sEH, EC 3.3.2.10), którego nadmierna aktywność obniża poziom epoksydowych kwasów tłuszczowych powodując ból neuropatyczny u pacjentów cierpiących na cukrzycę. Wyjściowym podstawnikiem w pierścieniu aromatycznym inhibitora sEH **20** był fragment *tert*-butylowy (Rysunek 7). Ponad 2-krotnie wyższą aktywność (niższa stała inhibicji K_i) i, co niezwykle istotne, 130-krotnie lepszą rozpuszczalność, odnotowano dla podstawnika *izo*-propylowego. Jednak punktem zwrotnym było wprowadzenie w pozycję *para* grupy trifluorometylowej, co utrzymało rozpuszczalność na tym samym poziomie, ale zwiększyło aktywność o kolejne 3 razy. Kolejna zamiana, tym razem na 4-heptafluoro-*izo*-propyl, przyniosła wynik w postaci

⁴³ Friedman, H. L., Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity. In *First Symposium on Chemical-Biological Correlation* The National Academies Press: Washington, DC, 1951.

⁴⁴ Meanwell, N. A., The Influence of Bioisosteres in Drug Design: Tactical Applications to Address Developability Problems. w *Tactics in Contemporary Drug Design*, Meanwell, N. A., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2015; str. 283-381.

⁴⁵ Patani, G. A.; LaVoie, E. J., Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3147-3176.

18-krotnie mniejszej stałej inhibicji.⁴⁶ Widać tutaj jak na dłoni, jak istotne jest znalezienie złotego środka pomiędzy zawadą przestrzenną (dopasowanie do kieszeni wiążącej enzymu), a rozpuszczalnością. Do uzyskania wysokiej aktywności niezbędne było wprowadzenie dużej objętościowo grupy ($\text{Et} \cong \text{CF}_3 < i\text{Pr} < t\text{Bu} < \text{CF}(\text{CF}_3)_2$)⁴⁷, jednak jako kluczowe postulowane są lokalne interakcje atomów fluoru z kieszenią wiążącą.

aktywność inhibitora hydrolazy epoksydowej		R	rozpuszczalność ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	logP	K_i , sEH (nM)
 20		tBu	0.02	5.12	2.44
		iPr	2.60	4.21	1.17
		CF_3	2.60	3.83	0.37
		$\text{CF}(\text{CF}_3)_2$	0.17	4.96	0.02

Rysunek 7. Perfluorowany fragment jako bioizoster grupy alkilowej.

W kontekście fluorowanych grup zapewniających zatłoczenie steryczne, warto zwrócić również uwagę na podstawniki trifluorometylooksetanowy⁴⁰ i pentafluorosulfanylowy⁴⁸. Ten pierwszy, w porównaniu do *tert*-butylu, zapewnia większy efekt steryczny i obniża istotnie lipofilowość. Zmiany te okazały się kluczowe dla aktywności modulatora γ -sekretazy **21** odpowiadającego za kontrolę tworzenia amyloidu β (A β 42) przyczyniającego się do rozwoju choroby Alzheimera (*Rysunek 8A*).⁴⁹ Wprowadzenie fragmentu trifluorometylooksetanowego pozwoliło zachować aktywność wyjściowego związku z grupą *tert*-butylową jednocześnie celowo obniżając lipofilowość (logP) i poprawiając stabilność metaboliczną w mikrosomach ludzkiej wątroby (*ang. human liver microsomes*, HLM). Z kolei grupa pentafluorosulfanylowa nazywana jest czasem „super CF_3 ” ze względu na pewne podobieństwo do grupy trifluorometylowej, głównie w elektroujemności (odpowiednio 3.65 i 3.36). Jednakże motyw SF_5 jest bardziej lipofilowy, ma geometrię oktaedryczną przez co jest blisko 2.5-krotnie większy (odpowiednio 49.2 i 20.5 $\text{cm}^3\text{mol}^{-1}$) od tetraedrycznej grupy trifluorometylowej,⁴⁸ ale nieznacznie mniejszy niż grupa *tert*-butylowa.⁵⁰ Grupa pentafluorosulfanylowa cechuje się mniejszą lipofilowością i większą stabilnością metaboliczną, co sprawia iż jest coraz chętniej wykorzystywana jako biozoster,⁴⁸ czego przykładem jest wprowadzenie jej do struktury

⁴⁶ Lee, K. S. S.; Liu, J.-Y.; Wagner, K. M.; Pakhomova, S.; Dong, H.; Morisseau, C.; Fu, S. H.; Yang, J.; Wang, P.; Ulu, A.; Mate, C. A.; Nguyen, L. V.; Hwang, S. H.; Edin, M. L.; Mara, A. A.; Wulff, H.; Newcomer, M. E.; Zeldin, D. C.; Hammock, B. D., Optimized Inhibitors of Soluble Epoxide Hydrolase Improve in Vitro Target Residence Time and in Vivo Efficacy. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7016-7030.

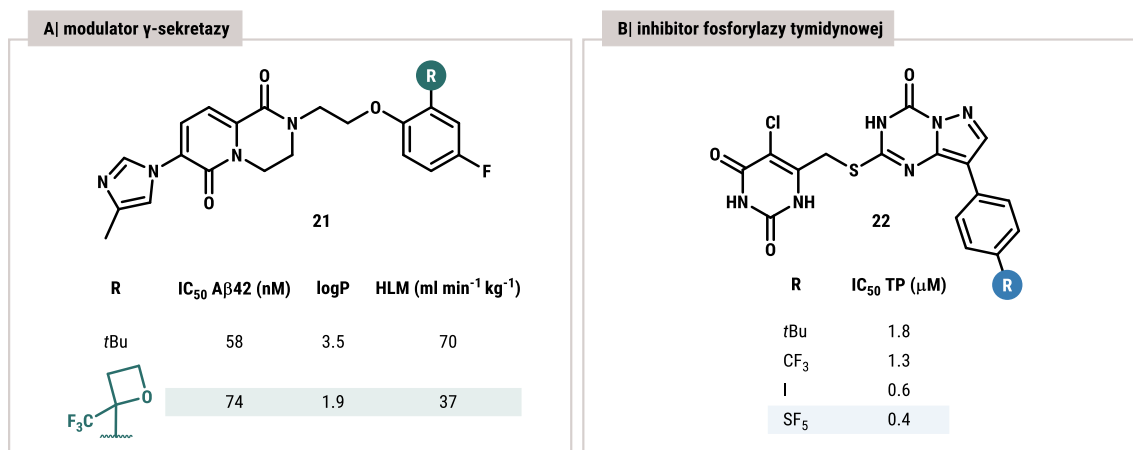
⁴⁷ Meyer, S.; Häfliger, J.; Gilmour, R., Expanding organofluorine chemical space: the design of chiral fluorinated isosteres enabled by I(i)/I(iii) catalysis. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10686-10695.

⁴⁸ Sowaileh, M. F.; Hazlitt, R. A.; Colby, D. A., Application of the Pentafluorosulfanyl Group as a Bioisosteric Replacement. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1481-1490.

⁴⁹ Mukherjee, P.; Pettersson, M.; Dutra, J. K.; Xie, L.; am Ende, C. W., Trifluoromethyl Oxetanes: Synthesis and Evaluation as a *tert*-Butyl Isostere. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1574-1577.

⁵⁰ Westphal, M. V.; Wolfstädter, B. T.; Plancher, J.-M.; Gatfield, J.; Carreira, E. M., Evaluation of *tert*-Butyl Isosteres: Case Studies of Physicochemical and Pharmacokinetic Properties, Efficacies, and Activities. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 461-469.

pirazolotriazyny **22** wykazującej inhibicję fosforylasy tymidynowej (TP, EC 2.4.2.4).⁵¹ Enzym ten odpowiada za m.in. angiogenezę nowotworową i kontrola jego aktywności jest istotna z punktu widzenia terapii przeciw nowotworom żołądka, jelita grubego czy pęcherza moczowego. Spośród wielu przetestowanych pochodnych pirazolotriazyny, najlepsze wyniki uzyskano dla podstawników: *tert*-butylowego, trifluorometyloego, jodowego i właśnie pentafluorosulfanylowego (*Rysunek 8B*), co wskazało na objętość oraz lipofilowość jako warunki kluczowe.



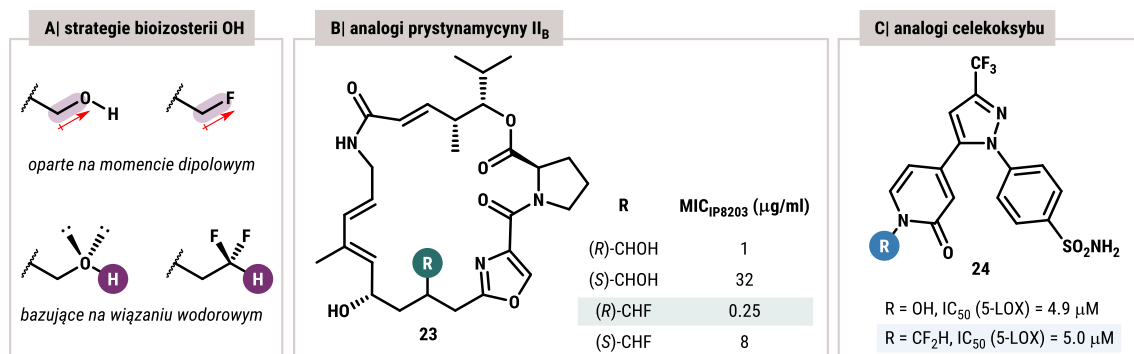
Rysunek 8. Grupy fluorowe w bioizosterii objętościowych podstawników alkilowych.

Fragmenty fluorowe mogą pełnić rolę bioizosteru grupy hydroksylowej w dwojaki sposób (*Rysunek 9A*). Pierwszy z nich opiera się na momencie dipolowym i pozwala na bezpośrednie zastąpienie wiązania C-OH wiązaniem C-F. Dobrym tego przykładem jest wyższa aktywność fluorowanych analogów prystynamycyny II_B **23**, antybiotyku z grupy streptogramin, niż jej pochodnych hydroksylowych (*Rysunek 9B*).⁵² Wyjściowa prystynamycyna posiada grupę karbonylową, która nie jest stabilna w warunkach zarówno kwaśnych jak i zasadowych. Redukcja do grupy hydroksylowej przyniosła pożądaną stabilność, jednakże dopiero zamiana na atom fluoru pozwoliła na utrzymanie zadowalającej stabilności i zaowocowała obniżeniem minimalnego stężenia hamującego (*ang. minimal inhibitory concentration, MIC*) potrzebnego do uzyskania odpowiedzi przeciwbakteryjnej (wyższa aktywność przeciwko szczepowi IP8203). Drugim sposobem jest wykorzystanie fragmentu CF₂H jako donora wiązania wodorowego, jak ma to miejsce w przypadku grupy hydroksylowej. Skuteczność tej strategii widać dobrze na przykładzie hydroksamowej pochodnej **24** celekoksybu (niesteroidowy lek o działaniu przeciwzapalnym i przeciwbólowym, *ang. nonsteroidal anti-inflammatory drug, NSAID*).

⁵¹ Sun, L.; Li, J.; Bera, H.; Dolzhenko, A. V.; Chiu, G. N. C.; Chui, W. K., Fragment-based approach to the design of 5-chlorouracil-linked-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines as thymidine phosphorylase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 400-410.

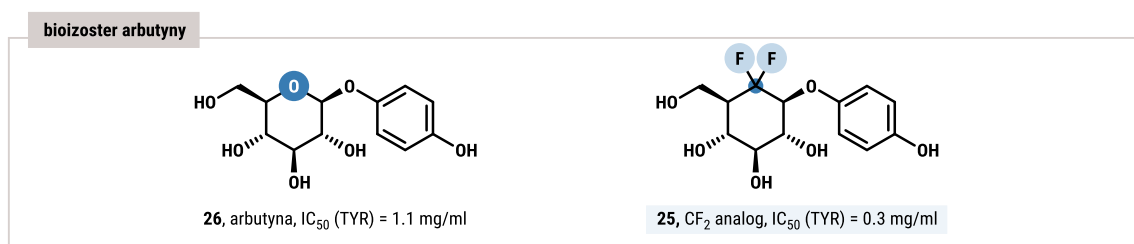
⁵² Bacqué, E., Influence of Fluorination at Position 16 of Antibacterial Pristinamycins II. *Chimia* **2004**, *58*, 128.

Pochodna **24** wykazuje inhibicję 5-lipooksygenazy arachidonianu (5-LOX, EC 1.13.11.34) odpowiedzialnego za nasilanie się problemów astmatycznych (*Rysunek 9C*). Wymiana grupy hydroksylowej związanej bezpośrednio z atomem azotu pierścienia heterocyklicznego na grupę CF₂H praktycznie nie pogorszyła aktywności, natomiast znacząco poprawiła wchłanianie doustne cząsteczki.⁵³ Przykłady te pokazują skuteczność takiej bioizosterii i jej znaczenie, bowiem niezależnie od sposobu działania, lipofilowy odpowiednik grupy hydroksylowej jest często pożądanym w procesie projektowania nowych leków.⁴⁵



Rysunek 9. Fluor jako bioizoster grupy hydroksylowej.

Bazując na momencie dipolowym i efekcie elektronowym jak w przypadku grupy hydroksylowej, fragment difluoroalkilowy może pełnić rolę również bioizosteru ugrupowania eterowego.⁴⁰ Dość spektakularne jest zastąpienie nim tlenu w układach cukrowych (*Rysunek 10*), czego przykładem jest fluorowy analog **25** arbutyny (**26**) i jego 3-krotnie większa aktywność jako inhibitora tyrozynazy (EC 1.14.18.1), metaloenzymu opartego na miedzi uczestniczącego w produkcji melaniny.⁵⁴



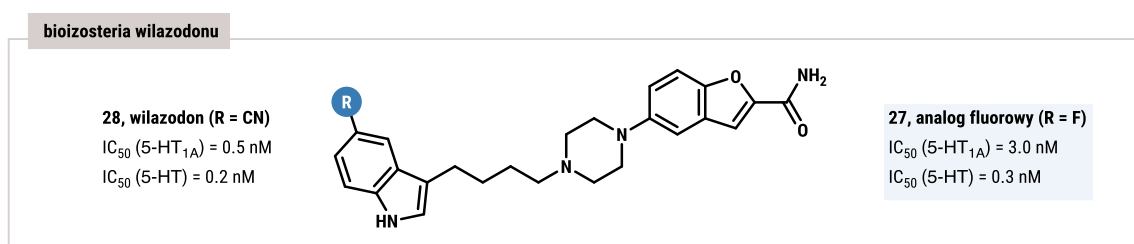
Rysunek 10. Difluoroalkil w bioizosterii układów eterowych.

Fluor jest również bioizosterem grupy cyjanowej, która klasyfikowana jest jako pseudohalogen. Istotnie, w przypadku 5-podstawionych indoli, wykazano bioizosteryzm fluoru względem grupy cyjanowej. Tłumaczy to analiza map potencjału elektrostatycznego (*ang. molecular electrostatic potential, MEP*) tychże układów, wskazująca na praktycznie

⁵³ Chowdhury, M. A.; Abdellatif, K. R. A.; Dong, Y.; Das, D.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E., Synthesis of Celecoxib Analogues Possessing a N-Difluoromethyl-1,2-dihydropyrid-2-one 5-Lipoxygenase Pharmacophore: Biological Evaluation as Dual Inhibitors of Cyclooxygenases and 5-Lipoxygenase with Anti-Inflammatory Activity. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1525-1529.

⁵⁴ Deliencourt-Godefroy, G.; Lopes, L. Family of aryl, heteroaryl, *O*-aryl and *O*-heteroaryl carbasugars. US9434670B2, 2016.

identyczne wektory dipolowe i pokrywanie się map potencjału.⁵⁵ Dzięki temu, możliwe było badanie fluorowanego analogu **27** pod kątem aktywności przeciwdepresyjnej (*Rysunek 11*) jako częściowego agonisty presynaptycznych receptorów serotonergicznycych 5-HT_{1A} i inhibitora wychwytu zwrotnego serotoniny 5-HT (*ang. serotonin partial agonist-reuptake inhibitors*, SPARIs). Bioizoster fluorowy cechuje się zbliżoną aktywnością do cząsteczki wyjściowej, ale ze względu na efekty farmakodynamiczne, do dalszych badań klinicznych i ostatecznie stosowania w leczeniu (od 2011 w USA) wybrana została pochodna cyjanowa znana pod nazwą wilazodon (**28**).

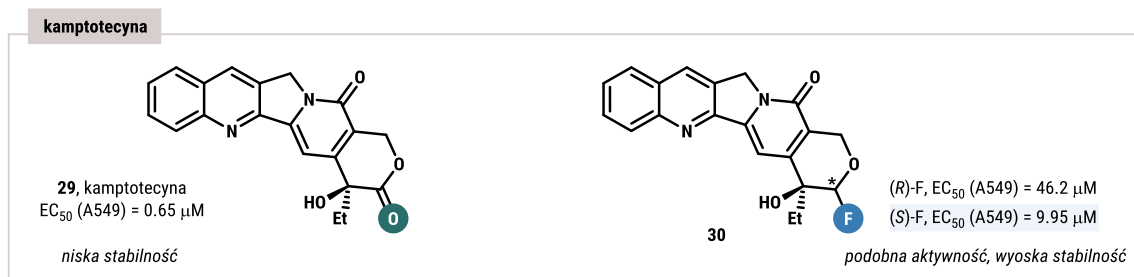


Rysunek 11. Fluor jako bioizoster grupy cyjanowej.

Wspomniane podobieństwa pomiędzy wiązaniami C-F i C=O (długość wiązania, promień van der Waalsa, moment dipolowy) sprawiają, iż są one dla siebie dobrymi bioizosterami. Użyteczność takiej zamiany grup obrazuje przykład kamptotecyny (**29**), alkaloidu wyizolowanego z *Camptotheca acuminata* (drzewa rosnącego na terenie Chin nazywanego *szczęśliwym drzewem*) wykazującego inhibicję topoizomerazy I, co blokuje szybki wzrost komórek nowotworowych. Obiecujące wyniki badań aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* tej cząsteczki przestały niestety być aktualne po badaniach *in vivo*, które wykazały niską stabilność chemiczną i metaboliczną ugrupowania laktonowego (*Rysunek 12*). Z pomocą przyszła zamiana grupy karbonylowej na wiązanie C-F. Z racji utworzenia nowego centrum stereogenicznego, określono który z enancjomerów pochodnej **30** wykazuje wyższą aktywność i zbadano jego stabilność. Aktywność enancjomeru *S* przeciw nowotworowi płuc okazała się co prawda mniejsza niż wyjściowej kamptotecyny, ale ciągle zadowalająca. Poprawiła się natomiast znacząco stabilność, bowiem po 6 godzinach w warunkach fizjologicznych (pH 7.4) określono degradację na poziomie 4% dla pochodnej fluorowanej i >50% dla kamptotecyny.⁵⁶ Przykłady efektywnego bioizosteryzmu grupy karbonylowej znaleźć można również dla fragmentów fluoroalkenowych czy grupy difluoroalkilowej.⁴⁰

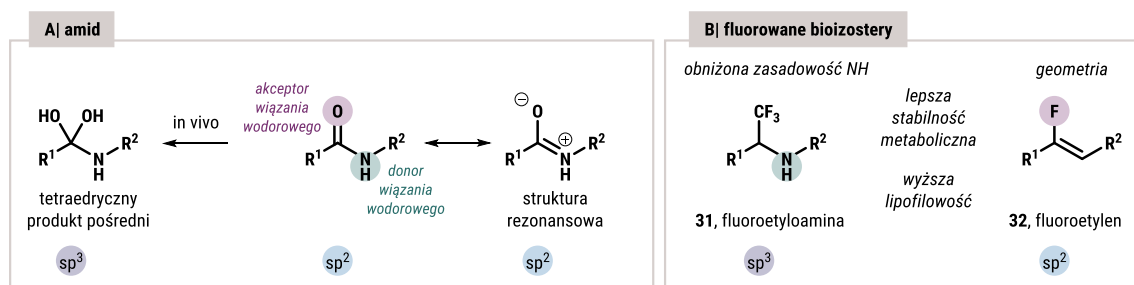
⁵⁵ Heinrich, T.; Böttcher, H.; Bartoszyk, G. D.; Schwartz, H.; Anzali, S.; März, J.; Greiner, H. E.; Seyfried, C. A., Bioisosterism of Fluorine and Cyano as Indole Substituents. Theoretical, in vitro and in vivo Examination. *Chimia* **2004**, *58*, 143.

⁵⁶ Miao, Z.; Zhu, L.; Dong, G.; Zhuang, C.; Wu, Y.; Wang, S.; Guo, Z.; Liu, Y.; Wu, S.; Zhu, S.; Fang, K.; Yao, J.; Li, J.; Sheng, C.; Zhang, W., A New Strategy To Improve the Metabolic Stability of Lactone: Discovery of (20*S*,21*S*)-21-Fluorocamptothecins as Novel, Hydrolytically Stable Topoisomerase I Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7902-7910.



Rysunek 12. Bioizosteria grupy karbonylowej.

Fluor odgrywa też bardzo istotną rolę w bioizosteryzmie amidów (*Schemat 6A*). Dwa ugrupowania, fluoroetylenowe **31** i trifluoroetyloaminowe **32**, mogą z powodzeniem zastępować motyw amidowy w cząsteczkach aktywnych biologicznie.⁵⁷ Ich wprowadzenie może pozytywnie wpływać na właściwości biofizyczne cząsteczki, w tym rozpuszczalność (poprzez wiązania wodorowe), lipofilowość (dzięki m.in. mniejszej zasadowości), konformację (poprzez naśladowanie tetraedrycznego produktu pośredniego) i stabilność metaboliczną („nierozpoznawalność” przez peptydazy) (*Schemat 6B*). Fluorowane peptydomimetyki są również coraz częściej rozwiązaniem problemu niskiej stabilności proteolitycznej wielu leków opartych na peptydach.

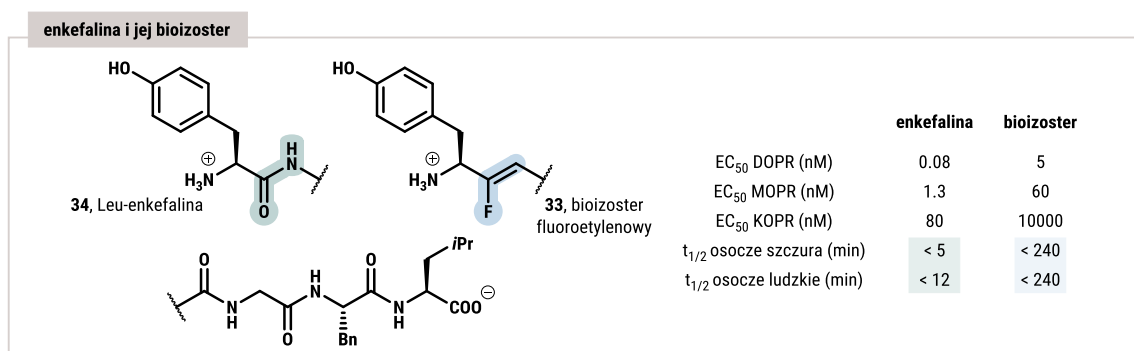


Schemat 6. Strategia bioizosteryzmu grupy amidowej poprzez fragmenty fluorowane.

We fragmencie fluoroetylenowym, atom fluoru dzięki swoim wolnym parom elektronowym naśladuje atom tlenu, a wiązanie podwójne nadaje sztywność cząsteczce analogicznie do wiązania C=N w jednej ze struktur rezonansowych amidu (*Schemat 6A*).⁵⁷ Wykorzystanie tych podobieństw stało się podstawą do otrzymania i zbadania właściwości biologicznych peptydomimetyka **33** Leu-enkefalin (34), endogennego pentapeptydu o sekwencji Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu oddziałującego z receptorami opioidowymi. Enkefalina jest agonistą receptorów delta (*ang. delta-opioid receptors*, DOPRs), które w odróżnieniu do receptorów μ (MOPRs, np. morfina) nie odpowiadają za skutki uboczne zażywania opioidów takie jak sedacja, depresja oddechowa, i przede wszystkim, uzależnienie mogące prowadzić do zgonów związanych z przedawkowaniem. Selektywność względem

⁵⁷ Kumari, S.; Carmona, A. V.; Tiwari, A. K.; Trippier, P. C., Amide Bond Bioisosteres: Strategies, Synthesis, and Successes. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 12290-12358.

wspominanych receptorów μ i receptorów trzeciego typu, κ (KOPRs), jest kluczowa w rozwoju tego typu analgetyków. Problemem enkefaliny jest jednak słaby profil farmakokinetyczny przez niską stabilność mikrosomalną w osoczu związaną z hydrolizą pierwszego wiązania peptydowego (Tyr-Gly) przez aminopeptydazę N (EC 3.4.11.2), a także trzeciego (Gly-Phe) przez konwertazę angiotensyny (EC 3.4.15.1). Wprowadzenie bioizosteru fluoroalkenowego w miejscu pierwszego wiązania peptydowego (*Rysunek 13*) zaowocowało utrzymaniem selektywności względem receptorów μ (selektywność 16 dla enkefaliny **34**, 12 dla bioizosteru **33**) i zwiększeniem względem receptorów κ (1000 i >2000, odpowiednio)⁵⁸, a także znaczącym polepszeniem stabilności w stopniu umożliwiającym utrzymanie aktywności terapeutycznej w ośrodkowym układzie nerwowym po podaniu doustnym.⁵⁹



Rysunek 13. Grupa fluoroetylenowa w bioizosterii amidowej.

Z kolei trifluoroetyloamina zachowuje geometrię szkieletu wiązania amidowego (kąt wiązania bliski 120°) oraz ma podobieństwo strukturalne z tetraedrycznym produktem pośrednim, natomiast wiązanie C-CF₃ jest izopolarne z wiązaniem karbonylowym, a fragment NH posiada mniejszą zasadowość niż w amidzie będąc wciąż donorem wiązań wodorowych (*Schemat 6A*).⁶⁰ Dodatkową korzyścią jest hybrydyzacja sp³ atomów węgla grupy trifluoroetyloaminowej, co pozwala na lepszą orientację atomów w miejscach aktywnych receptorów wpływając korzystnie na różnego rodzaju oddziaływania takie jak van der Waalsa czy wiązania wodorowe.⁶⁰

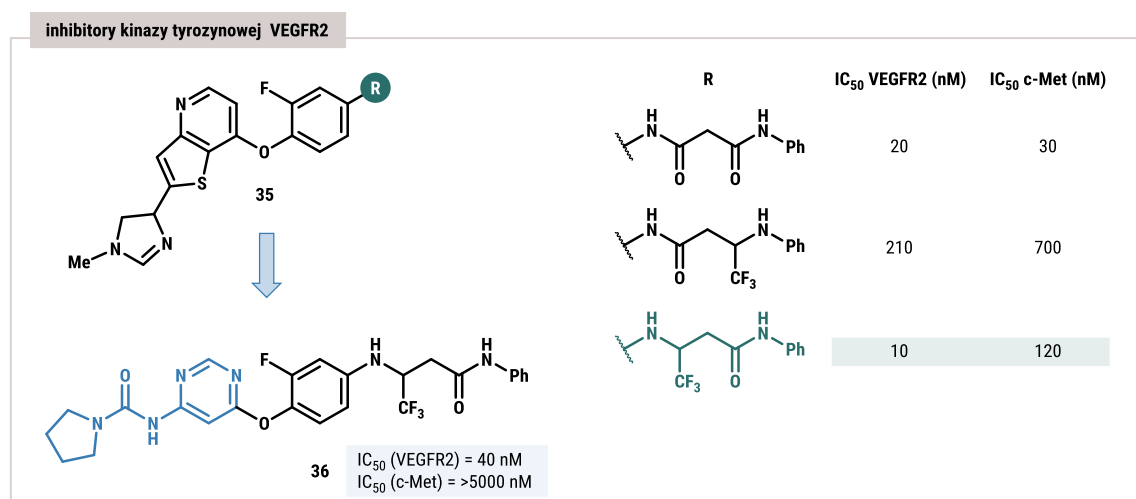
Ugrupowanie trifluoroetyloaminowe znalazło także zastosowanie jako bioizoster w peptydomimetykach, przede wszystkim w inhibitorach katepsyn - proteaz cysteinowych odpowiadających za degradację białek prowadzących do zmian nowotworowych.⁵⁷ Dobrym

⁵⁸ Karad, S. N.; Pal, M.; Crowley, R. S.; Prisinzano, T. E.; Altman, R. A., Synthesis and Opioid Activity of Tyr1-ψ[(Z)CF=CH]-Gly2 and Tyr1-ψ[(S)/(R)-CF₃CH-NH]-Gly2 Leu-enkephalin Fluorinated Peptidomimetics. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 571-576.

⁵⁹ Altman, R. A.; Sharma, K. K.; Rajewski, L. G.; Toren, P. C.; Baltezor, M. J.; Pal, M.; Karad, S. N., Tyr1-ψ[(Z)CF=CH]-Gly2 Fluorinated Peptidomimetic Improves Distribution and Metabolism Properties of Leu-Enkephalin. *ACS Chemical Neuroscience* **2018**, *9*, 1735-1742.

⁶⁰ Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M., The Trifluoroethylamine Function as Peptide Bond Replacement. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1693-1700.

przykładem efektywnego zastosowania trifluoroetyloaminy jako bioizosteru grupy amidowej jest opracowanie selektywnego inhibitora **35** receptorów kinazy tyrozynowej (RTK) - receptora czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego 2 (VEGFR2).⁶¹ Hamowanie tej klasy RTK przez małe cząsteczki jest obiecującym podejściem do terapii przeciwnowotworowej. Receptor ten wpływa na proliferację komórek, prowadząc do wzrostu angiogenezy i przerzutów komórek nowotworowych. Niestety problemem tej klasy inhibitorów jest selektywność względem innych kinaz, co często prowadzi do toksyczności poza celem terapeutycznym i odrzucenia obiecujących kandydatów na leki na wczesnych etapach badań. Okazuje się, że wprowadzenie trifluoroetyloaminy jako bioizosteru tylko jednej z grup amidowych we fragmencie malonamidowym **35** (Rysunek 14) skutkuje pożądaną selektywnością względem receptora c-Met (12:1). Dalsza optymalizacja cząsteczki we fragmencie heterocyklicznym, będącym donorem wiązań wodorowych, zaowocowała pochodną **36** i wzrostem selektywności do znakomitego poziomu (125:1).



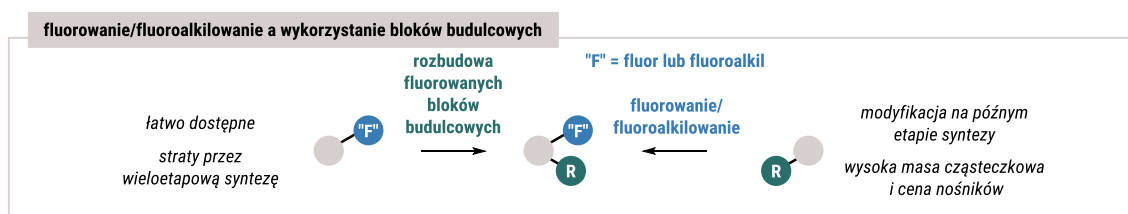
Rysunek 14. Trifluoroetyloamina jako bioizoster amidu.

Synteza cząsteczek fluoroorganicznych

Mając na uwadze jak ważne z punktu widzenia chemii medycznej są strukturalnie złożone cząsteczki fluoroorganiczne, ich synteza stanowi centrum zainteresowania wielu grup badawczych na całym świecie. Jak już zostało wcześniej wspomniane, otrzymywanie związków zawierających w swojej strukturze atomy fluoru bazuje na dwóch podejściach – wprowadzaniu fragmentu fluorowanego do relatywnie skomplikowanej

⁶¹ Gaudette, F.; Raeppl, S.; Nguyen, H.; Beaulieu, N.; Beaulieu, C.; Dupont, I.; Macleod, A. R.; Besterman, J. M.; Vaisburg, A., Identification of potent and selective VEGFR receptor tyrosine kinase inhibitors having new amide isostere headgroups. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 848-852.

cząsteczki na stosunkowo późnym etapie syntezy lub wykorzystaniu prostych i łatwo dostępnych bloków budulcowych zawierających już w sobie atomy fluoru (*Schemat 7*).⁶² Obie strategie łączy pierwotne „pochodzenie” atomu fluoru, którego źródłem jest zazwyczaj kwas fluorowodorowy (*patrz podrozdział „Fluor w syntetycznej chemii organicznej”*). Różnią się one koncepcyjnie, a trafną analogią wydaje się otrzymywanie cząsteczek posiadających centra stereogeniczne. Jak wiadomo, podejścia są dwa – synteza asymetryczna (reakcje enancjoselektywne) oraz wykorzystanie łatwo dostępnych cząsteczek chiralnych występujących w naturze (tzw. „chiral pool”).⁶³ Pierwsze podejście można utożsamić z reakcją fluorowania/fluoroalkilowania, natomiast to drugie z zastosowaniem w syntezie fluorowanych bloków budulcowych.



Schemat 7. Strategie syntezy związków fluoroorganicznych.

Fluorowanie lub fluoroalkilowanie

Metod wprowadzania atomów fluoru czy fragmentów fluoroalkilowych do cząsteczek organicznych jest bardzo wiele. Początki tej odnogi chemii syntetycznej datuje się mniej więcej na pierwszą połowę XX wieku, kiedy opisane zostały procesy bezpośredniego fluorowania: reakcja Swartsa z roku 1892 (fluorowanie chlorków alkilowych za pomocą trójfluorku antymonu w obecności pięciochlorku antymonu), reakcja Balza-Schiemanna z roku 1927 (dekompozycja tetrafluoroboranów diazoniowych prowadząca do związków fluoroarylowych), reakcji halex z roku 1936 (wymiana halogenów na atom fluoru w substratach arylowych za pomocą fluorku potasu) czy procesu Simonsa z roku 1946 (elektrochemiczne fluorowanie za pomocą kwasu fluorowodorowego).⁶⁴ Kolejne lata przyniosły wiele „przyjaźniejszych” metod fluorowania, ale także fluoroalkilowania, a znaczący rozkwit tej chemii nastąpił na przestrzeni ostatnich 20 lat. Metody te dziś można podzielić na nukleofilowe, elektrofilowe i rodnikowe (*Schemat 8A*).

⁶² Ren, X.; Wan, W.; Jiang, H.; Hao, J., Recent Progress in One-Pot Syntheses of Fluorinated Building Blocks. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 330-337.

⁶³ Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Burk, M. J., Beyond Nature's Chiral Pool: Enantioselective Catalysis in Industry. *Science* **1993**, *259*, 479-483.

⁶⁴ Okazoe, T., Overview on the history of organofluorine chemistry from the viewpoint of material industry. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* **2009**, *85*, 276-89.

Każde z tych podejść zostało opisane w literaturze w postaci obszernych prac przeglądowych, a niniejszy rozdział ma na celu zarysować jedynie te strategie.⁶⁵

W przypadku fluorowania nukleofilowego (*Schemat 8B*), problematyczny w użyciu czysty kwas fluorowodorowy jest zastępowany bardziej przyjaznymi użytkownikowi kompleksami m.in. z pirydyną (odczynnik Olaha, HF·Py)⁶⁶, trietyloaminą (HF·Et₃N)⁶⁷ czy 1,3-dimetylo-3,4,5,6-tetrahydro-2-pirymidynonem (HF·DMPU)⁶⁸. Mimo często słabej rozpuszczalności i wysokiej higroskopijności, ciągle w użytku są fluorki metali, głównie potasu, cezu i srebra. Często używane są sole amoniowe, fluorek *tetra*-butyloamoniowy (TBAF) oraz difluorotrifenylokrzemian *tetra*-butyloamoniowy (TBAT).⁶⁹ Opracowano również bardzo użyteczne reagenty oparte na aminotrifuorkach siarki (DAST, Deoxo-Fluor), pochodnych imidazolu (AlkylFluor, PhenoFluor) i arylosulfonie (PyFluor).^{65,70} Wszystkie te odczynniki reagują w podobny sposób, uwalniając anion fluorkowy zdolny do reakcji substytucji nukleofilowej lub addycji np. do grupy karbonylowej.

Klasycznym źródłem elektrofilowego fluoru jest gazowy fluor F₂. Jest on stosowany do elektrofilowego fluorowania związków alifatycznych, aromatycznych czy heteroaromatycznych.^{71,72} Jednak ze względu na dużą reaktywność cząsteczkowy fluor nie posiada wystarczającej selektywności, a operowanie nim jest wysoce niebezpieczne. W praktyce laboratoryjnej fluorowanie elektrofilowe opiera się na innych źródłach F⁺ (*Schemat 8C*). Najczęściej używanymi czynnikami są te zawierające wiązanie N-F oparte na diazabicyklooktanie (Selectfluor I i II generacji), sulfonimidzie (NSFI i NFOBS) oraz sole *N*-fluoropirydyniowe (NFPy).⁷³ Co ciekawe, mechanizm fluorowania tymi reagentami był przez lata tematem naukowych sporów pomiędzy postulatami mechanizmu S_N2, a sugestiami prowadzącymi do mechanizmu opartego na przeniesieniu elektronu (*ang. single electron transfer, SET*).⁷⁴ Najnowsze badania wskazują na ten pierwszy

⁶⁵ Britton, R.; Gouverneur, V.; Lin, J.-H.; Meanwell, M.; Ni, C.; Pupo, G.; Xiao, J.-C.; Hu, J., Contemporary synthetic strategies in organofluorine chemistry. *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 47.

⁶⁶ Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A., Synthetic methods and reactions. 63. Pyridinium poly (hydrogen fluoride)(30% pyridine-70% hydrogen fluoride): a convenient reagent for organic fluorination reactions. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872-3881.

⁶⁷ Haufe, G., Triethylamine trihydrofluoride in synthesis. *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 99-113.

⁶⁸ Okoromoba, O. E.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B., Designer HF-Based Fluorination Reagent: Highly Regioselective Synthesis of Fluoroalkenes and gem-Difluoromethylene Compounds from Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381-14384.

⁶⁹ Iashin, V.; Wirtanen, T.; Perea-Buceta, J. E., Tetramethylammonium Fluoride: Fundamental Properties and Applications in C-F Bond-Forming Reactions and as a Base. *Catalysts* **2022**, *12*, 233.

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*, 4917-4930.

⁷¹ McPake, C. B.; Sandford, G., Selective Continuous Flow Processes Using Fluorine Gas. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 844-851.

⁷² Sandford, G., Elemental fluorine in organic chemistry (1997–2006). *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 90-104.

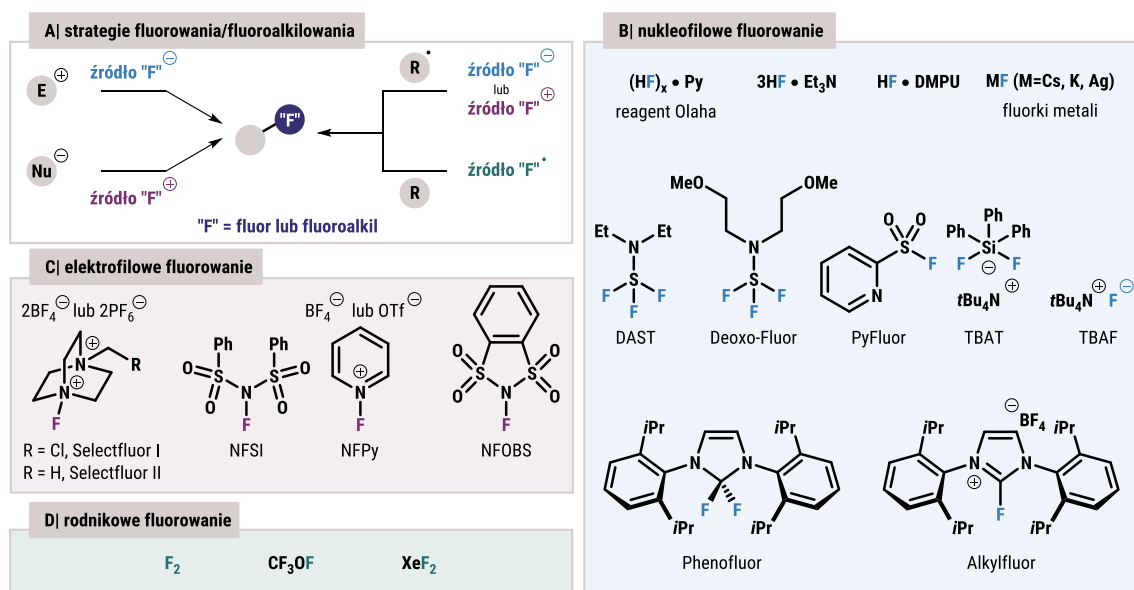
⁷³ Yerien, D. E.; Bonesi, S.; Postigo, A., Fluorination methods in drug discovery. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8398-8427.

⁷⁴ Baudoux, J.; Cahard, D., Electrophilic Fluorination with N-F Reagents. w *Organic Reactions*; str. 1-326.

scenariusz w oparciu o równania Hammeta i Eyringa dla dziesięciu elektrofilowych czynników fluorujących.⁷⁵

Warto w tym miejscu wspomnieć, że do wytworzenia nowego wiązania C-F w wyniku katalizowanej metalami przejściowymi (pallad i miedź) C-H aktywacji centrów reakcyjnych o hybrydyzacji sp^2 i sp^3 wykorzystywane są zarówno elektrofilowe (F^+ pełni również rolę utleniacza) jak i nukleofilowe źródła fluoru (z dodatkiem zewnętrznego utleniacza).⁶⁵

Z kolei proces fluorowania rodnikowego można zrealizować za pomocą dwóch podejść syntetycznych. Pierwsze opiera się o generowanie rodnika fluorowego bezpośrednio z gazowego fluoru, podfluorynu czy fluorku ksenonu (*Schemat 8D*),^{65,76} co jest możliwe ze względu na relatywnie niskie energie wiązań F-F, O-F i Xe-F (odpowiednio 38, 53 i 64 kcal/mol).^{77,78} Drugim podejściem jest wytworzenie rodnika alkilowego, który następnie ulega transferowi atomu fluoru pochodzącego zarówno z nukleofilowego jak i elektrofilowego źródła z wytworzeniem nowego wiązania C-F.⁶⁵ Rodnik alkilowy zaś generowany może być według jednego z elementarnych mechanizmów odpowiedzialnych za przeniesienie elektronu i protonu między dwoma cząsteczkami.⁷⁹



Schemat 8. Strategie syntezy związków fluororganicznych i źródła fluoru w reakcjach fluorowania.

⁷⁵ Rozatian, N.; Ashworth, I. W.; Sandford, G.; Hodgson, D. R. W., A quantitative reactivity scale for electrophilic fluorinating reagents. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8692-8702.

⁷⁶ Wang, N.; Rowland, F. S., Trifluoromethyl hypofluorite: a fluorine-donating radical scavenger. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 5154-5155.

⁷⁷ Benson, S. W., III-Bond energies. *J. Chem. Educ.* **1965**, *42*, 502.

⁷⁸ Cottrell, T. L., *The strengths of chemical bonds*. Butterworths Scientific Publications 1958.

⁷⁹ Capaldo, L.; Ravelli, D., Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2056-2071.

Fluoroalkilowanie, czyli wprowadzanie fragmentu węglowego posiadającego wiązania C-F, jest koncepcyjnie podobne do procesu fluorowania (*Schemat 8A*) i również opiera się na nukleofilowych, elektrofilowych i rodnikowych źródłach fragmentu fluoroalkilowego (*Rysunek 15*). Wykorzystane one mogą być analogicznie jak w reakcji fluorowania.

Zdecydowanie najczęściej wprowadzanym fragmentem fluoralkilowym jest grupa trifluorometylowa (A). Metoda nukleofilowa opiera się głównie na odczynniku Rupperta-Prakasha (TMSCF₃) i może być stosowana w reakcjach z szeroką gamą elektrofilów (aldehydy, ketony, estry, iminy etc.). W przypadku wariantu elektrofilowego, źródeł grupy trifluorometylowej jest znacznie więcej (B), a do najpopularniejszych zaliczyć można hiperwalencyjne związki jodu (reagent Togniego I i II generacji), trifluorometylową sól dibenzotiofeniową (odczynnik Umemoto) czy reagent Shibaty.⁸⁰ Reagenty te są efektywnie wykorzystywane w reakcjach z bogatymi w elektrony węglowymi nukleofilami, bądź zawierającymi heteroatom, a przy problemach z reaktywnością używane są dodatkowo zwiększające elektrofilowość czynnika trifluorometylującego kwasy Lewisa.⁶⁵

Wśród metod trifluorometylowania strategie oparte na generowaniu rodnika trifluorometylowego wydają się niezwykle obiecujące. Rodnik ten, poza klasycznymi trifluorojodometanem oraz solami trifluorometanosulfonianowymi (*Rysunek 15C*),⁸¹ może być generowany także z nukleofilowych (*Rysunek 15A*) jak i elektrofilowych źródeł (*Rysunek 15B*), z wykorzystaniem stechiometrycznych ilości odpowiednio utleniacza lub reduktora, a jego reakcje obejmują głównie addycje do alkenów i alkinów.⁸² Odwrotna strategia wymaga generowania rodnika czysto węglowego i następczy transfer grupy trifluorometylowej pochodzącej ze związku miedziorganicznego.⁸²

Metod difluorometylowania jest zdecydowanie mniej niż trifluorometylowania. Spowodowane jest to głównie mniejszą stabilnością odpowiednich nośników tejże grupy. Najprostszą metodą syntezy geminalnych fluorków organicznych jest podwójne fluorowanie grupy karbonylowej za pomocą nukleofilowego źródła fluoru (DAST, Dexofluor, *Schemat 8B*).⁶⁵ Z kolei w difluorometylowaniu możemy wyróżnić dwie strategie, metodę

⁸⁰ Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A., Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16806-16829.

⁸¹ Studer, A., A "Renaissance" in Radical Trifluoromethylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950-8958.

⁸² Xiao, H.; Zhang, Z.; Fang, Y.; Zhu, L.; Li, C., Radical trifluoromethylation. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 6308-6319.

bezpośredniego difluorometylowania lub wprowadzenie fragmentu CF_2R , i następczą protonolizę grupy R prowadzącą do „uwolnienia” grupy difluorometylowej.⁸³

Bezpośrednie difluorometylowanie realizowane jest z użyciem nukleofilowego, elektrofilowego lub rodnikowego źródła CF_2H (*Rysunek 15*).⁶⁵ Podobnie jak w przypadku trifluorometylowania odczynnikiem Rupperta-Prakasha (TMSCF_3), również analog difluorometylowy może zostać efektywnie użyty w celu addycji anionu difluorometylowego do aldehydów, ketonów czy imin w obecności odpowiedniej zasady Lewisa jako aktywatora związku krzemoorganicznego (*Rysunek 15A*).⁸⁴ Co ciekawe, wygenerowanie związku lito- czy magnezoorganicznego nie jest możliwe ze względu na niestabilność tychże (α -eliminacja), natomiast reagenty kadmo-, cynko- oraz miedziodifluorometylowe są wystarczająco stabilne by reagować z chlorkami allilowymi.⁸³ Z kolei elektrofilowe difluorometylowanie bazuje głównie na sekwencji wytworzenia difluorokarbenu z chlorodifluorometanu (rzadziej z estru lub soli sodowej kwasu chlorodifluorooctowego), reakcji z nukleofilem i protonowaniu otrzymanego anionu, by finalnie uzyskać fragment CF_2H (*Rysunek 15B*).⁸³ Wariant rodnikowy obejmuje opcję bezpośrednią - generowanie rodnika CF_2H z jododifluorometanu ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ jako inicjator rodnikowy), lub pośrednią - generowanie rodnika CF_2Br (CuCl lub $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ jako inicjator) i redukcję za pomocą NaBH_4 ⁸⁵ lub rodnikowe debromowanie⁸⁶ do grupy CF_2H (*Rysunek 15C*).

