

Uniwersytet Warszawski
Wydział Chemii

Natalia Wojciechowska
Nr albumu: 382503

Synteza sulfidów arylowych poprzez arylowanie nukleofili siarkowych za pomocą soli diarylojodoniowych

Praca magisterska na
kierunku Chemia w zakresie
chemii organicznej

Praca wykonana pod kierunkiem
prof. dr hab. Tomasza Bauera
oraz pod opieką naukową
mgr. Sudeepa Sarkara
Wydział Chemii, Uniwersytet Warszawski

Warszawa, wrzesień 2021

Oświadczenie kierującego pracą

Oświadczam, że niniejsza praca została przygotowana pod moim kierunkiem i stwierdzam, że spełnia ona warunki do przedstawienia jej w postępowaniu o nadanie tytułu zawodowego.

Data

Podpis kierującego pracą

Oświadczenie autora pracy

Świadom odpowiedzialności prawnej oświadczam, że niniejsza praca dyplomowa została napisana przez mnie samodzielnie i nie zawiera treści uzyskanych w sposób niezgodny z obowiązującymi przepisami.

Oświadczam również, że przedstawiona praca nie była wcześniej przedmiotem procedur związanych z uzyskaniem tytułu zawodowego w wyższej uczelni.

Oświadczam ponadto, że niniejsza wersja pracy jest identyczna z załączoną wersją elektroniczną.

Data

Podpis autora pracy

Streszczenie

Tematem pracy jest opracowanie nowej metody otrzymywania sulfidów arylowych oraz innych związków zawierających ugrupowanie S–Ar poprzez arylowanie nukleofili siarkowych za pomocą soli diaryljodoniowych. Produkty reakcji, w tym sulfidy arylove, stanowią ważne motywy strukturalne obecne na przykład w wielu cząsteczkach o znaczeniu farmaceutycznym, stąd rozwój nowych metod ich syntezy ma istotne znaczenie. Nowa metoda opiera się o wykorzystaniu własności związków jodu hiperwalencyjnego – soli diaryljodoniowych, które są efektywnymi elektrofilowymi reagentami aryłującymi, zdolnymi do przekazywania grup arylowych na odczynniki o charakterze nukleofilowym. Założyłam, że w reakcji soli diaryljodoniowych z tiolami oraz innymi nukleofilami siarkowymi powinno nastąpić przeniesienie grupy arylovej bez konieczności zastosowania katalizatorów, np. kompleksów metali przejściowych.

Przeprowadziłam wyczerpującą optymalizację warunków prowadzenia reakcji, która zaowocowała znalezieniem zestawu parametrów, takich jak rozpuszczalnik, zasada oraz temperatura, skutkujących wydajnym aryłowaniem modelowych substratów. Opracowana procedura cechuje się prostotą wykonania oraz krótkim czasem reakcji. Przeprowadziłam badania zakresu stosowalności nowej metody, zarówno ze względu na nukleofile siarkowe, jak i grupy arylove, które mogą ulegać transferowi. Reakcja umożliwia arylowanie substratów o różnorodnych strukturach i zawierających wiele grup funkcyjnych, prowadząc do otrzymania szerokiego wachlarza zróżnicowanych produktów z dobrymi wydajnościami. Co istotne, można za jej pomocą prowadzić arylowanie tioli zarówno alifatycznych, jak i aromatycznych, w tym heteroaromatycznych. Ta ostatnia grupa jest bardzo ważna z punktu widzenia potencjalnych zastosowań, ponieważ sulfidy z podstawnikami heterocyklicznymi występują w strukturach wielu leków. W tym kontekście, brak konieczności używania katalizatorów opartych o metale przejściowe jest również bardzo korzystną cechą opracowanej metody.

Słowa kluczowe

sulfidy arylove, sole jodoniowe, sprzężenie krzyżowe C–S, metodologia syntezy organicznej

Dziedzina pracy (kody wg programu Socrates-Erasmus)

13.3 chemia

Tytuł pracy w języku angielskim

Synthesis of aryl sulfides by arylation of sulfur nucleophiles with diaryliodonium salts.

Spis treści

| | |
|--|-----------|
| 1. Wykaz stosowanych skrótów..... | 6 |
| 2. Cel i założenia pracy..... | 7 |
| 3. Wstęp literaturowy | 8 |
| 3.1. Przegląd najważniejszych typów organicznych związków siarki | 8 |
| 3.2. Sulfidy arylowe – właściwości i zastosowania | 14 |
| 3.3. Metody syntezy sulfidów arylowych | 16 |
| 3.4. Hiperwalencyjność | 25 |
| 3.4.1. Natura wiązania hiperwalencyjnego | 26 |
| 3.4.2. Związki hiperwalencyjnego jodu i ich zastosowanie w syntezie organicznej | 27 |
| 3.5. Metody arylowania nukleofili siarkowych za pomocą soli diaryljodoniowych..... | 33 |
| 4. Wyniki własne | 37 |
| 4.1. Synteza substratów | 38 |
| 4.1.1. Synteza nukleofili siarkowych | 38 |
| 4.1.2. Synteza soli jodoniowych | 38 |
| 4.2. Optymalizacja warunków reakcji..... | 42 |
| 4.3. Zakres stosowalności reakcji..... | 47 |
| 4.4. Reakcje w dużej skali | 52 |
| 5. Podsumowanie | 53 |
| 6. Część eksperymentalna | 54 |
| 6.1. Ogólne uwagi | 54 |
| 6.2. Procedury syntezy substratów | 54 |
| 6.2.1. Synteza nukleofili siarkowych | 54 |
| 6.2.2. Synteza soli diaryljodoniowych | 55 |
| 6.2.3. Procedura stosowana w optymalizacji warunków reakcji i badaniu zakresu stosowalności (Tabele 2-6) | 60 |
| 6.2.4. Procedury syntezy produktów..... | 61 |
| 7. Literatura | 62 |

1. Wykaz stosowanych skrótów

Ar – grupa arylowa

Bn – grupa benzylowa

CPME – eter cyklopentylometylowy

DABCO – 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan

DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

DCE – 1,2-dichloroetan

DCM – dichlorometan

DIPEA – *N,N*-diizopropylodimetyloamina

DMAP – 4-dimetyloaminopirydyna

DME – 1,2-dimetoksyetan

DMEDA – *N,N'*-dimetyloetylenodiamina

DMF – *N,N*-dimetyloformamid

DMSO – dimetylosulfotlenek

Et – grupa etylowa

i-Pr – grupa izopropylowa

HMPA – heksametylofosforamid

LDA – diizopropylodimetyloamdek litu

m-CPBA – kwas *m*-chloroperoksybenzoesowy

Me – grupa metylowa

n-Bu – grupa *n*-butylowa

NHC – karben *N*-heterocykliczny

Ac – grupa acetylowa

TfO – grupa trifluorometanosulfonowa (tryflowa)

Ph – grupa fenylowa

TBAF – fluorek tetrametyloamoniowy

t-Bu – grupa *tert*-butylowa

THF – tetrahydrofuran

TMEDA – *N,N,N',N'*-tetrametyloetylenodiamina

TMG – tetrametyloguanidyna

2. Cel i założenia pracy

Sulfidy aryłowe, dzięki unikatowym właściwościom elektronowym atomu siarki, stanowią niezwykle użyteczne reagenty w syntetycznej chemii organicznej. Ponadto ugrupowanie sulfidowe obecne jest w strukturze wielu ważnych związków naturalnych oraz farmaceutyków. Biorąc to pod uwagę, badania nad nowymi metodami ich syntezy są bardzo istotne. Celem mojej pracy było opracowanie nowej metody aryłowania nukleofili siarkowych przy pomocy soli diarylojodoniowych prowadzącej do otrzymania sulfidów aryłowych oraz innych związków pokrewnych zawierających ugrupowanie S–Ar.

Planowana nowa reakcja opiera się na wykorzystaniu klasy związków jodu hiperwalencyjnego, tzw. soli diarylojodoniowych. Dzięki obecności w tych związkach słabego wiązania trójcentrowego-czeroelektronowego, cechują się one wysoką reaktywnością zarówno pod względem kinetycznym, jak i termodynamicznym. Sprawia to, że stanowią one bardzo efektywne elektrofilowe donory grup aryłowych, zdolne do ich transferu na różne akceptory o charakterze nukleofilowym. Co prawda istnieją w literaturze przykłady zastosowania soli diarylojodoniowych do aryłowania nukleofili siarkowych, w tym tioli, jednak reakcje te wykorzystują katalizę za pomocą kompleksów metali przejściowych. Biorąc jednak pod uwagę własności soli diarylojodoniowych oraz ich reaktywność względem innych grup nukleofili (np. tlenowych lub azotowych) założyłam, że powinny one być zdolne do przeniesienia grupy aryłowej również na nukleofile siarkowe bez konieczności stosowania dodatkowego wspomaganie katalitycznego. Byłoby to bardzo korzystne, ze względu na wysoką cenę wielu katalizatorów opartych o metale (np. pallad) oraz z uwagi na potencjalne zanieczyszczenie produktów reakcji metalami, które jest wysoce niepożądane w przypadku związków mających zastosowanie np. w syntezie farmaceutyków.

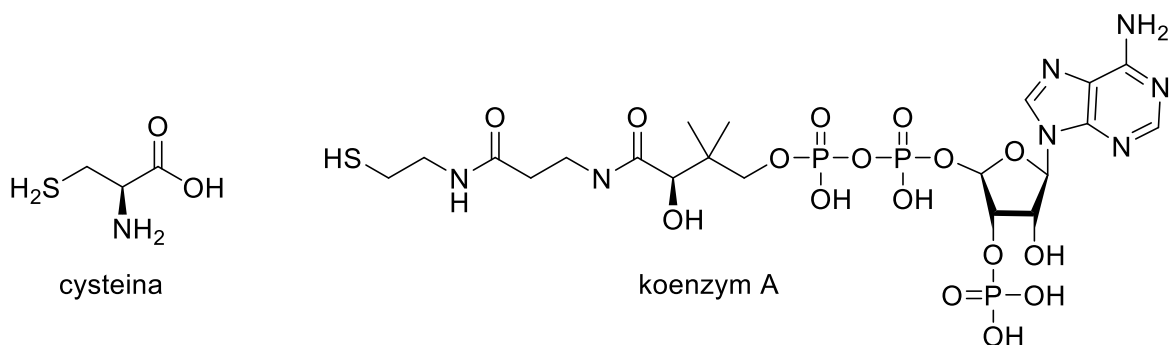
W pierwszej części mojej pracy magisterskiej przedstawiam przegląd literatury dotyczącej organicznych związków siarki, a w szczególności znaczenia oraz metod syntezy sulfidów aryłowych. Prezentuję również zarys teorii hiperwalencyjności, omawiam związki jodu hiperwalencyjnego oraz ich zastosowanie do aryłowania nukleofili siarkowych. Z kolei część badań własnych podzielona jest na trzy podrozdziały. Pierwszy z nich dotyczy syntezy potrzebnych substratów, drugi obejmuje optymalizację warunków nowej reakcji, a trzeci opisuje badania nad zakresem jej stosowalności.

3. Wstęp literaturowy

Siarka jest pierwiastkiem obecnym w licznych związkach naturalnych występujących we wszystkich organizmach żywych, m. in. w niektórych aminokwasach, hormonach, witaminach oraz enzymach i koenzymach. Siarka wchodzi również w skład wielu cząsteczek leków (ok. 15% z listy 200 najczęściej stosowanych farmaceutyków małowcząsteczkowych to związki siarkoorganiczne¹) i związków biologicznie czynnych, będąc jednym z najważniejszych heteroatomów w substancjach o znaczeniu biologicznym (poza tlenem, azotem i fosforem). Dodatkowo, dzięki unikatowym własnościom elektronowym atomu siarki, związki siarkoorganiczne stanowią niezwykle użyteczne reagenty w syntetycznej chemii organicznej. Mnogość typów organicznych związków siarki i rodzajów ich reaktywności jest bardzo duża, owocując bogactwem transformacji, w których związki te mogą brać udział.² Biorąc to pod uwagę badania nad nowymi metodami syntetycznymi prowadzącymi do produktów siarkoorganicznych są niezwykle istotne.

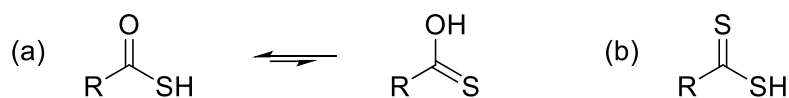
3.1. Przegląd najważniejszych typów organicznych związków siarki

Pierwszym z typów związków siarkoorganicznych wartym wyróżnienia są tiole, zawierające grupę tiolową, zwaną też merkaptanową ($R-SH$). Stanowią one siarkowe analogi alkoholi oraz fenoli, wykazujące jednak mocniejszy od nich charakter kwasowy oraz nukleofilowy. Wynika to z większego promienia atomowego siarki w porównaniu do tlenu, powodującego rozproszenie i stabilizację ładunku ujemnego w anionie tiolowym oraz słabsze związanie elektronów walencyjnych z jądrem atomu siarki. Skutkuje to również dużą podatnością tioli na utlenianie, w tym jednoelektronowe homolityczne zerwanie wiązania $S-H$.³ Grupa tiolowa występuje w aminokwasie białkowym cysteinie, która odgrywa ważną rolę w utrzymywaniu prawidłowej struktury i funkcji białek, poprzez tworzenie mostków dwusiarczkowych. Cysteina jest również kluczowym składnikiem tripeptydu glutationu, który jest ważnym przeciwutleniaczem unieszkodliwiający aktywne formy tlenu oraz utrzymującym właściwy stan redoks w komórkach.⁴ Ponadto grupa tiolowa występuje w innych biologicznie ważnych związkach małowcząsteczkowych, na przykład koenzymie-A (Schemat 1).



Schemat 1. Przykładowe związki naturalne zawierające grupę tiolową.

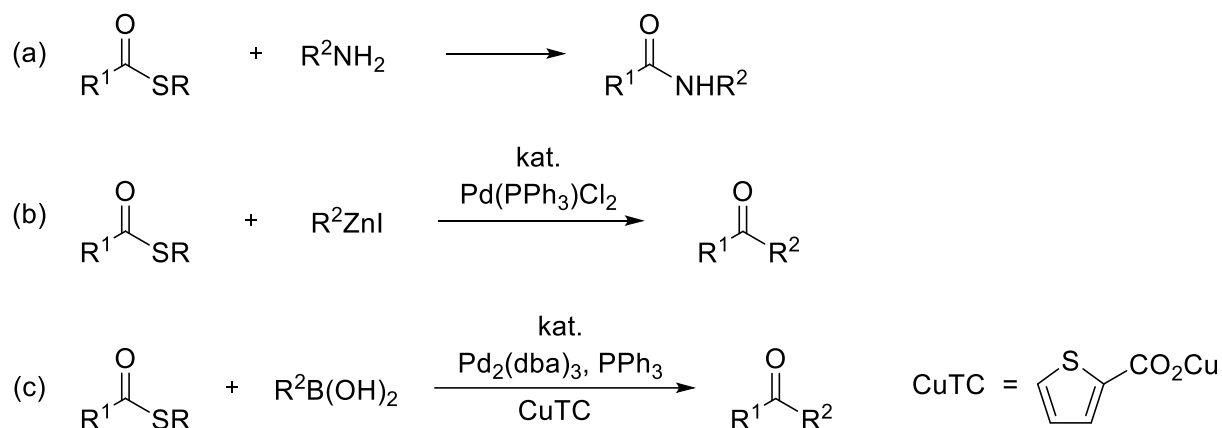
Kolejną istotną grupą organicznych związków siarki są kwasy tiokarboksylowe. To pochodne kwasów karboksylowych, w których jeden z atomów tlenu jest zastąpiony atomem siarki. Kwasy tiokarboksylowe mogą teoretycznie występować w postaci dwóch tautomerów: w formie kwasu *S*-tionowego oraz *O*-tionowego (Schemat 2a), jednak ta pierwsza forma jest zdecydowanie dominująca. Kwasy te są 100-1000 razy mocniejsze niż odpowiadające im kwasy karboksylowe (np. pK_a kwasu tiooctowego wynosi 3,4 wobec 4,8 dla kwasu octowego; dla kwasu tiobenzoestowego $pK_a = 2,5$ wobec 4,2 dla kwasu benzoesowego). Istnieją również kwasy ditiokarboksylowe, zawierające dwa atomy siarki (Schemat 2b), są one jeszcze mocniejszymi kwasami niż kwasy tiokarboksylowe (np. pK_a kwasu ditiobenzoesowego wynosi 1,9). Podobnie jak w przypadku tioli, także kwasy tiokarboksylowe są dużo lepszymi nukleofilami niż ich tlenowe odpowiedniki. Reagują np. łatwo z halogenkami alkilowymi dając tioestry.



Schemat 2. Tautomery kwas tiokarboksylowego (a) oraz wzór ogólny kwasu ditiokarboksylowego (b).

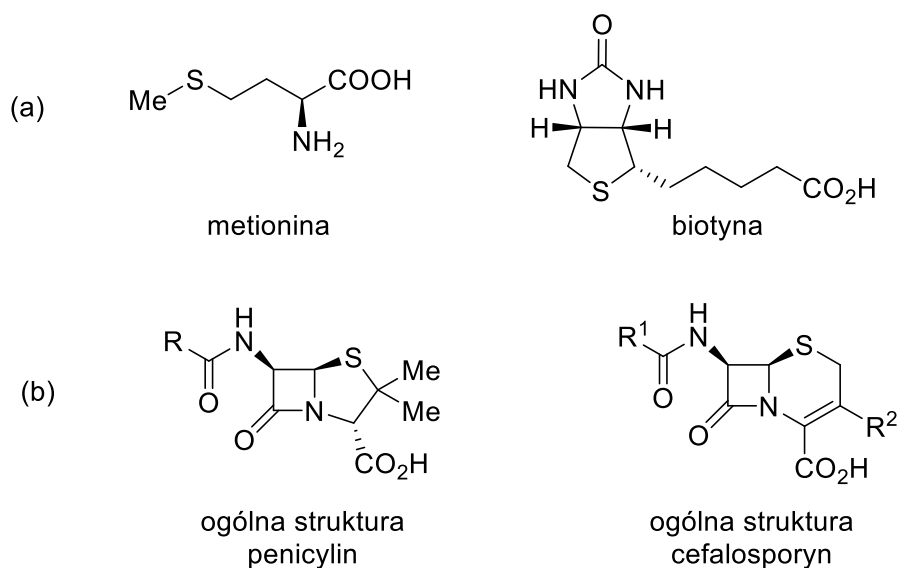
Kwasy tiokarboksylowe tworzą pochodne analogiczne do pochodnych zwykłych kwasów karboksylowych, tj. tioestry (z mostkową siarką), tionoestry (z mostkowym tlenem), tioamidy, tioacylowe halogenki, itd. Stanowią one ważne bloki budulcowe w syntezy substancji zawierających siarkę, np. związków heterocyklicznych. Szczególnie cenne z syntetycznego punktu widzenia są tioestry, które z uwagi na względnie słabe wiązanie C–S stanowią dogodny donory grupy acylowej w reakcjach z nukleofilami. Reagują one na przykład z aminami dając amidy (Schemat 3a), ale możliwe jest również za ich pomocą tworzenie wiązań

C–C w warunkach katalizy palladem (reakcje sprzęgania Fukuyamy⁵ oraz Liebeskinda-Sroglą,⁶ odpowiednio Schemat 3b i 3c). Inną istotną powiązaną grupą związków siarkoorganicznych są także tiomoczniki, wykorzystywane w syntezie jako organokatalizatory o charakterze kwasów Brønsteada w reakcjach asymetrycznych.⁷



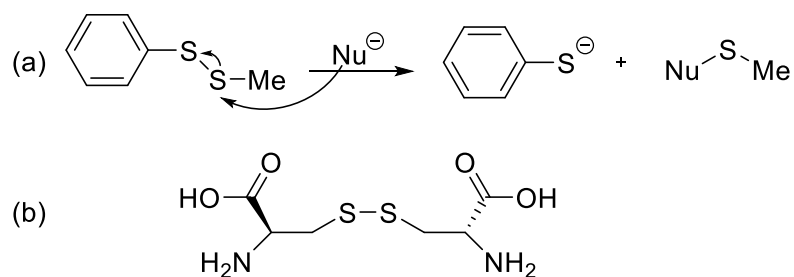
Schemat 3. Reakcje tioestrów z (a) aminami oraz nukleofilami węglowymi w warunkach sprzęgania (b) Fukuyamy i (c) Liebeskinda–Sroglą.

Kolejnym ważnym typem organicznych związków siarki są sulfidy, czyli tioetery. Atom siarki w sulfidach wykazuje właściwości zasady Lewisa, stąd tworzą one kompleksy z kwasami Lewisa (np. $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{BF}_3$) i metalami (np. $\text{Me}_2\text{S} \cdot \text{AuCl}$). Atom siarki w sulfidach jest dobrym nukleofilem, podlegają one np. relatywnie łatwo alkirowaniu dając stabilne sole sulfoniowe (np. $\text{Me}_3\text{S}^+\text{I}^-$) o szerokich zastosowaniach syntetycznych (np. reakcja Coreya-Chaykovskyego⁸). Sulfidy są również czynnikami redukującymi, same utleniając się do sulfotlenków, wykorzystywanymi np. w redukcyjnej przeróbce produktów reakcji ozonolizy. Ponadto ugrupowanie sulfidowe występuje w takich związkach naturalnych jak metionina i biotyna (Schemat 4a). Sulfidami są również ważne rodziny antybiotyków: penicyliny i cefalosporyny (Schemat 4b).