W przypadku drugiej strategii, stopniowego difluorometylowania, dodatkowym etapem jest usunięcie podstawnika stabilizującego. Najczęściej używane są nukleofilowe sulfony (*Rysunek 15A*), które po wygenerowaniu anionu i addycji, są reduktywnie desulfonowane za pomocą metalicznego sodu.⁸³ W analogiczny sposób reagują rzadziej wykorzystywane w tym celu difluorometylofosfoniany.⁸³ W przypadku metody z czynnikami elektrofilowymi (*Rysunek 15B*), difluorowa pochodna odczynnika Togniego znalazła zastosowanie (również wymaga reduktywnego desulfonowania). Według tego samego schematu wykorzystuje się również rodniki otrzymane z odpowiednich jododifluorosulfonów (*Rysunek 15C*), reduktywnie desulfonując je finalnie do grupy CF_2H .⁸³

Monofluorometylowanie jest również znacznie mniej zbadanym obszarem niż trifluorometylowanie, jednakże ostatnie 10 lat przyniosło spory postęp i opublikowanych

⁸³ Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F., Selective difluoromethylation and monofluoromethylation reactions. *Chem. Commun.* **2009**, 7465-7478.

⁸⁴ Zhao, Y.; Huang, W.; Zheng, J.; Hu, J., Efficient and Direct Nucleophilic Difluoromethylation of Carbonyl Compounds and Imines with $\text{Me}_3\text{SiCF}_2\text{H}$ at Ambient or Low Temperature. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5342-5345.

⁸⁵ Gonzalez, J.; Foti, C. J.; Elsheimer, S., Difluoromethylation of alkenes via borohydride reduction of 1,3-dibromo-1,1-difluoroalkanes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4322-4325.

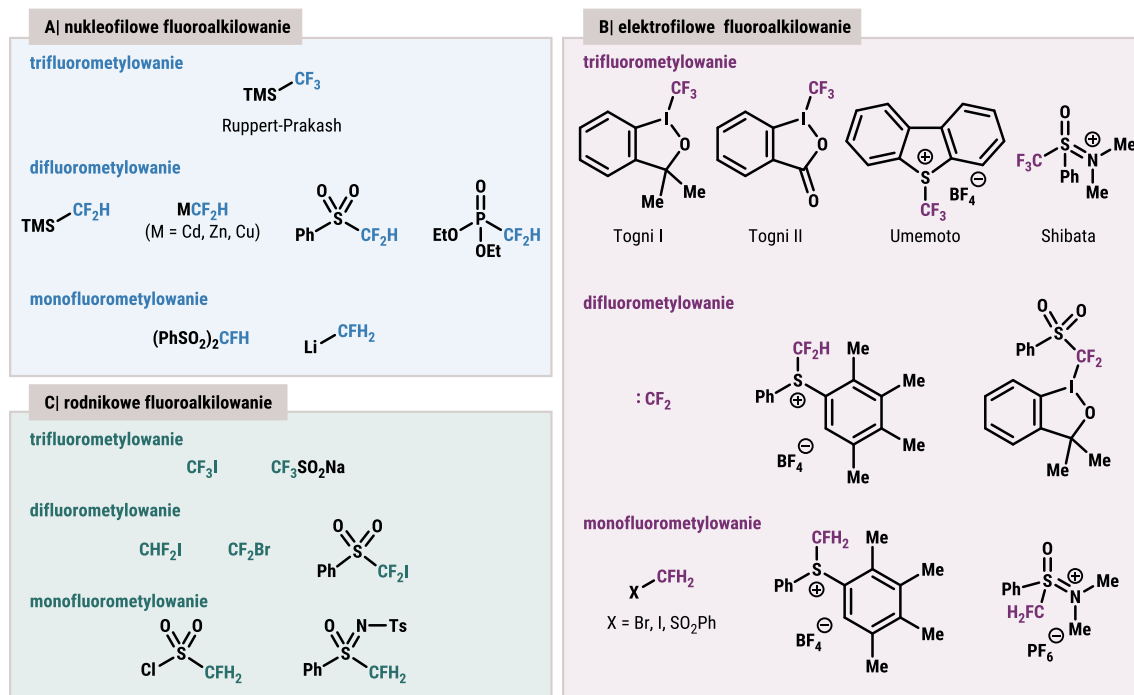
⁸⁶ Miethchen, R.; Hein, M.; Reinke, H., A New Method for the Selective Introduction of Difluoromethyl and Trifluoromethyl Groups into Sugar Moieties. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 919-923.

zostało kilkanaście nowych reagentów fluorometylujących.⁸⁷ Wprowadzenie grup fluorometylowych poprzez reakcję S_N2 przy użyciu halogenków fluorometylowych jest trudniejsze niż metylowanie przy użyciu halogenków metylu, ponieważ stan przejściowy wiąże się z gromadzeniem częściowego ładunku dodatniego na pentakoordynacyjnym atomie węgla przez elektroujemny wpływ atomu fluoru (fluorowy efekt α).^{10,87} W związku z tym elektrofilowe odczynniki fluorometylujące powinny posiadać w swojej strukturze grupy dobrze odchodzące, stąd rozwój tych czynników postępuje od prostych halogenków fluorometylowych do bardziej wyrafinowanych strukturalnie związków (sulfoniany, sole diarylosulfoniowe czy sulfimidy, *Rysunek 15B*).⁸⁷ Z kolei nukleofilowe fluorometylowanie opiera się na reagentach zawierających grupy stabilizujące powstający karboanion, takie jak sulfony (*Rysunek 15A*).⁸⁷ Niestabilność ta spowodowana jest α-eliminacją do odpowiednich karbenów.¹⁰ Mimo to, w 2017 roku udało się wygenerować niestabilny i niezwykle wrażliwy fluorometylolit i przeprowadzić bezpośrednie nukleofilowe fluorometylowanie.⁸⁸ Odpowiednie podstawniki na fluorowanym atomie węgla (sulfimidy i sulfony) pozwalają również na procesy rodnikowe (*Rysunek 15C*), gdzie w wyniku reakcji z nukleofilem według mechanizmu SET tworzy się najpierw anionorodnik, by w kolejnym etapie uwolnić rodnik fluorometylowy zdolny do alkilowania heteroatomów czy addycji do grupy karbonylowej.⁸⁹ Pomimo ogromnego postępu, większość odczynników umożliwia jedynie skuteczny transfer CH₂F do heteroatomów (azot, tlen, siarka). Inkorporacja grupy CH₂F z równoczesnym tworzeniem wiązań C-C jest póki co mniej efektywna, a opracowanie łatwo dostępnych odczynników fluorometylujących zdolnych do osiągnięcia tego celu nadal pozostaje wyzwaniem dla syntetycznej chemii organicznej.⁸⁷

⁸⁷ Reichel, M.; Karaghiosoff, K., Reagents for Selective Fluoromethylation: A Challenge in Organofluorine Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12268-12281.

⁸⁸ Parisi, G.; Colella, M.; Monticelli, S.; Romanazzi, G.; Holzer, W.; Langer, T.; Degennaro, L.; Pace, V.; Luisi, R., Exploiting a "Beast" in Carbenoid Chemistry: Development of a Straightforward Direct Nucleophilic Fluoromethylation Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13648-13651.

⁸⁹ Shen, X.; Zhou, M.; Ni, C.; Zhang, W.; Hu, J., Direct monofluoromethylation of *O*-, *S*-, *N*-, and *P*-nucleophiles with PhSO(NTs)CH₂F: the accelerating effect of α-fluorine substitution. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 117-122.



Rysunek 15. Źródła fragmentów fluoroalkilowych.

Fluorowane bloki budulcowe

Zdefiniowanie pojęcia bloku budulcowego nie jest łatwym zadaniem, bowiem jest silnie zależne od tego, do czego później wykorzystana zostanie takowa cząsteczka. W chemii syntetycznej blokiem budulcowym nazywa się prostą cząsteczkę o stałym motywie strukturalnym (rdzeniu) wykorzystywaną do wprowadzania jednej lub więcej grup funkcyjnych. W idealnym przypadku, cząsteczka nosząca miano bloku budulcowego powinna być „łatwa w użytkowaniu”, co oznacza przyjazne syntetykowi parametry fizykochemiczne (stabilność, nietoksyczność, odpowiednia temperatura wrzenia/krzepnięcia), a także być dostępna handlowo lub łatwa do otrzymania w wyniku krótkiej sekwencji reakcji.⁹⁰ Natomiast w kontekście chemii medycznej, wymagania co do tego typu cząsteczek zostały bardziej sprecyzowane: masa cząsteczkowa <200, logP <2, liczba donorów wiązań wodorowych ≤2, liczba akceptorów wiązań wodorowych ≤4.⁹¹ Wymagania te zwane „regułą dwóch” są analogią dla „reguły pięciu” (reguła Lipińskiego) opracowaną dla leków podawanych doustnie.⁹¹

⁹⁰ Percy, J. M., Building Block Approaches to Aliphatic Organofluorine Compounds. w *Organofluorine Chemistry: Techniques and Synthesis*, Chambers, R. D., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1997; str. 131-195.

⁹¹ Goldberg, F. W.; Kettle, J. G.; Kogej, T.; Perry, M. W. D.; Tomkinson, N. P., Designing novel building blocks is an overlooked strategy to improve compound quality. *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 11-17.

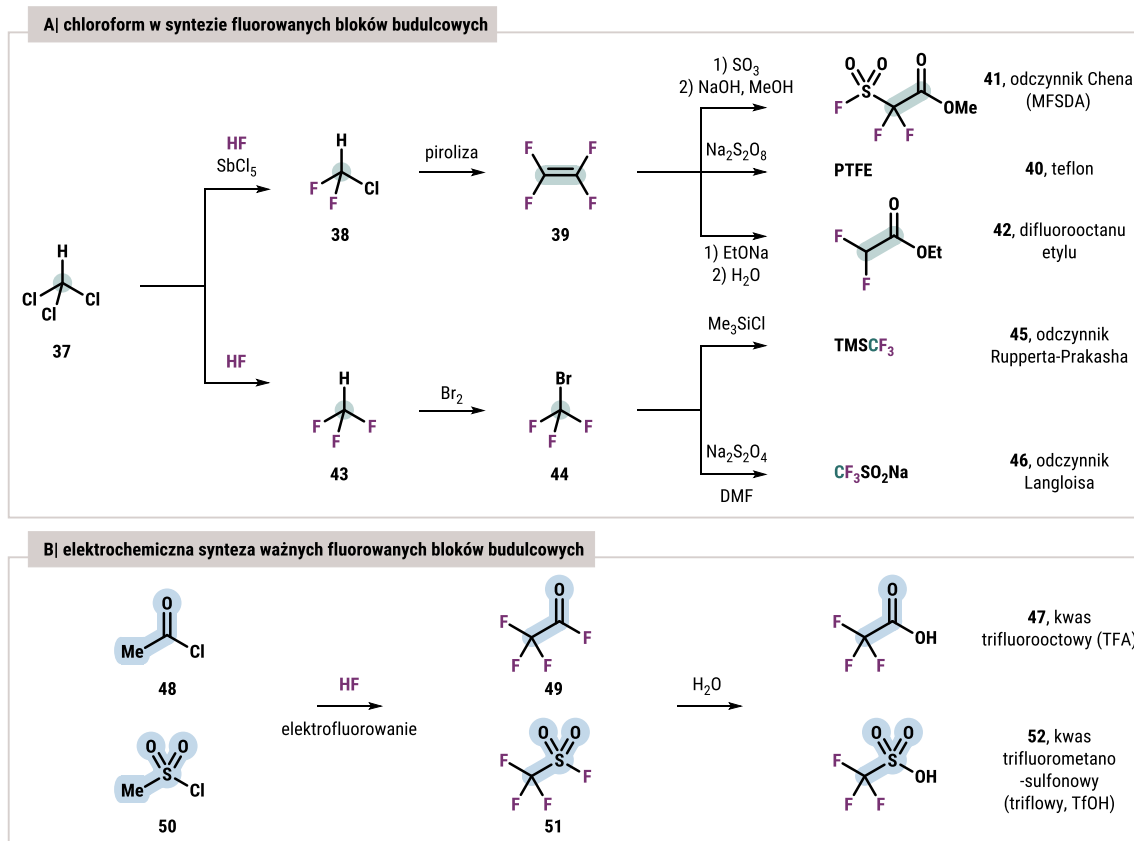
Jak wspomniano wcześniej, fluorowane bloki budulcowe otrzymywane są w reakcjach z użyciem kwasu fluorowodorowego (*Schemat 9A*).⁹ Wyjątkowo istotnym z punktu widzenia przemysłu chemicznego jest jego reakcja z chloroformem (**37**) prowadząca do chlorodifluorometanu (**38**, Freon 22), którego piroliza daje tetrafluoroetylen (**39**) będący z kolei monomerem teflonu (**40**, PTFE). Tetrafluoroetylen (**39**) może być również wykorzystany do [2+2] cykloaddycji z trójtlenkiem siarki i następczej estryfikacji, w wyniku czego tworzy się fluorosulfonylodifluorooctan metylu (**41**, odczynnik Chena, MFSDA), związek wykorzystywany np. do generowania difluorokarbenu. Istotne jest również wykorzystanie tetrafluoroetylen (**39**) jako elektrofila w reakcji z anionami alkoksylanowymi, co prowadzi do otrzymania kolejnego użytecznego bloku budulcowego – difluorooctanu etylu (**42**).⁹

Inne warunki prowadzenia reakcji pomiędzy kwasem fluorowodorowym a chloroformem (**37**) prowadzą do trifluorometanu (**43**), którego bromowanie do bromotrifluorometanu (**44**) daje dostęp do dwóch ważnych związków trifluorometylowych – odczynnika Rupperta-Prakasha **45** (TMSCF₃) w wyniku reakcji z chlorkiem trimetylosililu (TMSCl) oraz do odczynnika Langloisa **46** (CF₃SO₂Na) w reakcji z ditioninem sodu (*Schemat 9A*). Ten pierwszy jest szeroko wykorzystywanym źródłem anionu, drugi zaś rodnika trifluorometylowego.

Niezwykle ważnym fluorowanym blokiem budulcowym jest kwas trifluorooctowy (**47**) dający dostęp do wielu przydatnych w syntezie związków takich jak m.in. trifluorometylowe estry, amidy, ketony czy alkohole.⁹² Jego produkcja opiera się na elektrochemicznym fluorowaniu kwasem fluorowodorowym (proces Simonsa) chlorku acetylu (**48**) i następczej hydrolizie utworzonego fluorku trifluoroacetylu (**49**). W analogicznym procesie z wykorzystaniem kwasu metanosulfonowego (**50**) i pośredniego fluorku sulfonylowego **51**, otrzymywany jest kwas trifluorometanosulfonowy (**52**, kwas triflowy), również szeroko stosowany w chemii syntetycznej (*Schemat 9B*).⁹³

⁹² López, S. E.; Salazar, J., Trifluoroacetic acid: Uses and recent applications in organic synthesis. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 73-100.

⁹³ Kazakova, A. N.; Vasilyev, A. V., Trifluoromethanesulfonic acid in organic synthesis. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 485-509.



Schemat 9. Najważniejsze fluorowane bloki budulcowe i ich synteza.

Oba podejścia, bezpośrednie fluorowanie/fluoroalkilowanie oraz wykorzystanie fluorowanych bloków budulcowych, ma swoje wady i zalety, a wybór strategii silnie zależy od celu syntetycznego. Jednakże warto odnotować, że mimo bardzo dynamicznego rozwoju i opracowywania coraz nowszych nośników fluorowych, z punktu widzenia przemysłu chemicznego fluorowane bloki budulcowe i ich umiejętna funkcjonalizacja ciągle jest pierwszym wyborem.⁹

Reduktywna funkcjonalizacja amidów

Biorąc pod uwagę znaczenie związków fluoroorganicznych, niezwykle istotne jest rozwijanie metodologii ich otrzymywania i wypełnianie „luk” na syntetycznych ścieżkach do nich prowadzących. Jednym z takich problemów jest trudność w otrzymywaniu fluoroalkilowych imin i kationów iminiowych, będących ważnymi półproduktami w syntezie fluorowanych amin. Metodą stwarzającą możliwość obejścia tego syntetycznego wyzwania jest reduktywna funkcjonalizacja amidów. Poniżej wyjaśniona zostanie ta koncepcja i metody jej realizacji, natomiast problem niestabilności fluorowanych imin będzie przybliżony w części badań własnych niniejszej rozprawy.

Ugrupowanie amidowe może być funkcjonalizowane dwojako – poprzez addycję czynnika nukleofilowego do wiązania karbonylowego C=O i następczą eliminację fragmentu aminowego lub selektywne rozszczepienie wiązania C-N (*Schemat 10A*). Oba z tych procesów są trudne do przeprowadzenia. Klasyczna reprezentacja struktury amidu zakłada centralny atom węgla połączony wiązaniem podwójnym z tlenem i pojedynczym z azotem. Model ten jest wysoce niekompletny ze względu na delokalizację wolnych par elektronowych azotu, które dyktują struktury rezonansowe i reaktywność amidów (*Schemat 10B*). Delokalizacja powoduje wzrost stabilizacji elektrofilowego węgla karbonylowego obniżając jego reaktywność wobec nukleofili. Co więcej, amidy są najmniej reaktywnymi pochodnymi kwasów karboksylowych, ponieważ sprzężona amina, powstająca w reakcji podstawienia nukleofilowego, jest relatywnie słabą grupą opuszczającą.

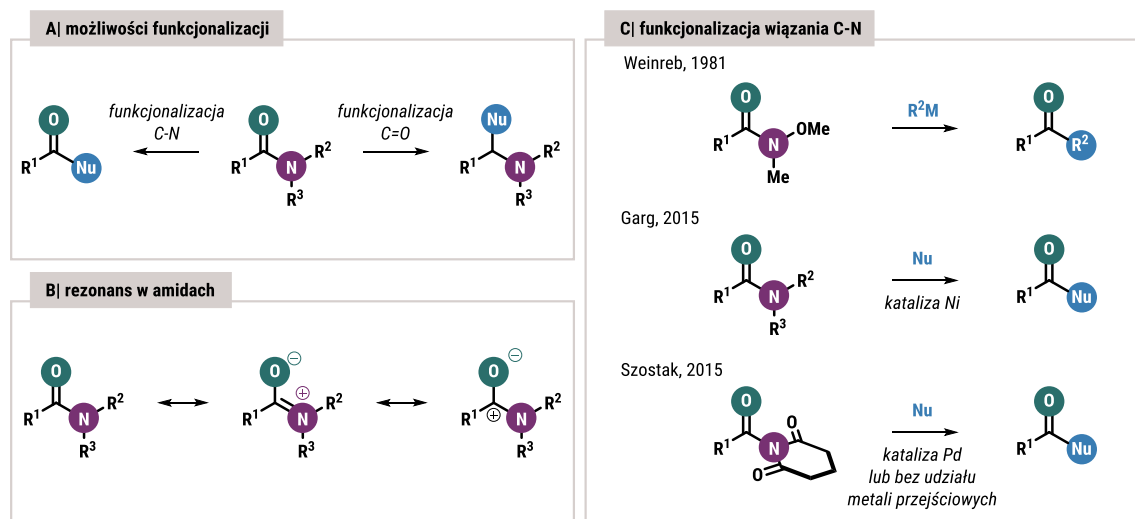
Mimo to amidy mogą reagować z wodą lub alkoholami w warunkach kwasowych lub zasadowych, tworząc kwasy karboksylowe lub estry. Redukcja amidów za pomocą glinowodoru litu (LiAlH_4) powoduje eliminację tlenu karbonylowego z amidu dając odpowiednie aminy. Powyższe procesy przebiegają jednak w drastycznych warunkach (wysoka temperatura, wysokie stężenia czynników nukleofilowych, silnie kwasowe lub zasadowe warunki), co czyni je mało użytecznymi w przypadku bardziej złożonych strukturalnie substratów. Pierwotnym rozwiązaniem opracowanym przez Weinreba w latach 80-tych jest aktywacja amidu poprzez modyfikację jego struktury podstawnikami na atomie azotu (*Schemat 10C*).⁹⁴ Podejście to nie jest jednak w pełni chemoselektywne i ma znaczne ograniczenia ze względu na specyfikę struktury substratu oraz zawężenie typu nukleofila do czynników metaloorganicznych. W 2015 roku przełomowe przekształcanie amidów w estry katalizowane niklem opracowane przez Garga otworzyło możliwość transformacji nieaktywowanych amidów (*Schemat 10C*).⁹⁵ Również w 2015 roku Szostak wprowadził koncepcję destabilizacji wiązania amidowego i wykorzystał skręcone amidy w katalizowanej palladem syntezie ketonów (*Schemat 10C*).⁹⁶ Niedługo potem koncepcja ta została rozwinięta i możliwe jest jej użycie bez udziału metalu przejściowego.⁹⁷

⁹⁴ Nahm, S.; Weinreb, S. M., N-methoxy-n-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.

⁹⁵ Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K., Conversion of amides to esters by the nickel-catalysed activation of amide C–N bonds. *Nature* **2015**, *524*, 79-83.

⁹⁶ Meng, G.; Szostak, M., Sterically Controlled Pd-Catalyzed Chemoselective Ketone Synthesis via N–C Cleavage in Twisted Amides. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4364-4367.

⁹⁷ Li, G.; Szostak, M., Transition-Metal-Free Activation of Amides by N–C Bond Cleavage. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 649-659.



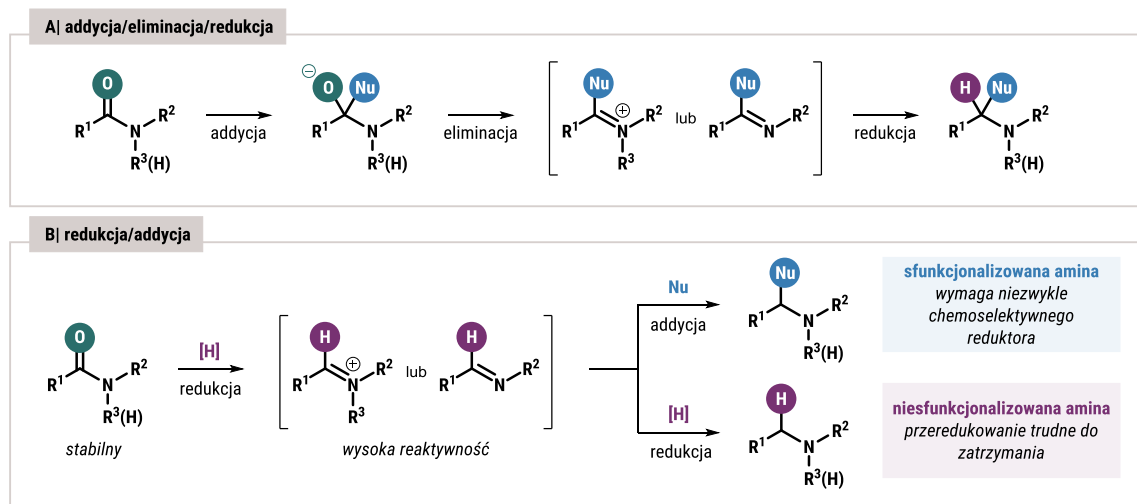
Schemat 10. Funkcjonalizacja amidów.

Funkcjonalizacja wiązania karbonylowego stanowi zdecydowanie większe wyzwanie. Jej początki sięgają 1904 roku, kiedy to Bouveault po raz pierwszy przeprowadził addycję odczynnika Grignarda do *N,N*-dietyloformamidu.⁹⁸ Na przestrzeni lat opublikowano wiele reakcji przebiegających według mechanizmu addycji/eliminacji/redukcji (Schemat 11A), jednakże ich efektywność silnie zależy od reaktywności tetraedrycznego produktu pośredniego, a hydroliza do ketonów lub podwójna addycja czynnika organometalicznego stanowią w tym przypadku poważne zagrożenie oprócz standardowych problemów z chemoselektywnością.⁹⁹

Reduktywna funkcjonalizacja daje szansę na uniknięcie tych problemów. Łagodne i chemoselektywne reduktory – wodorki metali lub układy katalityczne oparte na metalach przejściowych – pozwalają na przeprowadzenie sekwencji wspomnianych reakcji w odwróconej kolejności (redukcja/addycja zamiast addycja/eliminacja/redukcja) w sposób efektywny i kontrolowany, eliminując podwójną addycję, przeredukowanie do niesfunkcjonalizowanej aminy oraz znacząco minimalizując problem hydrolizy iminy bądź kationu iminiowego (Schemat 11B). Należy pamiętać, że amidy drugorzędowe są trudniejsze w funkcjonalizacji ze względu na znacznie mniejszą elektrofilowość atomu węgla w iminie w porównaniu z kationem iminiowym.

⁹⁸ Bouveault, L., *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1904**, *31*, 1306-1322.

⁹⁹ Pace, V.; Holzer, W.; Olofsson, B., Increasing the Reactivity of Amides towards Organometallic Reagents: An Overview. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3697-3736.



Schemat 11. Strategie funkcjonalizacji wiązania karbonylowego w amidach.

Historycznie pierwszą metodą wykorzystującą to podejście było zastosowanie przez Ganema w 1993 roku chloridobis(η^5 -cyklopentadienylo)hydrydocyrkonu (**53**), $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, znanego jako odczynnik Schwartza.¹⁰⁰ Jako narzędzie funkcjonalizacji (czyli użycie w etapie addycji nukleofila innego niż anion wodorkowy) zostało wykorzystane kilka lat później, również przez Ganema,¹⁰¹ a rozwinięte w uniwersalną metodę przez Chidę i Sato dopiero w 2012 roku.¹⁰² Odczynnik Schwartza został wprowadzony pierwotnie do syntezy przez Jeffreya Schwartza jako reagent hydrometalujący węglowe wiązania wielokrotne.¹⁰³ Redukuje on też zarówno drugo-, a także trzeciorzędowe amidy, tworząc cyrkonocykl **54**, który rozpada się do iminy bądź kationu iminiowego (Schemat 12A).¹⁰⁴ Użyteczność wodorku dicyklopentadienylochlorocyrkonu w reduktywnej funkcjonalizacji amidów bierze się z faktu, iż cechuje go niezwykła chemoselektywność oraz łagodne warunki prowadzenia reakcji. Reagent posiada dimeryczną strukturę z mostkowym ligandem wodorkowym¹⁰⁵ (Schemat 12B) i jest dostępnym handlowo białym ciałem stałym o umiarkowanej wrażliwości na wilgoć, powietrze i światło, a przechowywany w atmosferze gazu obojętnego jest stabilny przez kilka miesięcy.¹⁰⁶ Można go też łatwo otrzymać z taniego prekursora,

¹⁰⁰ Schedler, D. J. A.; Godfrey, A. G.; Ganem, B., Reductive deoxygenation by Cp_2ZrHCl : Selective formation of imines via zirconation/hydrozirconation of amides. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035-5038.

¹⁰¹ Xia, Q.; Ganem, B., Asymmetric Total Synthesis of (-)- α -Kainic Acid Using an Enantioselective, Metal-Promoted Ene Cyclization. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485-487.

¹⁰² Oda, Y.; Sato, T.; Chida, N., Direct Chemoselective Allylation of Inert Amide Carbonyls. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 950-953.

¹⁰³ Hart, D. W.; Schwartz, J., Hydrozirconation. Organic synthesis via organozirconium intermediates. Synthesis and rearrangement of alkylzirconium(IV) complexes and their reaction with electrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.

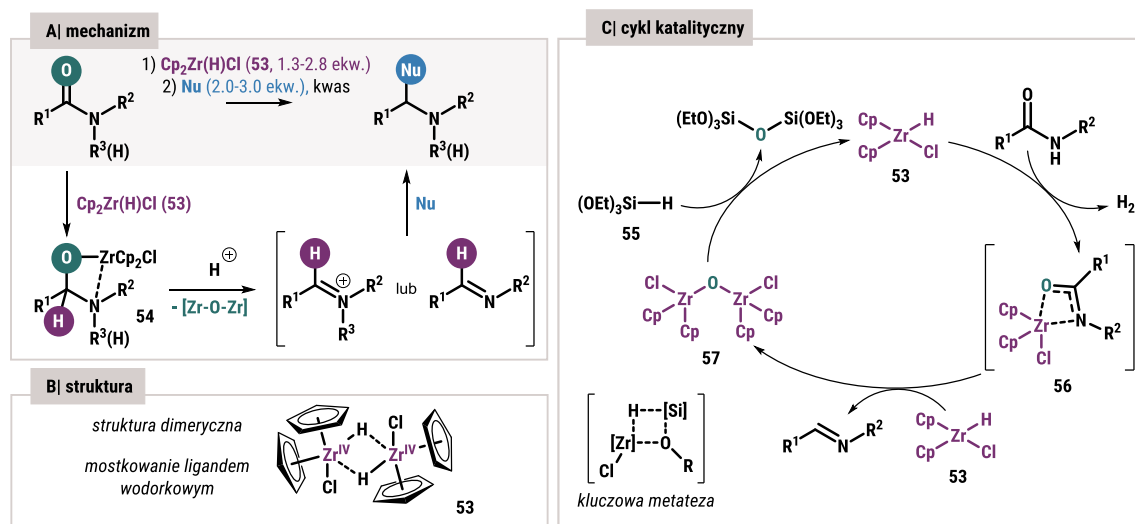
¹⁰⁴ Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I., Mild and Selective Hydrozirconation of Amides to Aldehydes Using $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$: Scope and Mechanistic Insight. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408-3419.

¹⁰⁵ Jones, C. G.; Asay, M.; Kim, L. J.; Kleinsasser, J. F.; Saha, A.; Fulton, T. J.; Berkley, K. R.; Cascio, D.; Malyutin, A. G.; Conley, M. P.; Stoltz, B. M.; Lavallo, V.; Rodríguez, J. A.; Nelson, H. M., Characterization of Reactive Organometallic Species via MicroED. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 1507-1513.

¹⁰⁶ Więclaw, M. M.; Stecko, S., Hydrozirconation of C=X Functionalities with Schwartz's Reagent. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6601-6623.

dichlorku cyrkonocenu (Cp_2ZrCl_2), za pomocą różnych powszechnie stosowanych czynników redukujących, a także wygenerować *in situ* bezpośrednio w mieszaninie reakcyjnej.¹⁰⁶

Niedawno ta stechiometryczna metoda redukcji amidów do imin została opracowana w wariantie katalitycznym przez Donnelly'ego i Cantata dzięki zastosowaniu trietoksysilanu (**55**) jako reduktora umożliwiającego regenerację cyrkonowego katalizatora (*Schemat 12C*).¹⁰⁷ Autorzy zasugerowali nieco odmienny mechanizm od zaproponowanego przez Georg¹⁰⁴ lub Zhao, Phillipsa i współpracowników,¹⁰⁸ wskazując protonolizę prowadzącą do chelatu **56** jako etap inicjujący cykl katalityczny. Z kolei kluczową reakcją jest metateza pomiędzy wiązaniem Zr-O a Si-H, dzięki której związek alkoksycyrkonowy **57** transformowany jest z powrotem do wodorku chlorocyrkonocenu **53**. Niestety, wariant katalityczny jest odpowiedni jedynie dla amidów drugorzędowych, bowiem w reakcji z amidami trzeciorzędowymi następuje przeredukowanie wysoce aktywnego kationu iminiowego do aminy.



Schemat 12. $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$ w reduktywnej funkcjonalizacji amidów.

Do grupy metod katalitycznych należą także układy oparte na katalizie irydem (zazwyczaj 0.5-1 mol%) i silanach jako źródłach anionu wodorkowego (*Schemat 13*). Do redukcji amidów drugorzędowych używany jest kompleks $[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$ (**58**, odkryty przez van der Enta)¹⁰⁹, wykorzystany do otrzymywania imin po raz pierwszy przez Brookharta¹¹⁰,

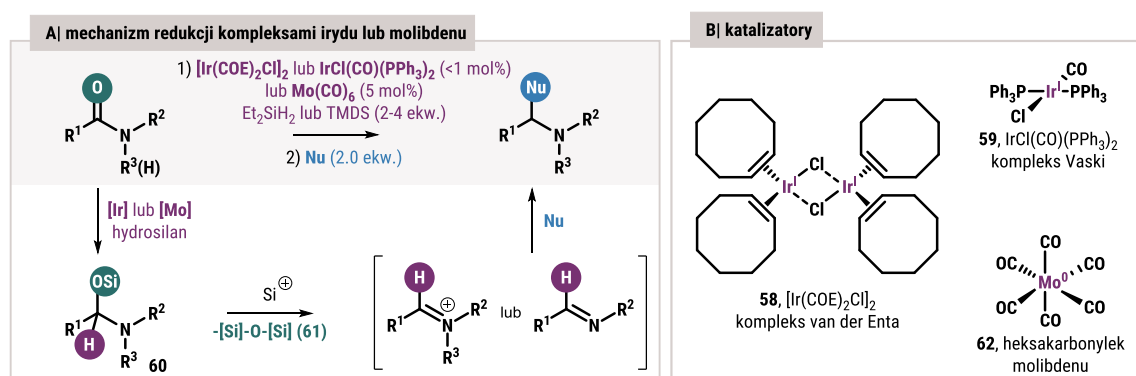
¹⁰⁷ Donnelly, L. J.; Berthet, J.-C.; Cantat, T., Selective Reduction of Secondary Amides to Imines Catalysed by Schwartz's Reagent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206170.

¹⁰⁸ Wang, J.; Xu, H.; Gao, H.; Su, C.-Y.; Zhao, C.; Phillips, D. L., DFT Study on the Mechanism of Amides to Aldehydes Using $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$. *Organometallics* **2010**, *29*, 42-51.

¹⁰⁹ van der Ent, A.; Onderdelinden, A. L.; Schunn, R. A., Chlorobis(cyclooctene)rhodium(I) and -Iridium(I) Complexes. w *Inorg. Synth.*, 1973; str. 92-95.

¹¹⁰ Cheng, C.; Brookhart, M., Iridium-Catalyzed Reduction of Secondary Amides to Secondary Amines and Imines by Diethylsilane. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11304-11307.

a z jego pomocą sekwencję redukcji/alkilowania przeprowadził Huang.¹¹¹ Z kolei amidy trzeciorzędowe w 2015 roku sfunkcjonalizował Dixon¹¹² używając protokołu Nagashimy¹¹³ opartego na kompleksie Vaski, IrCl(CO)(PPh₃)₂ (**59**). Dokładny mechanizm kataliz irydem jest dość skomplikowany i nie został jeszcze całkowicie poznany. Jednakże obie reakcje prowadzą do utworzenia silylowanego hemiaminalu **60** w wyniku hydrosilylowania wiązania karbonylowego, a następnie eliminacji siloksanu **61** i uwolnienia iminy bądź kationu iminiowego (*Schemat 13A*).¹¹⁴ W przypadku występowania protonów α w substracie, redukcja może prowadzić finalnie do enamin, bowiem deprotonowanie anionem wodorkowym jest szybsze niż jego addycja do węgla iminiowego.¹¹³ Niewątpliwą wadą metody jest bardzo wysoka cena kompleksów irydu. W analogiczny sposób wykorzystany może być heksakarbonyłek molibdenu, Mo(CO)₆ (**62**, *Schemat 13B*). Zastosowany został on do redukcji w 2016 roku,¹¹⁵ a do funkcjonalizacji dwa lata później przez Adolfssona,¹¹⁶ jednakże pod względem zakresu funkcjonalizacji jest zdecydowanie mniej zbadany niż katalizatory irydowe.



Schemat 13. Reduktywna funkcjonalizacja amidów oparta na katalizie kompleksami irydu i molibdenu.

Reagentem, który działa w podobny sposób co kompleksy irydu i molibdenu, ale nie doczekał się jeszcze opracowania wariantu katalitycznego jest tetraizopropoksy tytan(IV), Ti(OiPr)₄. W układzie z dihydrosilanem (Ph₂SiH₂ lub Et₂SiH₂), jako aktywator amidów drugo- i trzeciorzędowych został wprowadzony przez Buchwalda w 1996 roku,¹¹⁷

¹¹¹ Ou, W.; Han, F.; Hu, X.-N.; Chen, H.; Huang, P.-Q., Iridium-Catalyzed Reductive Alkylations of Secondary Amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11354-11358.

¹¹² Gregory, A. W.; Chambers, A.; Hawkins, A.; Jakubec, P.; Dixon, D. J., Iridium-Catalyzed Reductive Nitro-Mannich Cyclization. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 111-114.

¹¹³ Motoyama, Y.; Aoki, M.; Takaoka, N.; Aoto, R.; Nagashima, H., Highly efficient synthesis of aldenamines from carboxamides by iridium-catalyzed silane-reduction/dehydration under mild conditions. *Chem. Commun.* **2009**, 1574-1576.

¹¹⁴ Matheau-Raven, D.; Gabriel, P.; Leitch, J. A.; Almeahadi, Y. A.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J., Catalytic Reductive Functionalization of Tertiary Amides using Vaska's Complex: Synthesis of Complex Tertiary Amine Building Blocks and Natural Products. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8880-8897.

¹¹⁵ Tinnis, F.; Volkov, A.; Slagbrand, T.; Adolfsson, H., Chemoselective Reduction of Tertiary Amides under Thermal Control: Formation of either Aldehydes or Amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4562-4566.

¹¹⁶ Trillo, P.; Slagbrand, T.; Adolfsson, H., Straightforward α-Amino Nitrile Synthesis Through Mo(CO)₆-Catalyzed Reductive Functionalization of Carboxamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12347-12351.

¹¹⁷ Bower, S.; Kreutzer, K. A.; Buchwald, S. L., A Mild General Procedure for the One-Pot Conversion of Amides to Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1515-1516.

a zastosowany do funkcjonalizacji dotychczas jedynie dwukrotnie – w 2012 roku przez Dixona w syntezie manzaminy A¹¹⁸ oraz przez Tokuyamę w 2017 roku do otrzymania histrionikotoksyny.¹¹⁹ Dokładny mechanizm nie jest ustalony, ale najnowsze badania sugerują raczej mechanizm SET i związki Ti(III) odpowiedzialne za tworzenie siliowanego hemiaminalu niż klasyczny wodorek metalu jak w poprzednich metodach.¹²⁰

Niedawno do grupy stechiometrycznych metod redukcyjnej funkcjonalizacji amidów dołączył wodorek sodu, NaH (**62**), związek który jest znany i szeroko wykorzystywany jako zasada Brønsteda w reakcjach deprotonowania. Mimo, że jest on potencjalnie silniejszym reduktorem niż glinowodorek litu, praktycznie nie jest stosowany w procesach redukcyjnych ze względu na zbyt mały rozmiar orbitali 1s wodoru, aby efektywnie pokryć się z orbitalem π^* karbonylu.¹²¹ Obliczenia DFT pokazały, że NaH (**62**) może jednak reagować jako donor anionu wodorokowego, a zaburzenie jego sieci krystalicznej jest kluczowe by to umożliwić (*Schemat 14A*). W tym celu wykorzystano dyspersję wodoru sodu w fazie krystalicznej jodku sodu,¹²² otrzymując nieorganiczny kompozyt **63** w wyniku rekrytalizacji NaI w obecności NaH w THF. Dzięki temu zabiegowi, w 2016 roku Chibie i współpracownikom udało się zastosować NaH (**62**) do wyczerpującej redukcji trzeciorzędowych amidów,¹²³ a w 2020 roku we współpracy z Dixonem przeprowadził ich funkcjonalizację odczynnikami Grignarda i anionem cyjankowym (*Schemat 14B*).¹²⁴ Niezbędnym etapem okazało się siliowanie soli sodowej hemiaminalu **64**. Powstający aminalu trimetylosililowy **65** w przeciwieństwie do soli **64** ulega łatwo eliminacji uwalniając cząsteczkę soli iminiowej.

¹¹⁸ Jakubec, P.; Hawkins, A.; Felzmann, W.; Dixon, D. J., Total Synthesis of Manzamine A and Related Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17482-17485.

¹¹⁹ Sato, M.; Azuma, H.; Daigaku, A.; Sato, S.; Takasu, K.; Okano, K.; Tokuyama, H., Total Synthesis of (-)-Histrionicotoxin through a Stereoselective Radical Translocation–Cyclization Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1087-1091.

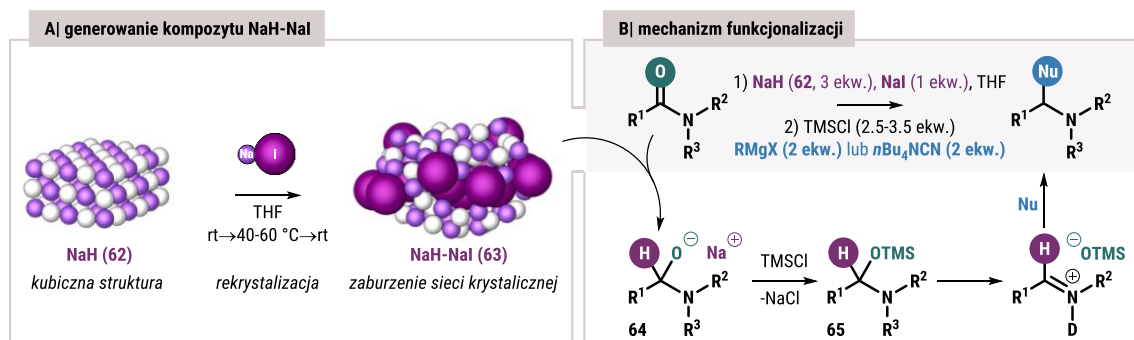
¹²⁰ Laval, S.; Dayoub, W.; Favre-Reguillon, A.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M., A mild titanium-based system for the reduction of amides to aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2092-2094.

¹²¹ Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*. 2nd ed.; Oxford University Press 2012; str. 130.

¹²² Hong, Z.; Ong, D. Y.; Muduli, S. K.; Too, P. C.; Chan, G. H.; Tnay, Y. L.; Chiba, S.; Nishiyama, Y.; Hirao, H.; Soo, H. S., Understanding the Origins of Nucleophilic Hydride Reactivity of a Sodium Hydride–Iodide Composite. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7108-7114.

¹²³ Too, P. C.; Chan, G. H.; Tnay, Y. L.; Hirao, H.; Chiba, S., Hydride Reduction by a Sodium Hydride–Iodide Composite. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3719-3723.

¹²⁴ Ong, D. Y.; Fan, D.; Dixon, D. J.; Chiba, S., Transition-Metal-Free Reductive Functionalization of Tertiary Carboxamides and Lactams for α -Branched Amine Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11903-11907.



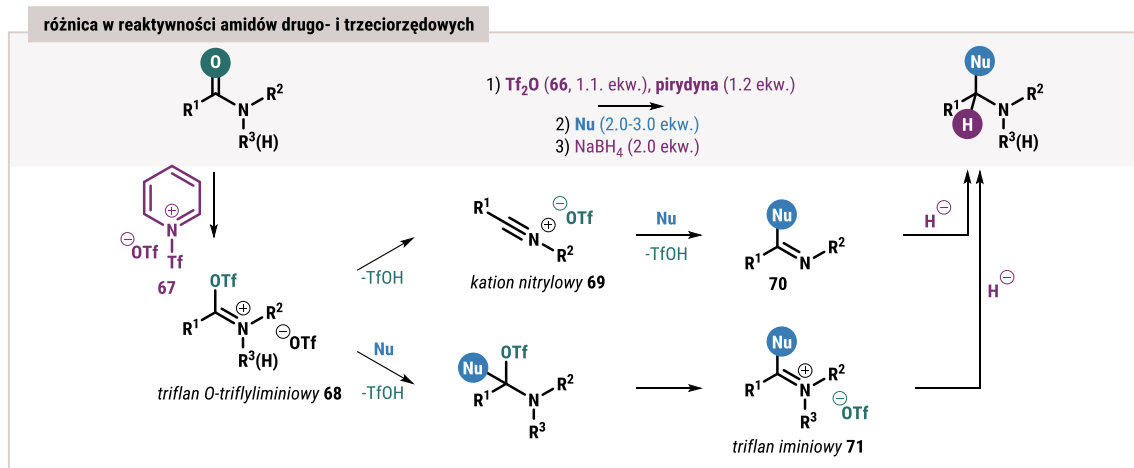
Schemat 14. Wodorek sodu w reduktywnej funkcjonalizacji amidów.

Aktywacja grupy amidowej przez silne odczynniki elektrofilowe stanowi odmienne podejście niż dotychczas prezentowane metodologie. Użycie bezwodnika triflowego (Tf_2O , **66**), również należy do metod stechiometrycznych i różni się mechanistycznie od poprzednich (*Schemat 15*). Po raz pierwszy zastosowana została do wyczerpującej redukcji amidów przez Charette'a,¹²⁵ a do funkcjonalizacji przez Huanga w 2010 roku.¹²⁶ Jako zasadę stosuje się zwykle pirydynę lub jej pochodne (w ilości blisko równomolowej w przypadku dalszej funkcjonalizacji), która z bezwodnikiem triflowym generuje aktywny czynnik triflujący **67** prowadzący do otrzymania triflanu *O*-triflyliminiowego **68** (*Schemat 15*). Ten pierwszy etap jest wspólny dla wszystkich rodzajów substratów, ale dalsze przemiany zależą od struktury amidów. W triflanach generowanych z drugorzędowych amidów eliminacji ulega anion triflowy tworząc kation nitrylowy **69**. Dodanie czynnika nukleofilowego i redukcja otrzymanej w ten sposób iminy **70** pozwalają na syntezę funkcjonalizowanych amin drugorzędowych. W przypadku amidów trzeciorzędowych, w wyniku reakcji pomiędzy triflanem *O*-triflyliminiowym **68** a nukleofilem powstaje sfunkcjonalizowany triflan iminiowy **71**, który zredukowany dostarcza pożądaną aminę trzeciorzędową (*Schemat 15*). Z kolei aktywacja amidów trzeciorzędowych posiadających protony α nie prowadzi do funkcjonalizacji wiązania karbonylowego tylko do wprowadzenia podstawnika właśnie przy węglu α , a mechanizm jest bardziej skomplikowany i przebiega przez triflan keteniminiowy oraz enaminę ulegającą dalszemu przegrupowaniu.¹²⁷

¹²⁵ Charette, A. B.; Grenon, M., Spectroscopic studies of the electrophilic activation of amides with triflic anhydride and pyridine. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703.

¹²⁶ Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Ye, K.-Y.; Wang, Y.; Huang, P.-Q., Direct, One-pot Sequential Reductive Alkylation of Lactams/Amides with Grignard and Organolithium Reagents through Lactam/Amide Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3037-3040.

¹²⁷ Kaiser, D.; Bauer, A.; Lemmerer, M.; Maulide, N., Amide activation: an emerging tool for chemoselective synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7899-7925.