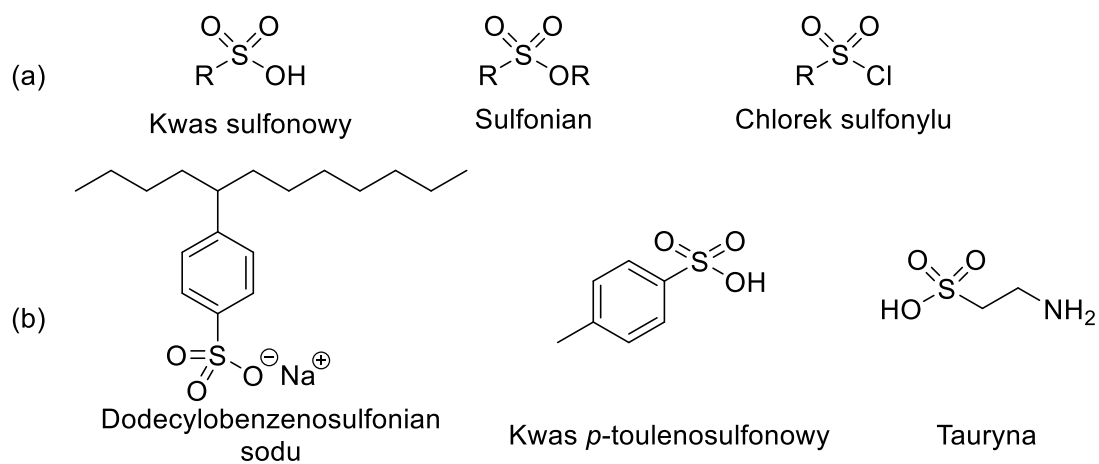
Schemat 4. Przykłady sulfidów występujących naturalnie (a) oraz struktury rodzin antybiotyków zawierających ugrupowanie sulfidowe (b).

Kolejnym ważnym typem związków siarkoorganicznych są disulfidy, czyli związki posiadające wiązanie disulfidowe S–S zwane także mostkiem disulfidowym, którego głównym sposobem syntezy jest utleniające sprzężenie dwóch grup tiolowych. Jest ono o wiele słabsze od np. wiązania C–C, a ze względu na polaryzowalność atomu siarki jest podatne na atak nukleofili (Schemat 5a). Najważniejszą reakcją w jakiej disulfidy biorą udział w syntezie organicznej jest ich rozszczepienie pod wpływem reduktorów takich jak środki wodorkowe i silnie alkaliczne metale.⁹ Ponadto wiązanie disulfidowe odgrywa istotną rolę w funkcjonowaniu wielu białek, tworząc pomiędzy dwoma resztami cysteiny stabilizującą strukturę III-rzędową zapewniającą im biologiczną aktywność (Schemat 5b). Dodatkowo disulfidy są elementem wielu farmaceutyków wykorzystywanych między innymi do leczenia chorób autoimmunologicznych oraz nowotworowych.¹⁰



Schemat 5. Atak nukleofilowy na disulfid (a) oraz struktura mostku disiarczkowego pomiędzy resztami cysteiny (b).

Podczas opisywania związków siarkoorganicznych warto zwrócić również uwagę na kwasy sulfonowe oraz ich pochodne. Kwasy sulfonowe składają się z grupy sulfonowej połączonej z organiczną grupą alkilową lub aryłową (Schemat 6a). Są około milion razy mocniejszymi kwasami w porównaniu do kwasów karboksylowych zawierających ten sam podstawnik.¹¹ Silna kwasowość w połączeniu z polarnością sprawiają, że są dobrze rozpuszczalne w wodzie, a długołańcuchowe pochodne kwasów sulfonowych wykazują właściwości detergentowe, dzięki którym zyskują szerokie zastosowanie np. w środkach piorących jak dodecylobenzenosulfonian sodu (Schemat 6b). Ponadto są używane w syntezie organicznej jako katalizatory, z czego jednym z najpowszechniej stosowanych jest kwas *p*-toluenosulfonowy, np. w reakcjach estryfikacji lub eliminacji grupy hydroksylowej.¹² W chemii organicznej często wykorzystuje się też pochodne kwasów sulfonowych. Przykładem są estry sulfonowe otrzymywane przez alkoholizację odpowiednich chlorków sulfonylowych, uważane za dobre środki alkilujące oraz chlorki sulfonylu powstałe w procesie chlorowania kwasów sulfonowych najczęściej przy użyciu chlorku tionylu.¹³ Grupa sulfonowa jest także obecna w związkach pochodzenia naturalnego na przykład w taurynie, niebiałkowym aminokwasie odpowiadającym między innymi za utrzymanie prawidłowego nawodnienia i równowagi elektrolitowej w komórkach.



Schemat 6. Struktura kwasu sulfonowego i jego pochodnych (a) oraz przykłady związków zawierających grupę sulfonową (b).

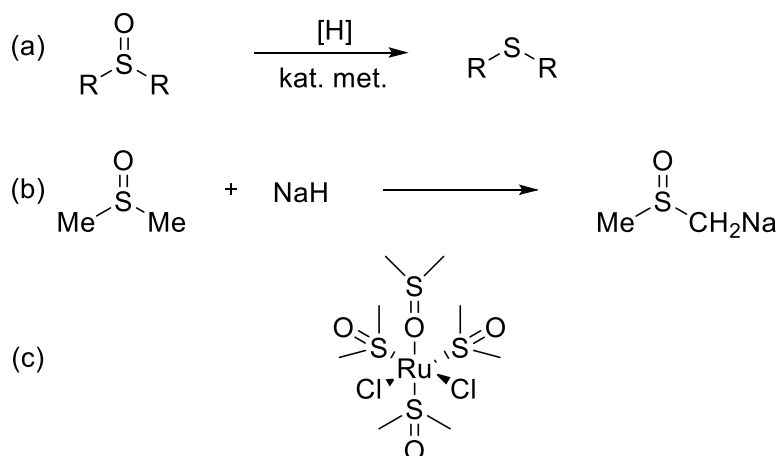
Do organicznych związków siarki należą też sulfotlenki, posiadające w swojej strukturze grupę sulfinyłową będącą siarkowym odpowiednikiem grupy ketonowej. Oddziaływanie elektrostatyczne pomiędzy atomem siarki i tlenu powoduje, że grupa sulfinyłowa jest silnie polarna z ładunkiem ujemnym zlokalizowanym na atomie tlenu

(Schemat 7). Wiązanie to ma charakter pośredni pomiędzy wiązaniem podwójnym spolaryzowanym, a koordynacyjnym.¹⁴



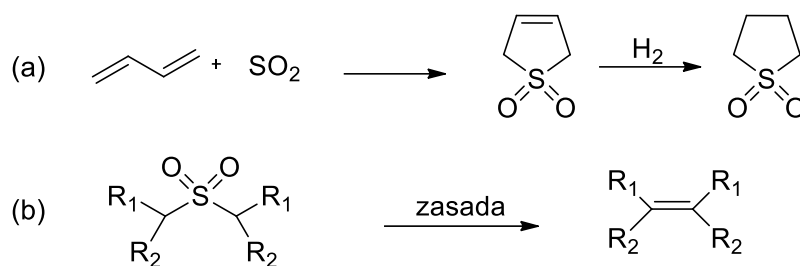
Schemat 7. Formy rezonansowe sulfotlenku.

Sulfotlenki otrzymuje się na ogół poprzez utlenianie odpowiednich sulfidów. Mogą one zostać ponownie zredukowane, często w warunkach katalizy kompleksami metali (Schemat 8a).¹⁵ Alkilowe sulfotlenki są podatne na deprotonacje grupy α -CH pod wpływem silnych zasad, takich jak wodorek sodu (Schemat 8b).¹⁶ Oprócz najbardziej znanego zastosowania dimetylosulfotlenku (DMSO) jako polarny rozpuszczalnik organiczny wykorzystuje się go również w chemii koordynacyjnej. Łatwo tworzy związki kompleksowe z metalami przejściowymi takimi jak ruten (Schemat 8c).¹⁷



Schemat 8. Przekształcenie sulfotlenku w sulfid (a), deprotonacja alkilowego sulfotlenku (b) oraz związek kompleksowy DMSO z rutenem (c).

Kolejna grupa związków siarkoorganicznych – sulfony, zawierają grupę sulfonylową połączoną z dwoma podstawnikami węglowymi, alkilowymi bądź aromatycznymi.¹⁸ Ich otrzymywanie jest możliwe na drodze utleniania sulfotlenków. Ciekawą metodą syntezy jest także cykloaddycja dwutlenku siarki do dienu. Jest ona wykorzystywana do otrzymywania sulfolanu, rozpuszczalnika stosowanego do ekstrakcji ropy naftowej (Schemat 9a).¹⁹ Sulfony są dość mało reaktywne, jednak mogą być przekształcane w alkeny poprzez eliminację dwutlenku siarki, jak ma to miejsce w reakcji Ramberga-Bäcklunda (Schemat 9b). Z uwagi na swoje cechy znajdują one też zastosowanie w przemyśle jako elementy budulcowe polimerów odpornych na utlenianie, korozję i wysokie temperatury.²⁰