Schemat 15. Bezwodnik triflowy w reduktywnej funkcjonalizacji amidów.

Reduktywna funkcjonalizacja pozwala w sposób selektywny modyfikować niezwykle ważne i wszechobecne w naturze grupy amidowe, co otwiera intrygujące perspektywy w syntezie związków bioaktywnych. Jej umiejętne zastosowanie daje możliwość rozwiązania problemu niedostępności niektórych związków iminowych, co jest przedmiotem badań własnych, które zostaną przedstawione w kolejnych częściach niniejszej dysertacji. Co również istotne, metoda ta otwiera drzwi zarówno do syntezy związków aktywnych, jak i ich modyfikacji w celu zwiększenia aktywności biologicznej leków już istniejących. Potencjał reduktywnej funkcjonalizacji amidów jako wszechstronnego i użytecznego narzędzia w syntezie oraz modyfikacji związków bioaktywnych został zilustrowany przeze mnie w pracy przeglądowej, która wchodzi w skład niniejszej dysertacji.¹²⁸

Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy

Związki fluoroorganiczne stanowią niezwykle istotną klasę związków ze względu na unikalne właściwości atomu fluoru wywierające wpływ na fizykochemiczne i biologiczne parametry cząsteczek w strukturze których się znajdują. Z tego względu selektywne i łatwe operacyjnie metody pozwalające precyzyjnie modyfikować cząsteczki o atomy fluoru czy fragmenty fluoroalkilowe są kluczowe dla chemii medycznej i farmakologii. Podobny objętością do atomu wodoru fluor jest w stanie „naśladować” w układach żywych wiele istotnych z biologicznego punktu widzenia grup funkcyjnych. Otwiera to dostęp do tworzenia m.in. bioizosterów znanych już substancji aktywnych.

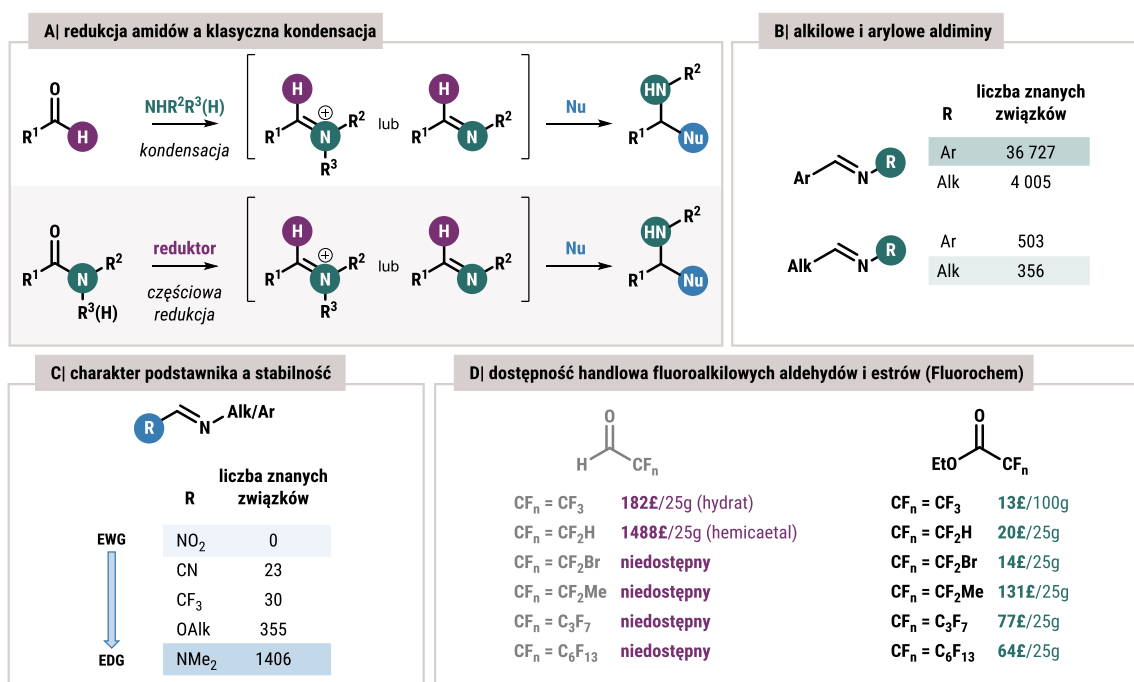
¹²⁸ Czerwiński, P. J.; Furman, B., Reductive Functionalization of Amides in Synthesis and for Modification of Bioactive Compounds. *Front. Chem.* 2021, 9, 655849.

Tworzenie wiązań C-F czy C-CF_n przez naturę nie jest zadaniem trywialnym, czego dowodem jest fakt iż znany jest tylko jeden naturalny enzym umożliwiający taką reakcję. Wyzwanie to z sukcesami podejmuje współczesna chemia organiczna dostarczając metod syntetycznych bezpośredniego fluorowanie/fluoroalkilowania oraz strategii wykorzystujących fluorowanych bloków budulcowych. Ta pierwsza strategia bazuje na nukleofilowych, elektrofilowych lub rodnikowych czynnikach fluorujących, druga zaś na łatwo dostępnymi niskocząsteczkowymi związkami zawierającymi w sobie atomy fluoru. Pomimo bardzo dynamicznego rozwoju metod bezpośredniego fluorowania, fluorowane bloki budulcowe ciągle są pierwszym wyborem dla przemysłowej chemii medycznej.

Mając na uwadze potrzebę rozwoju chemii fluoroorganicznej i rozwiązania problemu dostępu do fluoroalkilowych imin, sensownym wydaje się wykorzystanie amidów pochodnych fluorowanych kwasów alifatycznych jako nowej klasy bloków budulcowych niosących fragmenty fluorowane. Proponowana funkcjonalizacja wykorzystuje sekwencję transformacji amid/imina/funkcjonalizowana amina. Kluczowym etapem procesu jest redukcja amidu do iminy, która może być realizowana przy użyciu stechiometrycznych ilości lub katalitycznie generowanych wodorków metali – cyrkonu, irydu, molibdenu lub tytanu – a także nieorganicznego kompozytu wodorku sodu/jodku sodu czy aktywacji elektrofilowej bezwodnikiem tryflowym. Uzyskane w ten sposób fluorowane iminy w reakcji z czynnikami nukleofilowymi prowadzą do fluoroalkilowych aminy, związków niełatwych w syntezie konwencjonalnymi metodami, a niezwykle istotnych z punktu widzenia chemii medycznej.

Badania własne

Ugrupowanie iminowe jest jedną z najbardziej uniwersalnych i szeroko wykorzystywanych grup funkcyjnych zawierających atom azotu. Główną trudnością w rozwoju chemii imin jest niestabilność niektórych z nich, głównie aldimin wywiedzionych z aldehydów alifatycznych (*Schemat 16B*) bądź posiadających grupy wyciągające elektrony połączone z iminowym atomem węgla (*Schemat 16C*). Widać to po ilości związków, których preparatyka opisana jest w literaturze.¹²⁹ Klasyczną i wiodącą metodą otrzymywania imin jest reakcja kondensacji aldehydów z aminami wobec środka odwadniającego (*Schemat 16A*). Przy tak sformułowanej procedurze czynnikiem limitującym, jest dostępność odpowiednich substratów. Sztandarowymi przykładami trudnodostępnych aldehydów są aldehydy pochodne kwasów fluorooctowych i innych niskocząsteczkowych fluorowanych kwasów alifatycznych (*Schemat 16D*).



Schemat 16. Iminy – metody syntezy, rozpowszechnienie, dostępność.

Grupa trifluorometylowa (CF₃) jest jedną z najsilniejszych grup elektronoakceptorowych.¹³⁰ Właściwość ta przejawia się poprzez radykalne zwiększenie reaktywności sąsiadujących kwasowych protonów lub elektrofilowych grup funkcyjnych, takich jak właśnie grupy karbonylowe. Konsekwencją tego jest fakt, iż trifluoroacetaldehyd jest związkiem wysoce podatnym na atak nukleofilowy (węgiel karbonyłowy)

¹²⁹ Reaxys database. <https://www.reaxys.com> (dostęp 2023-01-23),

¹³⁰ Schlosser, M., Parametrization of Substituents: Effects of Fluorine and Other Heteroatoms on OH, NH, and CH Acidities. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496-1513.

i elektrofilowy (atom tlenu), łatwo ulegającym polimeryzacji anionowej i kationowej.¹³¹ Co więcej, aldehyd ten jest gazem w temperaturze pokojowej i aby wykorzystać go syntetycznie, dostępny handlowo, umiarkowanie trwałe hemiacetal należy ogrzać (150-180 °C) z silnym kwasem lub pięciotlenkiem fosforu, a powstałą parę skroplić i natychmiast wykorzystać.¹³² Ponadto trifluoroacetaldehyd podejrzany jest o działanie rakotwórcze, dlatego należy go unikać lub ograniczyć pracę z nim do minimum.¹³³ Podobne problemy z użytkowaniem odnotować można dla mono- i difluoroacetaldehydu, jak również wyższych fluorowanych aldehydów alifatycznych.

Własności fluorowanych aldehydów ograniczają ich zastosowanie w laboratoryjnej chemii syntetycznej i kierują uwagę chemików organików w stronę ich stabilnych nośników. Najczęściej używane są komercyjnie dostępne hemiacetale i wodziany, które pomimo swojej niekwestionowanej przydatności, stwarzają również problemy syntetyczne.¹³⁴ Przykładowo, metylowy hemiacetal trifluoroacetaldehydu jest cieczą o temperaturze wrzenia ok. 96 °C, ale jego wrażliwość na wilgoć prowadzi do powstania hydratu,¹³⁴ który z kolei charakteryzuje się mniejszą reaktywnością. Zarówno wodzian jak i hemiacetal wymagają aktywacji kwasowej (kwas Brønsteda lub Lewisa), a odwodnienie hydratu dodatkowo prowadzone jest w drastycznych warunkach.¹³⁵ W przypadku innych aldehydów fluoroalkilowych (zawierających fragmenty CF₂Br czy dłuższe łańcuchy perfluorowane) ich zamaskowane formy nie są dostępne handlowo.

Mając na uwadze ograniczoną dostępność fluorowanych aldehydów skutkującą trudnościami w pozyskaniu odpowiednich fluoroalkilowych imin, za cel postawiłem sobie rozwiązanie problemu syntezy tej klasy związków azotowych. Moje badania oparłem o opracowaną w zespole Furmana reduktywną funkcjonalizację amidów i laktamów za pomocą stechiometrycznych ilości wodorku dicyklopentadienylochloro cyrkonowego (odczynnik Schwartza). Warto w tym miejscu nadmienić, że wariant katalityczny redukcji amidów do imin wodorkiem cyrkonu opublikowany został już po zakończeniu prac nad niniejszą dysertacją.¹⁰⁷ Jako substraty zaplanowałem wykorzystać łatwo dostępne amidy fluoroalkilowe posiadające grupy tri- lub difluorometylowe, łatwą do dalszej funkcjonalizacji grupę bromodifluorometową jak i istotne z punktu widzenia zastosowań

¹³¹ Fioravanti, S., Trifluoromethyl aldimines: an overview in the last ten years. *Tetrahedron* **2016**, 72, 4449-4489.

¹³² Siegemund, G.; Schwertfeger, W.; Feiring, A.; Smart, B.; Behr, F.; Vogel, H.; McKusick, B.; Peer, K., Fluorine Compounds, Organic. w *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; str. 1-56.

¹³³ Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A., Asymmetric Construction of Stereogenic Carbon Centers Featuring a Trifluoromethyl Group from Prochiral Trifluoromethylated Substrates. *Chem. Rev.* **2011**, 111, 455-529.

¹³⁴ Prakash, G. K. S.; Zhang, Z.; Wang, F., 2,2,2-Trifluoro-1-methoxyethanol. w *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.

¹³⁵ Surya Prakash, G. K.; Zhang, Z., 2,2,2-Trifluoroacetaldehyde Hydrate. w *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; str. 1-6.

długie łańcuchy perfluoroalkilowe. Powodzenie zaproponowanej strategii wypełni lukę w dostępności fluorowanych aldehydów o zróżnicowanej strukturze (*Schemat 16A*).

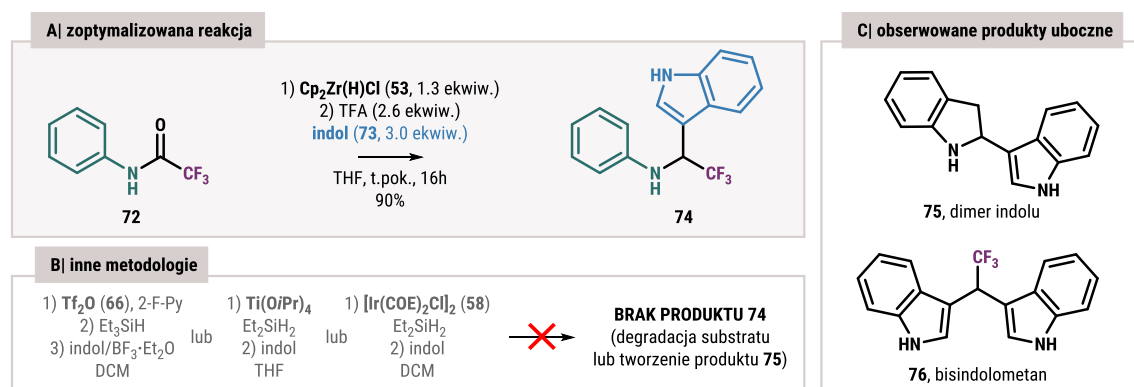
W następnych podrozdziałach opisane zostaną trzy projekty badawcze, które udało mi się zrealizować z sukcesem. Pozytywne wyniki tych badań zostały w każdym z tych przypadków opublikowane w załączonych do niniejszej pracy artykułach naukowych. Przygotowany komentarz wskazuje najciekawsze, zdaniem autora, wątki tychże publikacji. Moim celem jest omówić również wątki pominięte w publikacjach, a interesujące z naukowego punktu widzenia.

Reduktywna funkcjonalizacja amidów fluoroalkilowych (publikacja 1)

Pracę nad problemem reduktywnej funkcjonalizacji fluoroalkilowych amidów rozpocząłem od wyboru reakcji modelowej i sprawdzenia dostępnych literaturowo metod redukcji amidów do imin (aktualny stan wiedzy w podrozdziale „Reduktywna funkcjonalizacja amidów”). Zdecydowałem się w pierwszej kolejności skoncentrować na amidach drugorzędowych i do reakcji modelowej użyłem 2,2,2-trifluoro-*N*-fenyloacetamidu **72** jako substratu oraz indolu **73** jako czynnika nukleofilowego. Co ciekawe, jedynie odczynnik Schwartza **53** pozwolił na otrzymanie oczekiwanego produktu **74** z umiarkowaną wydajnością 58% (*Schemat 17A*). Metodologia Brookharta wykorzystująca kompleks irydu **58** i odpowiedni silan, $[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2/\text{Et}_2\text{SiH}_2$,¹¹⁰ doprowadziła jedynie do 2,3-dihydro-2,3'-bisindolu **75** (produkt dimeryzacji indolu, *Schemat 17B*). Mieszanina zawierająca $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ z Ph_2SiH_2 jako reduktorem czy też elektrofilowa aktywacja bezwodnikiem triflowym (Tf_2O , **66**) skutkowałą z kolei degradacją substratu, bez utworzenia choćby śladów oczekiwanego produktu **74**. Użycie dedykowanych amidom trzeciorzędowym układów katalitycznych z kompleksem Vaska **59**, $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2/\text{TMDS}$, lub heksakarbonylkiem molibdenu **62**, $\text{Mo}(\text{CO})_6/\text{TMDS}$, zgodnie z oczekiwaniem nie przyniosło pozytywnego rezultatu. Te wstępne badania potwierdziły doświadczenia zespołu Furmana co do wysokiej chemoselektywności i unikalnej efektywności odczynnika Schwartza, która okazała się kluczowa w reakcji generowania aktywnych fluorowych imin.

Mając wyselekcjonowany reduktor i nie zmieniając modelowego substratu, przystąpiłem do optymalizacji reakcji reduktywnej funkcjonalizacji. Ustalenie optymalnych ilości odczynnika Schwartza **53** oraz ilości i rodzaju kwasu odpowiedzialnego za rozpad cyrkonowego produktu pośredniego **54** (*Schemat 12*), nadmiaru nukleofila **73**, a także czasu i temperatury prowadzenia reakcji pozwoliło na otrzymanie sfunkcjonalizowanej indolem trifluorometyloaminy **74** z wydajnością 90% (*Schemat 17A*). Co ciekawe, okazało się

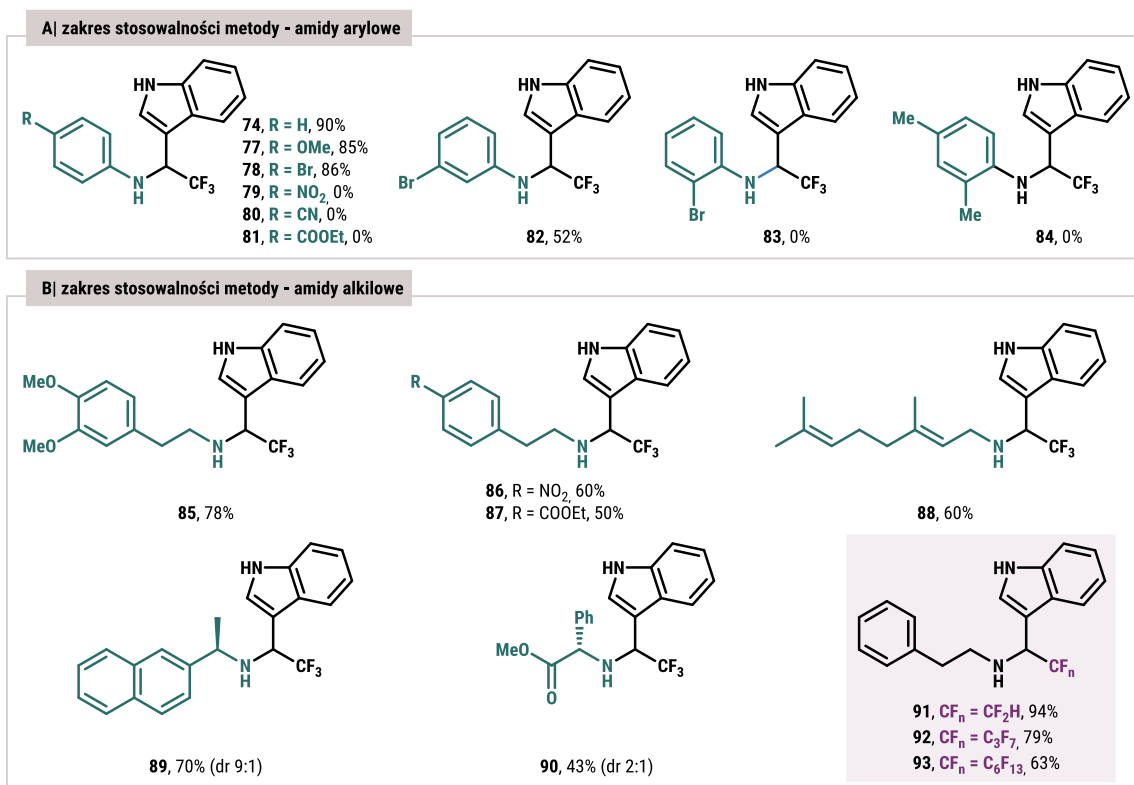
iz wytypowany kwas trifluoroctowy (TFA) potrzebny do rozpadu pośredniego cyrkonacyklu **54** (patrz *Schemat 12*) i następczej kwasowej aktywacji iminy, nie może być bezwodny i powinien zawierać śladowe ilości wody (otrzymałem jedynie ślady produktu w reakcji z użyciem bezwodnego TFA). Wynik ten koreluje z obliczeniami DFT przeprowadzonymi przez Zhao, Phillipsa i współpracowników, które sugerują udział wody w degradacji związków alkoksycyrkonowych w etapie uwalniania iminy.¹⁰⁸ Kolejną istotną obserwacją wynikającą z optymalizacji jest stwierdzenie labilności fragmentu aminowego w otrzymywanym produkcie (*Schemat 17C*). W temperaturze 50 °C wydajność izolowanej aminy **74** spada do 61% (z optymalnych 90%), za to zaobserwowałem pojawienie się z 22% wydajnością produktu eliminacji aniliny i następczej addycji kolejnej cząsteczki indolu co prowadziło do bisindolometanu z trifluorometylowanym mostkiem węglowym **76** (mechanizm tworzenia tego produktu i skutki tej obserwacji opisane będą szczegółowo w późniejszym podrozdziale „Amidy jako stabilne nośniki aldehydów fluoroalkilowych”).



Schemat 17. Modelowa reakcja i jej optymalizacja.

Kolejnym etapem prac było zbadanie zakresu stosowalności metody. Użycie *N*-arylowych amidów prowadzi do oczekiwanych sfunkcjonalizowanych amin **74**, **78**, **79** oraz **83** w przypadku, kiedy pierścień aromatyczny nie jest zbyt ubogi w elektrony (*Rysunek 16A*). Jak już wspomniałem wcześniej, pochodne z podstawnikiem 4-metoksyfenylowym **77** czy 4-bromofenylowym **78** zostały otrzymane z bardzo dobrą wydajnością (85-90%), natomiast obecność grup silnie wyciągających elektrony w pozycji 4: nitrowej, cyjanowej i estrowej, powodowały niestety degradację produktów **79-81** z uwolnieniem odpowiednio podstawionych anilin. Kolejnym czynnikiem limitującym okazała się zawada steryczna w pobliżu grupy amidowej. Zauważyłem spadek wydajności produktów **78**, **82** i **83** dla bromofenyloacetamidów w szeregu *p*-Br>*m*-Br>*o*-Br (86%, 52% i 0%, odpowiednio). By potwierdzić hipotezę o negatywnym wpływie podstawnika w pozycji *orto* w pierścieniu aromatycznym, otrzymałem i użyłem w opisywanej reakcji 2,2,2-trifluoro-*N*-2,4-dimetylofenyloacetamid, nie uzyskując

oczekiwanego produktu **84** addycji indolu (analiza widma masowego mieszaniny poreakcyjnej nie wykazała śladów produktu). Z kolei amidy z podstawnikiem fenetylowym na atomie azotu dostarczają aminowych produktów funkcjonalizacji **85-87** z dobrymi wydajnościami zarówno dla pierścieni fenylowych bogatych w elektrony (np. z grupami metoksyłowymi, **85**), jak i ubogich posiadających grupę nitrową **86** lub estrową **87** (*Rysunek 16B*). Wysokiej chemoselektywności dowiodła także reakcja z amidem otrzymanym z geranyloaminy, która pozwoliła na otrzymanie produktu **88** bez naruszenia wiązań podwójnych układu terpenowego czy eliminacji fragmentu aminoalkilowego w produkcie jak miało to miejsce w przypadku pochodnych anilin **79-81**. Przeprowadziłem również opisywaną reakcję w wariantcie diastereoselektywnym wykorzystując do tego celu amidy będące pochodnymi (*R*)-1-(β -naftylo)etyloaminy i *L*-fenyloglicyny. Zgodnie z oczekiwaniem, stanowiący większą zawadę przestrzenną pierścień naftyłowy generował wyższą indukcję asymetryczną (dr 9:1) w produkcie **89** niż fenyloglicyna (dr 2:1) w **90**. Co istotne, metoda pozwala na funkcjonalizację amidów posiadających różne motywy fluorowane, dzięki czemu otrzymałem pochodne zawierające grupę difluorometylową **91**, heptafluoropropylową **92** oraz tridekafluoroheksylową **93** (*Rysunek 16B*).

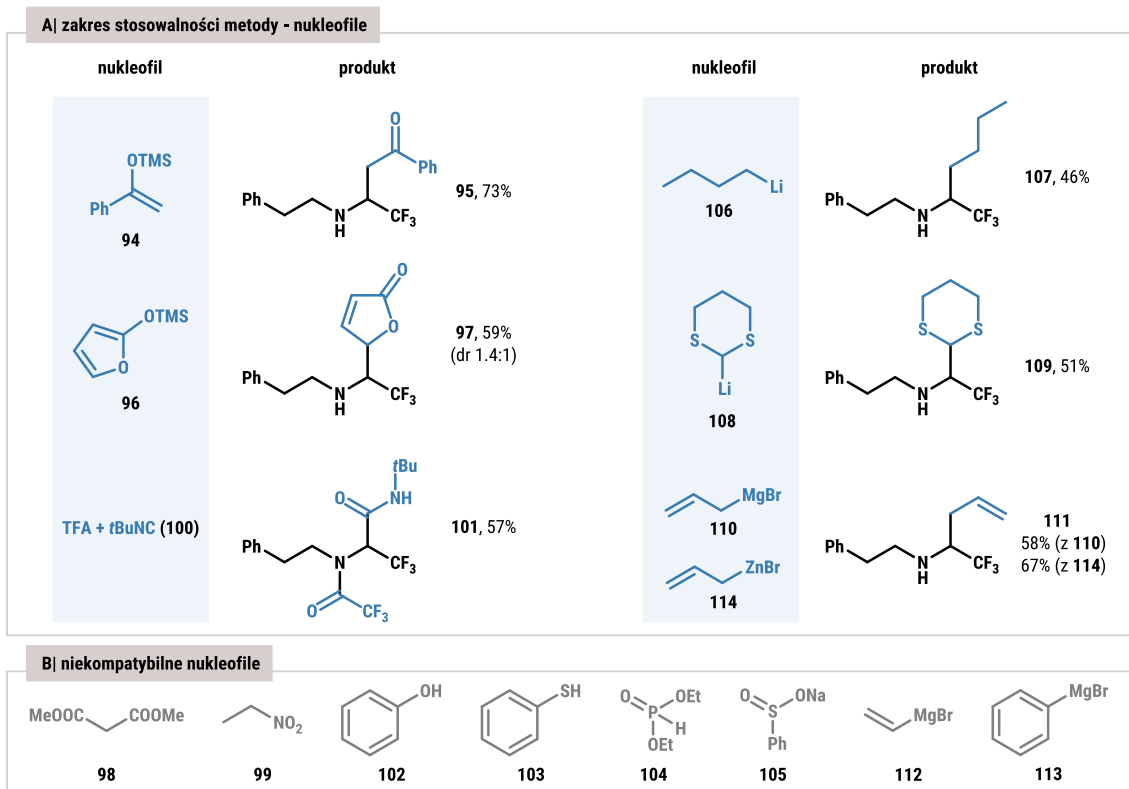


Rysunek 16. Wybrane przykłady funkcjonalizacji fluoroalkilowych amidów cząsteczką indolu.

Istotnym było również pokazanie różnorodności zastosowanych nukleofili (*Rysunek 17*). Wiązało się to z mniej lub bardziej agresywną modyfikacją warunków wyjściowych

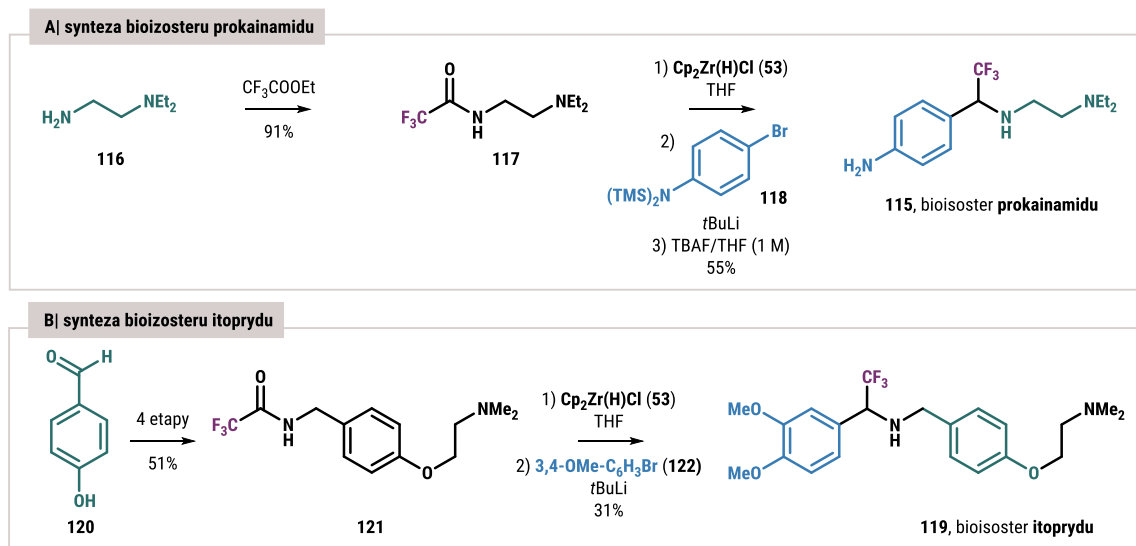
polegającą głównie na doborze właściwego czynnika kwasowego. W pierwszej kolejności rozszerzyłem pulę o inne π -nukleofile, przeprowadzając z sukcesem reakcje z acyklicznym **94** i cyklicznym **96** sililowym eterem enolu (zsyntetyzowanym odpowiednio z acetofenonu i furanonu), wydzielając sfunkcjonalizowane produkty **95** i **97** (*Rysunek 17A*). Niestety, nie udało mi się otrzymać produktu addycji enolanu malonyłowego **98**, bez względu na zastosowany kwas (TFA, triflan iterbu czy czterochlorek cyrkonu), obserwowałem jedynie trudne do identyfikacji produkty degradacji. Podobny rezultat otrzymałem próbując przeprowadzić reakcją aza-Henry'ego, w której nukleofilem był anion generowany z nitroetanu **99**. Udało mi się za to wykorzystać wygenerowaną *in situ* fluorowaną iminę w multikomponentowej reakcji Ugiego z wykorzystaniem izocyjanku *tert*-butylu **100** i TFA, co doprowadziło do utworzenia odpowiedniego bisamidu **101** z dwoma grupami trifluorometylowymi w cząsteczce (*Rysunek 17A*). Bez sukcesu zakończyły się z kolei próby utworzenia nowego wiązania węgiel-heteroatom (*Rysunek 17B*). Zarówno addycja fenolu (**102**) oraz jego anionu (do reakcji użyłem także fenolanu sodu) jak również tiofenolu (**103**), a także fosfonianu **104** i sulfinianu **105** nie przyniosły oczekiwanych produktów.

Problemów dostarczyła także addycja czynników metaloorganicznych. O ile reakcja z *n*-butylolitem (**106**) czy związkiem litoorganicznym **108** wywiedzionym z 1,3-ditiolanu zaowocowała oczekiwanymi produktami **107** oraz **109** z przyzwoitymi wydajnościami, to addycja odczynników Grignarda okazała się trudniejsza. Pozytywny wynik otrzymałem jedynie dla wysoce reaktywnego bromku allilomagnezowego (**110**) wydzielając produkt **111** z dobrą wydajnością (*Rysunek 17A*), natomiast mniej reaktywny bromek winylo- **112** czy fenylomagnezowy **113** nie wstępował w reakcję z fluorowaną iminą (*Rysunek 17B*). W tym ostatnim przypadku, nawet konwersja odczynnika Grignarda w bardziej nukleofilowy związek ceroorganiczny nie zmieniła wyniku reakcji. Pozytywnym akcentem było z kolei przeprowadzenie addycji odczynnika cynkoorganicznego **114** w warunkach reakcji Barbiera, co zaowocowało produktem funkcjonalizacji **111** z lepszą wydajnością niż dla magnezoorganicznego odpowiednika (*Rysunek 17A*).



Rysunek 17. Zakres nukleofilii możliwych do zastosowania w opracowanej metodzie.

Zaproponowaną przeze mnie metodologię zastosowałem w syntezie dwóch bioizosterów komercyjnie dostępnych leków – przeciwwymiotnicznego prokainamidu i itoprydu o działaniu przeciwwymiotnym. Dzięki strukturalnej zamianie grupy amidowej na układ trifluoroetyloaminy, otrzymane cząsteczki pełnią rolę bioizosterów wyjściowych leków (bioizosteria amidowa została opisana w podrozdziale „Atomy fluoru a bioizosteria”). Obie cząsteczki zostały przeze mnie otrzymane w podobnej sekwencji reakcji. Synteza bioizosteru prokainamidu **115** obejmowała trifluoroacylowanie diaminy **116** do amidu **117**, a następnie addycję reagenta litoorganicznie otrzymanego *in situ* z bromku z zabezpieczoną funkcją anilinową **118** (Schemat 18A). Z kolei synteza bioizosteru itoprydu **119** wymagała czteroetapowej ścieżki syntetycznej opartej o 4-hydroksybenzaldehyd (**120**) do otrzymania prefunkcjonalizowanego amidu **121**. Ten z kolei, podobnie jak w poprzedniej syntezie, został przeze mnie poddany addycji reagenta arylolitowego, co zaowocowało otrzymaniem oczekiwanego produktu z umiarkowaną wydajnością (Schemat 18B).



Schemat 18. Aplikacja opracowanej metody w syntezie bioizosterów.

Opisane badania nad reduktywną funkcjonalizacją amidów prowadzącą do trudnodostępnych fluoroalkilowych imin i ich dalszego wykorzystania zostały opublikowane w czasopiśmie *Chemical Communications*:

Paweł J. Czerwiński, Bartłomiej Furman

Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides

Chem. Commun. **2019**, 55, 9436-9439, doi: 10.1039/C9CC04111G

Mechanochemiczna reduktywna funkcjonalizacja fluorowanych amidów (publikacja 2)

W kręgu moich zainteresowań badawczych od lat znajdowała się również mechanochemia, jako intrygująca, alternatywna metoda prowadzenia reakcji chemicznych. W procesie mechanochemicznym intensywne mielenie i ucieranie reagentów w fazie stałej dostarcza energii potrzebnej do aktywacji substratów i przebiegu procesu. W latach 60. XX wieku Thiessen zaproponował pierwszy model opisujący proces mechanochemiczny – model magmowo-plazmowy.¹³⁶ Zgodnie z nim w miejscu styku zderzających się cząstek uwalniana jest ogromna energia w postaci elektronów i fotonów generujących wzbudzone fragmenty substancji stałej. Powierzchnia cząstek kontaktowych

¹³⁶ Takacs, L., The historical development of mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, 42, 7649-7659.

jest dość nieuporządkowana, a lokalne temperatury mogą osiągać ponad 10 000 °C. Rozważania te doprowadziły do fundamentalnego wniosku, dotyczącego reakcji mechanicznie indukowanych – ich mechanizm jest często różny od procesów w układach rozpuszczalnikowych.¹³⁷ Kolejne dekady przyniosły rozwój teorii opisujących procesy mechanochemiczne i do puli dołączyły teoria dyslokacji, teoria fononów kładąca nacisk na powstawanie tych kwazicząstek w trakcie procesu mielenia, czy teoria krótko żyjących centrów aktywnych relaksujących nadmiar energii powstały w procesie mielenia.¹³⁷

Mechanochemia oferuje chemii syntetycznej cały wachlarz niezwyklej możliwości – od prozaicznego skrócenia czasu reakcji, przez zwiększenie selektywności reakcji aż po alternatywną reaktywność nieznaną w reakcjach prowadzonych w rozpuszczalniku.¹³⁸ Istotnym aspektem jest również wyeliminowanie rozpuszczalników, co wpisuje się w zasady „zielonej chemii” i czyni reakcje mechanochemiczne zdecydowanie bardziej zrównoważonymi niż klasyczne procesy rozpuszczalnikowe.

Zafascynowany korzyściami jakie mechanochemia oferuje syntezie organicznej, postanowiłem przenieść opracowaną przeze mnie rozpuszczalnikową metodologię reduktywnej funkcjonalizacji fluoroalkilowych amidów do fazy stałej. Celem było wyeliminowanie potrzeby użycia rozpuszczalnika do przeprowadzenia procesu czyniąc go bardziej przyjaznym środowisku. Nie jest to zadanie łatwe, ze względu na mnogość parametrów istotnie wpływających na wynik reakcji mechanochemicznej. Wśród nich najważniejszymi są materiał i objętość naczynia, w którym prowadzony jest proces, ilość i średnica kul mielących, rodzaj wypełnienia, wspomaganie cieczą, czas reakcji, częstotliwość mielenia czy rodzaj młyna.¹³⁸

Niezrażony mnogością zmiennych, skupiłem się na optymalizacji procesu (*Schemat 19A*). Prace rozpocząłem od zamiany kwasu trifluorooctowego, jaki używałem w metodzie rozpuszczalnikowej, na stały kwasowy reagent o mocy na tyle niskiej by ograniczyć lub wyeliminować niekorzystne reakcje uboczne, które obserwowałem w procesach rozpuszczalnikowych. Zdecydowałem się na użycie w reakcji modelowej słabszego niż TFA kwasu borowego (pK_a 0.5 i 9.3, odpowiednio), trifluoroacetamidu **122** jako substratu oraz indolu (**73**) w roli nukleofila. Całość procesu postanowiłem wstępnie realizować w młynie planetarnym w wariacie jednoetapowym z wypełnieniem (Na_2SO_4), które okazało się niezbędne dla zapewnienia odpowiedniej reologii¹³⁹ oraz efektywnego

¹³⁷ Mechanochemistry and mechanical activation of solids. w *Process Metallurgy*, Baláž, P., Ed. Elsevier2000; str. 1-14.

¹³⁸ Howard, Joseph L.; Cao, Q.; Browne, D. L., Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer? *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080-3094.

¹³⁹ Hutchings, B. P.; Crawford, D. E.; Gao, L.; Hu, P.; James, S. L., Feedback Kinetics in Mechanochemistry: The Importance of Cohesive States. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15252-15256.

transferu masy i energii.¹³⁸ Pierwsze eksperymenty kontrolne nie napawały jednak optymizmem, bowiem zastosowanie gotowego odczynnika Schwartza **53** nie prowadziło do otrzymania oczekiwanego produktu **123**. Kluczowym okazało się wygenerowanie wodorku chlorocyrcokocenu **53** *in situ* mechanochemicznie, adaptując protokół rozpuszczalnikowy opracowany przez Snieckusa¹⁴⁰ oparty o redukcję Cp_2ZrCl_2 (**124**) za pomocą tri(*tert*-butoksy)glinowodorku litu (**125**, LTBA). Zastosowanie tego podejścia zaowocowało konwersją amidu **122** rzędu 22%. Niestety oczekiwana amina **123** wydzielona została ze znikomą wydajnością mimo zastosowania maksymalnej częstotliwości mielenia 500 rpm (8.3 Hz), przy niższych częstotliwościach obserwowałem brak konwersji amidu **122**. Kolejne eksperymenty pokazały, że rozdzielanie etapów redukcji i addycji odpowiada za spektakularny wynik, zwiększając konwersję wyjściowego amidu **122** do 90%. Wysoka konwersja nie przełożyła się na wysoką wydajność i w mieszaninie poreakcyjnej obserwowałem wiele produktów ubocznych (*Schemat 19B*) tworzących się w tym procesie (głównie bisindol **76**, wodzian aldehydu trifluorooctowego **126** jako produkt hydrolizy iminy **127** oraz alkohol **128** będący wynikiem eliminacji fragmentu aminowego i addycji cząsteczki wody). Należy dodać, że próby redukcji modelowego amidu **122** samym glinowodorkiem **125** w fazie stałej zakończyły się niepowodzeniem, a w mieszaninie reakcyjnej obserwowałem tylko nieprzereagowany amid.

Przedstawione wyniki wstępne były dla mnie punktem wyjścia do szczegółowej optymalizacji procesu. Nauczony doświadczeniem nabytym w trakcie optymalizacji reakcji rozpuszczalnikowej, sprawdziłem jak na konwersję amidu **122** wpływa charakter użytego wypełnienia, przewidując że zamiana często stosowanego w reakcjach mechanochemicznych, obojętnego siarczanu sodu może przynieść korzystny efekt. Krótka optymalizacja udowodniła powyższą tezę (*Schemat 19C*). Wiążące wodę i posiadające silnie rozbudowaną powierzchnię sproszkowane sita molekularne o średnicy 4 Å całkowicie hamowały reakcję, podczas gdy wypełnienie naczynia mielącego chemicznie obojętnymi perełkami wykonanymi ze szkła sodowego („soda-lime glass”) zwiększyły konwersję amidu do 96%.

Kolejnym podjętym przeze mnie krokiem był wybór optymalnego kwasowego reagenta odpowiedzialnego za rozpad pośredniego kompleksu cyrkonowego **54** i aktywację iminy (*Schemat 19D*). Jak wspominałem wcześniej, punktem wyjścia był kwas borowy, w którego obecności powstawały niestety niechciane produkty uboczne (głównie wodzian aldehydu trifluorocotowego **126**) i tylko 54% mieszaniny poreakcyjnej stanowił

¹⁴⁰ Zhao, Y.; Snieckus, V., A Practical *in situ* Generation of the Schwartz Reagent. Reduction of Tertiary Amides to Aldehydes and Hydrozirconation. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 390-393.

oczekiwany produkt funkcjonalizacji **123**. Silniejsze kwasy, takie jak kamforosulfonowy (pK_a 1.2) czy nadchlorowy osadzony na SiO_2 , (pK_a -10.0) dawały podobny wynik powodując dodatkowo tworzenie dimeru indolu **75**. W przypadku chlorowodoru trietyloaminy (pK_a 10.8), oczekiwany produkt stanowił jedynie 19% mieszaniny poreakcyjnej. Biorąc pod uwagę uzyskane wyniki, zdecydowałem się poszukać kwasowego mediatora o względnie podobnej mocy co kwas borowy, licząc na wyeliminowanie niechcianych produktów ubocznych. Z grupy kwasów: fenol, 4-nitrofenol i kwas benzoesowy (pK_a 9.9, 7.2 i 4.2, odpowiednio), ten drugi okazał się optymalny, dostarczając mieszaninę poreakcyjną w której sfunkcjonalizowany indolem związek stanowił aż 92%, co przekłada się na 63% wydajność wydzielonego produktu.

Na efektywność procesu nie miał większego wpływu czas prowadzenia drugiego etapu procesu, czyli reakcji addycji indolu **73**. W związku z tym moją uwagę skierowałem ku często stosowanemu zabiegowi w mechanochemii - mieleniu wspomaganym cieczą (*ang. liquid assisted grinding, LAG*).¹⁴¹ Zabieg ten polega on na dodatku minimalnych ilości cieczy (<2 μ l/mg użytych stałych reagentów), co często ma niebagatelny wpływ na wydajność reakcji. Zbadałem wpływ czterech cieczy o zróżnicowanej polarności: acetonitryl, tetrahydrofuran, toluen i heksan. Te bardziej polarne jak MeCN i THF pogorszyły wynik, niepolarny heksan nie zmienił go, a toluen pozwolił na poprawę wydajności o 15% i finalnie oczekiwany produkt **123** otrzymałem z 78% wydajnością (*Schemat 19E*).

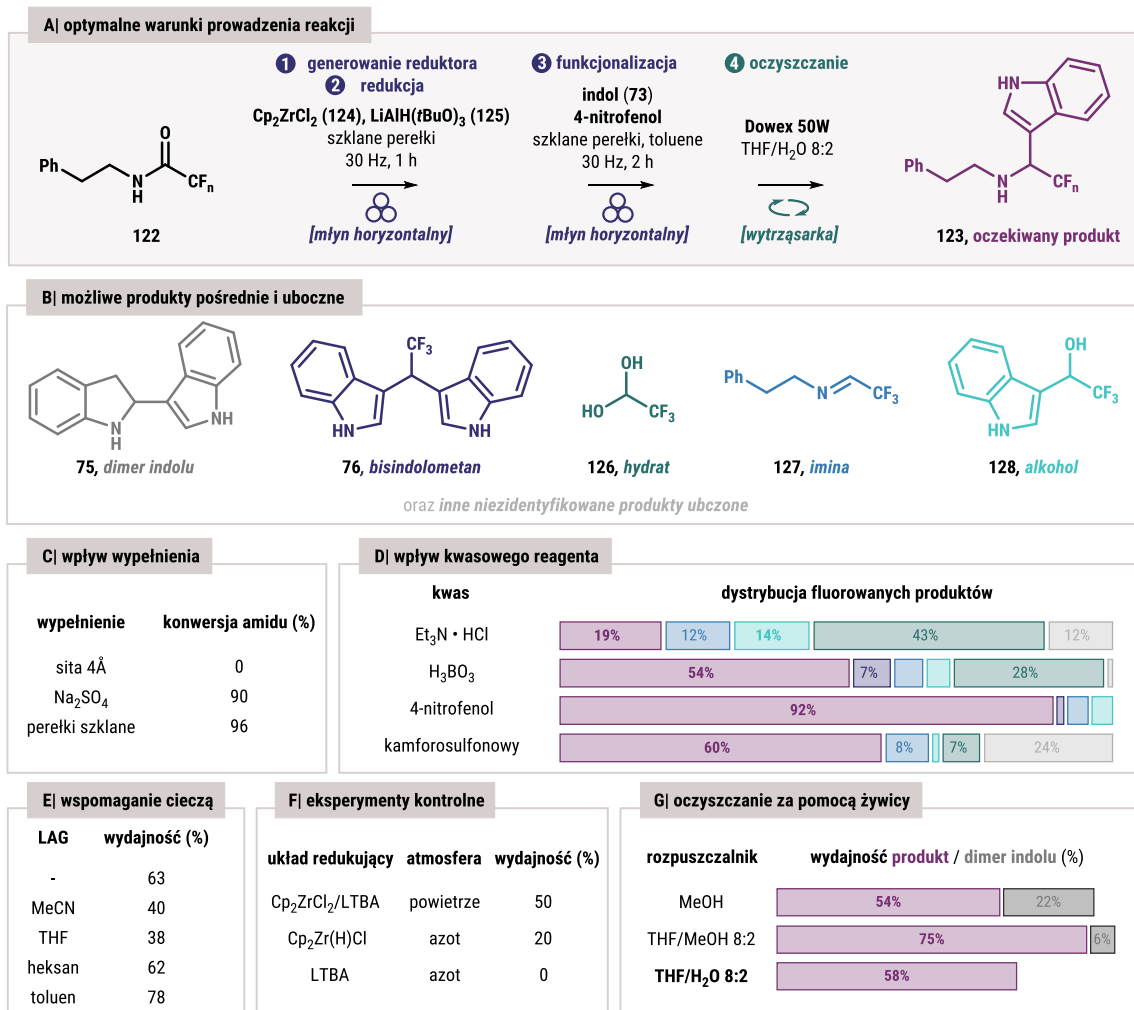
Zakończeniem tej dość szczegółowej optymalizacji były eksperymenty kontrolne (*Schemat 19F*). Wszystkie reakcje przygotowywałem w atmosferze gazu obojętnego (azot), w związku z czym sprawdziłem jaki wpływ ma obecność powietrza na przebieg reakcji. Zgodnie z oczekiwaniem obniżyła ono wydajność reakcji, jednakże zaskoczeniem dla mnie był fakt, iż jedynie o 28% (ze wspomnianych 78% do 50%). Potwierdzają to ostatnie doniesienia literaturowe dotyczące coraz większej liczby procesów wydajnie katalizowanych wrażliwymi na tlen i wodę kompleksami metali przejściowych w warunkach mechanochemicznych bez przestrzegania bezwodnych/beztlenowych warunków,¹⁴² co pokazuje jak istotne mogą być reakcje w ciele stałym dla rozwoju chemii syntetycznej w najbliższej przyszłości. Raz jeszcze sprawdziłem, tym razem w zoptymalizowanych warunkach, reaktywność gotowego odczynnika Schwartza **53** otrzymując produkt z wydajnością 20%. Ponownie potwierdziłem, że tri(*tert*-butoksy) glinowodorek litu (**125**) nie jest w stanie zredukować grupy amidowej.

¹⁴¹ Frišćić, T.; Mottillo, C.; Titi, H. M., Mechanochemistry for Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1018-1029.

¹⁴² Porcheddu, A.; Colacino, E.; De Luca, L.; Delogu, F., Metal-Mediated and Metal-Catalyzed Reactions Under Mechanochemical Conditions. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8344-8394.

Mając zoptymalizowane warunki prowadzenia procesu mechanochemicznego, postanowiłem usprawnić proces oczyszczanie produktu i zminimalizować ilość rozpuszczalników do tego potrzebnych, tak by cała sekwencja była prowadzona w sposób jak najbardziej zrównoważony. W tym celu podjąłem próbę izolowania sfunkcjonalizowanej aminy **123** na fazie stałej z pomocą kwasowej żywicy i standardowego rozpuszczalnika jakim jest metanol. Dzięki przeprowadzeniu aminy **123** w sól, zostaje ona immobilizowana na powierzchni żywicy, a pozostałe w roztworze zanieczyszczenia są łatwe do odmycia. Działanie metanolem powoduje następnie „uwolnienie” cząsteczki czystej aminy z powierzchni żywicy. Spośród dwóch komercyjnie dostępnych żywic, Amberlit IR120 i Dowex 50W, ta druga pozwalała na oczyszczenie aminy **123** z lepszą wydajnością. Niestety, silnie kwasowa żywica promowała również dimeryzację indolu do związku **75**, który jako drugorzędowa amina ulegał immobilizacji na powierzchni kwaśnej żywicy podobnie jak produkt **123** (*Schemat 19G*). Niestety zmiana rozpuszczalnika użytego w procesie adsorpcji na THF, etanol czy izopropanol skutkowało tworzeniem się dimeru **75** po kilku minutach od kontaktu mieszaniny z żywicą. Dopiero mieszanina woda/THF (20% v/v) zaowocowała wygaszeniem tworzenia się produktu dimeryzacji indolu **75**. Dla modelowej reakcji wydajność finalnego produktu **123** po oczyszczeniu wyniosła 58%, choć na podstawie widm ^1H i ^{19}F NMR mieszaniny poreakcyjnej wynosiła ona 78%.

Finalnym etapem badań nad mechanochemiczną reduktywną funkcjonalizacją fluorowanych amidów było bezpośrednie porównanie dwóch typów młynów. Zmiana z młyna planetarnego na horyzontalny („mixer mill”) przyniosła zwiększenie wydajności z 78% do 88%. Na ten wynik ma wpływ nie tylko zmiana dominującej siły ścinającej w młynie planetarnym na siłę uderzenia w młynie horyzontalnym, ale także dużo wyższa maksymalna częstotliwość mielenia (co przekłada się na ilość dostarczonej energii) w młynie horyzontalnym niż w młynie planetarnym (30 i 8.3 Hz, odpowiednio).



Schemat 19. Optymalizacja metodologii mechanochemicznej reduktywnej funkcjonalizacji fluoroalkilowych amidów (kod kolorystyczny sekcji B koresponduje z kolorami wykresów słupkowych skumulowanych).

Zakres stosowalności opracowanej metody został zbadany analogicznie jak dla procesu rozpuszczalnikowego i drugorzędowe amidy alkilowe trifluorometylowe, difluoro- czy bromodifluoro-, jak również benzytowe dają produkty funkcjonalizacji **123**, **129-131**, **86**, **91** oraz **92** z dobrymi wydajnościami (*Schemat 20A*). Niestety, ich aryłowe odpowiedniki sprawiły problemy na etapie oczyszczania za pomocą kwasowej żywicy. W tych warunkach odnotowałem eliminację pochodnych aniliny, nawet w przypadku użycia amidu z pierścieniem bogatym w elektrony, czego nie obserwowałem w przypadku prowadzenia reakcji w rozpuszczalniku. Przykładem jest reakcja funkcjonalizacji amidu wywiedzionego z 4-metoksyaniliny, której wydajność określiłem za pomocą ^{19}F NMR na 15%, jednakże produkt **77** degradował w kontakcie z kwasową żywicą i nie udało mi się wyizolować czystego produktu. Co istotne, udało się również sfunkcjonalizować dwa amidy trzeciorzędowe, tri- oraz difluorowe pochodne morfoliny, z wydajnościami produktów **132** i **133** podobnymi jak dla amidów drugorzędowych.

Dzięki oczyszczaniu jonowymiennemu, wszystkie produkty otrzymane zostały z wysoką czystością (>96%, na podstawie ^{19}F NMR). Niestety ze względu na straty związane z oczyszczaniem, wydajności dla każdej pochodnej zostały określone również za pomocą ^{19}F NMR, by pokazać faktyczną efektywność reakcji.

Zaplanowałem również przeprowadzenie wewnątrzcząsteczkowego wariantu reakcji z użyciem amidów posiadających bogate w elektrony fragmenty arylowe połączone z atomem azotu alkilowym łącznikiem. Taka modyfikacja znanej i szeroko wykorzystywanej, w syntezie układów tetrahydrochinolinowych i tetrahydro- β -karbolinowych, reakcji Picteta-Spenglera nie była dotychczas opisana jako proces przebiegający w fazie stałej. W mechanochemicznym podejściu upatrywałem szansy na przeprowadzenie cyklizacji w łagodniejszych warunkach niż te opisane w układach rozpuszczalnikowych (wysoka temperatura i silny kwas).¹⁴³

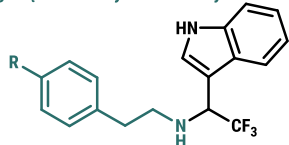
Do reakcji użyłem amidów z fragmentem 3,4-dimetoksyfenetylowym oraz indolowym jako wewnętrznym nukleofilem. Niestety, iminy generowane z amidów drugorzędowych okazały się niewystarczająco elektrofilowe, aby efektywnie wstępować w reakcję z użytymi π -nukleofilami i utworzyć produkt **134**.¹⁴⁴ Rozwiązaniem jakie zastosowałem było użycie amidów trzeciorzędowych (*N*-benzylowanych) zapewniających utworzenie znacznie bardziej elektrofilowych kationów iminowych co pozwoliło na uzyskanie pożądanego produktu cyklizacji (*Schemat 20B*). Mimo efektywnej redukcji amidów do kationów iminiowych, wydajności cyklizacji nie były zadowalające (22 i 21%, odpowiednio dla pochodnej 3,4-dimetoksyfenetylowej **135** i indolowej **136**) i wyniki te nie zostały dołączone do publikacji opisującej mechanochemiczne reduktywne aktywacje amidów (*Schemat 20C*). Przytaczam je by pokazać jak szeroko zostały zaplanowane badania i jak bezwzględnie eksperymenty zweryfikowały plany badawcze.

¹⁴³ Ingallina, C.; D'Acquarica, I.; Delle Monache, G.; Ghirga, F.; Quaglio, D.; Ghirga, P.; Berardozi, S.; Markovic, V.; Botta, B., The Pictet-Spengler Reaction Still on Stage. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, *22*, 1808-1850.

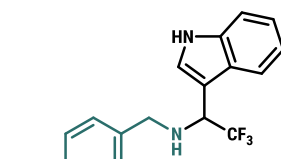
¹⁴⁴ Abdel-Magid, A. F., 8.02 Reduction of CN to CH-NH by Metal Hydrides. w *Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)*, Knochel, P., Ed. Elsevier: Amsterdam, 2014; str. 85-150.

A| wybrane przykłady z zakresu stosowalności metody

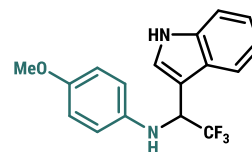
drugorzędowe amidy trifluorometylowe



123, R = H, NMR 88%, żywica 58%
 129, R = F, NMR 50%, żywica 45%
 86, R = NO₂, NMR 40%, żywica 40%

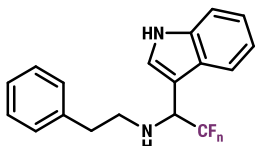


130, NMR 45%, żywica 48%



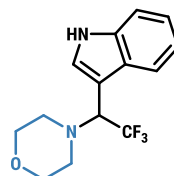
77, NMR 15%, żywica 0%

różne motywy fluoroalkilowe

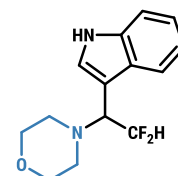


91, CF_n = CF₂H, NMR 42%, żywica 46%
 131, CF_n = CF₂Br, NMR 58%, żywica 40%
 92, CF_n = C₃F₇, NMR 46%, żywica 22%

trzeciorzędowe amidy

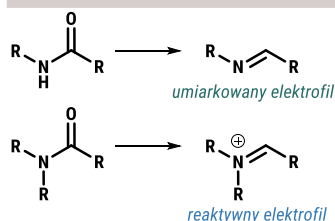


132, NMR 39%, żywica 29%



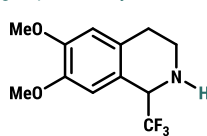
133, NMR 37%, żywica 40%

B| elektrofilowość imin/kationów iminiowych



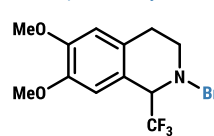
C| próby przeprowadzenia wariantu mechanochemicznego

drugorzędowe amidy

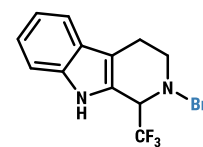


134, 0%

trzeciorzędowe amidy



135, 22%



136, 21%

warunki standardowe bez użycia zewnętrznego nukleofila (indolu)

Schemat 20. Zakres stosowalności metody dla funkcjonalizacji międzycząsteczkowej i próba wariantu wewnątrzcząsteczkowego.

Opisane badania nad mechanochemiczną reduktywną funkcjonalizacją fluoroalkilowych amidów zostały zrealizowane z pomocą mgr inż. Justyny Najczuk (przeprowadzenie części reakcji mechanochemicznych, oczyszczanie produktów za pomocą żywicy, pomoc w interpretacji otrzymanych wyników i analizie widm NMR oraz przygotowanie opisu procedur eksperymentalnych) i zostały opublikowane w czasopiśmie *ACS Sustainable Chemistry & Engineering*:

Paweł J. Czerwiński, Justyna J. Najczuk, Bartłomiej Furman

From Flask to Mill: Reductive Functionalization of Fluoroacetamides as a Case Study for Transferring Solvent-Based Reactions to the Solid State

ACS Sustainable Chem. Eng. **2022**, *10*, 10486–10492, doi: 10.1021/acssuschemeng.2c01297

Amidy jako stabilne nośniki aldehydów fluoroalkilowych (publikacja 3)

W trakcie badań nad funkcjonalizacją 2,2,2-trifluoro-*N*-fenyloacetamidu (**72**) aromatycznymi π -nukleofilami, zaobserwowałem że podniesienie temperatury promuje katalizowaną kwasem eliminację cząsteczki aniliny i następczą addycję kolejnej cząsteczki indolu prowadząc do *mezo*-trifluorometylobisindolometanu **76** (*Schemat 21A*). Obserwacja ta została wspomniana w podrozdziale „Reduktywna funkcjonalizacja amidów fluoroalkilowych”. Z formalnego punktu widzenia, powstający bisindolometan **76** jest produktem sekwencji addycji/eliminacji czynnika nukleofilowego do cząsteczki aldehydu trifluorocotowego. W literaturze związek **76** jest otrzymywany z wodzianu lub hemiacetalu aldehydu trifluorooctowego, a także w dość długiej ścieżce syntetycznej obejmującej acylowanie trifluorooctanem etylu, redukcję, kwasową eliminację i finalną addycję drugiej cząsteczki heterocyklicznego nukleofila (*Schemat 21B*).^{145,146} Do rzadziej raportowanych metod należy wykorzystanie takich nośników jak trifluoroetanol (katalizowane miedzią¹⁴⁷ i niklem¹⁴⁸ utlenianie do aldehydu), halotan (rodnikowe sulfinatodehalogenowanie)¹⁴⁹ czy acetohydrazyd (katalizowana miedzią eliminacja do aldehydu).¹⁵⁰

Biorąc powyższe pod uwagę, zaobserwowana przeze mnie reakcja udowadnia że amid trifluorometylooctowy może być użyty jako zamaskowana forma aldehydu trifluorooctowego i poszerza pulę jego nośników o niezwykle stabilny, łatwo dostępny i tani w otrzymaniu prekursor. Co więcej, wspomniane metody literaturowe są w większości ograniczone do związków trifluorometylowych, a zaproponowane przeze mnie podejście daje dostęp do szerokiej gamy fluorowanych nośników. Z tego względu, postanowiłem zoptymalizować opisywaną reakcję i wykorzystać ją do otrzymywania układów *mezo*-fluorowanych bis(heteroarylo)metanów.

¹⁴⁵ Sobenina, L. N.; Petrova, O. V.; Petrushenko, K. B.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I.; Meallet-Renault, R.; Trofimov, B. A., Synthesis and Optical Properties of Difluorobora-*s*-diazaindacene Dyes with Trifluoromethyl *meso*-Substituents. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4107-4118.

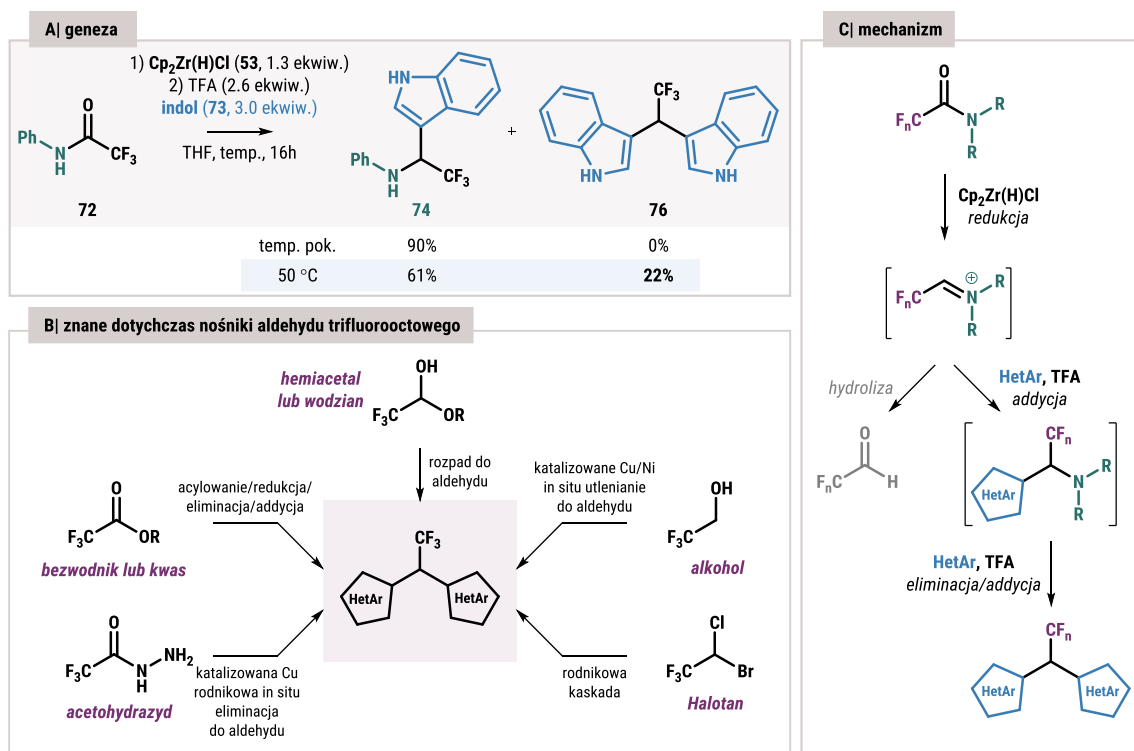
¹⁴⁶ Satoh, A.; Nishina, Y., High-throughput screening of bioactive compounds via new catalytic reaction in the pooled mixture. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 126539.

¹⁴⁷ Xu, Z.; Hang, Z.; Chai, L.; Liu, Z.-Q., A Free-Radical-Promoted Site-Specific Cross-Dehydrogenative-Coupling of *N*-Heterocycles with Fluorinated Alcohols. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4662-4665.

¹⁴⁸ Arun, V.; Roy, L.; De Sarkar, S., Alcohols as Fluoroalkyl Synthons: Ni-catalyzed Dehydrogenative Approach to Access Polyfluoroalkyl Bis-indoles. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16649-16654.

¹⁴⁹ Dmowski, W.; Piasecka-Maciejewska, K.; Urbańczyk-Lipkowska, Z., Sodium Dithionite-Initiated Coupling of 1-Bromo-1-chloro-2,2,2-trifluoro-ethane with Pyrroles: A New, Convenient and Economical Synthesis of 5-(Trifluoromethyl)dipyrromethanes. *Synthesis* **2003**, *2003*, 0841-0844.

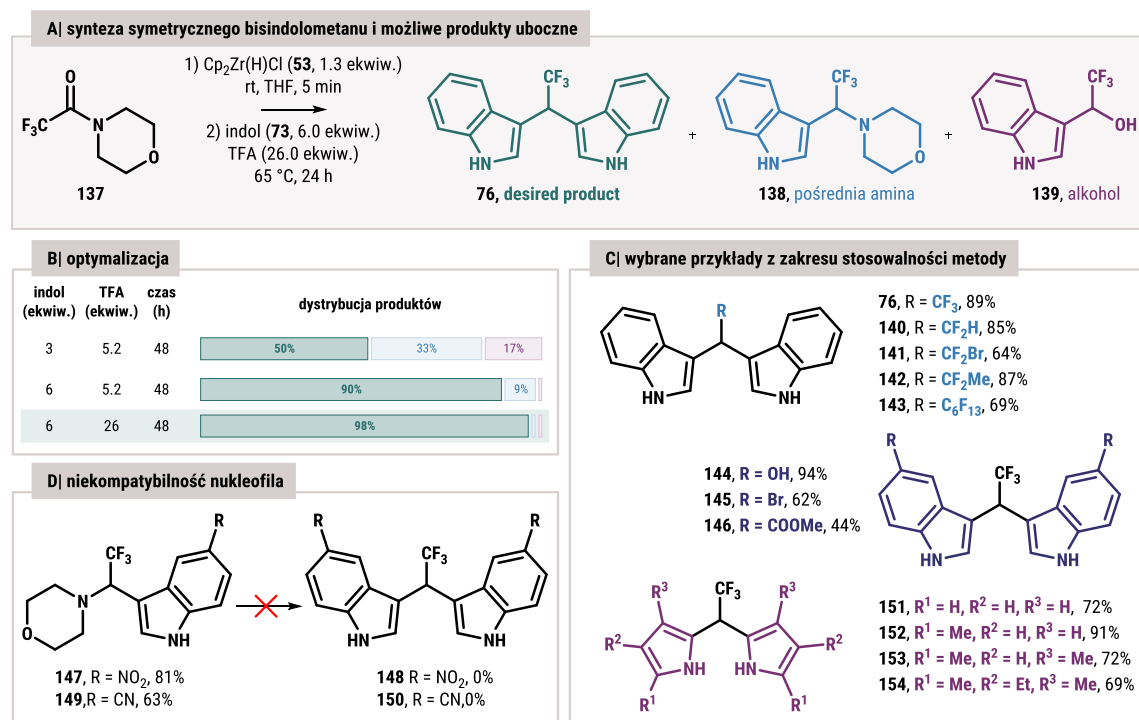
¹⁵⁰ Yuan, Z.; Chen, S.; Weng, Z., Copper-catalyzed synthesis of trifluoromethylated bis(indolyl)arylmethanes from 2-arylindoles and 2,2,2-trifluoroacetohydrazide. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 482-486.



Schemat 21. Fluoroalkilowe amidy jako zamaskowana forma fluorowanych aldehydów.

Wstępne eksperymenty doprowadziły mnie do amidów pochodnych morfoliny jako optymalnych substratów ulegających efektywnej redukcji/eliminacji do kationu iminiowego (Schemat 21C). Kation ten po etapie addycji pierwszej cząsteczki π -nukleofila ulega protonowaniu, eliminując fragment morfolinowy. Kaskadę reakcji kończy addycja drugiej cząsteczki π -nukleofila, prowadząca do finalnego produktu bisheterocyklicznego (Schemat 21C). Prace optymalizacyjne rozpoczęły się od ustalenia warunków syntezy modelowego symetrycznego *mezo*-CF₃-bisindolometanu **76**. Obserwowanymi produktami ubocznymi była pośrednia amina **138** (produkt pojedynczej addycji cząsteczki indolu, bez dalszej eliminacji fragmentu morfolinowego) oraz alkohol **139** (powstały w wyniku konkurencyjnej addycji cząsteczki wody zamiast drugiej cząsteczki indolu, Schemat 22A). Początkowe warunki prowadzenia reakcji prowadziły do otrzymania wymienionych produktów w stosunku 3:2:1 (produkt **76**/amina **138**/alkohol **139**, na podstawie ¹H NMR). Kluczowy dla powodzenia syntezy okazał się odpowiedni nadmiar indolu (6 ekwiwaleatów) oraz kwasu trifluorooctowego (26 ekwiwaleatów). Taki stosunek reagentów pozwolił na skrócenie czasu reakcji (z 48 do 24 godzin) przy zachowaniu doskonałej efektywności. W wyniku optymalizacji otrzymano mieszaninę poreakcyjną zawierającą 98% oczekiwanego produktu **76**, co przełożyło się na 89% wydajność (Schemat 22B).

Zbadany zakres stosowalności metody pokazuje, iż metoda pozwala na otrzymanie bisindolometanów **76** oraz **140-143** z różnymi fragmentami fluoroalkilowymi w pozycji *mezo* (Schemat 22C). Użyte indole muszą posiadać z kolei odpowiednią nukleofilowość.¹⁵¹ Wydajność procesu spada wraz ze zmniejszaniem się nukleofilowego charakteru podstawionego indolu – od wysokiej wydajności **144** dla 5-hydroksyindolu, dobrej **145** dla 5-bromoindolu i przyzwoitej **146** dla indolu z grupą estrową. Natomiast silnie elektronoakceptorowa grupa nitrowa i cyjanowa sprawia, że nukleofilowy charakter heterocyklu drastycznie spada¹⁵¹ i reakcja zatrzymuje się po addycji pierwszej cząsteczki nukleofila (81% i 63%, odpowiednio dla aminy **147** i **149**) bez utworzenia oczekiwanych produktów podwójnej funkcjonalizacji **148** i **150** (Schemat 22D). Istotne z punktu widzenia dalszych zastosowań otrzymanych produktów pirole są również odpowiednimi partnerami w opisywanej reakcji. Zarówno niepodstawiony pirol, jak i alkilowane pirole prowadzą do oczekiwanych produktów **151-154** z bardzo dobrymi wydajnościami (Schemat 22C).



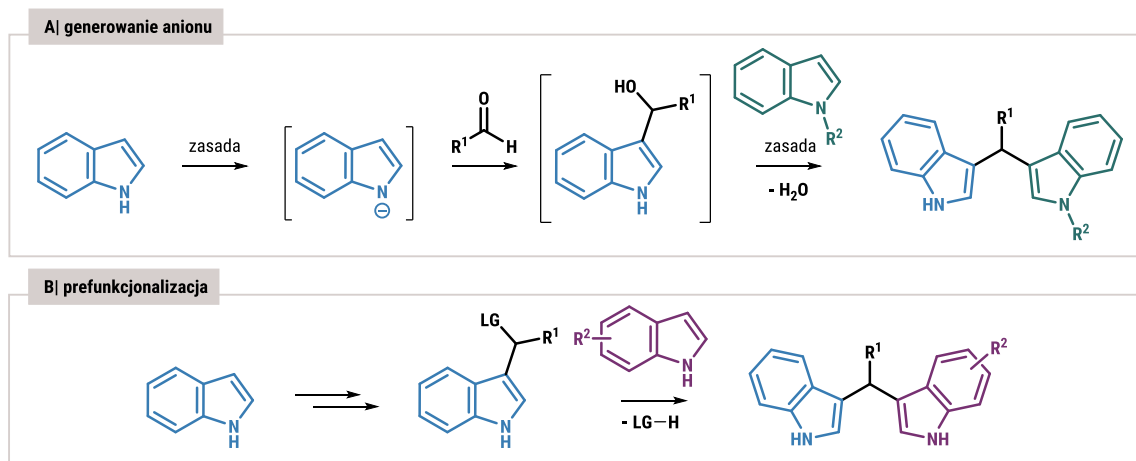
Schemat 22. Badania nad syntezą mezo-fluorowanych symetrycznych bis(heteroarylo)metanów (kod kolorystyczny sekcji A koresponduje z kolorami wykresów słupkowych skumulowanych).

O ile metod prowadzących do symetrycznych bis(heteroarylo)metanów jest znanych w literaturze wiele, to konstrukcja układów niesymetrycznych stanowi spore wyzwanie.¹⁵² Przyczyną jest zbyt mało zróżnicowana nukleofilowość indoli czy pirolu, mimo prób ich

¹⁵¹ Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H., Nucleophilic Reactivities of Indoles. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088-9095.

¹⁵² Palmieri, A.; Petri, M., Recent Advances in the Synthesis of Unsymmetrical Bisindolylmethane Derivatives. *Synthesis* **2019**, *51*, 829-841.

modyfikacji podstawnikami elektronodonorowymi i elektronoakceptorowymi. Dwie główne strategie bazują na wygenerowaniu azotowego anionu lub na prefunkcjonalizacji fragmentem zawierającym grupę dobrze odchodzącą (*Schemat 23*).¹⁵² Pierwsza z tych metod wykorzystuje różnicę w nukleofilowości anionu oraz obojętnego układu heterocyklicznego i jest ograniczona do syntezy mieszanych bis(heteroarylo)metanów z jednym wolnym atomem azotu (NH) i jednym zabezpieczonym (*Schemat 23A*). Z kolei druga wiąże się z budowaniem cząsteczki krok po kroku i wymaga najczęściej izolacji produktów pośrednich by uzyskać pożądaną kontrolę (*Schemat 23B*).



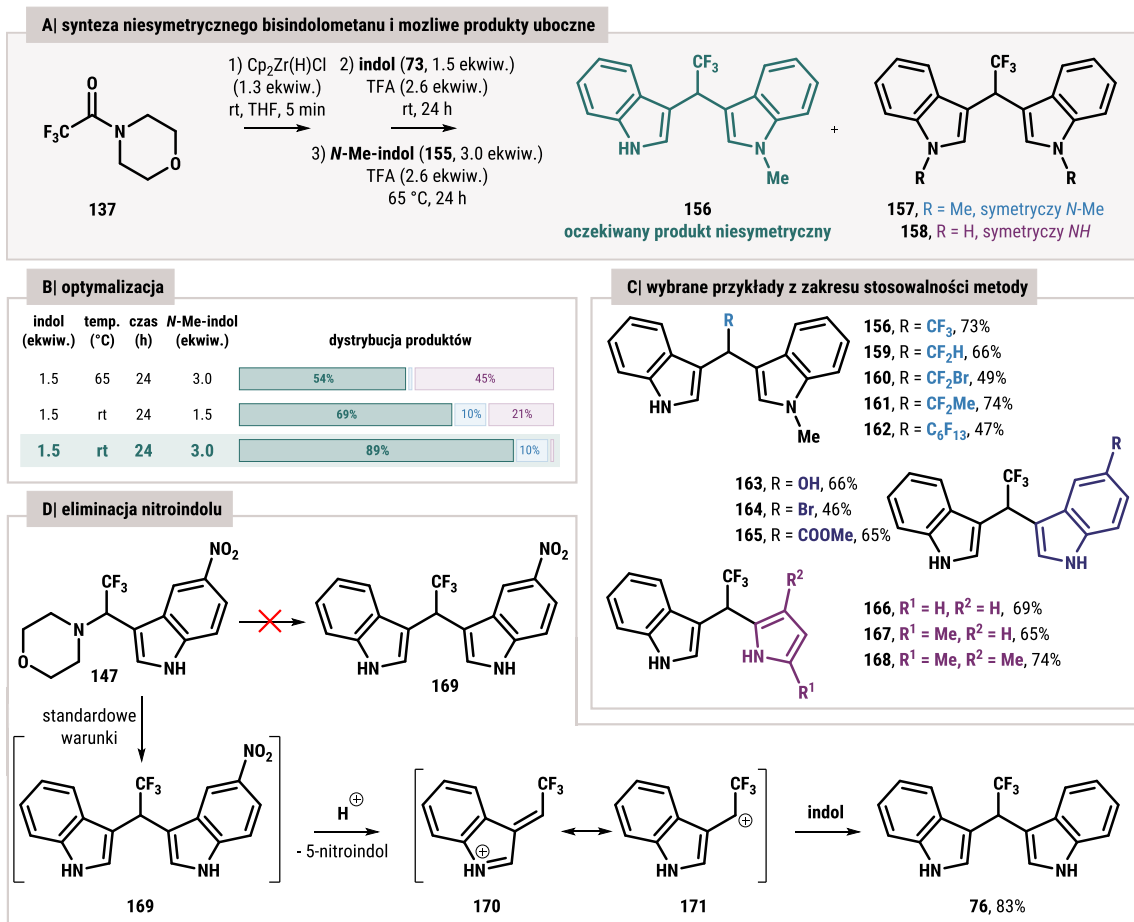
Schemat 23. Strategie syntezy niesymetrycznych bisindolometanów.

Zaproponowana przeze mnie metodologia syntezy niesymetrycznych *mezo*-fluoroalkilowanych bis(heteroarylo)metanów bliższa jest strategii prefunkcjonalizacji (*Schemat 23B*), lecz daje możliwość przeprowadzenia reakcji *one-pot* bez konieczności wydzielania jakiegokolwiek produktu pośredniego (*Schemat 24A*). Kluczem do efektywnego tworzenia się układów niesymetrycznych jest sterowanie procesem za pomocą temperatury. Przeprowadzona przeze mnie optymalizacja pokazała, że addycja pierwszego nukleofila (modelowo indol, **73**) przebiega wydajnie w temperaturze pokojowej, a dopiero kwasowa eliminacja i addycja drugiej heterocyklicznej cząsteczki (modelowo *N*-Me-indol, **155**) wymaga dostarczenia dodatkowej energii. Dodatkowo, dobranie odpowiedniego stosunku użytych nukleofili **73** i **155** zapewniło efektywność każdego z etapów addycji. Finalnie udało mi się uzyskać kontrolę nad procesem i selektywnie otrzymywać mieszaninę poreakcyjną zawierającą niesymetryczny modelowy produkt **156** w 89%, przy 10% udziale symetrycznego *N*-metylowanego związku **157** oraz śladach symetrycznego indolowego produktu **158** (określono na podstawie ¹H NMR, *Schemat 24B*). Przełożyło się to na 77% wydajność wyizolowanego oczekiwanego produktu (8% symetrycznego *N*-metylowanego i śladowe ilości indolowego). W przypadku przeprowadzenia obu etapów addycji w podwyższonej temperaturze (przy takim samym

stosunku nukleofili), produkt niesymetryczny **156** tworzy się z praktycznie taką samą wydajnością jak symetryczny produkt indolowy **158** (55% do 47%) ze śladowym udziałem symetrycznego produktu *N*-metylowanego **157** (*Schemat 24B*).

Zbadanie zakresu stosowalności metody dla związków niesymetrycznych nie różniło się znacząco od wyników uzyskanych dla układów symetrycznych (*Schemat 24C*). Otrzymałem zarówno produkty z różnymi fluoralkilowymi motywami strukturalnymi **156** oraz **159-162**, jak i niesymetryczne pochodne indolowe z grupą hydroksylową **163**, bromową **164** i estrową **165** oraz układy pirolo/indolowe **166-168**. Mając na uwadze iż w przypadku prób z 5-nitro- czy 5-cyjanoindolem reakcja zatrzymuje się po etapie pierwszej addycji (*patrz Schemat 22D*), podjąłem próbę wykorzystania tej słabszej reaktywności do konstrukcji produktu niesymetrycznego **169** zawierających układ indol/nitroindol. Co ciekawe, z rezultatu eksperymentu jasno wynika iż kwasowa eliminacja morfoliny i addycja cząsteczki indolu przebiegała zgodnie z moim założeniem. Niestety produkt **169** w standardowych warunkach reakcji okazał się niestabilny i prawdopodobnie wstępował w kolejną promowaną kwasem eliminację dając kationy **170** i **171**.¹⁵³ Te reaktywne związki wstępowały z kolei w reakcję z cząsteczką indolu, finalnie prowadząc do symetrycznego układu bisindolometanowego **76** z wydajnością 83% (*Schemat 24D*).

¹⁵³ Palmieri, A.; Petrini, M.; Shaikh, R. R., Synthesis of 3-substituted indoles via reactive alkylideneindolenine intermediates. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1259-1270.



Schemat 24. Badania nad syntezą mezo-fluorowanych niesymetrycznych bis(heteroarylo)metanów.

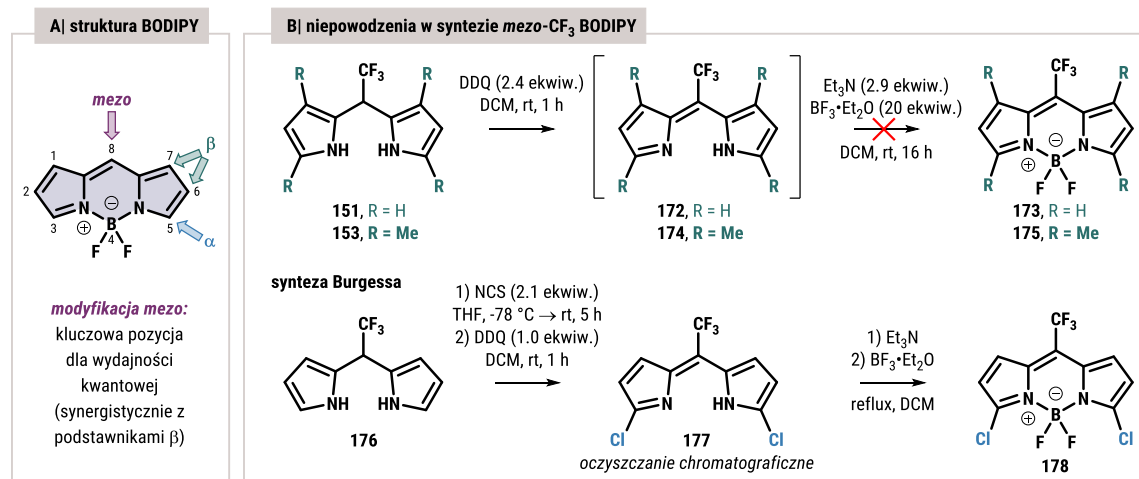
Jak wspomniałem wcześniej, produkty bispirolometanowe od początku były dla mnie niezwykle istotne z punktu widzenia dalszych ich zastosowań. Są one bowiem blokami budulcowymi w syntezie porfiryn i innych porfirynoidów oraz stanowią bezpośredni prekursor barwników opartych na szkielecie 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacenu (BODIPY, Schemat 25A).¹⁵⁴ Wiedząc, że takie umiejscowienie fragmentu fluorowanego jest kluczowe dla fizykochemicznych właściwości barwnika^{154,155}, za kolejny cel postawiłem sobie opracowanie metody syntezy barwników BODIPY posiadających fluorowane motywy w pozycji *mezo*.

Standardowa ścieżka syntetyczna prowadząca do szkieletu BODIPY obejmuje utlenianie bispirolometanu do bispirolometenu i następcze kompleksowanie atomem boru pochodzącego z eteratu trójfluorku boru w obecności zasady (najczęściej trietyloaminy). Niestety, wszelkie podjęte przeze mnie próby otrzymania układu *mezo*-CF₃-BODIPY nie

¹⁵⁴ Loudet, A.; Burgess, K., BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.

¹⁵⁵ Rebeca Sola, L.; Edurne Avellanal, Z.; Jorge, B.; César Fernando Azael Gómez, D.; José Luis Belmonte, V.; Eduardo Peña, C.; Iñigo López, A., Tailoring the Photophysical Signatures of BODIPY Dyes: Toward Fluorescence Standards across the Visible Spectral Region. w *Photochemistry and Photophysics*, Satyen, S.; Sankalan, M., Eds. IntechOpen: Rijeka, 2018; p Ch. 2.

powiodły się, najprawdopodobniej ze względu na wysoką niestabilność pośredniego trifluorometylowego bispirolometenu **172**.^{156,157} Pierwsze próby pokazały, iż *p*-chloranil nie jest odpowiednim utleniaczem (brak konwersji bispirolometanu **151**) i konieczne jest zastosowanie 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinonu (DDQ). Jednakże próby bezpośredniego przeprowadzenia powstającego bispirolometenu **172** w kompleks borowy **173** kończyły się całkowitą degradacją substratu. Doniesienia literaturowe o pozytywnym wpływie podstawników alkilowych w pierścieniu pirolowym nie przyniosły zamierzonego skutku i wychodząc z trifluorometylowanego bis(2,4-dimetylopirolo)metanu **174** nie otrzymałem oczekiwanego barwnika **175** (Schemat 25B).¹⁵⁶ Ostatnią próbą było powtórzenie syntezy wykonanej przez Burgessa z wykorzystaniem pochodnej 2-chloropirolowej **176**.¹⁵⁸ Według autorów chlorowany bispirolometen **177** jest dostatecznie stabilny, by go wydzielić i użyć do przeprowadzenia w kompleks BODIPY. Odnotowali oni 45% wydajność dla etapów chlorowania i utleniania za pomocą DDQ. Niestety, w moich rękach ta synteza nie doprowadziła do pochodnej BODIPY **178** (Schemat 25B). Po etapach chlorowania i utleniania otrzymałem trudną do identyfikacji mieszaninę dwóch związków, która poddana reakcji z $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O} / \text{Et}_3\text{N}$ doprowadziła do kolejnej, jeszcze bardziej skomplikowanej mieszaniny nie dających się zidentyfikować i scharakteryzować.



Schemat 25. BODIPY i nieudane próby syntezy mezo-trifluorometylowego analogu.

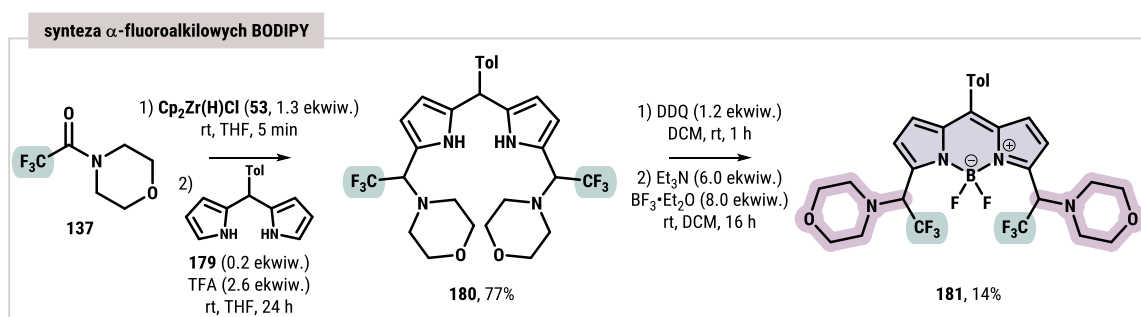
W związku z niepowodzeniem w syntezie mezo-fluoroalkilowych BODIPY, swoją uwagę zwróciłem w stronę funkcjonalizacji fragmentem fluorowanym pozycji

¹⁵⁶ Leen, V.; Dehaen, W.; De Borggraeve, W. Synthesis and application of reactive BODIPY dyes. 2010. Katholieke Universiteit Leuven.

¹⁵⁷ Tomilin, D. N.; Sagitova, E. F.; Petrushenko, K. B.; Sobenina, L. N.; Ushakov, I. A.; Yang, G.; Hu, R.; Trofimov, B. A., Asymmetric mezo- CF_3 -BODIPY dyes based on cycloalkanopyrroles. *Dyes Pigm.* **2020**, *176*, 108228.

¹⁵⁸ Li, L.; Nguyen, B.; Burgess, K., Functionalization of the 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) core. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112-3116.

α w pierścieniu pirolu (*Schemat 26*). Według mojej wiedzy nie istnieje protokół pozwalający na syntezę takiego fragmentu strukturalnego. By go stworzyć, wykorzystałem dostępny *mezo*-toluilowany bispirolometan **179**, który poddałem reakcji alkilowania w pozycjach α obu pierścieni heterocyklicznych z wykorzystaniem amidu **137**. Proces "wyczerpującego" α -alkilowania z użyciem procedury opisywanej we wcześniejszych fragmentach niniejszej pracy przebiegł wydajnie (77%) bez potrzeby dodatkowej optymalizacji. Otrzymany addukt **180** utleniłem do bispirolometenu, który w przypadku aryłowego podstawnika toluilowego (Tol) w pozycji *mezo* jest dużo bardziej stabilny niż trifluorometylowany analog. Kompleksowanie za pomocą eteratu trójfluorku boru w obecności trietyloaminy pozwoliło mi na otrzymanie α -funkcjonalizowanego BODIPY **181** z wydajnością 14% dla sekwencji utlenianie/kompleksowanie (*Schemat 26*). Co istotne, grupy morfolinowe w otrzymanym barwniku są gotowe do dalszych przekształceń modulujących własności fizyczne kompleksu.¹⁵⁹ Istnieją doniesienia literaturowe, które jasno pokazują iż α -benzylowane fragmenty BODIPY wzmacniają agregację typu J i hamują międzycząsteczkowe oddziaływania π , umożliwiając fluorescencję w stanie stałym.¹⁶⁰



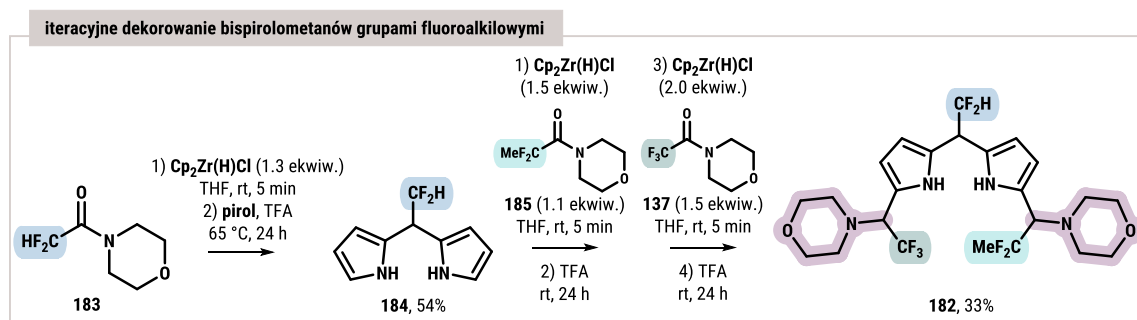
Schemat 26. Zastosowanie opracowanej metodologii w syntezie fluorowanego BODIPY.

Na zakończenie tego projektu, opracowaną metodologię wykorzystałem w syntezie unikalnego bloku budulcowego – bispirolometanu **182** posiadającego trzy różne fragmenty fluorowane w pozycjach lateralnych i pozycji *mezo* (*Schemat 27*). Syntezę rozpocząłem od użycia amidu **183** do otrzymania *mezo*-difluorowanego bispirolometanu **184**, który następnie poddałem iteratywnemu α -alkilowaniu za pomocą nośnika difluorometylowego **185**, a następnie nośnika trifluorometylowego **137**. W wyniku powyższej sekwencji otrzymałem multifluoroalkilowany bispirolometan **182**, który może zostać wykorzystany

¹⁵⁹ Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W., Postfunctionalization of the BODIPY Core: Synthesis and Spectroscopy. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6577-6595.

¹⁶⁰ Lv, F.; Yu, Y.; Hao, E.; Yu, C.; Wang, H.; Jiao, L.; Boens, N., Copper-catalyzed α -benzylation of BODIPYs via radical-triggered oxidative cross-coupling of two C–H bonds. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9059-9062.

do syntezy dowolnie *mezo*-fluorowanych porfiryn, związków budzących niemałe zainteresowanie wielu grup badawczych (Schemat 27).¹⁶¹



Schemat 27. Zastosowanie opracowanej metodologii w syntezie multifluorowanego bloku budulcowego porfiryn.

Opisane badania nad wykorzystaniem amidów jako stabilnego nośnika aldehydów fluoroalkilowych zostały zrealizowane z pomocą dr Barbary Grzeszczyk (optymalizacja powstawania modelowego symetrycznego bisindolometanu oraz badanie zakresu stosowalności metody dla symetrycznych bisindolometanów i bispirolometanów) i zostały opublikowane w czasopiśmie *Organic Letters*:

Paweł J. Czerwiński, Barbara Grzeszczyk, Bartłomiej Furman

Tertiary Amides as Fluoroalkyl Aldehyde Surrogates: Access to meso-Fluorinated Bis(heteroaryl)methanes

Org. Lett. **2022**, 24, 50, 9269–9274, doi: 10.1021/acs.orglett.2c03839

¹⁶¹ Yadav, P.; Khoury, S.; Mahammed, A.; Morales, M.; Virgil, S. C.; Gray, H. B.; Gross, Z., Enhanced Synthetic Access to Tris- CF_3 -Substituted Corroles. *Org. Lett.* **2020**, 22, 3119-3122.

Podsumowanie badań własnych

Podczas prac prowadzonych w ramach niniejszej dysertacji w pełni zrealizowałem przedsięwzięty cel badawczy, jakim było opracowanie reduktywnej funkcjonalizacji amidów fluoroalkilowych prowadzącej do sfunkcjonalizowanych fluorowanych amin. To nieznane dotychczas podejście rozszerza w sposób kluczowy możliwości otrzymywania niezwykle istotnych z punktu widzenia chemii medycznej związków fluoroorganicznych.

Do moich najważniejszych osiągnięć badawczych mogę zaliczyć:

- 1| Wyselekcjonowanie układu redukującego amidy fluoroalkilowe do odpowiednich imin i pozwalającego na przeprowadzenie następczej addycji czynników nukleofilowych;**
- 2| Zastosowanie metody do otrzymania szeregu fluorowanych amin drugorzędowych;**
- 3| Wykorzystanie zaproponowanej metodologii w syntezie bioizosterów dwóch komercyjnie dostępnych leków – przeciwartmicznego prokainamidu i itoprydu o działaniu przeciwwymiotnym;**
- 4| Opracowanie wariantu mechanochemicznego reduktywnej funkcjonalizacji amidów fluoroalkilowych;**
- 5| Wprowadzenie do chemii syntetycznej trzeciorzędowych amidów jako nośników aldehydów fluoroalkilowych.**

Zaprezentowane w niniejszej rozprawie wyniki stanowią zwartą całość wynikającą z wyciągniętych wniosków na każdym etapie badań i jasno pokazują skuteczność wodoru chlorocyrcynocenu w chemoselektywnej reduktywnej funkcjonalizacji grupy karbonylowej amidów fluoroalkilowych. Dzięki opracowanemu podejściu, możliwe jest otrzymanie i wykorzystanie praktycznie dowolnej fluorowanej iminy w syntezie sfunkcjonalizowanych amin, a także użycie amidu jako nośnika aldehydów fluoroalkilowych. Odkrycia te mają szansę być szeroko stosowane w chemii medycznej, ze względu na unikatowe właściwości biologiczne związków fluoroorganicznych.