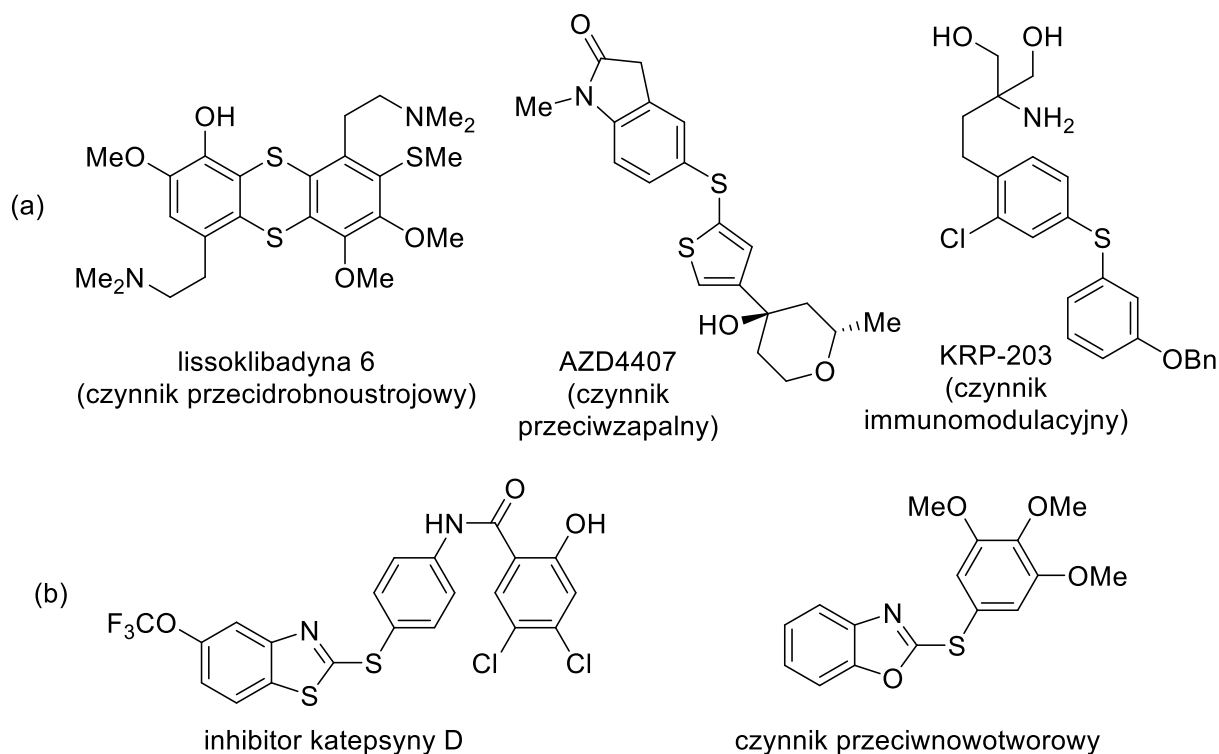


Schemat 9. Otrzymywanie sulfolanu (a) oraz reakcja Ramberga-Bäcklunda (b).

3.2. Sulfidy aryłowe – właściwości i zastosowania

Sulfidy aryłowe to związki, w których przynajmniej jedną z dwóch grup połączonych z atomem siarki jest pierścień aromatyczny. Ogólne właściwości i reaktywność sulfidów aryłowych są podobne do tych charakteryzujących sulfidy alifatyczne. Występują jednak pewne różnice. Ze względu na nakładanie się wolnych par elektronowych na atomie siarki z układem π pierścienia aromatycznego i ich delokalizację, wiązanie C–S jest krótsze, a kąt C–S–C jest większy niż w sulfidach alifatycznych. Skutkuje to również słabszą zasadowość Lewisa sulfidów aryłowych, przez co tworzą one dużo słabsze niż odpowiedniki alkilowe wiązania z metalami w kompleksach, w których są ligandami.²¹

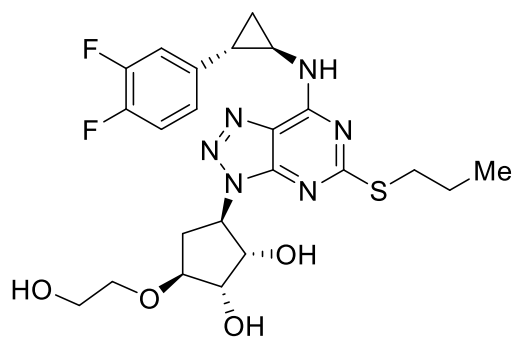
Struktura sulfidu aryłowego występuje w związkach naturalnych, w tym wielu o potencjalnym znaczeniu farmakologicznym. Jako przykład może posłużyć grupa związków znanych jako lissoklibadyny, wykazujących między innymi właściwości przeciwnowotworowe (lissoklibadyna 1²²) i przeciwdrobnoustrojowe (lissoklibadyny 5 i 6²³; Schemat 10a). W kontekście aktywności biologicznej zainteresowanie w budzi również szereg syntetycznych substancji zawierających ugrupowanie sulfidu aryłowego. Przykładowe z nich to AZD4407, zsyntetyzowany w firmie AstraZeneca inhibitor 5-lipoksygenazy o działaniu przeciwzapalnym²⁴ oraz KRP-203 firmy Mitsubishi Pharma Corporation o działaniu immunomodulacyjnym (Schemat 10a).²⁵ Istotną rodziną tiosulfidów, których właściwości farmakologiczne są obecnie intensywnie badane są pochodne 2-tiobenzazoli.²⁶ Przykłady tego typu połączeń przedstawiono na Schemacie 10b.



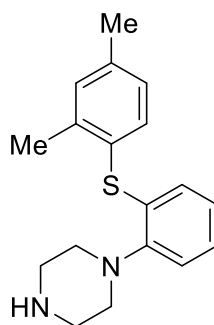
Schemat 10. Przykłady sulfidów arylowych o działaniu farmakologicznym: (a) związki naturalne oraz na etapie rozwojowym w firmach farmaceutycznych, (b) pochodne 2-tiobenzazoli.

Sulfidy aryłowe są elementami budulcowymi nie tylko potencjalnych farmaceutyków w fazie rozwojowej, ale również wchodzi w skład wielu leków stosowanych już teraz, w tym tych z listy z 200 najczęściej stosowanych farmaceutyków małowcząsteczkowych.¹ Trzy przykłady substancji aktywnych zawierających ugrupowanie sulfidu aryłowego przedstawiono na Schemacie 11.

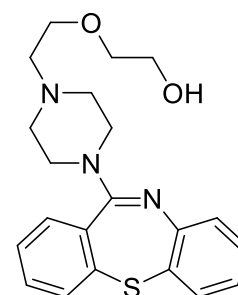
Poza obszarem chemii medycznej, sulfidy aryłowe znajdują również zastosowanie np. w przemyśle tworzyw sztucznych. Najprostszym przykładem polimeru polisulfidowego jest polisulfid fenylenu ($[-C_6H_4S-]_n$), będący termoplastem posiadającym dopuszczenie do kontaktu z żywnością.



Ticagrelor/Brilinta
(choroby układu krążenia)



Vortioxetine
(antydepresant)



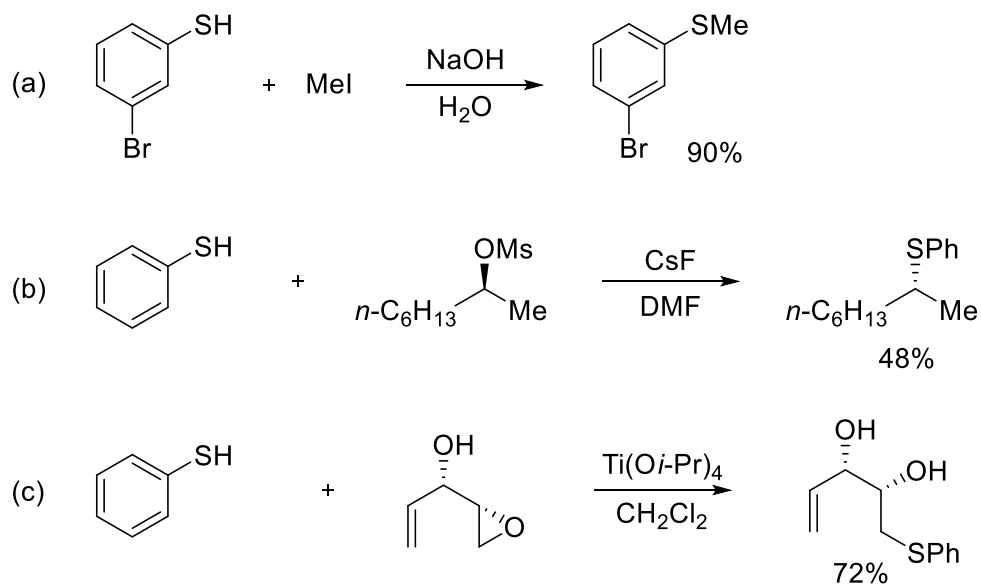
Quetiapine/Seroquel
(antydepresant)

Schemat 11. Przykłady substancji aktywnych leków zawierających ugrupowanie sulfidu aryłowego z listy 200 najczęściej stosowanych farmaceutyków małej cząsteczkowych.

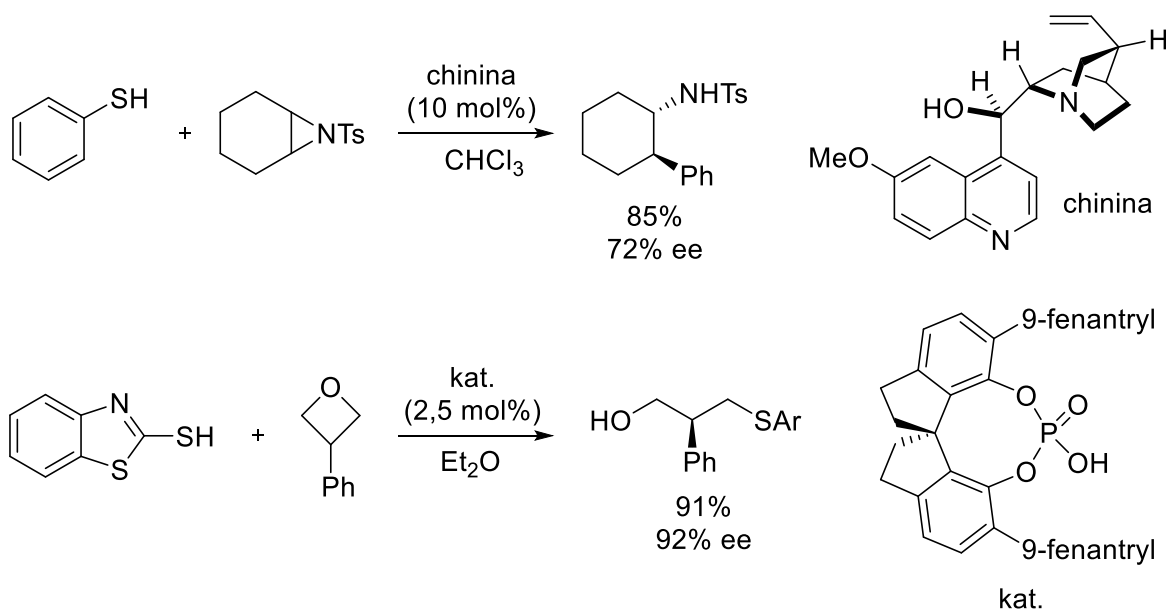
3.3. Metody syntezy sulfidów aryłowych

W ogólności synteza sulfidów aryłowych może być przeprowadzona na dwa sposoby: (1) z substratu, w którym jest już obecne wiązanie Ar–S lub (2) poprzez tworzenie tego wiązania. Metody syntezy zostaną omówione w przy zachowaniu powyższej kolejności, z obszerniejszą dyskusją reakcji związanych ściśle z tematem pracy, czyli arylowaniem tioli i innych nukleofili siarkowych. Metody wykorzystujące sole jodoniowe zostaną omówione osobno w rozdziale 3.5.