BIBLIOGRAFIA

- 1| Harper, D. B.; O'Hagan, D., The fluorinated natural products. *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123-133.
- 2| O'Hagan, D.; Deng, H., Enzymatic Fluorination and Biotechnological Developments of the Fluorinase. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 634-649.
- 3| Vaillancourt, F. H.; Yeh, E.; Vosburg, D. A.; Garneau-Tsodikova, S.; Walsh, C. T., Nature's Inventory of Halogenation Catalysts: Oxidative Strategies Predominate. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3364-3378.
- 4| Nashiru, O.; Zechel, D. L.; Stoll, D.; Mohammadzadeh, T.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G., β -Mannosynthase: Synthesis of β -Mannosides with a Mutant β -Mannosidase. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 417-420.
- 5| Zechel, D. L.; Reid, S. P.; Nashiru, O.; Mayer, C.; Stoll, D.; Jakeman, D. L.; Warren, R. A. J.; Withers, S. G., Enzymatic Synthesis of Carbon-Fluorine Bonds. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4350-4351.
- 6| O'Hagan, D.; Schaffrath, C.; Cobb, S. L.; Hamilton, J. T. G.; Murphy, C. D., Biosynthesis of an organofluorine molecule. *Nature* **2002**, *416*, 279-279.
- 7| Dong, C.; Huang, F.; Deng, H.; Schaffrath, C.; Spencer, J. B.; O'Hagan, D.; Naismith, J. H., Crystal structure and mechanism of a bacterial fluorinating enzyme. *Nature* **2004**, *427*, 561-565.
- 8| Cheng, X.; Ma, L., Enzymatic synthesis of fluorinated compounds. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2021**, *105*, 8033-8058.
- 9| Caron, S., Where Does the Fluorine Come From? A Review on the Challenges Associated with the Synthesis of Organofluorine Compounds. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24*, 470-480.
- 10| Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T., Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214-8264.
- 11| Börgel, J.; Ritter, T., Late-Stage Functionalization. *Chem* **2020**, *6*, 1877-1887.
- 12| Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A., Applications of Fluorine in Medicinal Chemistry. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359.
- 13| O'Hagan, D., Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319.
- 14| Alabugin, I. V., Stereoelectronic Effects with Donor and Acceptor Separated by a Single Bond Bridge. w *Stereoelectronic Effects*, 2016; str. 97-182.
- 15| Rodrigues Silva, D.; de Azevedo Santos, L.; Hamlin, T. A.; Fonseca Guerra, C.; Freitas, M. P.; Bickelhaupt, F. M., The Gauche Effect in XCH₂CH₂X Revisited. *ChemPhysChem* **2021**, *22*, 641-648.
- 16| Buissonneaud, D. Y.; van Mourik, T.; O'Hagan, D., A DFT study on the origin of the fluorine gauche effect in substituted fluoroethanes. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2196-2202.
- 17| Zheng, Y.; Tice, C. M.; Singh, S. B., Conformational control in structure-based drug design. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2017**, *27*, 2825-2837.
- 18| Fukushima, H.; Hiratate, A.; Takahashi, M.; Saito, M.; Munetomo, E.; Kitano, K.; Saito, H.; Takaoka, Y.; Yamamoto, K., Synthesis and structure-activity relationships of potent 3- or 4-substituted-2-cyanopyrrolidine dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6053-6061.
- 19| Jansen, K.; Heirbaut, L.; Verkerk, R.; Cheng, J. D.; Joossens, J.; Cos, P.; Maes, L.; Lambeir, A.-M.; De Meester, I.; Augustyns, K.; Van der Veken, P., Extended Structure-Activity Relationship and Pharmacokinetic Investigation of (4-Quinolinoyl)glycyl-2-cyanopyrrolidine Inhibitors of Fibroblast Activation Protein (FAP). *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 3053-3074.
- 20| Manallack, D. T.; Prankerd, R. J.; Yuriev, E.; Oprea, T. I.; Chalmers, D. K., The significance of acid/base properties in drug discovery. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 485-496.

BIBLIOGRAFIA

- 21| 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*, 1100-1115.
- 22| Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V., Fluorine in medicinal chemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.
- 23| Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F., Fluorine in Pharmaceuticals: Looking Beyond Intuition. *Science* **2007**, *317*, 1881-1886.
- 24| Jacobs, R. T.; Bernstein, P. R.; Cronk, L. A.; Vacek, E. P.; Newcomb, L. F.; Aharony, D.; Buckner, C. K.; Kusner, E. J., Synthesis, Structure-Activity Relationships, and Pharmacological Evaluation of a Series of Fluorinated 3-Benzyl-5-Indolecarboxamides: Identification of 4-[[5-[(2R)-2-Methyl-4,4,4-trifluorobutyl]carbonyl]-1-methylindol-3-yl]methyl]-3-methoxy-N-[(2-methylphenyl)sulfonyl]benzamide, a Potent, Orally Active Antagonist of Leukotrienes D4 and E4. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1282-1297.
- 25| Singh, R. K.; Tandon, R.; Dastidar, S. G.; Ray, A., A review on leukotrienes and their receptors with reference to asthma. *J. Asthma* **2013**, *50*, 922-931.
- 26| Pietruś, W.; Kafel, R.; Bojarski, A. J.; Kurczab, R., Hydrogen Bonds with Fluorine in Ligand- Protein Complexes - the PDB Analysis and Energy Calculations. *Molecules* **2022**, *27*, 1005.
- 27| Cantacuzene, D.; Kirk, K. L.; McCulloh, D. H.; Creveling, C. R., Effect of Fluorine Substitution on the Agonist Specificity of Norepinephrine. *Science* **1979**, *204*, 1217-1219.
- 28| Olsen, J. A.; Banner, D. W.; Seiler, P.; Wagner, B.; Tschopp, T.; Obst-Sander, U.; Kansy, M.; Müller, K.; Diederich, F., Fluorine Interactions at the Thrombin Active Site: Protein Backbone Fragments H-C_α-C=O Comprise a Favorable C-F Environment and Interactions of C-F with Electrophiles. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666-675.
- 29| Rosenblum, S. B.; Huynh, T.; Afonso, A.; Davis, H. R.; Yumibe, N.; Clader, J. W.; Burnett, D. A., Discovery of 1 (4 Fluorophenyl)-(3R)-[3-(4-fluorophenyl)-(3S)- hydroxypropyl]-(4S)-(4-hydroxyphenyl)-2-azetidinone (SCH 58235): A Designed, Potent, Orally Active Inhibitor of Cholesterol Absorption. *J. Med. Chem.* **1998**, *41*, 973-980.
- 30| Park, B. K.; Kitteringham, N. R., Effects of Fluorine Substitution on Drug Metabolism: Pharmacological and Toxicological Implications. *Drug Metabolism Reviews* **1994**, *26*, 605-643.
- 31| McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, J. T., A Graphical Journey of Innovative Organic Architectures That Have Improved Our Lives. *J. Chem. Educ.* **2010**, *87*, 1348-1349.
- 32| Moncada, S.; Gryglewski, R.; Bunting, S.; Vane, J. R., An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature* **1976**, *263*, 663-665.
- 33| Bannai, K.; Toru, T.; Ōba, T.; Tanaka, T.; Okamura, N.; Watanabe, K.; Hazato, A.; Kurozumi, S., Synthesis of chemically stable prostacyclin analogs. *Tetrahedron* **1983**, *39*, 3807-3819.
- 34| Matthews, S. J.; McCoy, C., Thalidomide: A review of approved and investigational uses. *Clin. Ther.* **2003**, *25*, 342-395.
- 35| Takeuchi, Y.; Shiragami, T.; Kimura, K.; Suzuki, E.; Shibata, N., (R)- and (S)-3-Fluorothalidomides: Isosteric Analogues of Thalidomide. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1571-1573.
- 36| Tysoe, C.; Withers, G. S., Fluorinated Mechanism-Based Inhibitors: Common Themes and Recent Developments. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 865-874.
- 37| Kondev, F. G.; Wang, M.; Huang, W. J.; Naimi, S.; Audi, G., The NUBASE2020 evaluation of nuclear physics properties. *Chin. Phys. C* **2021**, *45*, 030001.
- 38| Alauddin, M. M., Positron emission tomography (PET) imaging with 18F-based radiotracers. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **2012**, *2*, 55.
- 39| Chandra, A.; Valkimadi, P.-E.; Pagano, G.; Cousins, O.; Dervenoulas, G.; Politis, M.; Initiative, f. t. a. s. D. N., Applications of amyloid, tau, and neuroinflammation PET imaging to Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Hum. Brain Mapp.* **2019**, *40*, 5424-5442.

BIBLIOGRAFIA

- 40] Meanwell, N. A., Fluorine and Fluorinated Motifs in the Design and Application of Bioisosteres for Drug Design. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880.
- 41] Eskandari, K.; Lesani, M., Does Fluorine Participate in Halogen Bonding? *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 4739-4746.
- 42] Wermuth, C. G.; Ganellin, C. R.; Lindberg, P.; Mitscher, L. A., Glossary of terms used in medicinal chemistry (IUPAC Recommendations 1998). *Pure Appl. Chem.* **1998**, *70*, 1129-1143.
- 43] Friedman, H. L., Influence of Isosteric Replacements upon Biological Activity. In *First Symposium o Chemical-Biological Correlation* The National Academies Press: Washington, DC, 1951.
- 44] Meanwell, N. A., The Influence of Bioisosteres in Drug Design: Tactical Applications to Address Developability Problems. w *Tactics in Contemporary Drug Design*, Meanwell, N. A., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2015; str. 283-381.
- 45] Patani, G. A.; LaVoie, E. J., Bioisosterism: A Rational Approach in Drug Design. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 3147-3176.
- 46] Lee, K. S. S.; Liu, J.-Y.; Wagner, K. M.; Pakhomova, S.; Dong, H.; Morisseau, C.; Fu, S. H.; Yang, J.; Wang, P.; Ulu, A.; Mate, C. A.; Nguyen, L. V.; Hwang, S. H.; Edin, M. L.; Mara, A. A.; Wulff, H.; Newcomer, M. E.; Zeldin, D. C.; Hammock, B. D., Optimized Inhibitors of Soluble Epoxide Hydrolase Improve in Vitro Target Residence Time and in Vivo Efficacy. *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 7016-7030.
- 47] Meyer, S.; Häfliger, J.; Gilmour, R., Expanding organofluorine chemical space: the design of chiral fluorinated isosteres enabled by I(i)/I(iii) catalysis. *Chem. Sci.* **2021**, *12*, 10686-10695.
- 48] Sowaleh, M. F.; Hazlitt, R. A.; Colby, D. A., Application of the Pentafluorosulfanyl Group as a Bioisosteric Replacement. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1481-1490.
- 49] Mukherjee, P.; Pettersson, M.; Dutra, J. K.; Xie, L.; am Ende, C. W., Trifluoromethyl Oxetanes: Synthesis and Evaluation as a tert-Butyl Isostere. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1574-1577.
- 50] Westphal, M. V.; Wolfstädter, B. T.; Plancher, J.-M.; Gatfield, J.; Carreira, E. M., Evaluation of tert-Butyl Isosteres: Case Studies of Physicochemical and Pharmacokinetic Properties, Efficacies, and Activities. *ChemMedChem* **2015**, *10*, 461-469.
- 51] Sun, L.; Li, J.; Bera, H.; Dolzhenko, A. V.; Chiu, G. N. C.; Chui, W. K., Fragment-based approach to the design of 5-chlorouracil-linked-pyrazolo[1,5-a][1,3,5]triazines as thymidine phosphorylase inhibitors. *Eur. J. Med. Chem.* **2013**, *70*, 400-410.
- 52] Bacqué, E., Influence of Fluorination at Position 16 of Antibacterial Pristinamycins II. *Chimia* **2004**, *58*, 128.
- 53] Chowdhury, M. A.; Abdellatif, K. R. A.; Dong, Y.; Das, D.; Suresh, M. R.; Knaus, E. E., Synthesis of Celecoxib Analogues Possessing a N-Difluoromethyl-1,2-dihydropyrid-2-one 5-Lipoxygenase Pharmacophore: Biological Evaluation as Dual Inhibitors of Cyclooxygenases and 5-Lipoxygenase with Anti-Inflammatory Activity. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 1525-1529.
- 54] Deliencourt-Godefroy, G.; Lopes, L. Family of aryl, heteroaryl, O-aryl and O-heteroaryl carbasugars. US9434670B2, 2016.
- 55] Heinrich, T.; Böttcher, H.; Bartoszyk, G. D.; Schwartz, H.; Anzali, S.; März, J.; Greiner, H. E.; Seyfried, C. A., Bioisosterism of Fluorine and Cyano as Indole Substituents. Theoretical, in vitro and in vivo Examination. *Chimia* **2004**, *58*, 143.
- 56] Miao, Z.; Zhu, L.; Dong, G.; Zhuang, C.; Wu, Y.; Wang, S.; Guo, Z.; Liu, Y.; Wu, S.; Zhu, S.; Fang, K.; Yao, J.; Li, J.; Sheng, C.; Zhang, W., A New Strategy To Improve the Metabolic Stability of Lactone: Discovery of (20S,21S)-21-Fluorocamptothecins as Novel, Hydrolytically Stable Topoisomerase I Inhibitors. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 7902-7910.
- 57] Kumari, S.; Carmona, A. V.; Tiwari, A. K.; Trippier, P. C., Amide Bond Bioisosteres: Strategies, Synthesis, and Successes. *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 12290-12358.
- 58] Karad, S. N.; Pal, M.; Crowley, R. S.; Prisinzano, T. E.; Altman, R. A., Synthesis and Opioid Activity of Tyr1-ψ[(Z)CF=CH]-Gly2 and Tyr1-ψ[(S)/(R)-CF₃CH-NH]-Gly2 Leu-enkephalin Fluorinated Peptidomimetics. *ChemMedChem* **2017**, *12*, 571-576.

BIBLIOGRAFIA

- 59| Altman, R. A.; Sharma, K. K.; Rajewski, L. G.; Toren, P. C.; Baltezor, M. J.; Pal, M.; Karad, S. N., Tyr1- ψ [(Z)CF=CH]-Gly2 Fluorinated Peptidomimetic Improves Distribution and Metabolism Properties of Leu-Enkephalin. *ACS Chemical Neuroscience* **2018**, *9*, 1735-1742.
- 60| Sani, M.; Volonterio, A.; Zanda, M., The Trifluoroethylamine Function as Peptide Bond Replacement. *ChemMedChem* **2007**, *2*, 1693-1700.
- 61| Gaudette, F.; Raeppl, S.; Nguyen, H.; Beaulieu, N.; Beaulieu, C.; Dupont, I.; Macleod, A. R.; Besterman, J. M.; Vaisburg, A., Identification of potent and selective VEGFR receptor tyrosine kinase inhibitors having new amide isostere headgroups. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 848-852.
- 62| Ren, X.; Wan, W.; Jiang, H.; Hao, J., Recent Progress in One-Pot Syntheses of Fluorinated Building Blocks. *Mini-Rev. Org. Chem.* **2007**, *4*, 330-337.
- 63| Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Burk, M. J., Beyond Nature's Chiral Pool: Enantioselective Catalysis in Industry. *Science* **1993**, *259*, 479-483.
- 64| Okazoe, T., Overview on the history of organofluorine chemistry from the viewpoint of material industry. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* **2009**, *85*, 276-89.
- 65| Britton, R.; Gouverneur, V.; Lin, J.-H.; Meanwell, M.; Ni, C.; Pupo, G.; Xiao, J.-C.; Hu, J., Contemporary synthetic strategies in organofluorine chemistry. *Nat. Rev. Methods Primers* **2021**, *1*, 47.
- 66| Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A., Synthetic methods and reactions. Pyridinium poly (hydrogen fluoride)(30% pyridine-70% hydrogen fluoride): a convenient reagent for organic fluorination reactions. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3872-3881.
- 67| Haufe, G., Triethylamine trihydrofluoride in synthesis. *J. Prakt. Chem.* **1996**, *338*, 99-113.
- 68| Okoromoba, O. E.; Han, J.; Hammond, G. B.; Xu, B., Designer HF-Based Fluorination Reagent: Highly Regioselective Synthesis of Fluoroalkenes and gem-Difluoromethylene Compounds from Alkynes. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 14381-14384.
- 69| Iashin, V.; Wirtanen, T.; Perea-Buceta, J. E., Tetramethylammonium Fluoride: Fundamental Properties and Applications in C-F Bond-Forming Reactions and as a Base. *Catalysts* **2022**, *12*, 233.
- 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*, 4917-4930.
- 71| McPake, C. B.; Sandford, G., Selective Continuous Flow Processes Using Fluorine Gas. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 844-851.
- 72| Sandford, G., Elemental fluorine in organic chemistry (1997-2006). *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 90-104.
- 73| Yerien, D. E.; Bonesi, S.; Postigo, A., Fluorination methods in drug discovery. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 8398-8427.
- 74| Baudoux, J.; Cahard, D., Electrophilic Fluorination with N-F Reagents. w *Organic Reactions*; str. 1-326.
- 75| Rozatian, N.; Ashworth, I. W.; Sandford, G.; Hodgson, D. R. W., A quantitative reactivity scale for electrophilic fluorinating reagents. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8692-8702.
- 76| Wang, N.; Rowland, F. S., Trifluoromethyl hypofluorite: a fluorine-donating radical scavenger. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 5154-5155.
- 77| Benson, S. W., III-Bond energies. *J. Chem. Educ.* **1965**, *42*, 502.
- 78| Cottrell, T. L., *The strengths of chemical bonds*. Butterworths Scientific Publications 1958.
- 79| Capaldo, L.; Ravelli, D., Hydrogen Atom Transfer (HAT): A Versatile Strategy for Substrate Activation in Photocatalyzed Organic Synthesis. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 2056-2071.

BIBLIOGRAFIA

- 80| Barata-Vallejo, S.; Lantaño, B.; Postigo, A., Recent Advances in Trifluoromethylation Reactions with Electrophilic Trifluoromethylating Reagents. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16806-16829.
- 81| Studer, A., A "Renaissance" in Radical Trifluoromethylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950-8958.
- 82| Xiao, H.; Zhang, Z.; Fang, Y.; Zhu, L.; Li, C., Radical trifluoromethylation. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 6308-6319.
- 83| Hu, J.; Zhang, W.; Wang, F., Selective difluoromethylation and monofluoromethylation reactions. *Chem. Commun.* **2009**, 7465-7478.
- 84| 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. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5342-5345.
- 85| Gonzalez, J.; Foti, C. J.; Elsheimer, S., Difluoromethylation of alkenes via borohydride reduction of 1,3-dibromo-1,1-difluoroalkanes. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4322-4325.
- 86| Miethchen, R.; Hein, M.; Reinke, H., A New Method for the Selective Introduction of Difluoromethyl and Trifluoromethyl Groups into Sugar Moieties. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, *1998*, 919-923.
- 87| Reichel, M.; Karaghiosoff, K., Reagents for Selective Fluoromethylation: A Challenge in Organofluorine Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 12268-12281.
- 88| Parisi, G.; Colella, M.; Monticelli, S.; Romanazzi, G.; Holzer, W.; Langer, T.; Degennaro, L.; Pace, V.; Luisi, R., Exploiting a "Beast" in Carbenoid Chemistry: Development of a Straightforward Direct Nucleophilic Fluoromethylation Strategy. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13648-13651.
- 89| Shen, X.; Zhou, M.; Ni, C.; Zhang, W.; Hu, J., Direct monofluoromethylation of *O*-, *S*-, *N*-, and *P*-nucleophiles with PhSO(NTs)CH₂F: the accelerating effect of α -fluorine substitution. *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 117-122.
- 90| Percy, J. M., Building Block Approaches to Aliphatic Organofluorine Compounds. *w Organofluorine Chemistry: Techniques and Synthons*, Chambers, R. D., Ed. Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 1997; str. 131-195.
- 91| Goldberg, F. W.; Kettle, J. G.; Kogej, T.; Perry, M. W. D.; Tomkinson, N. P., Designing novel building blocks is an overlooked strategy to improve compound quality. *Drug Discov. Today* **2015**, *20*, 11-17.
- 92| López, S. E.; Salazar, J., Trifluoroacetic acid: Uses and recent applications in organic synthesis. *J. Fluorine Chem.* **2013**, *156*, 73-100.
- 93| Kazakova, A. N.; Vasilyev, A. V., Trifluoromethanesulfonic acid in organic synthesis. *Russ. J. Org. Chem.* **2017**, *53*, 485-509.
- 94| Nahm, S.; Weinreb, S. M., *N*-methoxy-*N*-methylamides as effective acylating agents. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818.
- 95| Hie, L.; Fine Nathel, N. F.; Shah, T. K.; Baker, E. L.; Hong, X.; Yang, Y.-F.; Liu, P.; Houk, K. N.; Garg, N. K., Conversion of amides to esters by the nickel-catalysed activation of amide C–N bonds. *Nature* **2015**, *524*, 79-83.
- 96| Meng, G.; Szostak, M., Sterically Controlled Pd-Catalyzed Chemoselective Ketone Synthesis via N–C Cleavage in Twisted Amides. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4364-4367.
- 97| Li, G.; Szostak, M., Transition-Metal-Free Activation of Amides by N–C Bond Cleavage. *Chem. Rec.* **2020**, *20*, 649-659.
- 98| Bouveault, L., *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1904**, *31*, 1306-1322.
- 99| Pace, V.; Holzer, W.; Olofsson, B., Increasing the Reactivity of Amides towards Organometallic Reagents: An Overview. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3697-3736.
- 100| Schedler, D. J. A.; Godfrey, A. G.; Ganem, B., Reductive deoxygenation by Cp₂ZrHCl: Selective formation of imines via zirconation/hydrozirconation of amides. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035-5038.

BIBLIOGRAFIA

- 101| Xia, Q.; Ganem, B., Asymmetric Total Synthesis of (-)- α -Kainic Acid Using an Enantioselective, Metal-Promoted Ene Cyclization. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485-487.
- 102| Oda, Y.; Sato, T.; Chida, N., Direct Chemoselective Allylation of Inert Amide Carbonyls. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 950-953.
- 103| Hart, D. W.; Schwartz, J., Hydrozirconation. Organic synthesis via organozirconium intermediates. Synthesis and rearrangement of alkylzirconium(IV) complexes and their reaction with electrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115-8116.
- 104| Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I., Mild and Selective Hydrozirconation of Amides to Aldehydes Using Cp₂Zr(H)Cl: Scope and Mechanistic Insight. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408-3419.
- 105| Jones, C. G.; Asay, M.; Kim, L. J.; Kleinsasser, J. F.; Saha, A.; Fulton, T. J.; Berkley, K. R.; Cascio, D.; Malyutin, A. G.; Conley, M. P.; Stoltz, B. M.; Lavallo, V.; Rodríguez, J. A.; Nelson, H. M., Characterization of Reactive Organometallic Species via MicroED. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 1507-1513.
- 106| Więclaw, M. M.; Stecko, S., Hydrozirconation of C=X Functionalities with Schwartz's Reagent. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, *2018*, 6601-6623.
- 107| Donnelly, L. J.; Berthet, J.-C.; Cantat, T., Selective Reduction of Secondary Amides to Imines Catalysed by Schwartz's Reagent. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202206170.
- 108| Wang, J.; Xu, H.; Gao, H.; Su, C.-Y.; Zhao, C.; Phillips, D. L., DFT Study on the Mechanism of Amides to Aldehydes Using Cp₂Zr(H)Cl. *Organometallics* **2010**, *29*, 42-51.
- 109| van der Ent, A.; Onderdelinden, A. L.; Schunn, R. A., Chlorobis(cyclooctene)rhodium(I) and -Iridium(I) Complexes. *W Inorg. Synth.*, 1973; str. 92-95.
- 110| Cheng, C.; Brookhart, M., Iridium-Catalyzed Reduction of Secondary Amides to Secondary Amines and Imines by Diethylsilane. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11304-11307.
- 111| Ou, W.; Han, F.; Hu, X.-N.; Chen, H.; Huang, P.-Q., Iridium-Catalyzed Reductive Alkylations of Secondary Amides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11354-11358.
- 112| Gregory, A. W.; Chambers, A.; Hawkins, A.; Jakubec, P.; Dixon, D. J., Iridium-Catalyzed Reductive Nitro-Mannich Cyclization. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 111-114.
- 113| Motoyama, Y.; Aoki, M.; Takaoka, N.; Aoto, R.; Nagashima, H., Highly efficient synthesis of aldenamines from carboxamides by iridium-catalyzed silane-reduction/dehydration under mild conditions. *Chem. Commun.* **2009**, 1574-1576.
- 114| Matheau-Raven, D.; Gabriel, P.; Leitch, J. A.; Almeahadi, Y. A.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J., Catalytic Reductive Functionalization of Tertiary Amides using Vaska's Complex: Synthesis of Complex Tertiary Amine Building Blocks and Natural Products. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8880-8897.
- 115| Tinnis, F.; Volkov, A.; Slagbrand, T.; Adolfsson, H., Chemoselective Reduction of Tertiary Amides under Thermal Control: Formation of either Aldehydes or Amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4562-4566.
- 116| Trillo, P.; Slagbrand, T.; Adolfsson, H., Straightforward α -Amino Nitrile Synthesis Through Mo(CO)₆-Catalyzed Reductive Functionalization of Carboxamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12347-12351.
- 117| Bower, S.; Kreutzer, K. A.; Buchwald, S. L., A Mild General Procedure for the One-Pot Conversion of Amides to Aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1515-1516.
- 118| Jakubec, P.; Hawkins, A.; Felzmann, W.; Dixon, D. J., Total Synthesis of Manzamine A and Related Alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 17482-17485.
- 119| Sato, M.; Azuma, H.; Daigaku, A.; Sato, S.; Takasu, K.; Okano, K.; Tokuyama, H., Total Synthesis of (-)-Histronicotoxin through a Stereoselective Radical Translocation-Cyclization Reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1087-1091.
- 120| Laval, S.; Dayoub, W.; Favre-Reguillon, A.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M., A mild titanium-based system for the reduction of amides to aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2092-2094.

BIBLIOGRAFIA

- 121| Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S., *Organic Chemistry*. 2nd ed.; Oxford University Press 2012; str. 130.
- 122| Hong, Z.; Ong, D. Y.; Muduli, S. K.; Too, P. C.; Chan, G. H.; Tnay, Y. L.; Chiba, S.; Nishiyama, Y.; Hirao, H.; Soo, H. S., Understanding the Origins of Nucleophilic Hydride Reactivity of a Sodium Hydride–Iodide Composite. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 7108-7114.
- 123| Too, P. C.; Chan, G. H.; Tnay, Y. L.; Hirao, H.; Chiba, S., Hydride Reduction by a Sodium Hydride–Iodide Composite. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 3719-3723.
- 124| Ong, D. Y.; Fan, D.; Dixon, D. J.; Chiba, S., Transition-Metal-Free Reductive Functionalization of Tertiary Carboxamides and Lactams for α -Branched Amine Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11903-11907.
- 125| Charette, A. B.; Grenon, M., Spectroscopic studies of the electrophilic activation of amides with triflic anhydride and pyridine. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 1694-1703.
- 126| Xiao, K.-J.; Luo, J.-M.; Ye, K.-Y.; Wang, Y.; Huang, P.-Q., Direct, One-pot Sequential Reductive Alkylation of Lactams/Amides with Grignard and Organolithium Reagents through Lactam/Amide Activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 3037-3040.
- 127| Kaiser, D.; Bauer, A.; Lemmerer, M.; Maulide, N., Amide activation: an emerging tool for chemoselective synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7899-7925.
- 128| Czerwiński, P. J.; Furman, B., Reductive Functionalization of Amides in Synthesis and for Modification of Bioactive Compounds. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 655849.
- 129| Baza danych Reaxys, <https://www.reaxys.com> (dostęp 2023-01-23),
- 130| Schlosser, M., Parametrization of Substituents: Effects of Fluorine and Other Heteroatoms on OH, NH, and CH Acidities. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496-1513.
- 131| Fioravanti, S., Trifluoromethyl aldimines: an overview in the last ten years. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4449-4489.
- 132| Siegemund, G.; Schwertfeger, W.; Feiring, A.; Smart, B.; Behr, F.; Vogel, H.; McKusick, B.; Peer, K., Fluorine Compounds, *Organic. w Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; str. 1-56.
- 133| Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A., Asymmetric Construction of Stereogenic Carbon Centers Featuring a Trifluoromethyl Group from Prochiral Trifluoromethylated Substrates. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455-529.
- 134| Prakash, G. K. S.; Zhang, Z.; Wang, F., 2,2,2-Trifluoro-1-methoxyethanol. w *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*.
- 135| Surya Prakash, G. K.; Zhang, Z., 2,2,2-Trifluoroacetaldehyde Hydrate. w *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; str. 1-6.
- 136| Takacs, L., The historical development of mechanochemistry. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7649-7659.
- 137| Mechanochemistry and mechanical activation of solids. w *Process Metallurgy*, Baláž, P., Ed. Elsevier2000; str. 1-14.
- 138| Howard, Joseph L.; Cao, Q.; Browne, D. L., Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer? *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080-3094.
- 139| Hutchings, B. P.; Crawford, D. E.; Gao, L.; Hu, P.; James, S. L., Feedback Kinetics in Mechanochemistry: The Importance of Cohesive States. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15252-15256.
- 140| Zhao, Y.; Snieckus, V., A Practical *in situ* Generation of the Schwartz Reagent. Reduction of Tertiary Amides to Aldehydes and Hydrozirconation. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 390-393.
- 141| Friščić, T.; Mottillo, C.; Titi, H. M., Mechanochemistry for Synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1018-1029.
- 142| Porcheddu, A.; Colacino, E.; De Luca, L.; Delogu, F., Metal-Mediated and Metal-Catalyzed Reactions Under Mechanochemical Conditions. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8344-8394.

BIBLIOGRAFIA

- 143| Ingallina, C.; D'Acquarica, I.; Delle Monache, G.; Ghirga, F.; Quaglio, D.; Ghirga, P.; Berardozi, S.; Markovic, V.; Botta, B., The Pictet-Spengler Reaction Still on Stage. *Curr. Pharm. Des.* **2016**, *22*, 1808-1850.
- 144| Abdel-Magid, A. F., 8.02 Reduction of CN to CH–NH by Metal Hydrides. w *Comprehensive Organic Synthesis (Second Edition)*, Knochel, P., Ed. Elsevier: Amsterdam, 2014; str. 85-150.
- 145| Sobenina, L. N.; Petrova, O. V.; Petrushenko, K. B.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I.; Meallet-Renault, R.; Trofimov, B. A., Synthesis and Optical Properties of Difluorobora-s-diazaindacene Dyes with Trifluoromethyl meso-Substituents. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4107-4118.
- 146| Satoh, A.; Nishina, Y., High-throughput screening of bioactive compounds via new catalytic reaction in the pooled mixture. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 126539.
- 147| Xu, Z.; Hang, Z.; Chai, L.; Liu, Z.-Q., A Free-Radical-Promoted Site-Specific Cross-Dehydrogenative-Coupling of N-Heterocycles with Fluorinated Alcohols. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4662-4665.
- 148| Arun, V.; Roy, L.; De Sarkar, S., Alcohols as Fluoroalkyl Synthons: Ni-catalyzed Dehydrogenative Approach to Access Polyfluoroalkyl Bis-indoles. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16649-16654.
- 149| Dmowski, W.; Piasecka-Maciejewska, K.; Urbańczyk-Lipkowska, Z., Sodium Dithionite-Initiated Coupling of 1-Bromo-1-chloro-2,2-trifluoro-ethane with Pyrroles: A New, Convenient and Economical Synthesis of 5-(Trifluoromethyl)dipyrromethanes. *Synthesis* **2003**, *2003*, 0841-0844.
- 150| Yuan, Z.; Chen, S.; Weng, Z., Copper-catalyzed synthesis of trifluoromethylated bis(indolyl)arylmethanes from 2-arylindoles and 2,2,2-trifluoroacetohydrazide. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 482-486.
- 151| Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H., Nucleophilic Reactivities of Indoles. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088-9095.
- 152| Palmieri, A.; Petrini, M., Recent Advances in the Synthesis of Unsymmetrical Bisindolylmethane Derivatives. *Synthesis* **2019**, *51*, 829-841.
- 153| Palmieri, A.; Petrini, M.; Shaikh, R. R., Synthesis of 3-substituted indoles via reactive alkylideneindolenine intermediates. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 1259-1270.
- 154| Loudet, A.; Burgess, K., BODIPY Dyes and Their Derivatives: Syntheses and Spectroscopic Properties. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4891-4932.
- 155| Rebeca Sola, L.; Edurne Avellanal, Z.; Jorge, B.; César Fernando Azael Gómez, D.; José Luis Belmonte, V.; Eduardo Peña, C.; Iñigo López, A., Tailoring the Photophysical Signatures of BODIPY Dyes: Toward Fluorescence Standards across the Visible Spectral Region. w *Photochemistry and Photophysics*, Satyen, S.; Sankalan, M., Eds. IntechOpen: Rijeka, 2018.
- 156| Leen, V.; Dehaen, W.; De Borggraeve, W. Synthesis and application of reactive BODIPY dyes. 2010, Katholieke Universiteit Leuven.
- 157| Tomilin, D. N.; Sagitova, E. F.; Petrushenko, K. B.; Sobenina, L. N.; Ushakov, I. A.; Yang, G.; Hu, R.; Trofimov, B. A., Asymmetric meso-CF₃-BODIPY dyes based on cycloalkanopyrroles. *Dyes Pigm.* **2020**, *176*, 108228.
- 158| Li, L.; Nguyen, B.; Burgess, K., Functionalization of the 4,4-difluoro-4-bora-3a,4a-diaza-s-indacene (BODIPY) core. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 3112-3116.
- 159| Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W., Postfunctionalization of the BODIPY Core: Synthesis and Spectroscopy. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6577-6595.
- 160| Lv, F.; Yu, Y.; Hao, E.; Yu, C.; Wang, H.; Jiao, L.; Boens, N., Copper-catalyzed α -benzylation of BODIPYs via radical-triggered oxidative cross-coupling of two C–H bonds. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9059-9062.
- 161| Yadav, P.; Khoury, S.; Mohammed, A.; Morales, M.; Virgil, S. C.; Gray, H. B.; Gross, Z., Enhanced Synthetic Access to Tris-CF₃-Substituted Corroles. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3119-3122.

PUBLIKACJE ORYGINALNE

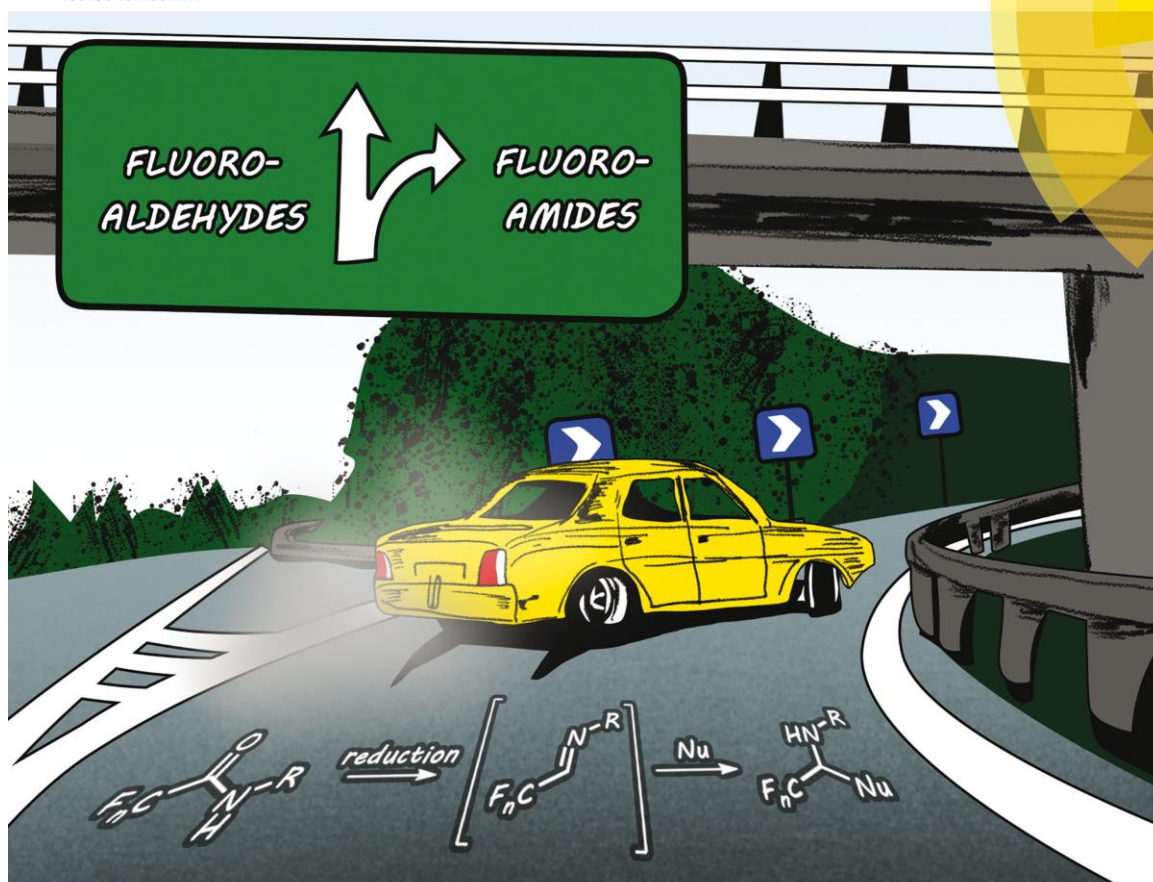
Poniżej znajdują się teksty publikacji będących podstawą niniejszej dysertacji.

Materiały uzupełniające do prac opisujących badania eksperymentalne („*supporting information*”) dostępne są w formie załączników oraz do pobrania pod poniższymi linkami:

- 1| rsc.org/suppdata/c9/cc/c9cc04111g/c9cc04111g1.pdf
dla publikacji *Chem. Commun.* **2019**, 55, 9436-9439
- 2| pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acssuschemeng.2c01297/suppl_file/sc2c01297_si_001.pdf
dla publikacji *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2022**, 10, 10486-10492
- 3| pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/acs.orglett.2c03839/suppl_file/ol2c03839_si_001.pdf
dla publikacji *Org. Lett.* **2022**, 24, 50, 9269-9274

ChemComm

Chemical Communications
rsc.li/chemcomm



ISSN 1359-7345



COMMUNICATION
Paweł J. Czerwiński and Bartłomiej Furman
Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides



Cite this: *Chem. Commun.*, 2019, 55, 9436

Received 28th May 2019,
Accepted 5th July 2019

DOI: 10.1039/c9cc04111g

rsc.li/chemcomm

Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides†

Paweł J. Czerwiński and Bartłomiej Furman *

Although imines are convenient substrates for the synthesis of functionalized amines, they may be hard to obtain, as in the case of fluorinated imines. To aid in overcoming this issue, we propose a protocol of corresponding amine synthesis from simple fluoroacetic acid-derived amides using Schwartz's reagent.

The imine moiety is one of the most versatile functional groups, used in the synthesis of a wide array of biologically and chemically relevant compounds. Perhaps the main difficulty in the development of imine chemistry is their inherent instability – imines are typically generated *in situ* from aldehydes and amines and are often isolable with either great effort or not at all.¹ The availability of imines is thus limited by the possibility of obtaining the corresponding aldehydes – a task that is often daunting as a number of aldehydes are either unstable or unknown at all. For example, trifluoroacetaldehyde is a gas at ambient temperature and in order to use it in chemical transformations, the hemiacetal must be subjected to heating (150–180 °C) with strong acid or phosphorus pentoxide, the resulting vapor condensed in a cold trap and the resulting aldehyde should be used immediately due to its reactivity and tendency to polymerize.^{2,3} Moreover, this compound is a suspected cancer agent, therefore direct handling should be avoided or reduced to a minimum.² These properties call for prohibitively expensive equipment and procedures, which severely limit their use in large-scale synthetic chemistry.

In contrast, the fluorinated acetic acid derivatives such as esters, anhydrides or free acids are readily available.³ In consequence, the corresponding fluoroacetamides are also easily accessible, inexpensive and remarkably stable. An alternative method to classic condensation between amine and aldehyde employs the amide moieties and consists of their partial reduction to the corresponding imine function.⁴ Subsequent

nucleophilic one-pot functionalization gives access to fluorinated amines and can be seen as complementary to the recently reported reductive trifluoromethylation approach.⁵ During past years, numerous protocols concerning the reduction of amides were developed, including chemoselective methods. While a significant majority of these proceed through the imine or iminium ion intermediates, only a few methods make it possible to capture these intermediates and perform further nucleophilic addition instead of an exhaustive reduction.⁶ That group contains methods that can be divided into stoichiometric and catalytic activation. The equimolar protocols include the activation by triflic anhydride (originally developed by Charette^{7,8} and further extended by Huang^{9,10} and Maulide¹¹), titanium isopropoxide (established by Buchwald¹² and connected with a further nucleophilic addition reaction by Tokuyama and coworkers¹³), and zirconocene chloride hydride (also known as Schwartz's reagent, used for the first time for amide reduction by Ganem,¹⁴ Georg^{15,16} and further developed to nucleophilic functionalization by Chida and Sato^{17,18}). On the other hand, the available catalytic methods, mostly based on the iridium/silane system, strongly depend on the amide structure, *i.e.* IrCl(CO)(PPh₃)₂ (Vaska's complex) and Mo(CO)₆ are suitable for tertiary^{19–22} and [Ir(COE)₂Cl]₂ for secondary amides.²³ A special emphasis should be placed on the last catalyst – the method developed by Brookhart²³ is the only published so far catalytic protocol that allows imines to be obtained and isolated.

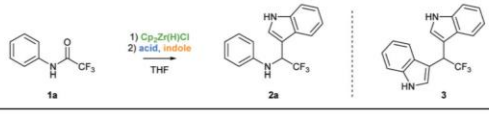
In view of the above, we focused our attention on secondary fluoroamides as the preferred replacement for fluorinated aldehydes in imine synthesis. Our studies began by choosing a model reaction. As a substrate, the simplest fluorinated aryl amide, 2,2,2-trifluoro-*N*-phenylacetamide (**1a**) was selected and indole was matched as a nucleophile. Starting with the examination of earlier mentioned reducing methods, we established that only one of them led to the formation of the expected product: the application of Schwartz's reagent gave functionalized secondary amine **2a** with a moderate yield. The reaction between amide **1a** and indole in the presence of Et₂SiH₂/[Ir(COE)₂Cl]₂ in anhydrous CH₂Cl₂ at room temperature²³ resulted in a complex

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Kasprzaka 44/52, 01-224 Warsaw, Poland. E-mail: bartlomiej.furman@icho.edu.pl

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental details, spectral data and copies of ¹H, ¹³C and ¹⁹F NMR spectra. See DOI: 10.1039/c9cc04111g

Communication

ChemComm

Table 1 Optimization of the reaction conditions^a


Entry	Cp ₂ Zr(H)Cl (equiv.)	Acid (equiv.)	Indole (equiv.)	t (h)	T (°C)	Yield ^b (%)
1	1.5	TFA (4.0)	3.0	4	rt	76
2	1.3	TFA (4.0)	3.0	4	rt	79
3	1.2	TFA (4.0)	3.0	4	rt	47
4	1.3	TFA (2.0)	3.0	4	rt	73
5	1.3	TFA (2.6)	3.0	4	rt	77
6	1.3	TFA (2.6)	1.0	4	rt	50
7	1.3	TFA (2.6)	1.3	4	rt	57
8	1.3	TFA (2.6)	2.0	4	rt	69
9	1.3	TFA (2.6)	2.5	4	rt	73
10	1.3	TFA (2.6)	4.0	4	rt	79
11	1.3	TFA (2.6)	3.0	4	50	61 ^c
12	1.3	TFA (2.6)	3.0	16	rt	90
13	1.3	Yb(OTf) ₃ (2.6)	3.0	16	rt	72
14	1.3	TMSOTf (2.6)	3.0	16	rt	—
15	1.3	BF ₃ ·Et ₂ O (2.6)	3.0	16	rt	—
16	1.3	Dry TFA (2.6)	3.0	16	rt	Traces
17	1.3	TFA (1.3)	3.0	16	rt	46

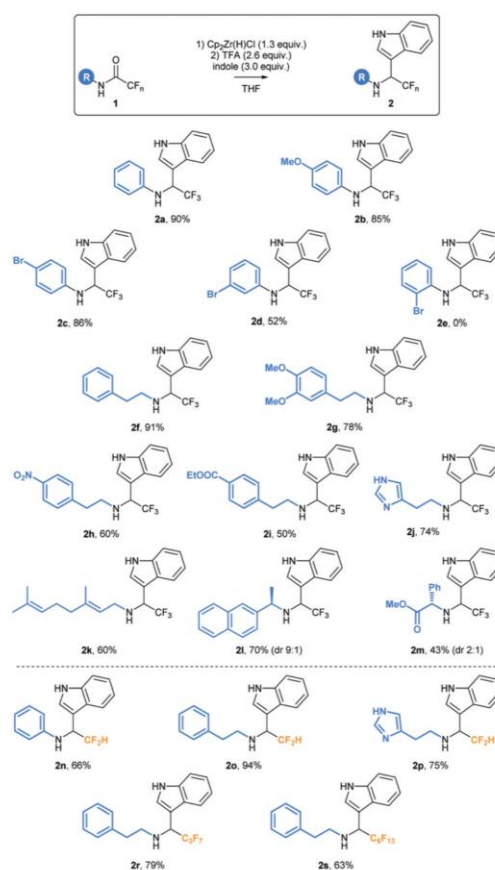
^a Reaction conditions: **1a** (0.15 mmol) and Cp₂Zr(H)Cl in THF (1 mL, anhydrous) at rt, after a conversion of starting amide acid followed by indole was added and the reaction was allowed to proceed under selected conditions. ^b Yield of isolated product. ^c 3,3'-(2,2,2-Trifluoroethane-1,1-diyl)-bis(1*H*-indole) (**3**) was formed as a side product (22%, isolated yield).

mixture. We were able to identify 2,3-dihydro-2,3'-bisindole²⁴ as the major product and some remaining starting indole. Surprisingly, the reduction by Ti(OiPr)₄/Ph₂SiH₂ mixture^{12,13} or activation by triflic anhydride¹⁰ was completely unsuccessful and resulted in the degradation of the starting amide. As expected, Vaska's complex²¹ was also inactive and strongly demonstrated their selectivity for tertiary amides.