Pierwszą, klasyczną, metodą otrzymywania sulfidów aryłowych jest reakcja substytucji grup odchodzących za pomocą tioli aryłowych lub ich anionów (tiolanów) w charakterze nukleofili.²⁷ Jako substraty mogą zostać użyte na przykład halogenki (Schemat 12a²⁸), sulfoniany alkilowe (Schemat 12b²⁹) oraz epoksydy (Schemat 12c³⁰). Reakcja zachodzi zwykle z inwersją konfiguracji. W ostatnich latach opracowano wiele katalitycznych enancjoselektywnych wersji tego typu reakcji, opierających się na desymetryzacji prochiralnego substratu (Schemat 13^{31,32}).³³

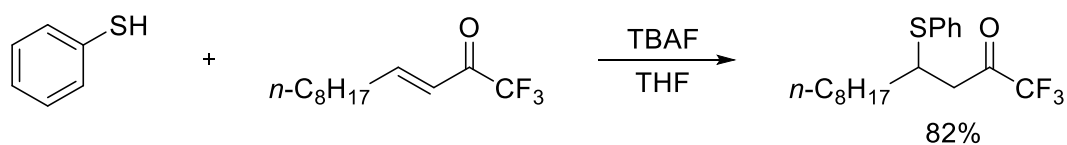


Schemat 12. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez substytucję z użyciem tioli arylowych jako nukleofilii.

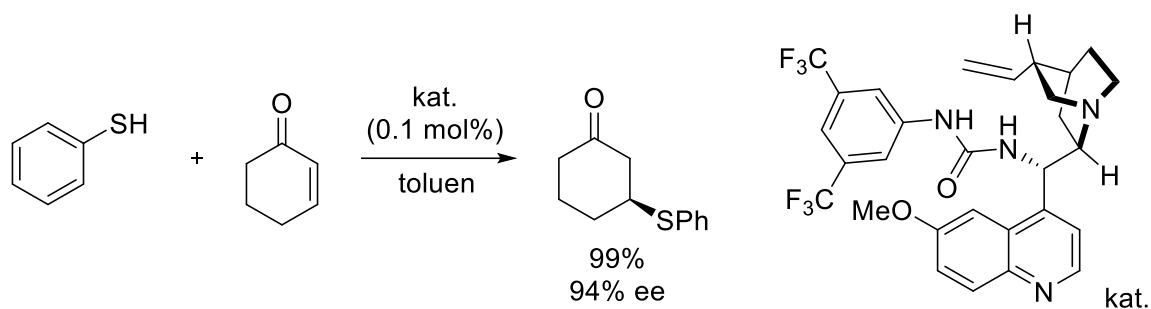


Schemat 13. Przykłady katalitycznych enancjoselektywnych reakcji substytucji z użyciem tioli arylowych jako nukleofilii.

Tiole arylowe są również dobrymi nukleofilami w reakcji addycji Michaela, która stanowi kolejną generalną metodę syntezy sulfidów arylowych (Schemat 14³⁴). Również dla tej reakcji powstało wiele wariantów enancjoselektywnych (Schemat 15³⁵).³³

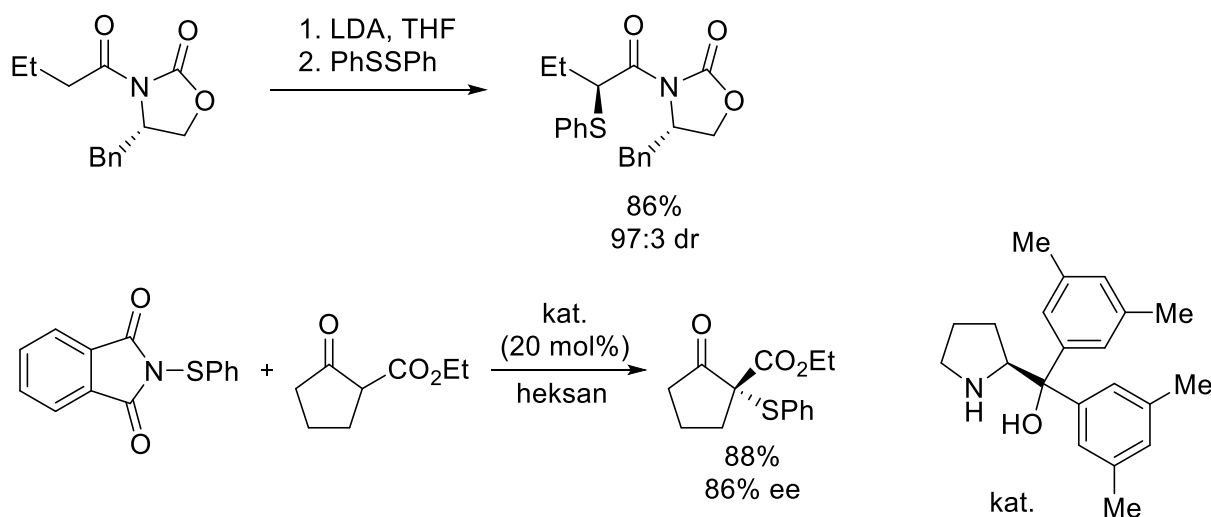


Schemat 14. Przykład syntezy arylowych poprzez addycję Michaela tioli arylowych jako nukleofilii.



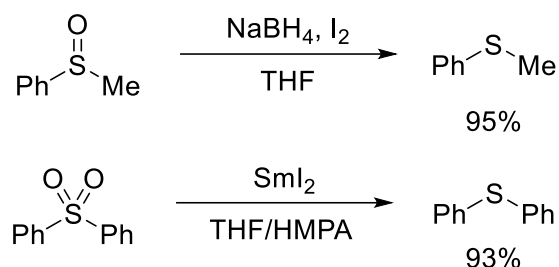
Schemat 15. Przykład katalitycznej enancjoselektywnej addycji Michaela tioli arylowych.

Odmianą strategią polega na zastosowaniu pochodnych siarkowych o właściwościach elektrofilowych i ich reakcji z nukleofilami węglowymi, np. enolanami. Jako czynniki sulfenylujące mogą być użyte między innymi disulfidy lub pochodne zawierające wiązanie S–N. Zostały opracowane diastereo- oraz ostatnio również enancjoselektywne warianty tej reakcji (Schemat 16^{36,37}).³³



Schemat 16. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez reakcję nukleofilu węglowego z odczynnikami sulfenylującymi o charakterze elektrofilowym.

Ostatnią metodą syntezy sulfidów arylowych z substratów już zawierających wiązanie Ar–S jest redukcja sulfotlenków³⁸ i sulfonów arylowych. Istnieje wiele opisanych w literaturze metod na przeprowadzenie tej transformacji. Przykładowo, jako reduktory mogą zostać użyte NaBH_4/I_2 lub SmI_2 (Schemat 17^{39,40}).

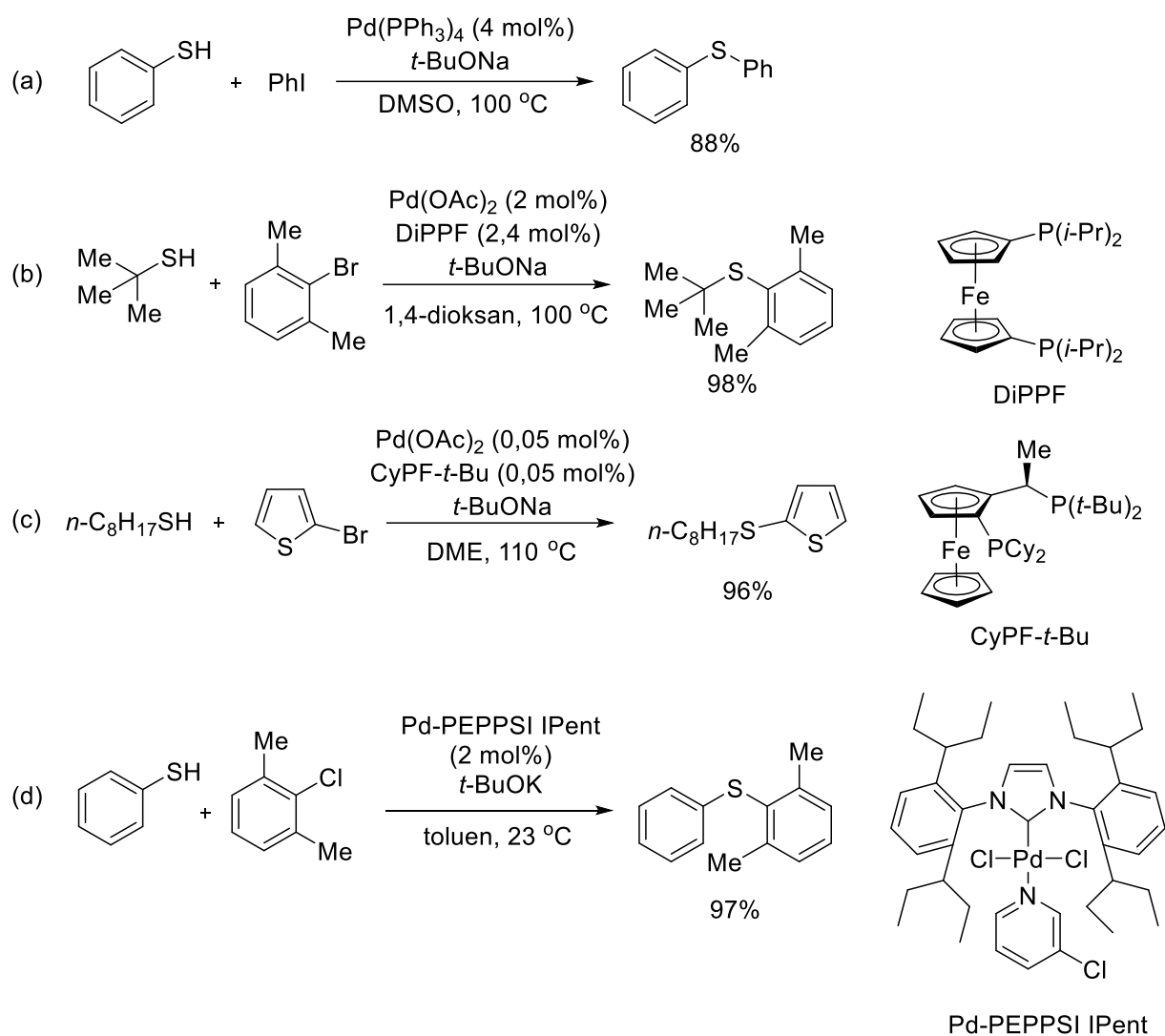


Schemat 17. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez redukcję sulfotlenków i sulfonów.

Jeżeli chodzi o metody otrzymywania sulfidów arylowych w reakcjach, podczas których następuje tworzenie się wiązania Ar-S, to można je podzielić na te wykorzystujące substrat siarkoorganiczny o charakterze nukleofilowym, bądź elektrofilowym.

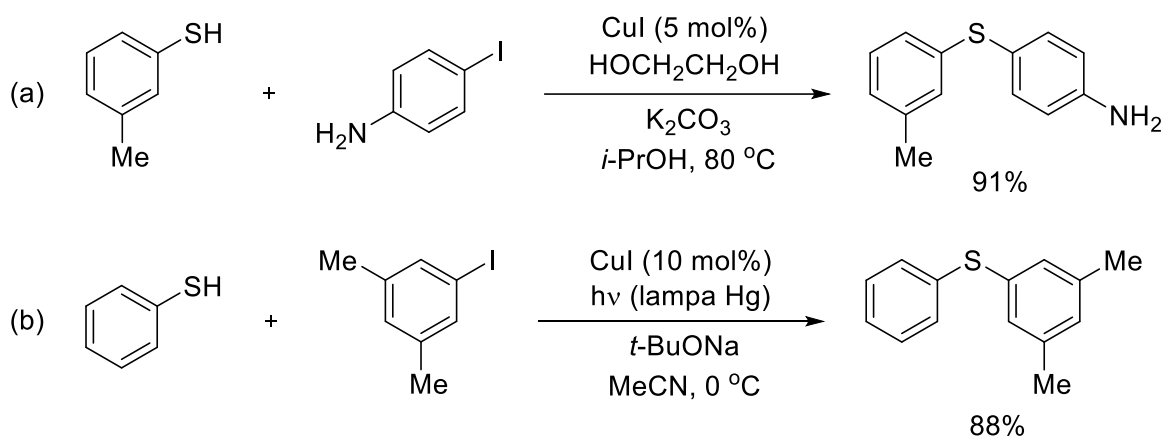
Do tej pierwszej grupy reakcji, należy klasyczna bezpośrednia aromatyczna substytucja nukleofilowa. Zachodzi ona z zadowalającą efektywnością jednak tylko w przypadku ubogich w elektrony substratów aromatycznych, takich jak na przykład nitroareny.⁴¹ Stąd w chwili obecnej dominującym podejściem, pozbawionym powyższego ograniczenia, jest reakcja sprzężenia krzyżowego halogenków lub pseudohalogenków arylowych z tiolami, katalizowana za pomocą kompleksów metali przejściowych.⁴²

Najwięcej istniejących przykładów to sprzężenia typu Buchwalda-Hartwiga katalizowane za pomocą związków palladu. Pierwsze sulfenylacje z użyciem Pd(PPh₃)₄ jako katalizatora zostały przeprowadzone już na początku lat 80-tych (Schemat 18a).⁴³ Prace Buchwalda i Hartwiga z lat 2000-nych nad nowymi ligandami fosfinowymi (Schemat 18b,c⁴⁴) oraz zastosowanie innych typów ligandów, w tym karbenów *N*-heterocyklicznych (Schemat 18d⁴⁵), umożliwiły wykorzystanie w reakcji bardziej wymagających substratów, np. bogatych w elektrony chlorków arylowych lub związków wykazujących silne zatłoczenie steryczne. Dodatkowo w niektórych przypadkach możliwe też było użycie bardzo małych ilości katalizatora, poniżej 1%, lub prowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej.



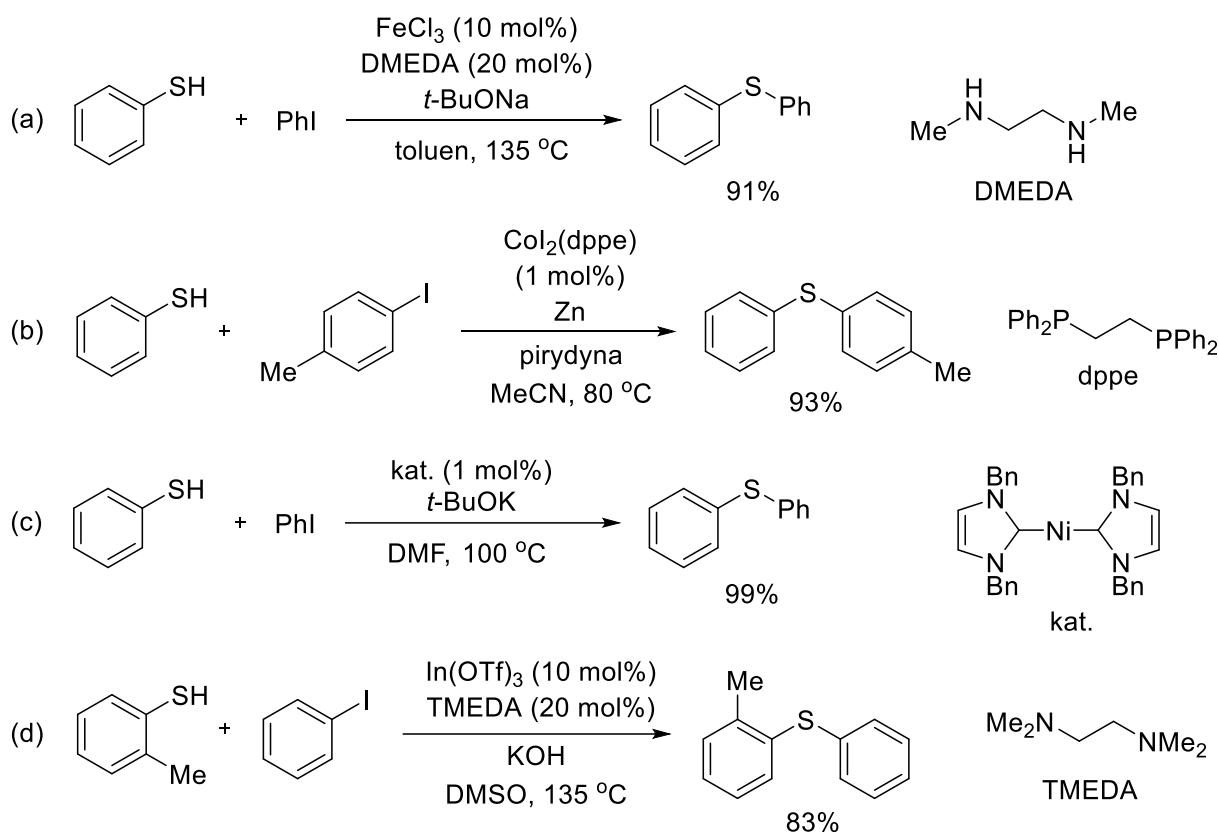
Schemat 18. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez sprzężenie krzyżowe halogenków arylowych z tiolami katalizowane palladem.

Drugą najczęściej stosowaną w syntezie sulfidów arylowych reakcją typu sprzężenia krzyżowego jest katalizowana miedzią(I) reakcja Ullmanna. Zaletą tego typu podejścia jest niższa cena katalizatora miedziowego w porównaniu z palladowym (choć ilość tego pierwszego musi być z reguły większa) oraz brak konieczności stosowania wyszukanych ligandów. Dodatkowo, reakcja wykazuje często dużo większą tolerancję wobec grup funkcyjnych, np. wolnej grupy aminowej, niż sprzężenie Buchwalda-Hartwiga (Schemat 19a⁴⁶). W ostatnich latach opracowano również fotoindukowaną wersję sprzężenia Ullmanna, niewymagającą w ogóle dodatkowych ligandów i zachodzącą wydajnie w temperaturze 0 °C (Schemat 19b⁴⁷). W tym przypadku, reakcja przebiega z udziałem wolnych rodników, w miejsce standardowego cyklu katalitycznego, angażującego kompleksy Cu(I) i Cu(III).

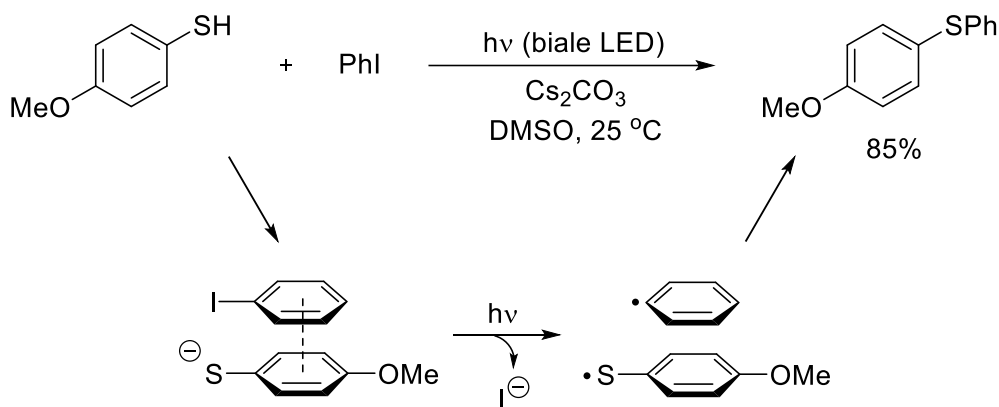


Schemat 19. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez sprzężenie krzyżowe halogenków arylowych z tiolami katalizowane miedzią.

Istnieją również pojedyncze doniesienia o wykorzystaniu kompleksów innych metali do katalizy sprzężania krzyżowego tioli z halogenkami aryłowymi. Są to w szczególności reakcje katalizowane za pomocą związków żelaza (Schemat 20a⁴⁸), kobaltu (Schemat 20b⁴⁹), niklu (Schemat 20c⁵⁰) oraz indu (Schemat 20d⁵¹). Z kolei w 2017 roku opublikowano bardzo ciekawą pracę opisującą tego typu sprzężanie pod nieobecność żadnego katalizatora. Proces ten jest promowany światłem widzialnym i według przeprowadzonych badań mechanistycznych przebiega poprzez utworzenie pary rodników, arylowgo i tiolowego, z odpowiednio halogenku arylu i tiolu, które następnie ulegają rekombinacji (Schemat 21⁵²).