Analyzing those unexpected results we decided to perfect and optimize the starting point by examination of a variety of factors (Table 1). Firstly, we tried to determine the optimal amount of reductant and acid, based on previous studies by our group.²⁵ Surprisingly, 1.3 equivalent of Schwartz's reagent and 2.6 equivalent of acid were discovered as the optimal ratio of reagents (entries 2 and 5, respectively). It should be pointed out that the standard conditions for secondary amides call for 2.2–2.8 equivalent of zirconium reductant.^{17,18,26} Amongst acids required to destroy the zirconocycle and to release and activate free imine, trifluoroacetic acid (TFA) gave the best results in comparison with less efficient Lewis acids (LA): ytterbium triflate (entry 13) and completely ineffective TMSOTf or BF₃·Et₂O (entries 14 and 15). In the case of TFA, it should be noted that the key factor is its moisture content. Usage of dry acid gave only a trace of the expected product (entry 16), while the “wet” reagent gave excellent yield, which is in agreement with the reaction mechanism on the basis of DFT calculation made by Zhao, Phillips and coworkers.²⁷ An excess of nucleophile used in the reaction is also essential – 3.0 equivalents were found as an optimal amount of indole, above which the yield of a process is approximately constant (entries 5–10). Finally, the temperature

and time of reaction were examined. A temperature higher than ambient resulted in a decreased yield of secondary amine and the formation of bisindole side product **3** (entry 11). In turn, an increased reaction time had a slightly positive effect and extending the reaction time from 4 to 16 hours led to improved yield by a few percent (entry 12).

With the optimized conditions in hand, we explored the scope of amides in reaction with indole as a model nucleophile (Scheme 1). Anilines with methoxy as well as halogen moieties gave the corresponding amines **2b** and **c** with very good yields. On the other hand, aryl amides containing electron-withdrawing groups in the benzene ring, such as nitro, ester or cyano functionalities, led to the bisindole **3** as a sole product. This undesirable product is formed from an indole-imine adduct, which undergoes elimination to generate a benzyldene-indole intermediate that reacted with another indole molecule.²⁸ Moreover, the impact of substituent position in the aryl ring



Scheme 1 Scope of directed functionalization of fluoroacetamide-derived amides.^a Reaction conditions: **1** (0.15 mmol) and Cp₂Zr(H)Cl (50.3 mg, 0.195 mmol, 1.3 equiv.) in THF (1 mL, anhydrous) at rt, after a conversion of starting amide TFA (44.5 mg, 0.39 mmol, 2.6 equiv.) followed by indole (52.7 mg, 0.45 mmol, 3.0 equiv.) were added, 16 h, rt (see details in ESI†).

was also examined. The reaction with the *meta* isomer as a substrate lead to product **2d** with a moderate yield, but the usage of amide with a bromine atom in the *ortho* position did not produce the desired amine **2e**. Considering the above, our attention was focused on alkyl amides, which should have a lower tendency to eliminate and should work well under the reaction conditions. Furthermore, separation of crucial groups by alkyl linkers in amides results in chemoselectivity of the process. In this way, amines with nitro **2h** or ethyl ester **2i** moieties were obtained in good yields and the potential over reduced products were not detected. Moreover, geranylamine derivative **2k** was obtained without violation of any unsaturated bonds. The partial reduction of the chiral trifluoroamides derived from (*R*)-1-(β -naphthyl)ethylamine and (*S*)-2-phenylglycine and indole addition under standard conditions provided trifluoromethyl amines **2l** and **2m** with differing diastereoselectivities depending on the substrate structures. The developed methodology was also used to obtain compounds **2n–p** containing CF₂H groups. Due to its documented role as a hydroxyl group bioisostere, the difluoromethyl moiety is very desirable in medicinal chemistry.²⁹ The unique properties of this group allow for participation in lipophilic interactions as a hydrogen bond donor, which directly affects bioavailability.³⁰ Difluoromethyl amines with aryl **2n** or alkyl **2o** as well as biologically relevant histamine derivative **2p** were synthesized with good to excellent yields. Not only trifluoro- and difluoro- but also perfluorinated amides were used and the experiments showed their reactivity to be similar. Perfluorinated amides seem to be interesting and challenging substrates, therefore amines containing heptafluoropropyl **2r** and tridecafluorohexyl **2s** motifs were also obtained with good yields. Due to the extremely high toxicity of monofluoroacetic acid and its esters, the monofluoromethyl derivatives were not objects of our research.³¹

As was mentioned above, the most challenging part of the described process is an addition reaction to the imine generated *in situ*. Studies described by Chida and Sato¹⁸ clearly highlighted the secondary amides as the most demanding substrates, in contrast to the tertiary and Weinreb's amides. Moreover, β -fluoroalkylamines are particularly biologically relevant compounds.³² For these reasons, our studies have been focused on the functionalization of imines by addition of a wide range of nucleophiles under the developed typical conditions (Table 2). To our satisfaction, 3-methylindole (**4**), a challenging nucleophile, was successfully employed in this procedure, giving 2,3-disubstituted derivative **5** in good yield. This result indicates that the presence of steric hindrance does not have any negative effect on the process. Addition of silyl enol ethers, both acyclic **6** as well as cyclic **8**, proceeded in moderate to good yields. The scalability was also evaluated using acetophenone silyl enol ether (**6**) and it was found to proceed smoothly to deliver ketoamine **7** on a gram scale. Organometallic species worked well in the described process and the particularly useful organolithium **10**, magnesium **12** and zinc **13** nucleophilic agents were employed to incorporate an alkyl or allyl function into the structure of appropriate amines **11** and **14**. Between others, lithiated 1,3-dithiolane **15** was applied in the described reaction and it allowed the synthesis of fluorinated

Table 2 One-pot functionalization of trifluoroacetic acid-derived amides^a

Nucleophile	Product	Yield (%)
		75 ^b
		73 ^c (63 ^d)
		59 ^c (dr 1.4:1)
		46 ^e
		58 ^e
		67 ^e
		51 ^e
BH ₃ ·THF		61 ^b
TFA + <i>t</i> BuNC		57 ^b

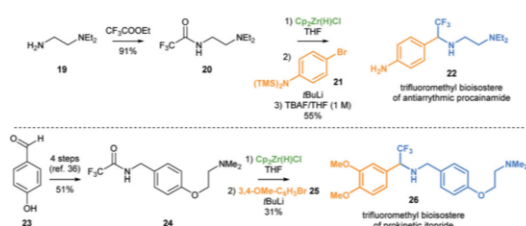
^a Reaction conditions: **1f** (0.15 mmol) and Cp₂Zr(H)Cl in THF (1 mL, anhydrous) at rt, after a conversion of starting amide followed by nucleophile were added and the reaction was carried out under specified combinations of time and temperature (for specific amounts of acid, nucleophile, time and temperature see ESI). ^b TFA as the acid was used. ^c BF₃·Et₂O as the LA was used. ^d The reaction was performed on a 5 mmol scale of **1f**. ^e The reaction was performed without acid.

amine **16**, which could be further easily modified to provide the highly functionalized α -amino acids by the Corey–Seebach reaction.³³ The simplest nucleophilic agent, such as a hydride anion was tested as well and the corresponding amine **17** was obtained in good yield. In the end, the Ugi reaction between the *in situ* generated imine, *tert*-butyl isocyanide and trifluoroacetic acid gave fluorinated α -aminoacyl amide **18**.

To further illustrate the synthetic potential of the developed methodology, a synthesis of two bioisosteres of valuable drugs is presented (Scheme 2). Our method makes it possible to synthesize analogues with the trifluoromethyl moiety, which is known for being an excellent bioisostere for the carbonyl group.³²

The first compound is a bioisostere of antiarrhythmic procainamide.³⁴ A simple and quick acylation of commercially

Communication



Scheme 2 Synthesis of trifluoromethyl bioisosteres of antiarrhythmic procainamide and prokinetic itopride.

available *N,N*-diethylethylenediamine (**19**) by ethyl trifluoroacetate gave amide **20** ready for further functionalization. The one-pot addition of an organolithium compound derived from 4-bromo-*N,N*-bis(trimethylsilyl)aniline (**21**) to the imine generated by Schwartz's reagent and subsequent desilylation by tetra-*N*-butylammonium fluoride (TBAF) gave final trifluoromethylated amine **22** in a good yield. Another target of interest was itopride. This compound acts as an active ingredient in prokinetic drugs.³⁵ The synthesis of benzyl amide **24**, which was a challenging substrate to functionalize, is based on known patent procedures.³⁶ First of all, the reduction by Schwartz's reagent gave the imine, which could easily isomerize to the benzylic compound. On the other hand, nucleophilic addition of the electron-rich aryllithium compound generated from 3,4-dimethoxybromobenzene (**25**) is difficult to perform efficiently, nevertheless, the final product **26** was obtained with reasonable yield.

In summary, an alternative method to classic condensation between amine and aldehyde for fluorinated imines was presented. The methodology based on the reduction of fluoroacetamides by Schwartz's reagent and further one-pot addition to imines generated *in situ* was carried out. Our protocol makes it possible to avoid expensive and difficult to acquire aldehydes and as a source of fluorinated moieties proposes amides that are easily obtained from fluoroacetic acids, esters or anhydrides. A particular emphasis was presented on the additional step and a broad range of applicable nucleophiles. The developed methodology was illustrated by the synthesis of trifluoromethyl bioisosteres of valuable drugs – antiarrhythmic procainamide and prokinetic itopride.

Financial support of this research by the National Science Center, Poland, Grant PRELUDIUM 2018/29/N/ST5/01938 is gratefully acknowledged.

Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

Notes and references

- C. Godoy-Alcántar, A. K. Yatsimirsky and J.-M. Lehn, *J. Phys. Org. Chem.*, 2005, **18**, 979.
- J. Nie, H.-C. Guo, D. Cahard and J.-A. Ma, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 455.
- G. Siegemund, W. Schwertfeger, A. Feiring, B. Smart, F. Behr, H. Vogel, B. McKusick and K. Peer, *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*, Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2016.
- R. D. Patil and S. Adimurthy, *Asian J. Org. Chem.*, 2013, **2**, 726.
- H. Cheng, J.-L. Ye and P.-Q. Huang, *Org. Chem. Front.*, 2018, **5**, 943.
- A. Volkov, F. Tinnis, T. Slagbrand, P. Trillo and H. Adolffson, *Chem. Soc. Rev.*, 2016, **45**, 6685.
- G. Pelletier, W. S. Bechara and A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.*, 2010, **132**, 12817.
- G. Barbe and A. B. Charette, *J. Am. Chem. Soc.*, 2008, **130**, 18.
- K. J. Xiao, A. E. Wang and P. Q. Huang, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2012, **51**, 8314.
- P.-Q. Huang, Y.-H. Huang, K.-J. Xiao, Y. Wang and X.-E. Xia, *J. Org. Chem.*, 2015, **80**, 2861.
- D. Kaiser and N. Maulide, *J. Org. Chem.*, 2016, **81**, 4421.
- S. Bower, K. A. Kreuzer and S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, 1996, **35**, 1515.
- M. Sato, H. Azuma, A. Daigaku, S. Sato, K. Takasu, K. Okano and H. Tokuyama, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, **56**, 1087.
- D. J. A. Schedler, J. Li and B. Ganem, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 4115.
- J. M. White, A. R. Tunoori and G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.*, 2000, **122**, 11995.
- J. T. Spletstoser, J. M. White, A. R. Tunoori and G. I. Georg, *J. Am. Chem. Soc.*, 2007, **129**, 3408.
- Y. Oda, T. Sato and N. Chida, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 950.
- M. Nakajima, Y. Oda, T. Wada, R. Minamikawa, K. Shirokane, T. Sato and N. Chida, *Chem. – Eur. J.*, 2014, **20**, 17565.
- A. W. Gregory, A. Chambers, A. Hawkins, P. Jakubec and D. J. Dixon, *Chem. – Eur. J.*, 2015, **21**, 111.
- A. L. F. d. Arriba, E. Lenci, M. Sonawane, O. Formery and D. J. Dixon, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2017, **56**, 3655.
- L.-G. Xie and D. J. Dixon, *Chem. Sci.*, 2017, **8**, 7492.
- F. Tinnis, A. Volkov, T. Slagbrand and H. Adolffson, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2016, **55**, 4562.
- C. Cheng and M. Brookhart, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 11304.
- T. Guo, S.-L. Han, Y.-C. Liu, Y. Liu and H.-M. Liu, *Tetrahedron Lett.*, 2016, **57**, 1097.
- A. Ulikowski and B. Furman, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 149.
- Y. Gao, Z. Huang, R. Zhuang, J. Xu, P. Zhang, G. Tang and Y. Zhao, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 4214.
- J. Wang, H. Xu, H. Gao, C.-Y. Su, C. Zhao and D. L. Phillips, *Organometallics*, 2010, **29**, 42.
- W. Xie, K. M. Bloomfield, Y. Jin, N. Y. Dolney and P. G. Wang, *Synlett*, 1999, 498.
- Y. Zafrani, D. Yeffet, G. Sod-Moriah, A. Berliner, D. Amir, D. Marciano, E. Gershonov and S. Saphier, *J. Med. Chem.*, 2017, **60**, 797.
- N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 2529.
- G. W. Gribble, *J. Chem. Educ.*, 1973, **50**, 460.
- E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly and N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.*, 2015, **58**, 8315.
- F. A. Davis, T. Ramachandar, J. Chai and E. Skucas, *Tetrahedron Lett.*, 2006, **47**, 2743.
- P. E. Fenster, K. A. Comess, R. Marsh, C. Katzenberg and W. D. Hager, *Am. Heart J.*, 1983, **106**, 501.
- G. Holtmann, N. J. Talley, T. Liebrechts, B. Adam and C. Parow, *N. Engl. J. Med.*, 2006, **354**, 832.
- M. Ferrari and M. Bonaldi, *WO Pat.*, 2006051079A1, 2006.

From Flask to Mill: Reductive Functionalization of Fluoroacetamides as a Case Study for Transferring Solvent-Based Reactions to the Solid State

Paweł J. Czerwiński, Justyna J. Najczuk, and Bartłomiej Furman*

Cite This: ACS Sustainable Chem. Eng. 2022, 10, 10486–10492

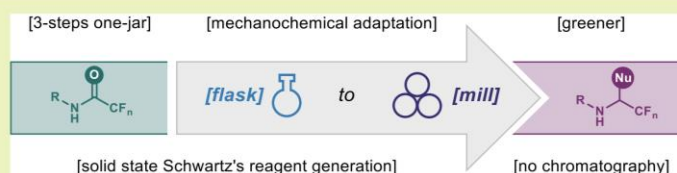
Read Online

ACCESS |

Metrics & More

Article Recommendations

Supporting Information



ABSTRACT: The development of sustainable methods is a central focus of modern organic synthesis and has applications in various areas of the chemical industry. Mechanochemistry is a highly desirable green synthetic method as it departs from traditional solution-based reactions and their concurrent generation of waste solvent. Here, we report results of the adaptation of a solution-based method for the reductive functionalization of fluoroacetamides to a mechanochemical protocol as a case study. This greener solid-state, one-pot strategy is based on the partial reduction of amides by an in situ mechanochemically generated zirconocene chloride hydride (Schwartz's reagent) and tandem nucleophilic addition of indole to afford high-value functionalized fluorinated amines in moderate to good yields. In addition to it being the first time this reductant has been mechanochemically generated, the sustainable approach was complemented by operationally simple purification by an acidic resin. Significant improvements in green metrics (E factor and EcoScale) were observed by this adaptation of the methodology.

KEYWORDS: ball mill, mechanochemical adaptation, reductive functionalization, amides, fluorinated amines

INTRODUCTION

Mechanochemical synthesis involves the milling of reagents to drive a reaction. This process not only complements conventional methods of energy input but can also often lead to different products through alteration of the reaction environment, providing some control of the reaction pathway. Due to this, it presents an opportunity to explore a potentially novel space of chemical reactivity.¹ Reactions conducted under grinding conditions are also often considered to be a greener alternative to traditional solution-based methods of synthesis. Therefore, an important objective in this field of chemistry is to "translate" processes known from wet synthesis to more sustainable solid-state reactions. In this paper, we present a case study of the step-by-step transfer of reductive functionalization of fluoroacetamides from a reaction in a solvent solution to a mechanochemical process in a mill.

Amides are relatively unreactive, which is usually explained by the donation of the nitrogen lone pair into the anti-bonding (π^*) orbital of the carbonyl providing resonance stabilization, which in turn reduces its electrophilicity.^{2,3} For this reason, the chemoselective reductive functionalization of amides remains challenging and is still one of the frontier challenges in organic chemistry, which drives an active area of research.⁴ The possibility of partial selective reduction of highly stable amides,

even in the presence of sensitive functional groups, to imines with subsequent nucleophilic addition to form new C–C or C–Het bonds (dependent on nucleophile structure) has great value for academic and industrial chemists,^{5–7} with particular emphasis on medicinal chemistry (e.g., synthesis of antineurodegenerative agents diphenidine, methoxphenidine, fluoro-lintane, and late-stage functionalization of numerous drugs including anti-dementia donepezil or anesthetic fentanyl).⁸ Very recently, we found that the reduction of simple fluorinated acetamides to the corresponding imines can be achieved using $Cp_2Zr(H)Cl$ ⁹ with traditional solution-based chemistry.¹⁰ The experiences we have acquired through this research have clearly shown that among the known literature methods of amide reduction, only Schwartz's reagent allows for the combined reduction¹¹ and addition¹² steps in the reductive functionalization of fluoroacetamides by indoles, which yields highly valuable products from a medicinal chemistry point of

Received: March 3, 2022

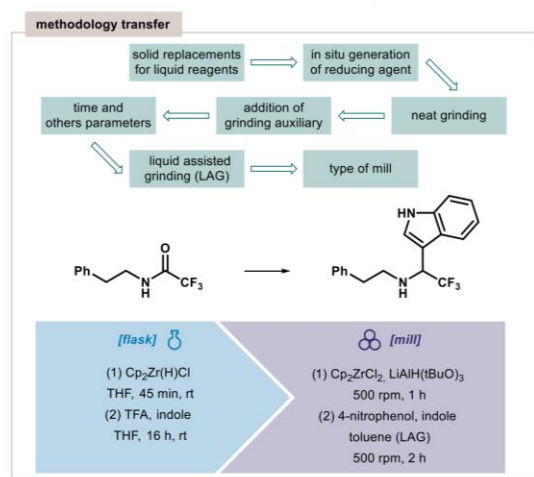
Revised: July 15, 2022

Published: August 3, 2022



view.¹³ Herein, we describe a case study employing mechanochemical tools for the reductive functionalization of fluoroacetamides through the step-by-step adaptation of solvent-based conditions to a solid-state process (Scheme 1).

Scheme 1. Course of Action for the Adaptation Process



RESULTS AND DISCUSSION

Our initial investigations began from promising results obtained in a planetary ball mill. For our first trials, boric acid was selected as a moderate-strength, known effective carbonyl and imine activator,¹⁴ and eco-friendly solid replacement for the liquid acid (TFA) used in the solution-based methodology.¹⁰ The usage of readily available Schwartz's reagent directly delivered unpromising results, so the strategy turned to the in situ generation of the zirconium-based reductant from inexpensive zirconocene dichloride and lithium tri-*tert*-butoxyaluminum hydride (LTBA), previously reported in solution by Snieckus.¹⁵ An initial one-pot attempt to functionalize model 2,2,2-trifluoro-*N*-(2-phenylethyl)-acetamide (**1a**) by Cp_2ZrCl_2 and LTBA (2.0 and 3.0 equiv, respectively), the excess of aluminum hydride is for efficient in situ formation of Schwartz's reagent), with boric acid (4.0 equiv) as the activator, indole (3.0 equiv) as the nucleophile, and sodium sulfate as grinding auxiliary, gave conversion of the starting amide **1a** into the desired amine **2a** in only 21% yield. Separation of the reduction and addition steps, as in solution, turned out to be a key factor, and allowed substrate conversion to reach 90%. However, multiple byproducts were detected beside the desired functionalized amine and further investigations were necessary to control the product distribution.

In solid-state reactions, the grinding auxiliary is extremely important to provide appropriate rheology¹⁶ and can play a key role in efficient mass and energy transfer.¹ In this regard, various types of grinding auxiliaries were tested due to ineffective mixing of neat reagents. The best and comparable results were obtained with soda-lime glass beads and sodium sulfate (Table 1, entries 5 and 6). The former was selected as the optimal agent due to the beneficial effect of a small amount of water at the nucleophile addition step, which may help in the efficient unleashing of imine from its zirconium complex

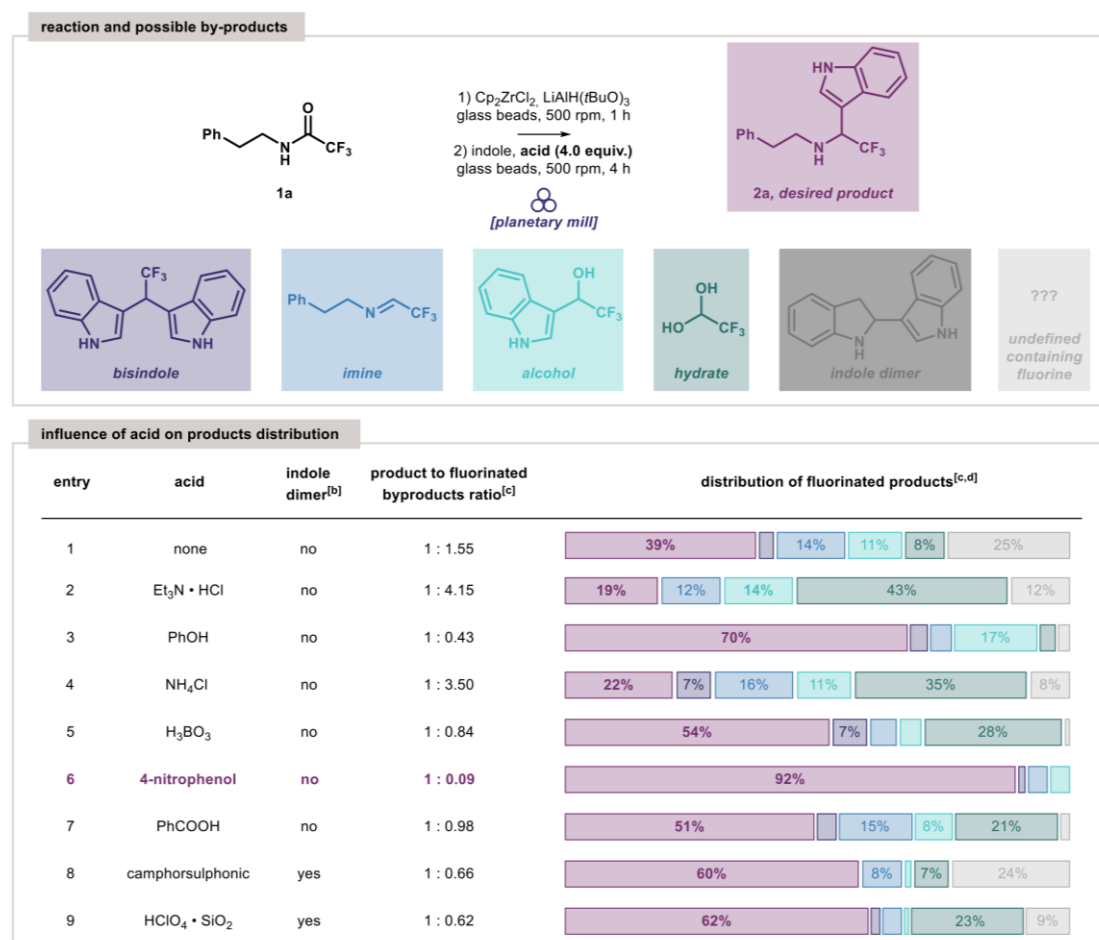
Table 1. Optimization of Grinding Auxiliaries and Their Effect on Mass Transfer^a

entry	grinding auxiliary	amide conversion (%) ^b
1	molecular sieves 4A	0
2	silica gel	0
3	neutral Al_2O_3	0
4	NaCl	32
5	Na_2SO_4	90
6	soda-lime glass beads	96

^aConditions: (1) amide (0.15 mmol), $\text{LiAlH}(\text{tBuO})_3$ (3.0 equiv), Cp_2ZrCl_2 (2.0 equiv) and grinding auxiliary (~4 mass equiv), 1 h; (2) indole (3.0 equiv), H_3BO_3 (4.0 equiv) and grinding auxiliary (~4 mass equiv), 4 h; both steps were performed in the same 12 mL stainless steel jar with 15×0.25 and 3×4 g stainless steel balls, 500 rpm with reverse intervals (10 min), planetary mill. ^bDetermined by ^{19}F NMR.

(based on density functional theory studies¹⁷ and by analogy with the solution-based protocol¹⁰). In this context, the application of a common drying agent was not desirable and completely neutral glass beads were consciously chosen. Moreover, the volume of the auxiliary is significant (optimally reagents and auxiliary should fill half to two-thirds of grinding jar space), as well as preventing the reagents from clumping in a cohesive state.¹⁶ For this purpose, intervals with direction reversal were applied which have a significant impact on the post-reaction mixture appearance obtained in planetary ball mills (Table 1).

A key part of the study was the selection of an acid activator, promoting efficient destruction of the zirconacycle and releasing the free imine with its subsequent additional activation.¹⁸ Its role is crucial and reactions carried out under ball-milling conditions without an acid additive provide a complex reaction mixture with little contribution of desired product **2a** (Table 2, entry 1). Boric acid used in the preliminary results unfortunately delivers a significant amount of byproducts (Table 2, entry 5). Searching for a solid acid, which could minimize the formation of undesired compounds, included various acids—from soft proton donor triethylamine hydrochloride to the strong silica-supported perchloric acid. The best suppression of fluorinated byproducts with the simultaneous absence of indole dimer (forming under acidic conditions)¹⁹ gave 4-nitrophenol (Table 2, entry 6).

Table 2. Optimization of Acid Additive^b

^aConditions: (1) amide (0.15 mmol), LiAlH(*t*BuO)₃ (3.0 equiv), Cp₂ZrCl₂ (2.0 equiv) and glass beads (~4 mass equiv), 1 h; (2) indole (3.0 equiv), acid (4.0 equiv) and glass beads (~4 mass equiv), 4 h; both steps were performed in the same 12 mL stainless steel jar with 15 × 0.25 and 3 × 4 g stainless steel balls, 500 rpm with reverse intervals (10 min), planetary mill. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cDetermined by ¹⁹F NMR. ^dStarting amide residue due to conversion level >94% in all cases as well as values on bars <5% were omitted for clarity (for details, see Table S1 in the Supporting Information).

Although the application of 4-nitrophenol allowed for the control of the selectivity of the reaction, the next step focused on the improvement of the processes efficiency. A prolonged reaction time did not raise the yield appreciably; however, shortening it allowed only for a slight increase (Table 3, entries 1–3). For this reason, a common extension of the standard mechanochemical technique in the form of liquid-assisted grinding (LAG)²⁰ was implemented and it was found that the addition of toluene is beneficial (Table 3, entry 7), and this result turned out to be optimal. Testing of other solvents with borderline polarity did not give a better outcome (Table 3, entries 4–6). All the reactions were set up in a glovebox under an inert atmosphere; however, the control experiment showed that the yield of the final product does not decrease drastically without these precautions (78% vs 50%, Table 3, entries 7 and 8) in contrast to solution-based protocol which strongly

required the use of Schlenk techniques.¹⁰ As mentioned, the reaction with a previously prepared Schwartz's reagent gave a dramatic suppression of yield (Table 3, entry 9), probably due to the disruption of its subtle dimeric bridged structure.²¹ As expected, the reaction does not occur when only LTBA is applied due to the mild reducing ability of this hydride (Table 3, entry 10).

The sustainability of the presented approach was complemented by an operationally simple purification by an acidic resin. The chromatographic separation of the desired amine from an excess of 4-nitrophenol, indole, and traces of amide, as well as zirconium-containing impurities appeared to be complex and inefficient. Of course, nitrophenol can be washed out under basic conditions but this only partially solves the problem. In order to address the separation and purification problems and to make the process more sustainable,

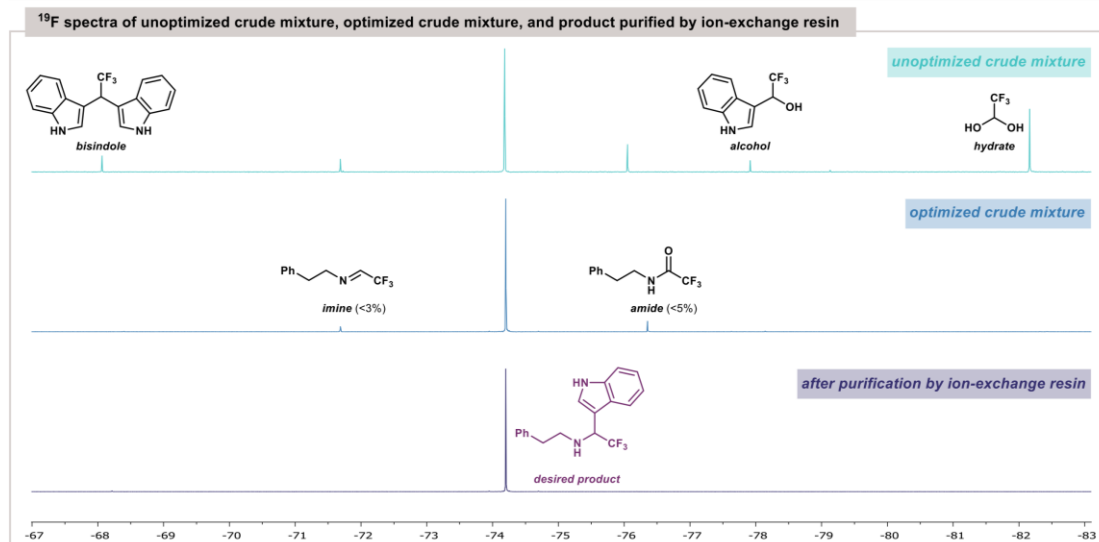
Table 3. Optimization of Reaction Time, Studies on Liquid Additives Impact, and Control Experiments^a

time, liquid assistance and control experiments					
entry	reducing system	time [h] (2nd step)	LAG (2nd step)	atmosphere	yield ^b [%]
1	Cp ₂ ZrCl ₂ /LTBA	2	-	inert	68
2	Cp ₂ ZrCl ₂ /LTBA	4	-	inert	63
3	Cp ₂ ZrCl ₂ /LTBA	8	-	inert	64
4	Cp ₂ ZrCl ₂ /LTBA	2	MeCN	inert	40
5	Cp ₂ ZrCl ₂ /LTBA	2	THF	inert	38
6	Cp ₂ ZrCl ₂ /LTBA	2	hexane	inert	62
7	Cp₂ZrCl₂/LTBA	2	toluene	inert	78
8	Cp ₂ ZrCl ₂ /LTBA	2	toluene	air	50
9	Cp ₂ Zr(H)Cl	2	toluene	inert	20
10	LTBA	2	toluene	inert	0

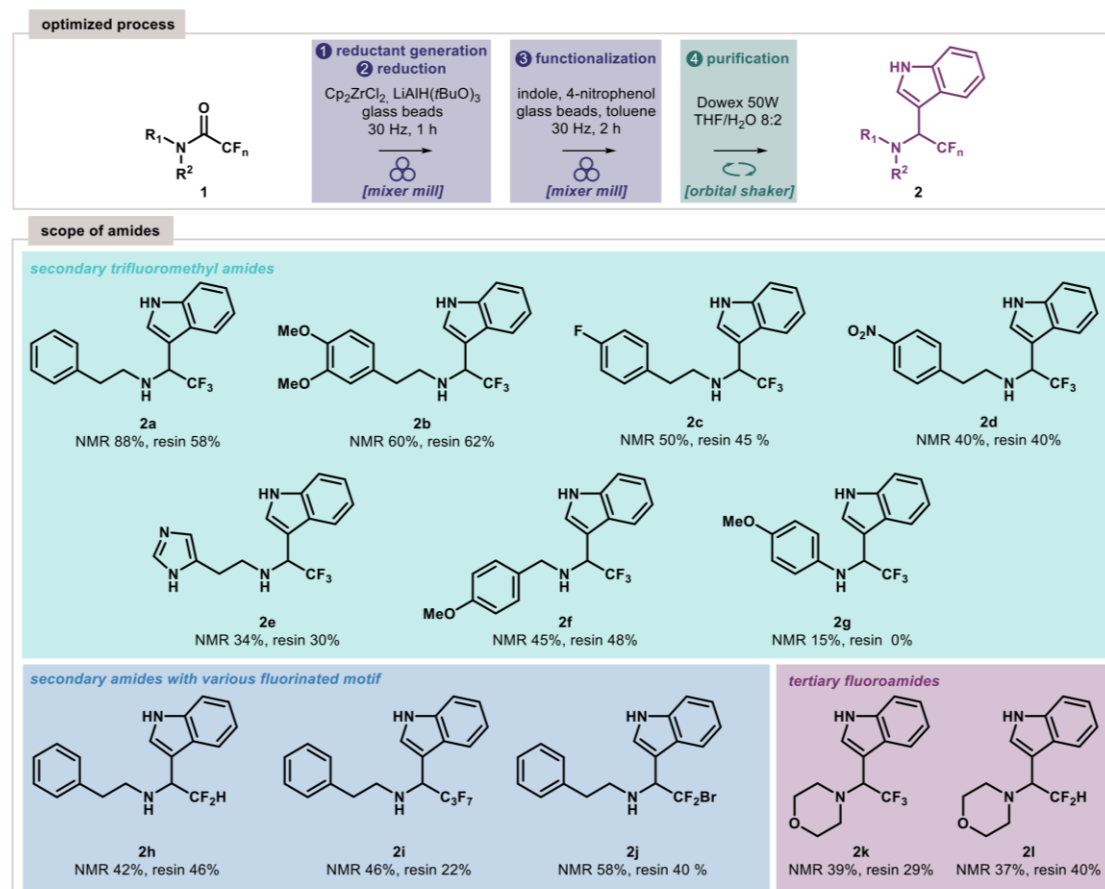
^aConditions: (1) amide (0.15 mmol), LiAlH(*t*BuO)₃ (3.0 equiv), Cp₂ZrCl₂ (2.0 equiv) and glass beads (~4 mass equiv), 1 h; (2) indole (3.0 equiv), 4-nitrophenol (4.0 equiv), glass beads (~4 mass equiv) and optionally liquid (1 μL mg⁻¹), various times; both steps were performed in the same 12 mL stainless steel jar with 15 × 0.25 and 3 × 4 g stainless steel balls, 500 rpm, reverse intervals (10 min) and breaks (5 min) after each interval at second step, planetary mill. ^bDetermined by ¹H NMR.

Table 4. Impact of Solvent System on the Purification of Model Amine by an Ion-Exchange Resin^a

purification by ion-exchange resin		
entry	solvent system	result (% of desired product / indole dimer)
1	MeOH	54% / 22%
2	THF/MeOH 9:1	77% / 6%
3	THF/MeOH 8:2	75% / 6%
4	THF/H ₂ O 8:2	58%



^aAfter work-up, a mixture was dissolved in the solvent system and Dowex 50W X8 (12 mass equiv) was added; then, the suspension was shaking in an orbital shaker (600 rpm) for 24 h or to full conversion of amine (controlled by TLC); after this time, the mixture was filtered and washed (solvent system, DCM and MeOH); the resulted resin was flooded with ammonia solution in MeOH (8 M, 15 mL) and again shaking in an orbital shaker (600 rpm) for 16 h; and after this time, the suspension was filtered, the resin was washed (MeOH), and then the filtrate was evaporated and dried under vacuum to give the final pure product or its mixture with indole dimer (as indicated).

Scheme 2. Scope of Amides^a

^aConditions: (1) amide (0.15 mmol), LiAlH(*t*BuO)₃ (3.0 equiv), Cp₂ZrCl₂ (2.0 equiv) and glass beads (~4 mass equiv), 1 h; (2) indole (3.0 equiv), 4-nitrophenol (4.0 equiv), glass beads (~4 mass equiv), and toluene (1 μL mg⁻¹), 2 h; both steps were performed in the same 5 mL stainless steel jar with 4 g stainless steel ball, 30 Hz, mixer mill. The purity of all isolated products ≥96% (based on ¹⁹F NMR).

purification of the amine products using commercial acidic resin Dowex 50W was developed and applied. In theory, the adsorption and the pure amine cleavage step should not cause any problems; however, the experimental reality turned out to be more complicated. The immobilization in methanol, as the most common solvent for this type of operation, heightens the acid-driven formation of the indole dimer (Table 4, entry 1).²² Decreasing the methanol concentration by mixing it with THF gave only suppression (Table 4, entries 2 and 3), not the elimination of the dimer (in pure THF, as well as in EtOH or *i*PrOH, the dimer appears after several minutes of contact with resin). The simple replacement of MeOH by H₂O in the THF mixture gets rid of undesired contamination (Table 4, entry 4). This was crucial, even at the expense of the final yield of the product because the formed dimer, as a secondary cyclic amine (see Table 2), was also captured by the resin and made effective purification of desired product impossible. In this way, the final amine was purified with excellent purity (see NMR spectra in Table 4 and caption of Scheme 2).

As the final stage of studies, the direct comparison of two types of mills applying different forces was made. To our delight, the mixer mill delivered an improvement of product **2a** yield (78% vs 88%, respectively). It is highly possible that this result is also influenced by process conditions that are straightforward convertible and switching the dominant shear force in a planetary mill to impact force by the grinding frequency, which in a mixer mill can be achieved with a much higher rate than in a planetary mill.²³ Moreover, the clumping of the reaction mixture was dramatically decreased under horizontal milling conditions.

The performed studies opened the way into exploring the scope of amides useable with indole as the model nucleophile (Scheme 2). Due to the significant impact of the amine structure on the immobilization, the yield was also determined by NMR of the crude reaction mixtures. We started with aliphatic amides, which allowed for the demonstration of the chemoselectivity of the process. The amines with dimethoxy-**2b**, fluoro-**2c**, nitrophenethyl **2d** substituents in the aryl ring, as well as imidazole moiety (histamine functionalization) **2e**

Table 5. Comparison of Green Metrics^a

type of process	green metrics		
	sEF (the less the better)	cEF (the less the better)	EcoScale (the more the better)
in solution	2666	8894	36
mechanochemically	106	5861	47

^asEF—simple E factor, cEF—complete E Factor, for details, see the Supporting Information (Tables S2–S4).

were synthesized with moderate to good yield. The application of benzylic amides as substrates also works quite well and corresponding secondary amines **2f**, ready for deprotection to functionalized primary amines, were obtained with good yield. On the other hand, the use of a secondary aryl amide unfortunately gave inconvenient product **2g** for the purification on acidic resin due to the susceptibility of 4-methoxyaniline to elimination. This effect has been noticed in the case of electron-withdrawing groups on the aryl ring;¹⁰ however, in this case, even an electron-rich group did not prevent undesired hydrolysis. Not only trifluoro- but also difluoro-**2h**, heptafluoro- **2i**, and extremely interestingly, in context of further functionalization, bromodifluoroamine **2j** could be obtained by the developed methodology. Besides secondary amides, also simple tertiary amides were examined and the corresponding trifluoro- **2k** and difluoroamine **2l** were obtained with moderate yield. Although the overall yields may seem unsatisfactory at first glance, the fact that the process consists of three independent steps connected with chromatography-free purification should be kept in mind, and in this context, the methodology becomes preparatively useful.

To estimate the sustainability of the developed methodology, the E factors²⁴ and EcoScale²⁵ were calculated for the model reaction purified by an ion-exchange resin (Table 5, for details, see Tables S2–S4 in the Supporting Information). The first of these is based on the ratio between the mass of waste and mass of product,²⁶ and the second concentrates on yield, cost, safety, conditions, and ease of workup/purification of the reaction.²⁵ The obtained results were compared with parameters for the analogous solution process, including the synthesis of Schwartz's reagent²⁷ and the reductive functionalization of amide steps.¹⁰ The developed mechanochemical process is enabled by organozirconium hydride and acid activator, both used in a molar ratio, and needs a grinding auxiliary which increases the waste mass. Due to this, its green metrics are higher than can be expected, but the approach nevertheless allows for a decrease in the simple E factor (sEF) by more than 25 fold. The difference mainly results from classical chromatography and mass of wasted silica gel using the solvent-based methodology. In the case of the complete E factor (cEF), taking into account the solvents, the mechanochemical metric is better by more than 30%. For this reduction in cEF, it is essential to limit the solvent to the minimum necessary (in the developed methodology, solvents are mostly required to perform solid-phase purification of products). On the other hand, EcoScale focuses on the efficiency and simplicity of the process (no chromatography necessary, among others). The purification of the desired amines by the ion-exchange resin turned out not to be quantitative and the final isolated yield of model product was 58% (for reference, 88% confirmed by NMR). However, the consumption of solvents by chromatography is so high that even an excellent reaction yield in solvent is insufficient to reach this level. Due to this, the mechanochemical approach is on the verge of satisfaction from a green chemistry point of

view (Table 5), while the solvent-based methodology is remarkably insufficient (>75 excellent; >50 acceptable; <50 inadequate).²⁵ The calculated green factors clearly illustrate benefits of applying ball-milling techniques²⁸ for the title process despite the lower efficiency than in the solvent.

CONCLUSIONS

The mechanochemical synthesis of medicinally relevant, high-value secondary and tertiary fluorinated amines from corresponding fluoroacetamides has been developed. This has several benefits over solution-based methods including better green metrics, due to lower solvent consumption, and shorter reaction times in addition to avoiding chromatographic purification steps. The methodology adaptation required the performed for the first time under ball-milling conditions in situ generation of a zirconium-based reductant instead of using Schwartz's reagent directly, selection of grinding auxiliary, application of a liquid assistant, determination of a solid acid replacement for liquid TFA to control the product distribution, and transition from planetary to mixer mill. The generation of an active organometallic reagent and its further in situ application is still rarely achieved under mechanochemical conditions^{29,30} and opens the door for other similar catalytic or stoichiometric reagents to be utilized for greener synthetic procedures.

ASSOCIATED CONTENT

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.2c01297>.

Experimental procedures; photographic documentation; and compounds characterization including spectral data and copies of ¹H, ¹³C, and ¹⁹F NMR spectra (PDF)

AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Bartłomiej Furman — Polish Academy of Sciences, Institute of Organic Chemistry, Warsaw 01-224, Poland; orcid.org/0000-0001-5459-8026; Email: bartlomiej.furman@icho.edu.pl

Authors

Paweł J. Czerwiński — Polish Academy of Sciences, Institute of Organic Chemistry, Warsaw 01-224, Poland; orcid.org/0000-0003-0022-3813

Justyna J. Najczuk — Polish Academy of Sciences, Institute of Organic Chemistry, Warsaw 01-224, Poland; orcid.org/0000-0002-7978-9432

Complete contact information is available at:

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acssuschemeng.2c01297>

Author Contributions

The manuscript was written through contributions of all authors. All authors have given approval to the final version of the manuscript.

Notes

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from the National Science Center, Poland (grant OPUS 2019/35/B/ST4/02794 for B.F. and grant PRELUDIUM 2018/29/N/ST5/01938 for P.J.C.) is gratefully acknowledged. In memory of recently deceased Professor Victor Snieckus, whose research was the inspiration for this work.

REFERENCES

- Howard, J. L.; Cao, Q.; Browne, D. L. Mechanochemistry as an emerging tool for molecular synthesis: what can it offer? *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 3080–3094.
- Mahesh, S.; Tang, K.-C.; Raj, M. Amide Bond Activation of Biological Molecules. *Molecules* **2018**, *23*, 2615.
- Li, G.; Ma, S.; Szostak, M. Amide Bond Activation: The Power of Resonance. *Trends Chem.* **2020**, *2*, 914–928.
- Pace, V.; Holzer, W.; Olofsson, B. Increasing the Reactivity of Amides towards Organometallic Reagents: An Overview. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3697–3736.
- Matheau-Raven, D.; Gabriel, P.; Leitch, J. A.; Almeahadi, Y. A.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J. Catalytic Reductive Functionalization of Tertiary Amides using Vaska's Complex: Synthesis of Complex Tertiary Amine Building Blocks and Natural Products. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8880–8897.
- Volkov, A.; Tinnis, F.; Slagbrand, T.; Trillo, P.; Adolffson, H. Chemoselective reduction of carboxamides. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 6685–6697.
- Kaiser, D.; Bauer, A.; Lemmerer, M.; Maulide, N. Amide activation: an emerging tool for chemoselective synthesis. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7899–7925.
- Czerwiński, P. J.; Furman, B. Reductive Functionalization of Amides in Synthesis and for Modification of Bioactive Compounds. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 655849.
- Hart, D. W.; Schwartz, J. Hydrozirconation. Organic synthesis via organozirconium intermediates. Synthesis and rearrangement of alkylzirconium(IV) complexes and their reaction with electrophiles. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 8115–8116.
- Czerwiński, P. J.; Furman, B. Overcoming inaccessibility of fluorinated imines—synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9436–9439.
- Schedler, D. J. A.; Godfrey, A. G.; Ganem, B. Reductive deoxygenation by Cp₂ZrHCl: Selective formation of imines via zirconation/hydrozirconation of amides. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035–5038.
- Xia, Q.; Ganem, B. Asymmetric Total Synthesis of (–)- α -Kainic Acid Using an Enantioselective, Metal-Promoted Ene Cyclization. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 485–487.
- Dorababu, A. Indole—a promising pharmacophore in recent antiviral drug discovery. *RSC Med. Chem.* **2020**, *11*, 1335–1353.
- Pathan, S. K.; Mahaparale, P.; Deshmukh, S.; Une, H.; Arote, R.; Sangshetti, J. Boric Acid: A Versatile Catalyst in Organic Synthesis. In *Applications of Nanotechnology for Green Synthesis*; Inamuddin, Asiri, A. M., Eds.; Springer International Publishing: Cham, 2020; pp 457–483.
- Zhao, Y.; Snieckus, V. A Practical in situ Generation of the Schwartz Reagent. Reduction of Tertiary Amides to Aldehydes and Hydrozirconation. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 390–393.
- Hutchings, B. P.; Crawford, D. E.; Gao, L.; Hu, P.; James, S. L. Feedback Kinetics in Mechanochemistry: The Importance of Cohesive States. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 15252–15256.
- Wang, J.; Xu, H.; Gao, H.; Su, C.-Y.; Zhao, C.; Phillips, D. L. DFT Study on the Mechanism of Amides to Aldehydes Using Cp₂Zr(H)Cl. *Organometallics* **2010**, *29*, 42–51.
- Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. Mild and Selective Hydrozirconation of Amides to Aldehydes Using Cp₂Zr(H)Cl: Scope and Mechanistic Insight. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408–3419.
- Ishii, H.; Murakami, K.; Sakurada, E.; Hosoya, K.; Murakami, Y. Polymerisation of indole. Part 2. A new indole trimer. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, *8*, 2377–2385.
- Friščić, T.; Mottillo, C.; Titi, H. M. Mechanochemistry for Synthesis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 1018–1029.
- Jones, C. G.; Asay, M.; Kim, L. J.; Kleinsasser, J. F.; Saha, A.; Fulton, T. J.; Berkley, K. R.; Cascio, D.; Malyutin, A. G.; Conley, M. P.; Stoltz, B. M.; Lavallo, V.; Rodriguez, J. A.; Nelson, H. M. Characterization of Reactive Organometallic Species via MicroED. *ACS Cent. Sci.* **2019**, *5*, 1507–1513.
- Guo, T.; Han, S.-L.; Liu, Y.-C.; Liu, Y.; Liu, H.-M. Convenient synthesis of antiproliferative 2,3-dihydro-2,3'-bisindoles via dimerization of N-H indole derivatives. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1097–1099.
- Ma, X.; Yuan, W.; Bell, S. E. J.; James, S. L. Better understanding of mechanochemical reactions: Raman monitoring reveals surprisingly simple 'pseudo-fluid' model for a ball milling reaction. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1585–1587.
- Sheldon, R. A. The E factor 25 years on: the rise of green chemistry and sustainability. *Green Chem.* **2017**, *19*, 18–43.
- Van Aken, K.; Strekowski, L.; Patiny, L. EcoScale, a semi-quantitative tool to select an organic preparation based on economical and ecological parameters. *Beilstein J. Org. Chem.* **2006**, *2*, 1–7.
- Sheldon, R. A. Fundamentals of green chemistry: efficiency in reaction design. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1437–1451.
- Buchwald, S. L.; LaMaire, S. J.; Nielsen, R. B.; Watson, B. T.; King, S. M. Schwartz's reagent. *Org. Synth.* **1993**, *71*, 77–82.
- Canale, V.; Frisi, V.; Bantreil, X.; Lamaty, F.; Zajdel, P. Sustainable Synthesis of a Potent and Selective 5-HT₇ Receptor Antagonist Using a Mechanochemical Approach. *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10958–10965.
- Rightmire, N. R.; Hanusa, T. P. Advances in organometallic synthesis with mechanochemical methods. *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 2352–2362.
- Kubota, K.; Takahashi, R.; Ito, H. Mechanochemistry allows carrying out sensitive organometallic reactions in air: glove-box-and-Schlenk-line-free synthesis of oxidative addition complexes from aryl halides and palladium(0). *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 5837–5842.