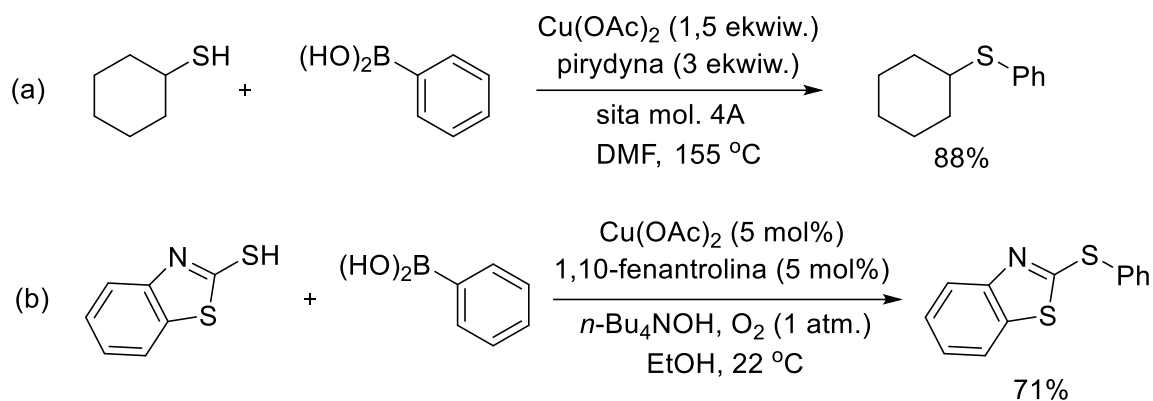
Schemat 20. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez sprzężenie krzyżowe halogenków arylowych z tiolami katalizowane innymi metalami.



Schemat 21. Otrzymywanie sulfidów arylowych poprzez sprzężenie krzyżowe halogenków arylowych z tiolami bez użycia katalizatora.

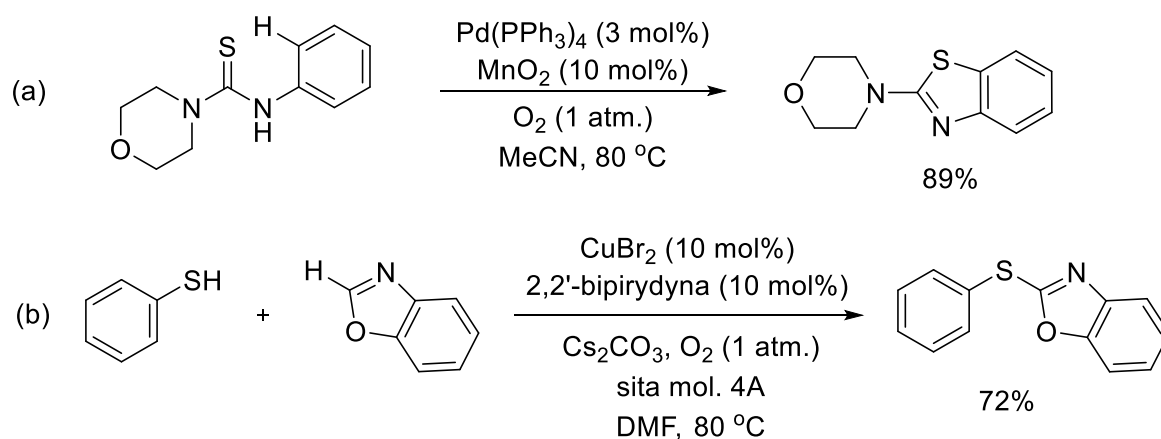
Komplementarnym do zwykłego sprzężenia krzyżowego podejściem do tworzenia wiązania Ar-S z wykorzystaniem nukleofili siarkoorganicznych, na ogół tioli, jest utleniające sprzężenie krzyżowe. W tym wypadku również drugi partner sprzężenia ma formalnie charakter nukleofila. Procesem tego typu jest na przykład reakcja Chana-Lama promowana za pomocą związków miedzi(II). Polega ona na sprzężeniu nukleofili heteratomowych z aromatycznymi kwasami boronowymi lub ich estrami i została oryginalnie opracowana w 1998

roku do syntezy amin i eterów aromatycznych.⁵³ Jej pierwsza wersja z użyciem tioli została opublikowana w 2000 roku (Schemat 22a⁵⁴). W kolejnych latach opracowano warianty tej metody wykorzystujące jedynie katalityczne ilości miedzi w obecności tlenu jako utleniacza stechiometrycznego (Schemat 22b⁵⁵).



Schemat 22. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez utleniające sprzężenie krzyżowe Chana-Lama.

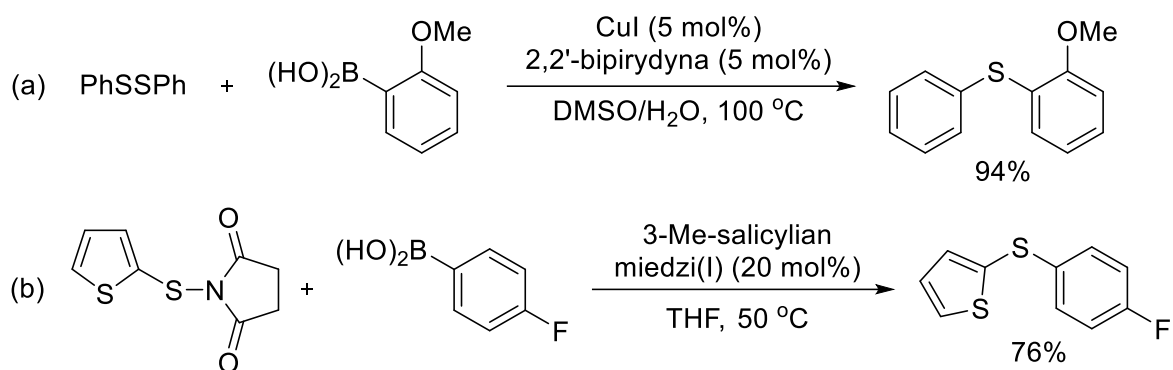
W utleniającym sprzężeniu krzyżowym w charakterze partnera może również bezpośrednio brać udział wiązanie C–H pierścienia aromatycznego.⁵⁶ Tego typu reakcje C–H funkcjonalizacji są katalizowane np. przez związki palladu (Schemat 23a⁵⁷) lub miedzi (Schemat 23b⁵⁸). W tym pierwszym przypadku należy użyć dodatkowego katalizatora (w przykładzie na Schemacie 23a jest to MnO₂), który pośredniczy w reoksydacji palladu, ponieważ nie zachodzi ona efektywnie bezpośrednio za pomocą tlenu cząsteczkowego.



Schemat 23. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez utleniające sprzężenie krzyżowe przebiegające z C–H funkcjonalizacją.

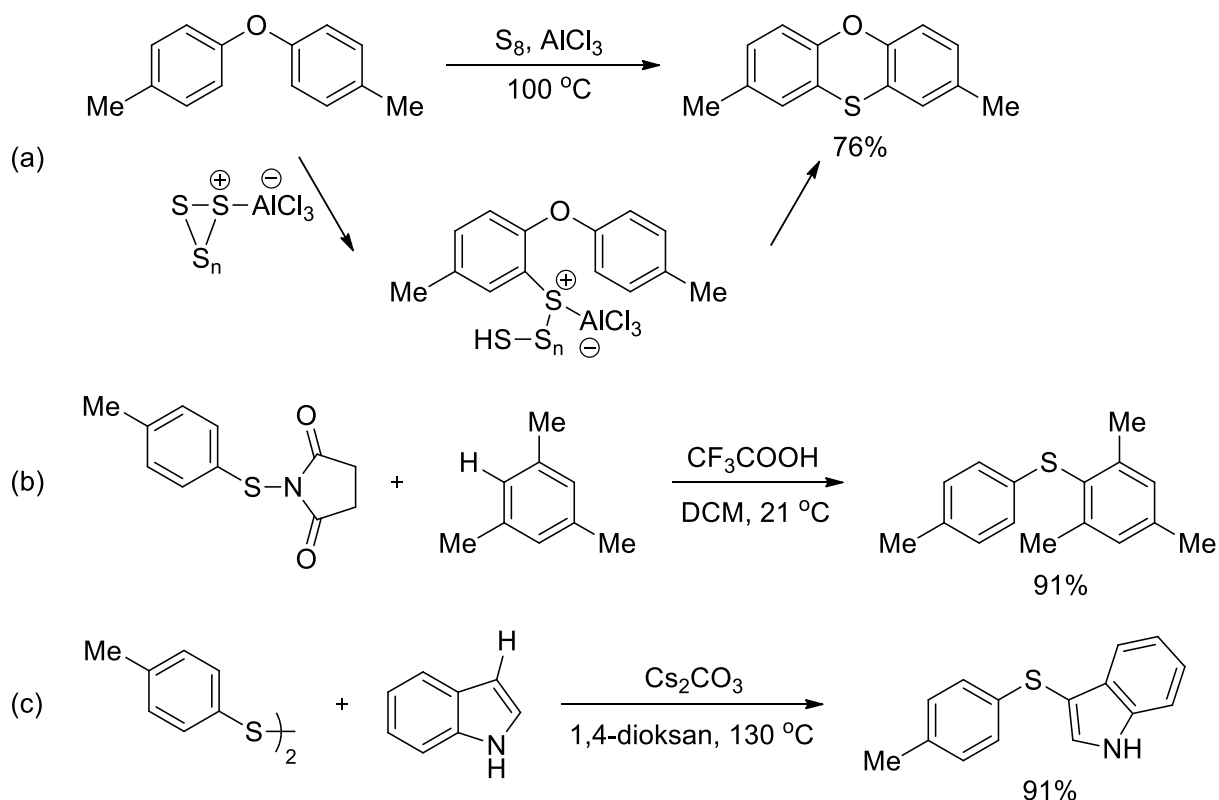
Wreszcie ostatnią generalną strategią syntezy sulfidów arylowych poprzez tworzenie wiązania Ar–S jest wykorzystanie elektrofilowych związków siarkoorganicznych w kombinacji z reagentami aromatycznymi o charakterze nukleofilowym.

W pierwszych przykładach reakcji tego typu w roli partnera nukleofilowego wykorzystano aromatyczne kwasy boronowe. W obecności katalitycznej ilości związków miedzi(I) ulegają one efektywnemu sprzężeniu z disiarczami (Schemat 24a⁵⁹) i związkami z wiązaniem S–N (Schemat 24b⁶⁰).



Schemat 24. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez sprzężenie aromatycznych kwasów boronowych z elektrofilowymi reagentami siarkoorganicznymi.