Tertiary Amides as Fluoroalkyl Aldehyde Surrogates: Access to *meso*-Fluorinated Bis(heteroaryl)methanes

Paweł J. Czerwiński, Barbara Grzeszczyk, and Bartłomiej Furman*



Cite This: *Org. Lett.* 2022, 24, 9269–9274



Read Online

ACCESS |



Metrics & More

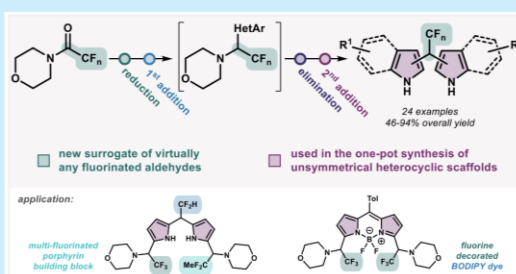


Article Recommendations



Supporting Information

ABSTRACT: Tertiary, morpholine-derived, fluoroalkyl amides have been found to be efficient, readily accessible, bench-stable surrogates of fluoroalkyl aldehydes. This discovery is applied to the one-pot synthesis of a symmetrical and, more challengingly, unsymmetrical *meso*-fluoroalkylated bis(heteroaryl)methanes via a Schwartz's reagent-mediated reductive activation. The usefulness of this approach for the introduction of a fluoromethylated carbon bridge was proven by implementation of the developed methodology in the synthesis of a fluorine-decorated bispyrromethane skeleton and an α -alkylated BODIPY core.



Fluoroalkyl aldehydes are extremely useful synthons in organic synthesis and provide access to a vast array of important fluorinated molecules with a wide range of applications as a result of the key role of fluorine in pharmaceutical, veterinary, agrochemical, and materials sciences.¹ Their utilization, however, is significantly limited as a result of their high reactivity and sometimes problematic physical properties, which makes them intractable. The most prominent example is the gaseous at room temperature, preparatively onerous, and commercially unavailable trifluoroacetaldehyde.²

One of the most well-known transformations illustrating this arduous problem is the synthesis of bis(heteroaryl)methanes (BHMs) by the sequence of double addition of heteroaryls to various aldehydes. In general, the synthetic bottleneck to diversely *meso*-substituted bis(heteroaryl)methane scaffolds is the aldehyde stability, and thus, plenty of aryl (Ar)- or heteroaryl (HetAr)-substituted compounds are known in contrast to alkyl (Alk) and especially fluoroalkyl (CF_n) derivatives (Scheme 1a).³ These heteroaryl motifs are of great importance in numerous areas of chemistry, and expanding their structural diversity will benefit many currently pursued research topics. Bis(indolyl)methanes have recently been at the center of interest mainly as a result of their biological activities in cancer prevention and therapy; however, their application in medicinal chemistry is significantly wider.⁴ In turn, bispyrromethanes can act as catalysts or ion sensors and are precursors for porphyrins and other porphyrin analogues as well as BODIPY dyes.⁵ In this context, the design and development of user-friendly surrogates of fluoroalkyl aldehydes and their application in *meso*-fluorinated bis(heteroaryl)methane synthesis is highly desirable for the synthetic community. Several reagents capable of producing

such motifs have been previously explored (Scheme 1b) but have significant limitations.

The classic synthetic pathway of fluoroalkyl-bridged bis(heteroaryl)methanes consists of a simple but lengthy acylation/reduction/elimination/addition sequence with daunting chromatographical isolation of the intermediate alcohol.^{6,7} A more straightforward modification, limited to symmetrical species, is based on trifluoroacetic acid activation by trichlorophenylsilane and allows for omission of the reduction and elimination steps.⁸ The most common reagent, commercially available trifluoroacetaldehyde hemiacetal, is moisture-sensitive, leading to the formation of a less reactive hydrate⁹ that needs acidic activation or dehydration under harsh conditions (high temperature) and desiccants.¹⁰ Another strategy is based on *in situ* oxidation of trifluoroethyl alcohol by Cu- or Ni-catalyzed couplings.^{11,12} This elegant approach utilizes inexpensive transition metal salts and ligands but requires a high temperature and a large amount of fluorinated alcohol, which could be discouraging. An intriguing reagent capable of being a trifluoroalkyl donor is halothane, which undergoes a sulfinate dehalogenation, providing fluorinated radicals amenable to reaction with pyrroles.¹³ Nevertheless, it exhibits toxicity and is classified as an ozone-depleting substance,¹⁴ which disqualifies it as an ideal replacement for trifluoroacetaldehyde. A curious approach, limited to 2-

Received: November 10, 2022

Published: December 14, 2022



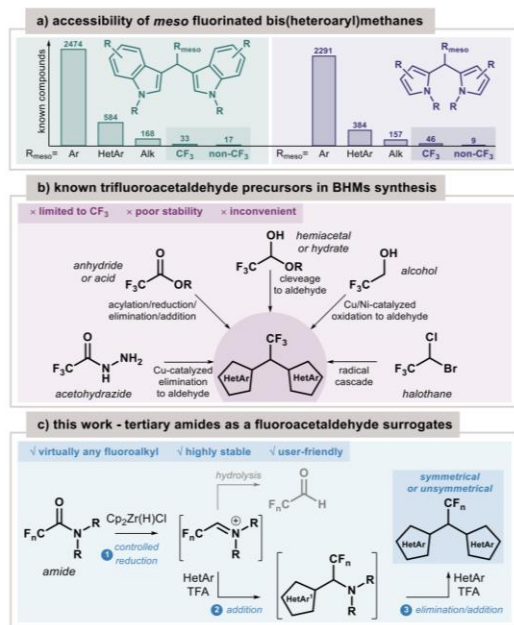
ACS Publications

© 2022 American Chemical Society

9269

<https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c03839>
Org. Lett. 2022, 24, 9269–9274

Scheme 1. *meso*-Fluorinated Bis(heteroaryl)methanes: (a) Prevalence, (b) Current State of the Art, and (c) Introduced Approach



substituted indoles only, is based on a low-melting crystalline solid 2,2,2-trifluoroacetohydrazide,¹⁵ which at room temperature morphs into the hydrazonium salt with altered reactivity.^{16,17} Heating above its melting point (132–134 °C) delivers again pure trifluoroacetohydrazide; however, a requirement of a high reaction temperature or distillation before and after immediate use can be arduous. It is noteworthy that, besides mentioned simple precursors, also more complex in the synthesis of fluoroacetylsilanes and related can be fluoroalkyl group transfer reagents.^{18,19}

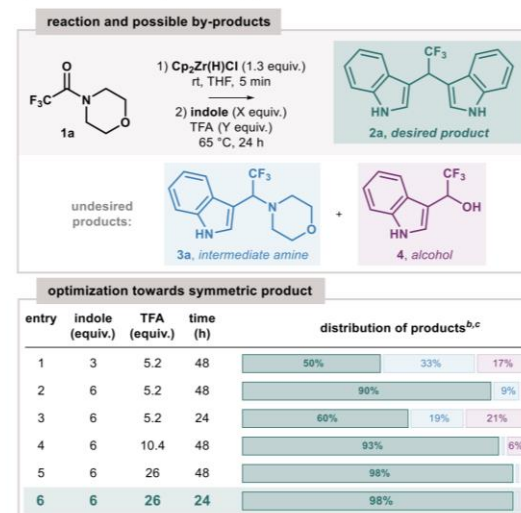
The outlined trifluoromethyl group is the most accessible fluorinated motif; however, the real problems relate to other fluorine-containing moieties. The availability of aldehydes or acetals bearing bioisoterically relevant difluoro-, ready for further functionalization bromodifluoro-, or currently used in consumer chemistry longer perfluorinated alkyl groups is strongly limited or non-existent. A comprehensive approach for the installation of virtually any fluoroalkyl motif using easily accessible and commercially available precursors is not yet known.²⁰ Herein, we propose tertiary fluorinated amides as a formal surrogate of fluoroalkyl aldehydes based on our previous findings²¹ and literature observations.^{22–24} We illustrate the usefulness of the developed strategy in the synthesis of *meso*-fluorinated BHMs (Scheme 1c).

Our inspiration for the use of amides as surrogates for fluoroalkyl aldehydes came from studying the reductive functionalization of trifluoroacetamides with indole as a nucleophile, mediated by Cp₂Zr(H)Cl (Schwartz's reagent), recently published by us.²¹ The zirconium-mediated reduction is the only method able to avoid degradation of highly reactive intermediates,²¹ in contrast to, among others, the iridium-based catalytic protocol dedicated to tertiary amides²⁵ [nuclear

magnetic resonance (NMR) spectra of our initial attempts did not indicate the presence of any expected products]. Later, Donnelly and Cantat harnessed Schwartz's reagent to a catalytic cycle with the help of (EtO)₃SiH;²⁶ however, the protocol is suitable only for linear secondary amides. It cannot be utilized for the functionalization of tertiary amides as a result of the inability to control iminium ion exhaustive reduction.²⁶ Under our standard conditions, the formation of a desired functionalized secondary amine was observed at ambient temperature.²¹ However, an increased temperature enabled the elimination of the amine moiety, and a second addition of indole delivered a significant contribution of trifluoromethylated symmetrical bis(indolyl)methane in the post-reaction mixture. Moreover, the use of aryl amides with electron-withdrawing groups on the benzene ring (nitro, ester, or cyano) intensified the outcome and furnished bisindole as the sole product. These observations led us to believe that amides can act as fluoroacetaldehyde surrogates and shed some light on the direction for structural modification, leading to efficient elimination of the amine motif from the intermediate. After a short preliminary examination, the tertiary morpholine-derived amide **1a** was chosen as the optimal reagent (from among primary trifluoroacetamide, secondary 4-nitroaniline, and benzotriazole derivatives), in accordance with the literature.²⁷

With a defined amide structure in hand, we proceeded to optimize the conditions for generation of symmetrical bis(indolyl)methanes (Scheme 2). Standard conditions with

Scheme 2. Optimization of the Conditions Leading to Symmetrical Bis(heteroaryl)methanes^a



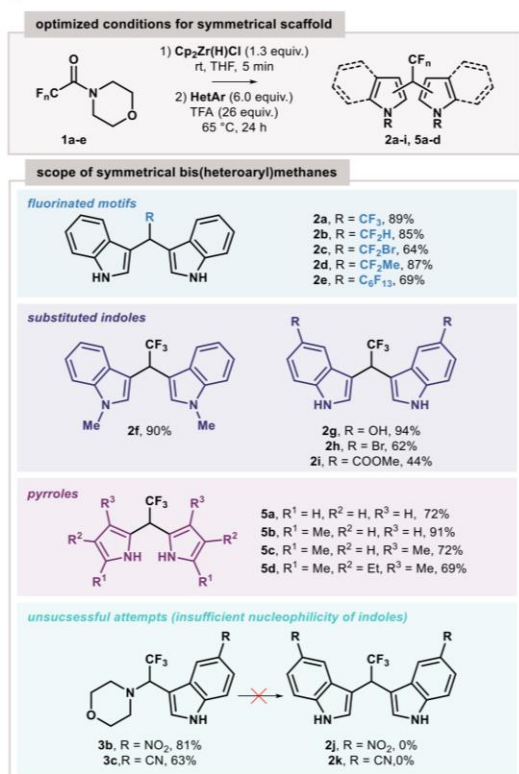
^aReactions were performed on a 0.2 mmol scale. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cValues on bars of ≤5% were omitted for clarity.

double the amount of acid at reflux temperature were the starting point and furnished a 3:2:1 ratio of the desired product **2a**, intermediate amine **3a**, and alcohol **4**, respectively (entry 1 in Scheme 2). An increased amount of indole improved the product distribution toward bis(indolyl)methane **2a** significantly (entry 2 in Scheme 2); however, reduction in the

reaction time from 48 to 24 h delivered some non-eliminated amine and alcohol molecules. Finally, a substantial excess of acid allowed for shorter reaction times without the loss of efficiency (entries 5 and 6 in Scheme 2).

The methodology allows for the incorporation of a range of fluorinated moieties in the *meso* position of bis(heteroaryl)-methanes. The commercial availability of fluorinated esters gives easy access to their corresponding amides, ready for further functionalization. In this way, symmetrical bis(indolyl)-methanes with difluoro- **2b**, bromodifluoro- **2c**, difluoromethyl- **2d**, and long perfluoroalkyl chain **2e** were obtained in good or excellent yields (Scheme 3). In the case of the reaction with

Scheme 3. Scope of Symmetrical Bis(heteroaryl)methane Synthesis^{a,b}



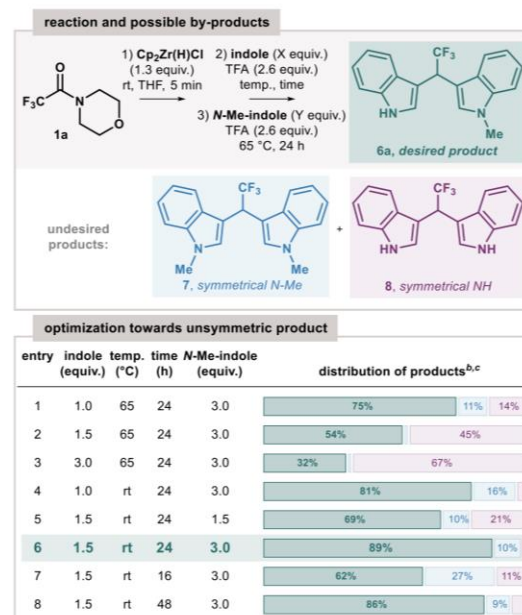
^aReactions were performed on a 0.2 mmol scale. ^bIsolated yields.

the bromodifluoromethyl amide **1c**, the debrominated product was also unfortunately formed. The developed protocol was used to obtain products ready for further functionalization toward more complex π -extended systems; therefore, derivatives with unprotected hydroxyl- **2g**, bromo- **2h**, or ester **2i** moieties on the indole unit were synthesized. However, retaining a sufficient level of nucleophilicity in the heterocycle is a limitation of the process. As a result, methylindole-5-carboxylate delivered the desired product **2i** in moderate yield, but less nucleophilic 5-nitroindole and 5-cyanoindole²⁸ only undergo the first addition step and the reaction stops at the morpholine derivatives **3b** and **3c** (Scheme 3). Pyrroles, highly interesting in the context of further application of the bispyrro

motif in the synthesis of high-value molecules, such as porphyrins or BODIPY-based dyes⁵ and optoelectronic components,²⁹ also worked well in the developed protocol. Bispyrromethanes with non-substituted **5a** as well as variously alkylated pyrrole systems **5b–5d** were synthesized in good to excellent yield.

In contrast to symmetrical bis(heteroaryl)methanes, preparation of unsymmetrical bis(heteroaryl)methanes is challenging as a result of the similar nucleophilicity of heterocycles participating in the reaction, despite the use of substituents with differentiated electronic properties.³⁰ Two main strategies are usually exploited. The first is based on the NH deprotonation of an unprotected indole and is restricted to mixed nitrogen protected/unprotected bis(indolyl)methanes only. The second consists of a step-by-step approach through the synthesis and isolation of a formylated heteroaryl unit or with a pre-installed leaving group: heteroarylmethanamines, heteroarylmethanols, and their derivatives.³⁰ In light of this synthetic challenge, we sought to adapt our approach to deliver a convenient tool to obtain unsymmetrical bis(heteroaryl)-methanes. The optimization, on the basis of studies carried out for symmetrical derivatives, focused on control of the product distribution aimed at diminishing symmetrical products participation (Scheme 4). The temperature and nucleophile

Scheme 4. Optimization of Unsymmetrical Bis(heteroaryl)methane Synthesis^a



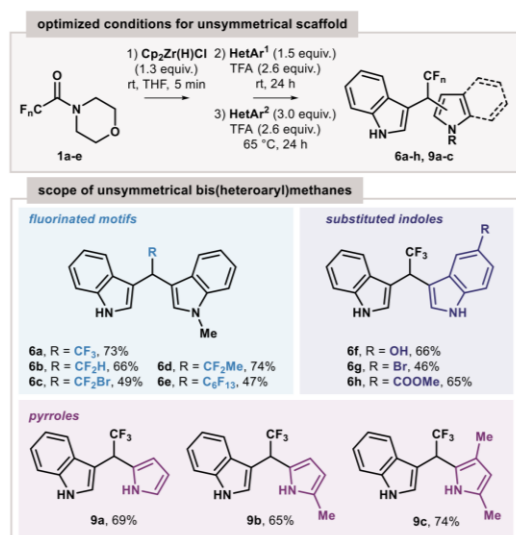
^aReactions were performed on a 0.2 mmol scale. ^bDetermined by ¹H NMR. ^cValues on bars of $\leq 5\%$ were omitted for clarity.

ratio turned out to be the key factors required to fully control the reaction outcome. An appropriate excess of the second, more nucleophilic, heterocyclic species (*N*-Me indole in the model case) over the NH-indole diminishes the more favorable symmetrical *N*-Me species **7** to several percentages of post-reaction mixture composition (entry 2 in Scheme 4). In turn,

performing the addition of the first nucleophile at room temperature and only the second nucleophile at an increased temperature allowed for practically elimination of symmetrical NH-indole byproduct **8** (entries 4–6 in Scheme 4). Shortening the time of the first nucleophile addition step gave a noticeable rise of the *N*-methylated symmetrical byproduct **7**, which points to the presence of unreacted imine species after this period (entry 7 in Scheme 4). Prolongation to 48 h furnished practically the same reaction outcome as the initial 24 h (entry 8 in Scheme 4). Moreover, other variations were not met with success; a large excess of the second nucleophile (15 equiv) gave excellent selectivity but significant contribution of undefined byproducts, and nucleophile order replacement (more nucleophilic *N*-Me-indole first) delivered the symmetrical *N*-methylated byproduct **7** in 40% yield (see Table S2 of the Supporting Information).

With control of the highly selective formation of unsymmetrical bis(heteroaryl)methanes, a library of such derivatives was synthesized (Scheme 5). As in the case of symmetrical

Scheme 5. Scope of Unsymmetrical BHM^{a,b}

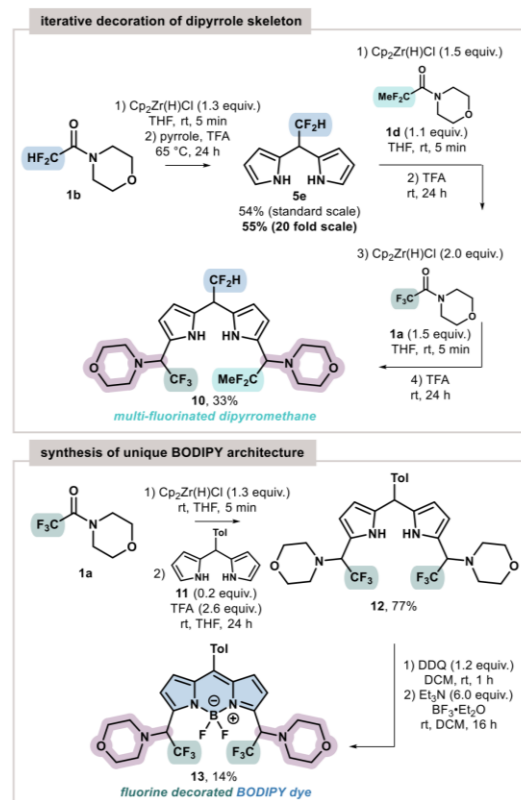


^aReactions were performed on a 0.2 mmol scale. ^bIsolated yields.

compounds, examples with difluoro- **6b**, bromodifluoro- **6c**, difluoromethyl- **6d**, and long tridecafluorohexyl- **6e** motifs connected with NH/*N*-Me indoles were made in decent to good yields. Also, trifluoromethylated products with unsubstituted 5-hydroxy- **6f**, 5-bromo- **6g**, or 5-ester-indole **6h** were obtained with similar efficiency. Pyrrole and its alkylated analogues work well too, and mixed indole/pyrrole methanes **9a–9c** were delivered in good yield.

To illustrate the synthetic usefulness of the developed methodology, application studies were also performed (Scheme 6). The reaction is easily scalable, and a bispyrrole **5e** with a difluoromethyl *meso* substituent was synthesized in practically the same yield on a standard scale as well as when scaled up 20-fold (54 and 55%, respectively). In the next step, we prove that the iterative addition of different fluoroacetaldehyde surrogates can be performed, leads to a multifunction-

Scheme 6. Application of the Developed Methodology in Synthesis of Valuable Compounds



alized bispyrromethane skeleton **10** with a never seen before fluorine-decorated porphyrin architecture, and is potentially a highly interesting porphyrin building block.^{31,32} Additionally, this approach can be used for the functionalization of BODIPY. The protocol can be implemented in the synthesis of *meso*-fluorinated boron bispyrromethene dyes by oxidation of bispyrro products and subsequent reaction with the boron trifluoride–diethyl ether complex in the presence of a base (usually triethylamine). However, a library of *meso*-trifluoromethyl BODIPYs, synthesized by the classic acylation/reduction/elimination/addition strategy, is known.^{6,33,34} For this reason, we paid attention to the no less interesting α -functionalization. To this end, bispyrromethane **11** containing a tolyl bridge (Tol) was used as a nucleophile, and dialkylated product **12** was efficiently obtained. The standard oxidation and boron complexation gave an α -alkylated BODIPY **13** with adjacent trifluoromethyl and amine units. This compound is a convenient platform for subsequent functionalization by replacement of the morpholine moiety by, e.g., phenyl, which opens the door to benzylated derivatives, which are interesting from a photophysical point of view.³⁵ This type of modification of the BODIPY structure enhances J-type aggregation and inhibits the intermolecular π -stacking, allowing for fluorescence in the solid state.³⁶

In summary, we have introduced tertiary fluoroalkyl amides as surrogates of virtually any fluorinated aldehyde through the

one-pot sequence of reductive functionalization of the amide/acid-mediated hydrolysis of amine moiety/addition of a second nucleophile. The proposed approach was applied in the synthesis of bis(heteroaryl)methanes, where fluorinated amides were used as a source of a fluoromethylated carbon bridge in these medicinally relevant structures. In this way, variously fluoroalkylated symmetrical and, more challengingly, unsymmetrical bis(indolyl)methanes and bispyrromethanes were synthesized in a controlled manner. To emphasize the synthetic potential, the established protocol was used in the synthesis of a fluorine-decorated porphyrin building block and an α -alkylated BODIPY core ready for further interesting functionalization, allowing for optical properties tuning.

■ ASSOCIATED CONTENT

Data Availability Statement

The data underlying this study are available in the published article and its [Supporting Information](#).

Supporting Information

The Supporting Information is available free of charge at <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.2c03839>.

Optimization details, experimental procedures, characterization data, and copies of ^1H , ^{13}C and ^{19}F NMR spectra for all new compounds ([PDF](#))

■ AUTHOR INFORMATION

Corresponding Author

Bartłomiej Furman – *Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland*; orcid.org/0000-0001-5459-8026; Email: bartlomiej.furman@icho.edu.pl

Authors

Paweł J. Czerwiński – *Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland*; orcid.org/0000-0003-0022-3813

Barbara Grzeszczyk – *Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, 01-224 Warsaw, Poland*

Complete contact information is available at: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.orglett.2c03839>

Notes

The authors declare no competing financial interest.

■ ACKNOWLEDGMENTS

Financial support from the National Science Center, Poland (ETIUDA Ph.D. Student's Scholarship 2020/36/T/ST4/00123 for Paweł J. Czerwiński) is gratefully acknowledged.

■ DEDICATION

This work is dedicated to Professor Marek Chmielewski (Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences) on the occasion of his 80th birthday.

■ REFERENCES

(1) Nie, J.; Guo, H.-C.; Cahard, D.; Ma, J.-A. Asymmetric Construction of Stereogenic Carbon Centers Featuring a Trifluoromethyl Group from Prochiral Trifluoromethylated Substrates. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 455–529.

(2) Lin, P. Trifluoroacetaldehyde. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, U.K., 2003; DOI: [10.1002/047084289X.rm00213](https://doi.org/10.1002/047084289X.rm00213).

(3) *Reaxys Database*; <https://www.reaxys.com> (accessed Oct 10, 2022).

(4) Shiri, M.; Zolfigol, M. A.; Kruger, H. G.; Tanbakouchian, Z. Bis- and Trisindolylmethanes (BIMs and TIMs). *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2250–2293.

(5) Nascimento, B. F. O.; Lopes, S. M. M.; Pineiro, M.; Pinho e Melo, T. M. V. D. Current Advances in the Synthesis of Valuable Dipyrromethane Scaffolds: Classic and New Methods. *Molecules* **2019**, *24*, 4348.

(6) Sobenina, L. N.; Petrova, O. V.; Petrushenko, K. B.; Ushakov, I. A.; Mikhaleva, A. I.; Meallet-Renault, R.; Trofimov, B. A. Synthesis and Optical Properties of Difluorobora-*s*-diazaindane Dyes with Trifluoromethyl *meso*-Substituents. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 4107–4118.

(7) Satoh, A.; Nishina, Y. High-throughput screening of bioactive compounds via new catalytic reaction in the pooled mixture. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2019**, *29*, 126539.

(8) Jiang, X.-D.; Fang, T.; Liu, X.; Xi, D. Synthesis of *meso*-CF₃-Substituted BODIPY Compounds with Redshifted Absorption. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 5074–5079.

(9) Prakash, G. K. S.; Zhang, Z.; Wang, F. 2,2,2-Trifluoro-1-methoxyethanol. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, U.K., 2013; DOI: [10.1002/047084289X.rm01620](https://doi.org/10.1002/047084289X.rm01620).

(10) Surya Prakash, G. K.; Zhang, Z. 2,2,2-Trifluoroacetaldehyde Hydrate. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, U.K., 2014; pp 1–6, DOI: [10.1002/047084289X.rm01730](https://doi.org/10.1002/047084289X.rm01730).

(11) Xu, Z.; Hang, Z.; Chai, L.; Liu, Z.-Q. A Free-Radical-Promoted Site-Specific Cross-Dehydrogenative-Coupling of N-Heterocycles with Fluorinated Alcohols. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4662–4665.

(12) Arun, V.; Roy, L.; De Sarkar, S. Alcohols as Fluoroalkyl Synthons: Ni-catalyzed Dehydrogenative Approach to Access Polyfluoroalkyl Bis-indoles. *Chem. - Eur. J.* **2020**, *26*, 16649–16654.

(13) Dmowski, W.; Piasecka-Maciejewska, K.; Urbańczyk-Lipkowska, Z. Sodium Dithionite-Initiated Coupling of 1-Bromo-1-chloro-2,2,2-trifluoro-ethane with Pyrroles: A New, Convenient and Economical Synthesis of *S*-(Trifluoromethyl)dipyrromethanes. *Synthesis* **2003**, *2003*, 0841–0844.

(14) Ramig, K. (±)-Halothane (2-Bromo-2-chloro-1,1,1-trifluoroethane). In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, U.K., 2007; DOI: [10.1002/9780470842898.rm00729](https://doi.org/10.1002/9780470842898.rm00729).

(15) Yuan, Z.; Chen, S.; Weng, Z. Copper-catalyzed synthesis of trifluoromethylated bis(indolyl)arylmethanes from 2-arylindoles and 2,2,2-trifluoroacetylhydrazide. *Org. Chem. Front.* **2020**, *7*, 482–486.

(16) Młostoń, G.; Obijalska, E.; Żurawik, A.; Heimgartner, H. Efficient synthesis of tri- and difluoroacetyl hydrazides as useful building blocks for non-symmetrically substituted, fluoroalkylated 1,3,4-oxadiazoles. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2016**, *52*, 133–139.

(17) Fritz, H.; Kristinsson, H.; Mollenkopf, M.; Winkler, T. ^{15}N and ^{13}C NMR study of acylated hydrazines. The instability of trifluoroacetylhydrazide in the solid state. *Magn. Reson. Chem.* **1990**, *28*, 331–336.

(18) Zhou, G.; Shen, X. Synthesis of Cyclopropenols Enabled by Visible-Light-Induced Organocatalyzed [2 + 1] Cyclization. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, No. e202115334.

(19) Chen, X.; Gong, X.; Li, Z.; Zhou, G.; Zhu, Z.; Zhang, W.; Liu, S.; Shen, X. Direct transfer of tri- and di-fluoroethanol units enabled by radical activation of organosilicon reagents. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2756.

(20) Ni, C.; Hu, J. The unique fluorine effects in organic reactions: Recent facts and insights into fluoroalkylations. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5441–5454.

- (21) Czerwiński, P. J.; Furman, B. Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 9436–9439.
- (22) White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. A Novel and Expeditious Reduction of Tertiary Amides to Aldehydes Using Cp₂Zr(H)Cl. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995–11996.
- (23) Ou, W.; Huang, P.-Q. Amides as surrogates of aldehydes for C–C bond formation: Amide-based direct Knoevenagel-type condensation reaction and related reactions. *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 11–15.
- (24) Wu, D.-P.; Ou, W.; Huang, P.-Q. Ir-Catalyzed Chemoselective Reductive Condensation Reactions of Tertiary Amides with Active Methylene Compounds. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5366–5371.
- (25) Matheau-Raven, D.; Gabriel, P.; Leitch, J. A.; Almelhadi, Y. A.; Yamazaki, K.; Dixon, D. J. Catalytic Reductive Functionalization of Tertiary Amides using Vaska's Complex: Synthesis of Complex Tertiary Amine Building Blocks and Natural Products. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 8880–8897.
- (26) Donnelly, L. J.; Berthet, J.-C.; Cantat, T. Selective Reduction of Secondary Amides to Imines Catalysed by Schwartz's Reagent. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, No. e202206170.
- (27) Weng, Y.; Min, L.; Zeng, X.; Shan, L.; Wang, X.; Hu, Y. General Synthesis of α -Alkyl Ynones from Morpholine Amides and 1-Copper(I) Alkynes Promoted by Triflic Anhydride. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 8296–8301.
- (28) Lakhdar, S.; Westermaier, M.; Terrier, F.; Goumont, R.; Boubaker, T.; Ofial, A. R.; Mayr, H. Nucleophilic Reactivities of Indoles. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9088–9095.
- (29) Mirloup, A.; D'Souza, D.; Fitzner, R.; Gerdes, O.; Hildebrandt, D.; Mattersteig, G.; Weiss, A. Organic semiconducting material and its synthesis and organic semiconducting component with the material. U.S. Patent 2020071343 A1, March 5, 2020.
- (30) Palmieri, A.; Petrini, M. Recent Advances in the Synthesis of Unsymmetrical Bisindolylmethane Derivatives. *Synthesis* **2019**, *51*, 829–841.
- (31) Nishino, N.; Wagner, R. W.; Lindsey, J. S. Synthesis of Linear Amphipathic Porphyrin Dimers and Trimers: An Approach to Bilayer Lipid Membrane Spanning Porphyrin Arrays. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7534–7544.
- (32) Yadav, P.; Khoury, S.; Mahammed, A.; Morales, M.; Virgil, S. C.; Gray, H. B.; Gross, Z. Enhanced Synthetic Access to Tris-CF₃-Substituted Corroles. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3119–3122.
- (33) Petrusenko, K. B.; Petrusenko, I. K.; Petrova, O. V.; Sobenina, L. N.; Ushakov, I. A.; Trofimov, B. A. Environment-Responsive 8-CF₃-BODIPY Dyes with Aniline Groups at the 3 Position: Synthesis, Optical Properties and RI-CC2 Calculations. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 852–861.
- (34) Tomilin, D. N.; Sobenina, L. N.; Petrusenko, K. B.; Ushakov, I. A.; Trofimov, B. A. Design of novel meso-CF₃-BODIPY dyes with isoxazole substituents. *Dyes Pigm.* **2018**, *152*, 14–18.
- (35) Boens, N.; Verbelen, B.; Dehaen, W. Postfunctionalization of the BODIPY Core: Synthesis and Spectroscopy. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 6577–6595.
- (36) Lv, F.; Yu, Y.; Hao, E.; Yu, C.; Wang, H.; Jiao, L.; Boens, N. Copper-catalyzed α -benzylation of BODIPYs via radical-triggered oxidative cross-coupling of two C–H bonds. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9059–9062.

Recommended by ACS

Divergent Synthesis of Fluorinated Alkenes, Allenes, and Enynes via Reaction of 2-Trifluoromethyl-1,3-enynes with Carbon Nucleophiles

Juan Zhang, Hong-Hong Chang, *et al.*

OCTOBER 31, 2022
THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

READ 

Ruthenium-Catalyzed *ortho*-C–H Hydroxyfluoroalkylation of Arenes with Fluorinated Alcohols

Bo Liu, Yusheng Wu, *et al.*

OCTOBER 26, 2022
THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

READ 

Iron-Catalyzed Fluoromethylene Transfer from a Sulfonium Reagent

Arturs Sperga, Janis Veliks, *et al.*

JUNE 14, 2022
ORGANIC LETTERS

READ 

Synthesis of 2,2-Difluoro-3-hydroxy-1,4-diketones via an HFIP-Catalyzed Mukaiyama Aldol Reaction of Glyoxal Monohydrates with Difluoroenoxy silanes

Jianguo Yang, Jun Ren, *et al.*

JANUARY 07, 2022
THE JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY

READ 

Get More Suggestions >



Reductive Functionalization of Amides in Synthesis and for Modification of Bioactive Compounds

Paweł J. Czerwiński and Bartłomiej Furman*

Institute of Organic Chemistry, Polish Academy of Sciences, Warsaw, Poland

In this review, applications of the amide reductive functionalization methodology for the synthesis and modification of bioactive compounds are covered. A brief summary of the different protocols is presented in the introduction, followed by the synthetic application of these in late-stage functionalization, leading to known pharmaceuticals or to their derivatives, including bioisosteres, with potential higher activity as the main axis of the article. The synthetic approach to natural products based on amide reduction is also discussed; however, this is given in a condensed form focusing on recent or as yet unexplored applications due to a number of recently published excellent reviews covering this topic. The aim of this review is to illustrate the potential of reductive functionalization of amides as an elegant and useful tool in the synthesis of bioactive compounds and inspire further work in this field.

OPEN ACCESS

Edited by:

Marco Blangetti,
University of Turin, Italy

Reviewed by:

Michał Szostak,
Rutgers University, Newark,
United States
Debabrata Maiti,
Indian Institute of Technology
Bombay, India

*Correspondence:

Bartłomiej Furman
bartlomiej.furman@icho.edu.pl

Specialty section:

This article was submitted to
Organic Chemistry,
a section of the journal
Frontiers in Chemistry

Received: 19 January 2021

Accepted: 23 February 2021

Published: 26 April 2021

Citation:

Czerwiński PJ and Furman B (2021)
Reductive Functionalization of Amides
in Synthesis and for Modification of
Bioactive Compounds.
Front. Chem. 9:655849.
doi: 10.3389/fchem.2021.655849

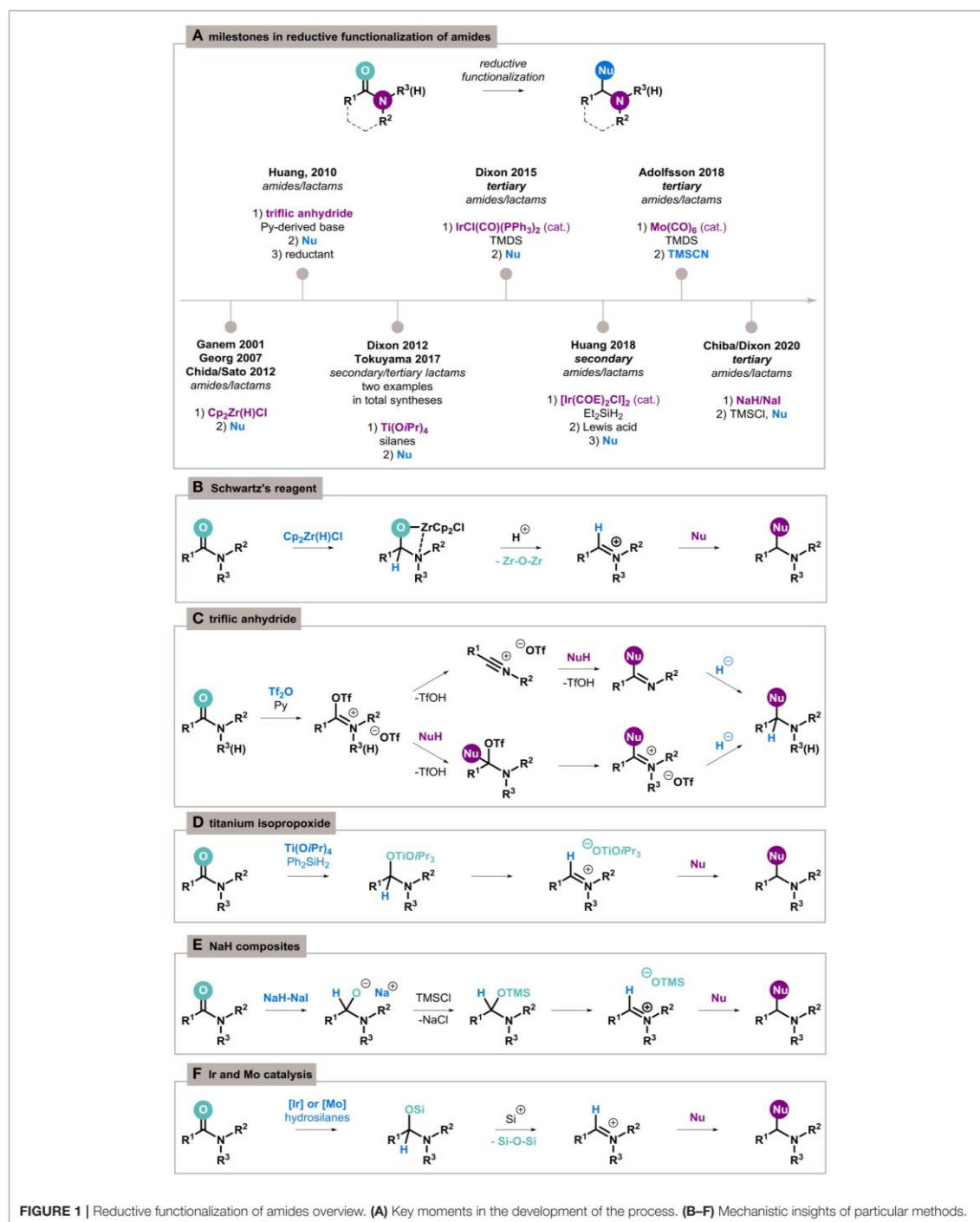
Keywords: amide reduction, functionalization, bioactive compounds, natural products, late-stage functionalization, bioisosteres

INTRODUCTION

The addition of nucleophiles to amides to obtain substituted amines represents a major challenge, and only scattered applications for particular substrates have appeared. Initial improvements were based on the activation of amides by the introduction of particular substituents, such as *N*-methoxy amides (Weinreb amides) or electron-withdrawing groups able to increase the carbon nucleophilicity (Pace et al., 2014) and enhance the rate of nucleophilic addition in comparison with C–N bond cleavage, which prevents daunting overaddition problem (Li and Szostak, 2020). Although these strategies facilitate the introduction of nucleophiles, chemoselectivity issues arise when additional electrophilic moieties (e.g., carbonyls) are present, thus decreasing the versatility of these methods.

On the other hand, monoreduction of amides to imines is also challenging but is of interest as an alternative method for the preparation of important compounds and as a potential synthetic pathway for the transformation of inert carbonyl functions. In recent years, important advancements toward chemoselective partial reduction and subsequent functionalization of amides have been made, including the latest report of inorganic reducing system (Figure 1A) (Czerwiński and Furman, 2020).

Relevant to this theme is the seminal example by Ganem (Schedler et al., 1993), extended later by Georg (mechanistic studies) (Spletstoser et al., 2007), Chida and Sato (acyclic amides) (Oda et al., 2012), and Furman (lactams) (Szcześniak et al., 2014) about the conversion of amides to imines



by a stoichiometric amount of Schwartz's reagent, $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$. The capture of four-membered zirconacycle intermediates with acids generate highly electrophilic iminium species, which are able to undergo chemoselective addition by a broad range of nucleophiles opening access to substituted amines (**Figure 1B**).

Amides can also be activated in an electrophilic manner to C–N cleavage (Li et al., 2020) or carbonyl bond functionalization highlighted in this review. Charette laid the foundations for the chemoselective activation of amides with triflic anhydride (Trf_2O) in the presence of a base (Charette and Grenon, 2001), which was applied for nucleophilic functionalization by Huang (Xiao et al., 2010a). The reaction proceeds differently, depending on the amide structure; however, *O*-triflyliminium triflate intermediates are a commonality (**Figure 1C**). The addition of the nucleophile results in the formation of a functionalized imine, which can then be reduced by various hydride donors to the final amine.

Two other notable stoichiometric methods include activation by titanium isopropoxide and the transition-metal-free reduction by inorganic NaH/NaI composites. The first, established by Buchwald (Bower et al., 1996), is based on $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$ and dihydrosilanes (**Figure 1D**). Only two particular examples of its application for functionalization have been reported so far, as key steps in the synthesis of histrionicotoxin by Tokuyama (Sato et al., 2017) and manzamine A by Dixon (Jakubec et al., 2012). Very recently, surprisingly, sodium hydride joined this group because of the specific enhancement of its reducing activity by the formation of a composite with other inorganic components (**Figure 1E**) (Hong et al., 2016). This methodology can be applied to the exhaustive reduction of amides (Ong et al., 2019), as well as their reductive functionalization (Ong et al., 2020).

Catalytic reduction of amides has also been achieved using iridium catalysts such as $[\text{Ir}(\text{COE})_2\text{Cl}]_2$ with diethylsilane as a reductant for secondary amides (Cheng and Brookhart, 2012) and $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (Vaska's complex) with tetramethyldisiloxane (TMDS) for tertiary amides (Motoyama et al., 2009). The process proceeds through an *N,O*-silylacetal generated by the iridium-enabled hydrosilylation of the carbonyl bond. Treating the reaction mixture with acid can transform acetal to imine or iminium ions, and subsequent addition of a nucleophilic agent allows for the preparation of highly functionalized amines (**Figure 1F**). Recently, a highly chemoselective $\text{Mo}(\text{CO})_6/\text{TMDS}$ catalytic system proceeding in the same manner was proposed by Adolfsson (Tinnis et al., 2016; Trillo et al., 2018).

NATURAL PRODUCTS SYNTHESIS

Natural products have long been known to be an excellent source of bioactive compounds as illustrated by the fact that 28% of the drugs approved to date have a natural origin or are a derivative of such (Laraia et al., 2018). Its synthesis is always a challenging task for synthetic chemists. Every transformation requires the smart utilization of functional groups in order to reduce protecting group use and reduce process complexity, which is worth its weight in gold. The reductive functionalization

of amides belongs to this type of processes and could be a highly useful shortcut, especially in the complex syntheses of natural products. An excellent review covering nucleophilic addition to amides, including the reduction/addition approach, was published some time ago by Chida and Sato, who presented selected recent advances in this field (Sato et al., 2018). In addition, very recently, Dixon and coworkers summarized the application of iridium-catalyzed reactions of tertiary amides for the synthesis of complex amine building blocks and natural products (Matheau-Raven et al., 2020). In contrast, this section is dedicated to all types of amides and only to the application of reductive functionalization of amides in natural products synthesis and is focused on examples omitted from or published after the appearance of the mentioned reviews.

The first seminal report in this field was the synthesis of kainic acid by Ganem in 2001 (Xia and Ganem, 2001). This was the first application of reductive functionalization of an amide as a key step in natural product synthesis and has been extensively described in many reviews. However, it is noteworthy that in the following year the methodology was also applied to the synthesis of (2*S*,5*S*)-pyrrolidine-2,5-dicarboxylic acid (**Figure 2A**) isolated from the red alga *Schizymenia dubyi* (Xia and Ganem, 2002).

In 2014, Furman and coworkers presented the Schwartz's reagent-mediated reduction of sugar-derived lactams for the first time (Szczęśniak et al., 2014). This opened a simple approach to functionalized polyhydroxylated cyclic amines, which are important scaffolds of many natural products and iminosugars—carbohydrate mimetics (**Figure 2B**). The authors applied the developed methodology in the synthesis of 6-deoxy-DMDP and radicamine B (inhibitors of various glycoside hydrolases) (Merino et al., 2008) by functionalization of a benzylated arabinofuranose-derived lactam. The first, isolated from the seeds of the African legume *Angylocalyx pynaertii*, was obtained in 2014 by addition of appropriate Grignard reagent with good yield (62%) but poor diastereoselectivity (dr 1.7:1). A similar pathway was implemented for the second, isolated from the Chinese herb *Lobelia chinensis*, and good yield (55%) and excellent diastereoselectivity (dr > 19:1) were obtained.

The same protocol was utilized for vinylation (62%, dr 20:1) in the formal synthesis of 6-epi-deoxymannojirimycin (6-epi-DMJ), another α -glucosidase inhibitor from plants of the mulberry family (Szczęśniak et al., 2014). The utilization of the cyanide anion and arabinofuranose-derived lactam in the same manner gave access to amino-DMDP (Szczęśniak, 2014). The stereoselectivity was unsatisfactory (88%, dr 1.5:1); however, both diastereomers were described as useful in the treatment of Fabry disease (Cheng et al., 2016). In turn, the same reaction with glucose-derived lactam furnishes a functionalized piperidine (65%, dr > 19:1) (Szczęśniak, 2014), which can be reduced to aminopiperidine with strong glucosidase inhibition activity (Wong et al., 1995). Moreover, a possible transformation to CH_2OH gives access to α -homonojirimycin, another iminosugar isolated from a wide range of plants.

In 2010, Huang applied electrophilic activation of amides by Trf_2O for the reductive vicinal alkylation of lactams (Xiao et al., 2010a). In the same year, the methodology was improved and selective monoaddition became possible (Xiao et al., 2010b).

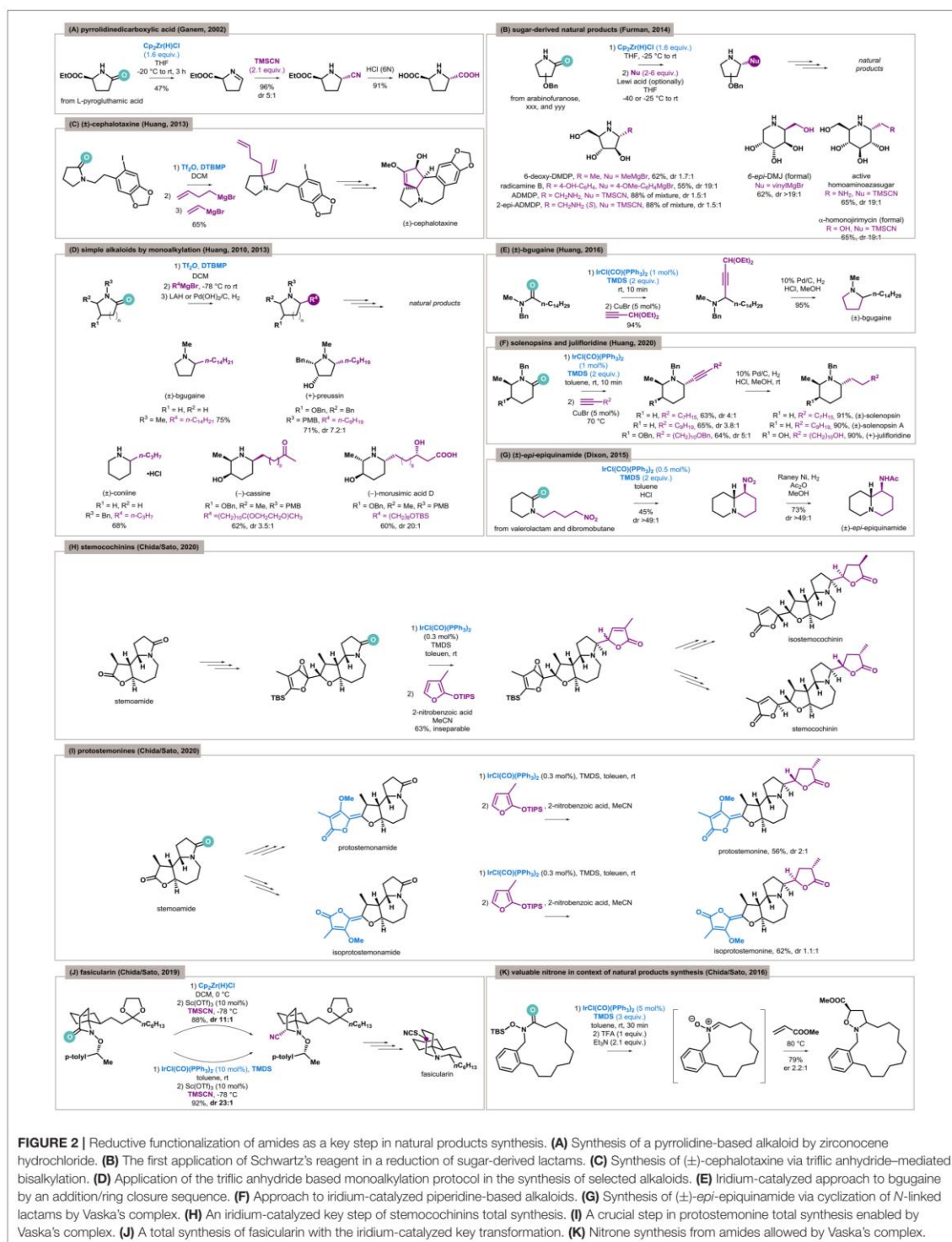


FIGURE 2 | Reductive functionalization of amides as a key step in natural products synthesis. **(A)** Synthesis of a pyrrolidine-based alkaloid by zirconocene hydrochloride. **(B)** The first application of Schwartz's reagent in a reduction of sugar-derived lactams. **(C)** Synthesis of (\pm)-cephalotaxine via triflic anhydride-mediated bisalkylation. **(D)** Application of the triflic anhydride based monoalkylation protocol in the synthesis of selected alkaloids. **(E)** Iridium-catalyzed approach to bucaine by an addition/ring closure sequence. **(F)** Approach to iridium-catalyzed piperidine-based alkaloids. **(G)** Synthesis of (\pm)-epi-epiquinamide via cyclization of *N*-linked lactams by Vaska's complex. **(H)** An iridium-catalyzed key step of stemocochinins total synthesis. **(I)** A crucial step in protostemonine total synthesis enabled by Vaska's complex. **(J)** A total synthesis of fascicularin with the iridium-catalyzed key transformation. **(K)** Nitron synthesis from amides allowed by Vaska's complex.

Both protocols allow for easy access to simple pyrrolidine and piperidine alkaloids. Based on this, Huang and coworkers synthesized (±)-cephalotaxine by double alkylation (Figure 2C) (Xiao et al., 2013a). On the other hand, the monoalkylation protocol allowed the synthesis of several structurally similar alkaloids (Figure 2D): (±)-bgugaine (a hepatotoxin and an antibacterial and antimycotic agent isolated from the tubers of *Arisarum vulgare*), (±)-coniine (poison isolated from *Conium maculatum*), (±)-cassine (antibacterial agent isolated from leaves of *Senna racemosa*), (+)-preussin (antifungal agent and a growth inhibitor of fission yeast and human cancer cells isolated from *Preussia fungi*), and morusimic acid D (α -glucosidase inhibitor isolated from *Morus alba*) (Xiao et al., 2010b, 2013b).

In 2016, Huang and coworkers published a protocol for the reductive alkylation of amides enabled by dual Ir/Cu catalysis (Huang et al., 2016). The reduction of tertiary amides by a IrCl(CO)(PPh₃)₂/TMDS system and subsequent alkylation catalyzed by CuBr gave a propargylic amine containing a ketal functional group. Its hydrogenation under acidic conditions resulted in simultaneous debenzoylation of the nitrogen atom, reduction of alkyne, deprotection of carbonyl form, and reductive amination with cyclization to the pyrrolidine core (Figure 2E). This sequence is complementary to a previous Huang's approach to (±)-bgugaine (Xiao et al., 2010b).

In 2020, Huang and coworkers applied this alkylation methodology for the functionalization of lactams. Practically, the same tactic as previously described was applied, and alkylation/reduction was used as an alternative to the mono/bis alkylation approach for the synthesis of noncomplex alkaloids—(±)-solenopsin, (±)-solenopsin A, and (+)-julifloridine (Figure 2F) (Ou et al., 2020). Solenopsins are components of the venom of the fire ant *Solenopsis invicta*. The structurally appropriate *N*-benzyl tertiary amides were reduced and alkynylated. In this way, *N*- α,α' -branched piperidines were obtained with good trans-selectivity (3.8–4.1). Full hydrogenation of the triple bond gave finally the target products. On the other hand, the synthesis of (+)-julifloridine was based on (*R*)-*N*-benzyl-3-benzyloxy glutarimide, which was initially diastereoselectively methylated to an α -branched lactam. The reductive alkylation by *O*-benzylated alkylacetylene in a trans-selective manner (5:1) and subsequent deprotection of hydroxyl functions gave (+)-julifloridine.

The first iridium-catalyzed functionalization, the reductive nitro-Mannich cyclization of *N*-linked lactams, was reported in 2015 by Dixon (Gregory et al., 2015). The sequence of reduction of lactam to enamine, its reprotonation to iminium ion under acidic conditions, and addition/cyclization of the generated nitronate ion gave a series of condensed biheterocycles of various sizes. One of these was exploited in the synthesis of (±)-*epi*-epiquinamide (Figure 2G) (Gregory et al., 2015), an alkaloid with as yet unidentified activity isolated from the skin extracts of an Ecuadorian poisonous frog *Epipedobates tricolor* (Sangsuwan et al., 2017).

In 2020, Chida and Sato (Soda et al., 2020) applied the reductive functionalization of tertiary lactams to the synthesis of a family of stemoamide-type alkaloids first isolated from *Stemonaceae* plants with medicinal and antiparasitic activity

(Alibés and Figueredo, 2009). The strategy was based on the chemoselective addition of lactones to lactams starting from stemoamide (Figure 2H). The process was challenging because of the presence of a highly electrophilic and more reactive lactone in the scaffold. The iridium-catalyzed chemoselective functionalization of lactam by 2-siloxyfuran in the presence of an epoxy function unfortunately furnished an inseparable mixture of diastereoisomers with combined 63% yield, which was separated after the next step to pure hemiacetals (47% yield for major, 32% for the minor product), which suggests the diastereoselectivity of reductive functionalization on level 1.5:1. Further transformations gave natural products with pyrrolidine and piperidine core (after oxidation). The strategy for related protostemonines synthesis was similar (Figure 2I), and the diastereoselectivities were also unsatisfactory (2:1 for protostemonine, 1.1:1 for isoprotostemonine).

In 2019, Chida and Sato presented an elegant synthetic pathway to fascicularin, a cytotoxic alkaloid isolated from *Nephtes fascicularis* (Weinreb, 2006), based on the reductive functionalization of a chiral *N*-alkoxy lactam as a key step (Figure 2J) (Yamamoto et al., 2019). The synthesis started with preinstallation of a (*S*)-1-(4-methylphenyl)ethoxy moiety on the nitrogen atom of the lactam to perform a highly diastereoselective Strecker reaction. Two methods of lactam activation were examined—Schwartz's reagent and IrCl(CO)(PPh₃)₂/TMDS system. The first gave good stereoselectivity (88%, dr 11:1); however, the iridium catalyst turned out to be even better and furnished the desired nitrile with excellent results (92%, dr 23:1). The cyano group incorporated in this way was reduced to an alcohol and then transformed to thiocyanate, which allows the construction of fascicularin by ingenious ring expansion through opening of the intermediated aziridine.

Under the "reductive functionalization" term, the construction of a new C–C/Het bond in place of the carbonyl is expected by the synthetic community, rather than an exhaustive reduction by overaddition of hydride anions (Khalimon et al., 2019). This process can, however, also afford highly desired products, such as nitrones (Murahashi and Imada, 2019). It is worth highlighting the excellent protocol by Chida and Sato, which is based on nitron formation from *N*-hydroxyamides (Katahara et al., 2016). This class of amides, activated by an iridium complex, undergoes hydrosilylation of the carbonyl group and desilylation/elimination of the hydroxyl group to form a nitron. The developed methodology was applied to the formation of macrocyclic nitrones (Figure 2K), key intermediates for the synthesis of biologically active natural products such as manzamine alkaloids (Brandi et al., 2017) and the β -lactam core (Stecko et al., 2014). Moreover, in this case, an *N*-silyloxyamide was used as a substrate, and a 15-membered cyclic nitron was captured by cycloaddition with methyl acrylate to form an enantiomeric isoxazolidine.

LATE-STAGE FUNCTIONALIZATION

The definition of late-stage functionalization was not clear until recently, and it could be narrowed down only to C–H

functionalization by chemists out of the field. Of course, C–H functionalization can be an excellent example of late-stage functionalization, provided it meets specified requirements. Last year, Ritter made an attempt to define late-stage functionalization based on the analysis of representative examples (Börgel and Ritter, 2020). Two main factors should characterize the process: (1) chemoselectivity and (2) absence of directing or activating group previously incorporated to the molecule for this purpose. These specifications result in the definition of late-stage functionalization being “a desired chemoselective transformation on a complex molecule to provide at least one analog in sufficient quantity and purity for a given purpose without the necessity for the installation of a functional group that exclusively serves the purpose to enable said transformation” (Börgel and Ritter, 2020). Of course, the “complexity” is still hard to determine and often remains intuitive. In principle, late-stage functionalization should provide easy access to modification of significant molecules to improve their potential value and is dedicated mainly, but not only to medicinal or materials chemistry. In this context, the reductive functionalization of amides perfectly fits into Ritter’s definition (Börgel and Ritter, 2020) and due to this has started to play an important role in drug development over recent years. This transformation is applied both in the synthesis of bioactive compounds as well as a tool for their modification, and in this context, it will be presented in this section.

Late-Stage Functionalization to Bioactive Compounds

Although exhaustive reduction by overaddition of hydride anions is much easier than functionalization by the construction of a new C–C/C–Het bond, the unique chemoselectivity of the developed methodologies means this type of transformation could be highly desired. The most explored example of this is the synthesis of donepezil, an acetylcholinesterase inhibitor used in the treatment of Alzheimer disease. In 2008, Charette used electrophilic activation by Ti_2O for this purpose, and the reduction of benzamide to benzylamine in the presence of an active ketone was achieved with moderate yield (49%) (Barbe and Charette, 2008). A $\text{Mo}(\text{CO})_6/\text{TMS}$ system turned out to be more effective and proceeded with very good yield (82%, **Figure 3A**) (Tinnis et al., 2016).

In 2017, Dixon presented coupling of different types of Grignard reagents with tertiary amides catalyzed by $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (Xie and Dixon, 2017). The developed methodology was applied to the synthesis of drugs containing the 1-aryl-2-phenylethylamine scaffold—antineurodegenerative agents diphenidine, methoxphenidine, and fluorolintane, as well as anesthetic ephenidine and analgesic MT-45 (**Figure 3B**). In all cases, the benzyl moieties came from Grignard reagents, and the tertiary amide was reduced. Ephenidine is a secondary amine, and its synthesis included the removal of an *N*-benzyl group in the final step.

In 2018, Dixon again exploited tertiary amides in Ugi-type reactions between *in situ*-formed iminium species, isocyanide, and (thio)acetic acid or trimethylsilyl azide (Xie and Dixon,

2018). The process furnishes α -amino (thio)amides and tetrazoles as products and can be utilized in the synthesis of pharmaceutical agents or for their functionalization. In the case of bioactive molecules synthesis, the pyrrolidine-derived biarylamine was used as a substrate to obtain α -aminoamide and α -aminotetrazole. In the next step, deamination in the presence of palladium on carbon under an atmosphere of hydrogen yielded inhibitors of cell viability and anandamide cellular uptake, respectively (**Figure 3C**).

Late-Stage Functionalization of Bioactive Compounds

In 2018, Adolffson showed that the $\text{Mo}(\text{CO})_6$ -catalyzed reduction was compatible with amide carbonyl replacement by a cyanide function (Trillo et al., 2018). Amides were utilized as precursors for the synthesis of functionalized drugs containing the benzylamine moiety. Again, donepezil was the compound of interest, as well as the antiparkinsonian agent piribedil and prololin derivatives possessing significant biological activity (**Figure 3D**). In this way, late-stage cyanated analogs of valuable drugs were efficiently obtained (78–83%). In 2017, Dixon and coworkers also reported the iridium-catalyzed reductive Strecker reaction (Arriba et al., 2017), and a late-stage cyanation of a few drugs and alkaloids containing an amide moiety was presented (**Figure 3E**). From the alkaloid family, an analgesic but also toxic brucine found in *Strychnos nux-vomica* trees, antitumoral matrine isolated from plants belonging to the *Sophora* genus and responsible for the spiciness of *Piper nigrum* (black pepper), and a piperine with various activities were exploited. A vast group of drugs—psychoactive fipexide and zolpidem, acylated antimuscarinic tropicamide, γ -aminobutyric acid receptor antagonist flumazenil, and anesthetic fentanyl—were also successfully cyanated.

Again, Dixon applied the aforementioned iridium-catalyzed transformation of tertiary amides to α -aminoamides and α -aminotetrazoles in Ugi-type reactions (Xie and Dixon, 2018). The methodology was used for the synthesis of medically relevant inhibitors and also for the late-stage functionalization of various active compounds. The α -aminoamide moiety was incorporated into the structure of the psychoactive agent fipexide, amide of the anticarcinogen lithocholic acid, and a derivative of the antidepressant nortriptyline. In turn, tetrazole derivatives were made from herbicidal napropamide, antineurodegenerative candidate CX-546, and nootropic noopept (**Figure 3F**).

As already mentioned, in 2017 Dixon showed the iridium-catalyzed reductive functionalization of tertiary amides by Grignard reagents (Xie and Dixon, 2017). Besides the synthesis of several drugs, late-stage functionalization of bioactive compounds was also presented—benzylated and homoallylated piperine, benzylated fipexide, and a pargyline derivative containing a methylene piperidine motif were obtained with good to excellent yields (54–93%, **Figure 3G**).

Very recently, Chiba and Dixon again utilized Grignard reagents as nucleophiles. However, this time the unique sodium hydride–sodium iodide composite was used as the reducing system (Ong et al., 2020). The developed methodology was

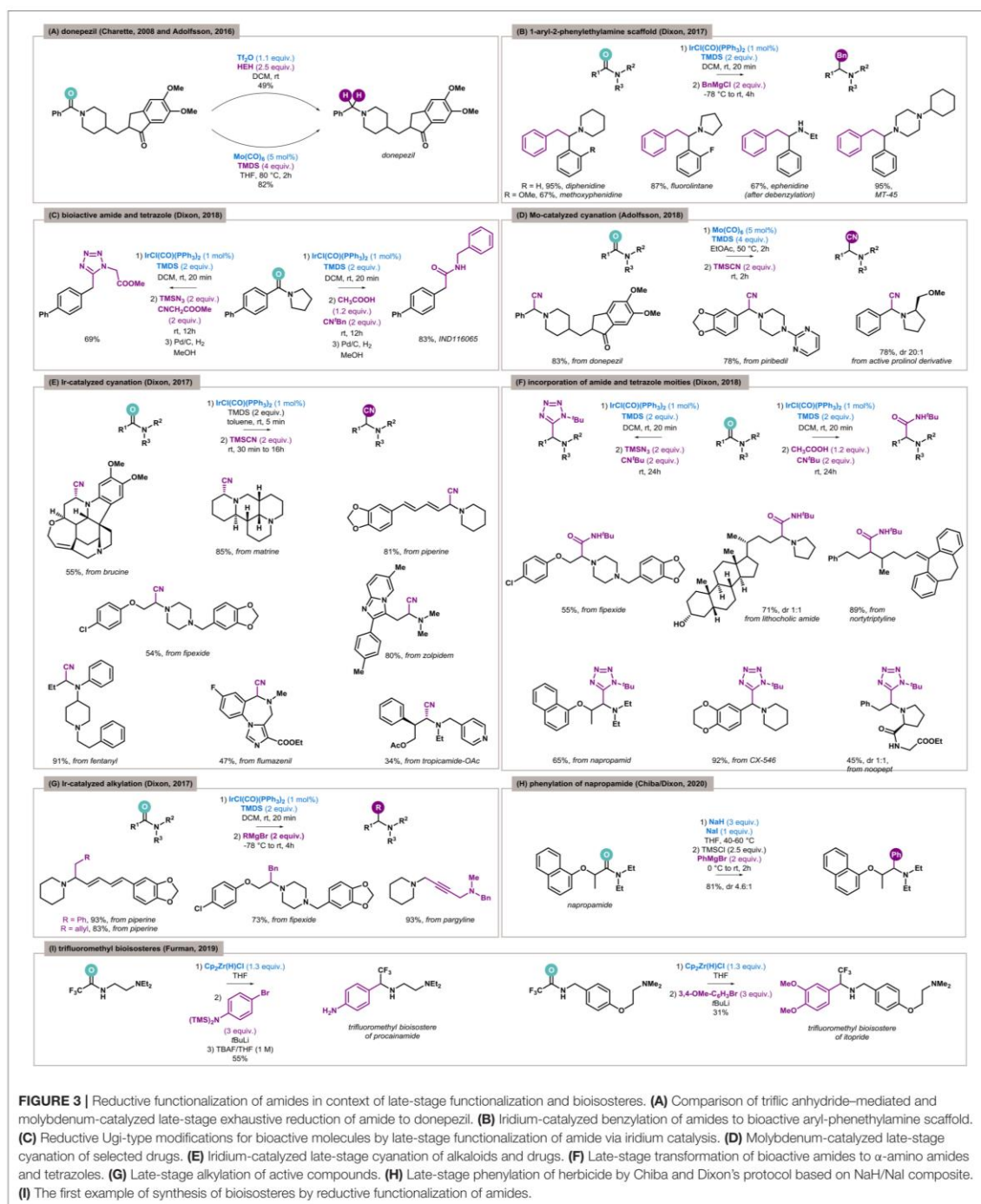


FIGURE 3 | Reductive functionalization of amides in context of late-stage functionalization and bisoesters. **(A)** Comparison of triflic anhydride-mediated and molybdenum-catalyzed late-stage exhaustive reduction of amide to donepezil. **(B)** Iridium-catalyzed benzylation of amides to bioactive aryl-phenethylamine scaffold. **(C)** Reductive Ugi-type modifications for bioactive molecules by late-stage functionalization of amide via iridium catalysis. **(D)** Molybdenum-catalyzed late-stage cyanation of selected drugs. **(E)** Iridium-catalyzed late-stage cyanation of alkaloids and drugs. **(F)** Late-stage transformation of bioactive amides to α -amino amides and tetrazoles. **(G)** Late-stage alkylation of active compounds. **(H)** Late-stage phenylation of herbicide by Chiba and Dixon's protocol based on NaH/NaI composite. **(I)** The first example of synthesis of bisoesters by reductive functionalization of amides.

applied for the late-stage functionalization of napropamide (Figure 3H), a soil-applied herbicide for pre-emergence control of weeds in a range of crops. The phenylated napropamide was obtained with very good yield and in a diastereoselective manner (81%, dr 4.6:1).

BIOISOSTERES SYNTHESIS

The reductive functionalization of amides opens a simple route to the installation of moieties, which could mimic carbonyl function and be amide bioisosteres. The thoughtful choice of replacement gives a high probability of more efficient candidates or significant improvement of marketed drugs (Kumari et al., 2020).

For amides, a number of classes are known, including tetrazole, fluoroalkene, or trifluoroethylamine. Nevertheless, the reductive functionalization of amides has only been employed to afford trifluoroethylamine-based bioisosteres to date (Czerwiński and Furman, 2019). The unique electronic properties and small size of the fluorine atom make it a versatile bioisostere for a lone pair of electrons, the hydrogen atom, and the methyl group, as well as the carbonyl, hydroxyl, and nitrile functionalities (Meanwell, 2018). In the context of physicochemical properties, fluorine incorporation can have an impact on conformation, pKa, intrinsic potency, membrane permeability, metabolic pathways, and pharmacokinetic properties (Gillis et al., 2015).

The successful application of trifluoroethylamine unit as amide and peptide bioisostere lies in its unique basicity properties. This group serves to neutralize the nucleophilicity of the alkylamine (Sani et al., 2007). According to this, the nitrogen atom has low Lewis basicity and is a relatively poor hydrogen-bond acceptor. On the other hand, the proton attached to the nitrogen is a good hydrogen bond donor because of the strong electron-withdrawing effect induced by the trifluoromethyl group. These factors make the trifluoroethylamine moiety similar to the amide/peptide bond. However, not only similarities, but also differences are important. The CF₃ group is a much weaker hydrogen-bond acceptor in comparison to the carbonyl oxygen; therefore, the trifluoroethylamine function can play the role of amide bond bioisostere only when the carbonyl group of the original molecule is not part of a significant hydrogen-bonding system with the receptor. The second deviation is in the shape of compounds. It is clear that amide moiety is planar, and trifluoroethylamine is tetrahedral. The consequences of this fact can be surprising—CF₃ as a relatively bulky group (comparable to isopropyl) (Belot et al., 2017) can affect

the active conformation and force subtle position changes of other substituents, in addition to shielding the molecule from metabolism, which results in a positively prolonged time of drug release.

In 2019, Furman and Czerwiński published a protocol for reductive functionalization of secondary fluoroacetamides (Czerwiński and Furman, 2019). As an illustration of the synthetic potential of the developed methodology, the synthesis of trifluoroethylamine-based bioisosteres of two marketed drugs containing amide moieties was presented. The key step involved Schwartz's reagent, which turned out to be selective for reactive fluorinated amides and bioisosteres of antiarrhythmic procainamide and prokinetic itopride was successfully obtained (Figure 3I).

CONCLUSIONS AND OUTLOOK

Methods of selective activation of amides and lactams discovered in the last two decades have enabled access to novel reactivity pathways and have opened up intriguing perspectives in the synthesis of bioactive compounds. Demonstrations of possibilities of reductive functionalization of amides have been presented in this review in order to both highlight their utility for the synthesis of target scaffolds and their promise in increasing the biological activity of existing and new drugs. The ubiquity and stability of the amide group have allowed the developed methodologies to be directly applicable for the late-stage functionalization of a wide range of biologically active molecules. Unfortunately, despite their obvious advantages, the discussed methodology has not yet found industrial applications, but the change of this state seems to be highly probable and will be breakthrough for the field.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

PC collected the related references and prepared the manuscript. BF directed the preparation of this manuscript. Both authors critically reviewed the text and figures prior to submission.

FUNDING

Financial support from the National Science Center, Poland (Grant OPUS 2019/35/B/ST4/02794 for BF and Grant PRELUDIUM 2018/29/N/ST5/01938 for PC) is gratefully acknowledged.

REFERENCES

- Alibés, R., and Figueredo, M. (2009). Strategies for the synthesis of stemonal alkaloids. *Eur. J. Org. Chem.* 2009, 2421–2435. doi: 10.1002/ejoc.200900037
- Arriba, Á. L. F. D., Lenci, E., Sonawane, M., Formery, O., and Dixon, D. J. (2017). Iridium-catalyzed reductive strecker reaction for late-stage amide and lactam cyanation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 56, 3655–3659. doi: 10.1002/anie.201612367
- Barbe, G., and Charette, A. B. (2008). Highly chemoselective metal-free reduction of tertiary amides. *J. Am. Chem. Soc.* 130, 18–19. doi: 10.1021/ja077463q
- Belot, V., Farran, D., Jean, M., Albalat, M., Vanthuyne, N., and Roussel, C. (2017). Steric scale of common substituents from rotational barriers of N-(o-substituted aryl)thiazoline-2-thione atropisomers. *J. Org. Chem.* 82, 10188–10200. doi: 10.1021/acs.joc.7b01698
- Börgel, J., and Ritter, T. (2020). Late-stage functionalization. *Chem* 6, 1877–1887. doi: 10.1016/j.chempr.2020.07.007
- Bower, S., Kreutzer, K. A., and Buchwald, S. L. (1996). A mild general procedure for the one-pot conversion of amides to aldehydes. *Angew. Chem. Int. Ed.* 35, 1515–1516. doi: 10.1002/anie.199615151

- Brandi, A., Cardona, F., Cicchi, S., Cordero, F. M., and Goti, A. (2017). [3 + 2] Dipolar cycloadditions of cyclic nitrones with alkenes. *Org. React.* 94, 1–321. doi: 10.1002/0471264180.or094.01
- Charette, A. B., and Grenon, M. (2001). Spectroscopic studies of the electrophilic activation of amides with triflic anhydride and pyridine. *Can. J. Chem.* 79, 1694–1703. doi: 10.1139/v01-150
- Cheng, C., and Brookhart, M. (2012). Iridium-catalyzed reduction of secondary amides to secondary amines and imines by diethylsilane. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 11304–11307. doi: 10.1021/ja304547s
- Cheng, W.-C., Wang, J.-H., Li, H.-Y., Lu, S.-J., Hu, J.-M., Yun, W.-Y., et al. (2016). Bioevaluation of sixteen ADMDP stereoisomers toward alpha-galactosidase A: development of a new pharmacological chaperone for the treatment of Fabry disease and potential enhancement of enzyme replacement therapy efficiency. *Eur. J. Med. Chem.* 123, 14–20. doi: 10.1016/j.ejmech.2016.07.025
- Czerwiński, P. J., and Furman, B. (2019). Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides. *Chem. Commun.* 55, 9436–9439. doi: 10.1039/C9CC04111G
- Czerwiński, P. J., and Furman, B. (2020). A long-sought reactivity of a sodium hydride. *Trends Chem.* 2, 782–784. doi: 10.1016/j.trechm.2020.07.001
- Gillis, E. P., Eastman, K. J., Hill, M. D., Donnelly, D. J., and Meanwell, N. A. (2015). Applications of fluorine in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.* 58, 8315–8359. doi: 10.1021/acs.jmedchem.5b00258
- Gregory, A. W., Chambers, A., Hawkins, A., Jakubec, P., and Dixon, D. J. (2015). Iridium-catalyzed reductive nitro-mannich cyclization. *Chem. Eur. J.* 21, 111–114. doi: 10.1002/chem.201405256
- Hong, Z., Ong, D. Y., Muduli, S. K., Too, P. C., Chan, G. H., Tnay, Y. L., et al. (2016). Understanding the origins of nucleophilic hydride reactivity of a sodium hydride-iodide composite. *Chem. Eur. J.* 22, 7108–7114. doi: 10.1002/chem.201600340
- Huang, P.-Q., Ou, W., and Han, F. (2016). Chemoselective reductive alkylation of tertiary amides by Ir and Cu(i) bis-metal sequential catalysis. *Chem. Commun.* 52, 11967–11970. doi: 10.1039/C6CC05318A
- Jakubec, P., Hawkins, A., Felzmann, W., and Dixon, D. J. (2012). Total synthesis of manzamine A and related alkaloids. *J. Am. Chem. Soc.* 134, 17482–17485. doi: 10.1021/ja308826x
- Katahara, S., Kobayashi, S., Fujita, K., Matsumoto, T., Sato, T., and Chida, N. (2016). An iridium-catalyzed reductive approach to nitrones from N-hydroxyamides. *J. Am. Chem. Soc.* 138, 5246–5249. doi: 10.1021/jacs.6b02324
- Khalimon, A. Y., Gudun, K. A., and Hayrapetyan, D. (2019). Base metal catalysts for deoxygenative reduction of amides to amines. *Catalysts* 9:490. doi: 10.3390/catal9060490
- Kumari, S., Carmona, A. V., Tiwari, A. K., and Trippier, P. C. (2020). Amide bond bioisosteres: strategies, synthesis, and successes. *J. Med. Chem.* 63, 12290–12358. doi: 10.1021/acs.jmedchem.0c00530
- Laraia, L., Robke, L., and Waldmann, H. (2018). Bioactive compound collections: from design to target identification. *Chem* 4, 705–730. doi: 10.1016/j.chempr.2018.01.012
- Li, G., Ma, S., and Szostak, M. (2020). Amide bond activation: the power of resonance. *Trends Chem.* 2, 914–928. doi: 10.1016/j.trechm.2020.08.001
- Li, G., and Szostak, M. (2020). Kinetically controlled, highly chemoselective acylation of functionalized grignard reagents with amides by N–C cleavage. *Chem. Eur. J.* 26, 611–615. doi: 10.1002/chem.201904678
- Matheau-Raven, D., Gabriel, P., Leitch, J. A., Almeahadi, Y. A., Yamazaki, K., and Dixon, D. J. (2020). Catalytic reductive functionalization of tertiary amides using vaska's complex: synthesis of complex tertiary amine building blocks and natural products. *ACS Catal.* 10, 8880–8897. doi: 10.1021/acscatal.0c02377
- Meanwell, N. A. (2018). Fluorine and fluorinated motifs in the design and application of bioisosteres for drug design. *J. Med. Chem.* 61, 5822–5880. doi: 10.1021/acs.jmedchem.7b01788
- Merino, P., Dello, I., Tejero, T., Cardona, F., Marradi, M., Faggi, E., et al. (2008). Nucleophilic additions to cyclic nitrones en route to iminocyclitols – total syntheses of DMDP, 6-deoxy-DMDP, DAB-1, CYB-3, nectrisine, and radicamine B. *Eur. J. Org. Chem.* 2008, 2929–2947. doi: 10.1002/ejoc.200800098
- Motoyama, Y., Aoki, M., Takaoka, N., Aoto, R., and Nagashima, H. (2009). Highly efficient synthesis of aldenamines from carboxamides by iridium-catalyzed silane-reduction/dehydration under mild conditions. *Chem. Commun.* 13, 1574–1576. doi: 10.1039/b821317h
- Murahashi, S.-I., and Imada, Y. (2019). Synthesis and transformations of nitrones for organic synthesis. *Chem. Rev.* 119, 4684–4716. doi: 10.1021/acs.chemrev.8b00476
- Oda, Y., Sato, T., and Chida, N. (2012). Direct chemoselective allylation of inert amide carbonyls. *Org. Lett.* 14, 950–953. doi: 10.1021/ol3000316
- Ong, D. Y., Fan, D., Dixon, D. J., and Chiba, S. (2020). Transition-metal-free reductive functionalization of tertiary carboxamides and lactams for α -branched amine synthesis. *Angew. Chem. Int. Ed.* 59, 11903–11907. doi: 10.1002/anie.202004272
- Ong, D. Y., Yen, Z., Yoshii, A., Revillo Imbernon, J., Takita, R., and Chiba, S. (2019). Controlled reduction of carboxamides to alcohols or amines by zinc hydrides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 58, 4992–4997. doi: 10.1002/anie.201900233
- Ou, W., Lu, G.-S., An, D., Han, F., and Huang, P.-Q. (2020). Two-step catalytic transformation of N-benzylactams to alkaloids (\pm)-solenopsin, (\pm)-solenopsin A, and (+)-julifloridine. *Eur. J. Org. Chem.* 2020, 52–56. doi: 10.1002/ejoc.201901752
- Pace, V., Holzer, W., and Olofsson, B. (2014). Increasing the reactivity of amides towards organometallic reagents: an overview. *Adv. Synth. Catal.* 356, 3697–3736. doi: 10.1002/adsc.201400630
- Sangsuwan, W., Kongkathip, B., Chuawong, P., and Kongkathip, N. (2017). Total synthesis of (+)-epiquinamide and (–)-epiepiquinamide from d-mannose. *Tetrahedron* 73, 7274–7281. doi: 10.1016/j.tet.2017.11.016
- Sani, M., Volonterio, A., and Zanda, M. (2007). The trifluoroethylamine function as peptide bond replacement. *ChemMedChem* 2, 1693–1700. doi: 10.1002/cmdc.200700156
- Sato, M., Azuma, H., Daigaku, A., Sato, S., Takasu, K., Okano, K., et al. (2017). Total synthesis of (–)-histrionicotixin through a stereoselective radical translocation–cyclization reaction. *Angew. Chem. Int. Ed.* 56, 1087–1091. doi: 10.1002/anie.201609941
- Sato, T., Yoritate, M., Tajima, H., and Chida, N. (2018). Total synthesis of complex alkaloids by nucleophilic addition to amides. *Org. Biomol. Chem.* 16, 3864–3875. doi: 10.1039/C8OB00733K
- Schedler, D. J. A., Godfrey, A. G., and Ganem, B. (1993). Reductive deoxygenation by Cp_2ZrHCl : selective formation of imines via zirconation/hydrozirconation of amides. *Tetrahedron Lett.* 34, 5035–5038. doi: 10.1016/S0040-4039(00)60669-X
- Soda, Y., Sugiyama, Y., Yoritate, M., Tajima, H., Shibuya, K., Ogihara, C., et al. (2020). Unified total synthesis of pentacyclic stemoamide-type alkaloids. *Org. Lett.* 22, 7502–7507. doi: 10.1021/acs.orglett.0c02697
- Spletstoser, J. T., White, J. M., Tunoori, A. R., and Georg, G. I. (2007). Mild and selective hydrozirconation of amides to aldehydes using $Cp_2Zr(H)Cl$: scope and mechanistic insight. *J. Am. Chem. Soc.* 129, 3408–3419. doi: 10.1021/ja066362+
- Stecko, S., Furman, B., and Chmielewski, M. (2014). Kinugasa reaction: an “ugly duckling” of β -lactam chemistry. *Tetrahedron* 70, 7817–7844. doi: 10.1016/j.tet.2014.06.024
- Szcześniak, P. (2014). *Wykorzystanie cyklicznych imin jako bloków budulcowych w syntezie izydyn*. [dissertation]. Warsaw: Institute of Organic Chemistry Polish Academy of Sciences.
- Szcześniak, P., Stecko, S., Staszewska-Krajewska, O., and Furman, B. (2014). Sugar-derived cyclic imines: one-pot synthesis and direct functionalization. *Tetrahedron* 70, 1880–1888. doi: 10.1016/j.tet.2014.01.039
- Tinnis, F., Volkov, A., Slagbrand, T., and Adolffson, H. (2016). Chemoselective reduction of tertiary amides under thermal control: formation of either aldehydes or amines. *Angew. Chem. Int. Ed.* 55, 4562–4566. doi: 10.1002/anie.201600097
- Trillo, P., Slagbrand, T., and Adolffson, H. (2018). Straightforward α -amino nitrile synthesis through Mo(CO)₆-catalyzed reductive functionalization of carboxamides. *Angew. Chem. Int. Ed.* 57, 12347–12351. doi: 10.1002/anie.201807735
- Weinreb, S. M. (2006). Studies on total synthesis of the cylindrical/fascicularin/lepadiformine family of tricyclic marine alkaloids. *Chem. Rev.* 106, 2531–2549. doi: 10.1021/cr050069v
- Wong, C.-H., Provencher, L., Porco, J. A., Jung, S.-H., Wang, Y.-F., Chen, L., et al. (1995). Synthesis and evaluation of homooza sugars as glycosidase inhibitors. *J. Org. Chem.* 60, 1492–1501. doi: 10.1021/jo00111a007

- Xia, Q., and Ganem, B. (2001). Asymmetric total synthesis of (-)- α -kainic acid using an enantioselective, metal-promoted ene cyclization. *Org. Lett.* 3, 485–487. doi: 10.1021/ol007009q
- Xia, Q., and Ganem, B. (2002). An efficient synthesis of substituted prolines by the selective reduction and reductive cyanation of 2-pyrrolidones. *Tetrahedron Lett.* 43, 1597–1598. doi: 10.1016/S0040-4039(02)00097-7
- Xiao, K.-J., Luo, J.-M., Xia, X.-E., Wang, Y., and Huang, P.-Q. (2013a). General one-pot reductive gem-bis-alkylation of tertiary lactams/amides: rapid construction of 1-azaspirocycles and formal total synthesis of (\pm)-cephalotaxine. *Chem.-Eur. J.* 19, 13075–13086. doi: 10.1002/chem.201302096
- Xiao, K.-J., Luo, J.-M., Ye, K.-Y., Wang, Y., and Huang, P.-Q. (2010a). Direct, one-pot sequential reductive alkylation of lactams/amides with grignard and organolithium reagents through lactam/amide activation. *Angew. Chem. Int. Ed.* 49, 3037–3040. doi: 10.1002/anie.201000652
- Xiao, K.-J., Wang, Y., Huang, Y.-H., Wang, X.-G., and Huang, P.-Q. (2013b). A direct and general method for the reductive alkylation of tertiary lactams/amides: application to the step economical synthesis of alkaloid (-)-morosinic acid D. *J. Org. Chem.* 78, 8305–8311. doi: 10.1021/jo4007656
- Xiao, K.-J., Wang, Y., Ye, K.-Y., and Huang, P.-Q. (2010b). Versatile one-pot reductive alkylation of lactams/amides via amide activation: application to the concise syntheses of bioactive alkaloids (\pm)-bbugaine, (\pm)-coniine, (+)-preussin, and (-)-cassine. *Chem. Eur. J.* 16, 12792–12796. doi: 10.1002/chem.201002054
- Xie, L.-G., and Dixon, D. J. (2017). Tertiary amine synthesis via reductive coupling of amides with Grignard reagents. *Chem. Sci.* 8, 7492–7497. doi: 10.1039/C7SC03613B
- Xie, L.-G., and Dixon, D. J. (2018). Iridium-catalyzed reductive Ugi-type reactions of tertiary amides. *Nat. Commun.* 9:2841. doi: 10.1038/s41467-018-05192-7
- Yamamoto, S., Komiya, Y., Kobayashi, A., Minamikawa, R., Oishi, T., Sato, T., et al. (2019). Asymmetric total synthesis of fascicularin by chiral N-alkoxyamide strategy. *Org. Lett.* 21, 1868–1871. doi: 10.1021/acs.orglett.9b00478

Conflict of Interest: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Czerwiński and Furman. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

OŚWIADCZENIA WSPÓŁAUTORÓW



Institut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

mgr inż. Paweł Czerwiński
doktorant/asystent

+48 22 343 21 24
pawel.czerwinski@icho.edu.pl

Institut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa

Warszawa, 13.02.2023

Oświadczam, że mój wkład w powstanie publikacji:

- › [Paweł J. Czerwiński](#), Bartłomiej Furman
Overcoming Inaccessibility of Fluorinated Imines – Synthesis of Functionalized Amines From Readily Available Fluoroacetamides
Chem. Commun. **2019**, 55, 9436–9439, doi: 10.1039/C9CC04111G

polegał na zaplanowaniu i przeprowadzeniu wszystkich prac syntetycznych (optymalizacja reakcji modelowej, zbadanie zakresu stosowalności metody w kontekście struktury amidów i różnego typu nukleofilów oraz synteza bioizosterów dwóch komercyjnie dostępnych leków) oraz analizie wszystkich otrzymanych wyników, a także napisaniu manuskryptu publikacji, przygotowaniu materiałów uzupełniających (ESI) i odpowiedzi dla recenzentów

- › [Paweł J. Czerwiński](#), Justyna J. Najczuk, Bartłomiej Furman
From Flask to Mill: Reductive Functionalization of Fluoroacetamides as a Case Study for Transferring Solvent-Based Reactions to the Solid State
ACS Sustainable Chem. Eng. **2022**, 10, 10486–10492, doi: 10.1021/acssuschemeng.2c01297

polegał na współdziale w opracowaniu koncepcji badań, zaplanowaniu syntez, otrzymaniu wyników wstępnych i przeprowadzeniu części eksperymentów optymalizacyjnych (optymalizacja wypełnienia oraz kwasu), przygotowaniu żywicy jonowymiennej do procesu oczyszczania, analizie wszystkich otrzymanych wyników, a także napisaniu manuskryptu publikacji i przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów oraz współuczestnictwie w tworzeniu materiałów uzupełniających (ESI)

- › [Paweł J. Czerwiński](#), Barbara Grzeszczyk, Bartłomiej Furman
Tertiary Amides as Fluoroalkyl Aldehyde Surrogates: Access to meso-Fluorinated Bis(heteroaryl)methanes
Org. Lett. **2022**, 24, 50, 9269–9274, doi: 10.1021/acs.orglett.2c03839

polegał na zaproponowaniu i współdziale w tworzeniu koncepcji projektu, zaplanowaniu syntez, otrzymaniu wyników wstępnych, przeprowadzeniu części eksperymentów



optymalizacyjnych (optymalizacja tworzenia modelowego niesymetrycznego bisindolometanu), wykonaniu wszystkich eksperymentów mających na celu zbadanie zakresu stosowalności metody dla układów niesymetrycznych, syntezie produktów wysoce sfunkcjonalizowanych (fluorowany blok budulcowy porfiryń oraz fluoroalkilowany BODIPY), a także na napisaniu manuskryptu publikacji oraz przygotowaniu materiałów uzupełniających (ESI) i odpowiedzi dla recenzentów

> Paweł J. Czerwiński, B. Furman
Reductive Functionalization of Amides in Synthesis and For Modification of Bioactive Compounds
Front. Chem. **2021**, 9, 655849, doi: 10.3389/fchem.2021.655849

polegał na zaproponowaniu koncepcji artykułu, zebraniu i opracowaniu doniesień literaturowych dotyczących tematyki przeglądu, napisaniu manuskryptu i przygotowaniu odpowiedzi dla recenzentów

**Paweł
Jakub
Czerwiński** Podpis cyfrowy:
Paweł J
akub Czerwiński
Data: 2023.02.13
13:59:37+01'00'

Bartłomiej Furman Digitally signed by Bartłomiej
Furman
Date: 2023-02-13 14:49:09

Potwierdzam zgodność z prawdą



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa

prof. dr hab. Bartłomiej Furman
kierownik zespołu II

+48 22 343 20 53
bartlomiej.furman@icho.edu.pl
ichopan2.pl

Warszawa, 8.02.2023

Oświadczam, że mój wkład w powstanie publikacji:

- › Paweł J. Czerwiński, Bartłomiej Furman
Overcoming inaccessibility of fluorinated imines – synthesis of functionalized amines from readily available fluoroacetamides
Chem. Commun. **2019**, *55*, 9436–9439, doi: 10.1039/C9CC04111G
- › Paweł J. Czerwiński, Justyna J. Najczuk, Bartłomiej Furman
From Flask to Mill: Reductive Functionalization of Fluoroacetamides as a Case Study for Transferring Solvent-Based Reactions to the Solid State
ACS Sustainable Chem. Eng. **2022**, *10*, 10486–10492, doi: 10.1021/acssuschemeng.2c01297
- › Paweł J. Czerwiński, Barbara Grzeszczyk, Bartłomiej Furman
Tertiary Amides as Fluoroalkyl Aldehyde Surrogates: Access to meso-Fluorinated Bis(heteroaryl)methanes
Org. Lett. **2022**, *24*, 50, 9269–9274, doi: 10.1021/acs.orglett.2c03839

w każdym powyższym przypadku polegał na współpracowaniu koncepcji badań, pomocy w interpretacji wyników oraz korekcie tekstu przygotowanych manuskryptów.

Natomiast mój wkład w powstanie publikacji:

- › Paweł J. Czerwiński, B. Furman
Reductive functionalization of amides in synthesis and for modification of bioactive compounds
Front. Chem. **2021**, *9*, 655849, doi: 10.3389/fchem.2021.655849

polegał na pomocy w krytycznej ocenie zebranej literatury i pomocy przygotowaniu manuskryptu.

Bartłomiej Furman Digitally signed by Bartłomiej
Furman
Date: 2023-02-09 09:48:12



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

mgr inż. Justyna Najczuk
doktorant

+48 22 343 21 24
justyna.najczuk@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa

Warszawa, 8.02.2023

Oświadczam, że mój wkład w powstanie publikacji:

- › Paweł J. Czerwiński, Justyna J. Najczuk, Bartłomiej Furman
From Flask to Mill: Reductive Functionalization of Fluoroacetamides as a Case Study for Transferring Solvent-Based Reactions to the Solid State
ACS Sustainable Chem. Eng. 2022, 10, 10486–10492, doi: 10.1021/acssuschemeng.2c01297

polegał na przeprowadzeniu części reakcji mechanochemicznych, oczyszczaniu produktów za pomocą żywicy, udziale w interpretacji otrzymanych wyników i widm NMR oraz przygotowaniu opisu procedur eksperymentalnych (ESI)

Justyna Najczuk



Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk

dr Barbara Grzeszczyk
chemik

+48 22 343 21 28
barbara.grzeszczyk@icho.edu.pl

Instytut Chemii Organicznej
Polskiej Akademii Nauk
ul. Kasprzaka 44/52
01-224 Warszawa

Warszawa, 8.02.2023

Oświadczam, że mój wkład w powstanie publikacji:

› Paweł J. Czerwiński, Barbara Grzeszczyk, Bartłomiej Furman
Tertiary Amides as Fluoroalkyl Aldehyde Surrogates: Access to meso-Fluorinated Bis(heteroaryl)methanes
Org. Lett. 2022, 24, 50, 9269–9274, doi: 10.1021/acs.orglett.2c03839

polegał na optymalizacji powstawania modelowego symetrycznego bisindolometanu oraz zbadaniu zakresu stosowalności metody dla symetrycznych bisindolometanów i bispirolometanów