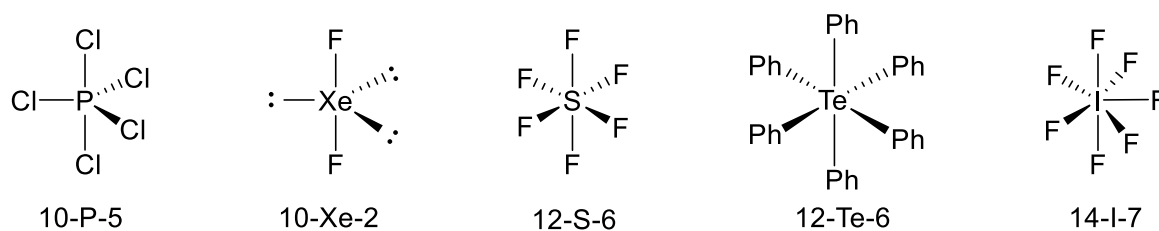
Podobnie jak w przypadku utleniającego sprzężenia krzyżowego, w ostatnich latach wykazano, że również dla reakcji z elektrofilami siarkoorganicznymi możliwa jest w wielu przypadkach bezpośrednia funkcjonalizacja aktywnych wiązań C–H substratu arylowego. Istnieją warianty tej reakcji katalizowane związkami metali przejściowych,⁵⁶ jednak dużo atrakcyjniejsze są metody bez użycia metali. Tego typu przekształcenie było stosowane od bardzo dawna w metodzie otrzymywania sulfidów arylowych poprzez reakcję z użyciem siarki elementarnej w obecności kwasu Lewisa. Jednak to klasyczne podejście jest ograniczone jedynie do szczególnych typów substratów, np. przedstawionego na Schemacie 25a.⁶¹ Przykłady współczesnych wersji reakcji, prowadzonych w warunkach aktywacji kwasem i zasadą są zaprezentowane odpowiednio na Schemacie 25b⁶² i 25c.⁶³



Schemat 25. Przykłady syntezy sulfidów arylowych poprzez bezpośrednią funkcjonalizację aktywnych wiązań C–H w reakcjach z elektrofilowymi reagentami siarkoorganicznymi bez udziału katalizatorów opartych na metalach przejściowych.

3.4. Hiperwalencyjność

O hiperwalencyjności atomów grup głównych mówimy, gdy liczba elektronów walencyjnych w danym atomie jest wyższa niż 8 (oktet). Istnieje bardzo wiele związków zawierających atomy wykazujące hiperwalencyjność, niektóre z nich odkryto jeszcze w XIX wieku. Do ich klasyfikacji z reguły używa się tzw. deskryptorów Martina-Arduengo-Kochi, w postaci N-X-L, gdzie N = liczba elektronów walencyjnych, X = symbol atomu centralnego, L = liczba ligandów (grup połączonych z atomem centralnym).⁶⁴ Na Schemacie 26 przedstawiono szereg przykładów związków hiperwalencyjnych, wraz z ich deskryptorami. Istotną cechą uwidoczną na Schemacie 26 jest, że hiperwalencyjności sprzyjają ligandy o wysokiej elektroujemności, np. halogenki. Jednak dla atomów centralnych położonych w dolnych okresach układu okresowego pierwiastków dopuszczalne stają się również mniej elektroujemne podstawniki, w tym grupy organiczne. Podobnie, atomy te mogą osiągać większe liczby elektronów walencyjnych, do nawet 14 w przypadku IF₇.



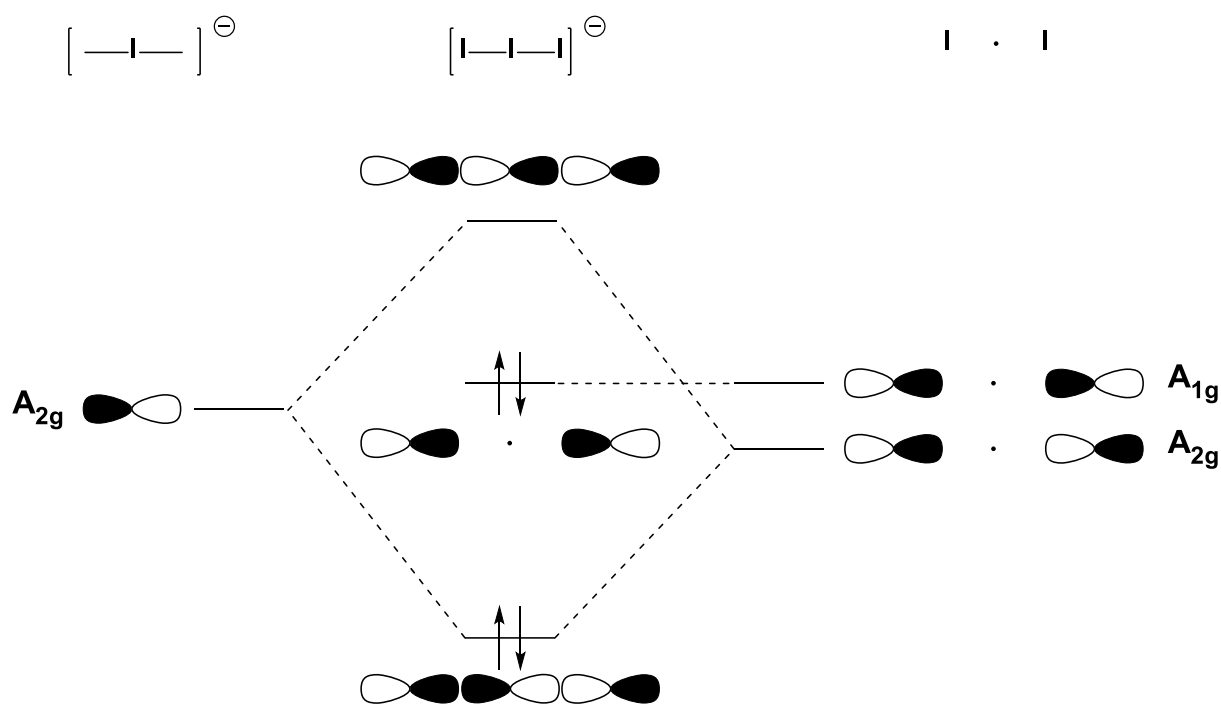
Schemat 26. Przykłady związków hiperwalencyjnych z ich deskryptorami Martina-Arduengo-Kochi.

3.4.1. Natura wiązania hiperwalencyjnego

Pierwsza teoria podejmująca się wyjaśnienia natury wiązań w związkach hiperwalencyjnych została sformułowana przez Paulinga w 1931 rok.⁶⁵ Zakładała ona zaangażowanie w wiązanie orbitali d z kolejnej powłoki elektronowej atomu centralnego, skutkując tworzeniem orbitali zhybrydowanych typu sp^3d , sp^3d^2 , itd. Dość szybko zdano sobie sprawę z problemów, które napotykał tego typu opis. Najważniejszym z nich była bardzo duża energia promocji elektronów na wysoko leżące orbitale d . Ostateczny cios teorii hybrydyzacji zadało odkrycie hiperwalencyjnego jonu F_3^- (izoelektronowego z bardziej znanym I_3^-). Mianowicie niemożliwe byłoby zaangażowanie w jego strukturę elektronową orbitalu $3d$ atomu fluoru, ponieważ atom ten posiada duże niżej leżące orbitale $3s$ oraz $3p$.

Obecnie akceptowana teoria wiązania hiperwalencyjnego powstała w 1951 roku, w wyniku prac Rundla, Pimentela i Mushera.⁶⁶ Zakłada ona tworzenie się orbitali molekularnych powstających poprzez mieszanie się trzech walencyjnych orbitali atomowych p z trzech różnych atomów – centralnego i dwóch ligandów. Powstałe orbitale molekularne są rozciągnięte na te trzy atomy jednocześnie. Ponieważ w większości związków hiperwalencyjnych obsadzone są one przez cztery elektrony, taki układ nazywany jest wiązaniem trzycentrowym-czteroelektronowym (3c-4e). Schemat 27 ilustruje tworzenie wiązania hiperwalencyjnego w jonie I_3^- . Co istotne, tylko najniższy orbital molekularny ma charakter wiążący, podczas gdy orbital środkowy jest niewiążący i jego obsadzenie elektronami nie przyczynia się do stabilizacji wiązania. Stąd za połączenie trzech atomów tworzących wiązanie hiperwalencyjne odpowiadają jedynie dwa elektrony. Jest to więc wiązanie słabsze niż zwykłe wiązanie kowalencyjne (dwa centrowe-dwu elektronowe; 2c-2e), co objawia się na przykład długością wiązania I-I równą 2.90 Å w I_3^- , w porównaniu do 2.67 Å w I_2 . Słabość wiązania hiperwalencyjnego posiada istotne konsekwencje dla potencjalnego zastosowania związków hiperwalencyjnych w syntezie. Mianowicie z uwagi na obniżoną stabilność, zarówno termodynamiczną jak i kinetyczną, związków hiperwalencyjnych stanowią one reaktywne

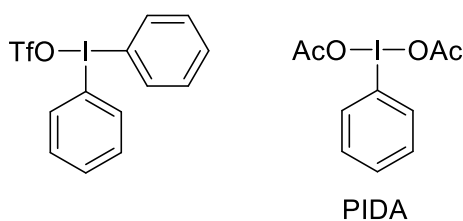
reagenty, dążące do zerwania wiązania 3c-4e i utworzenia w zamian dwóch wiązań 2c-2e, np. poprzez przekazanie jednego z ligandów do akceptora organicznego.



Schemat 27. Tworzenie wiązania 3c-4e w jonie I_3^- .

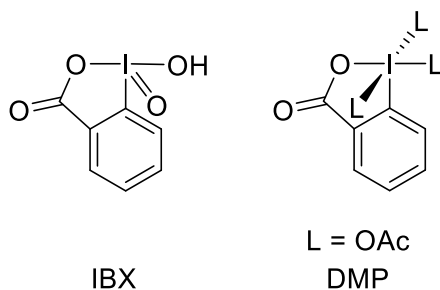
2.4.2. Związki hiperwalencyjnego jodu i ich zastosowanie w syntezie organicznej

Związki hiperwalencyjnego jodu ogólnie możemy podzielić na związki trójwartościowego jodu zwane powszechnie λ^3 -jodanami oraz pięciowartościowego jodu analogicznie oznaczane jako λ^5 -jodany. W strukturze pierwszych z wymienionych występuje jedno wiązanie trzy centrowe-cztero elektronowe, a atom jodu posiada łącznie dziesięć elektronów. Ich cząsteczki przyjmują zatem kształt litery T, w których dwa ligandy znajdują się w pozycjach aksjalnych, a jeden w pozycji ekwatorialnej. Przedstawicielami tego typu związków są między innymi tryflan difenylojodoniowy oraz diacetoksyjodobenzen (PIDA – *phenyliodinediacetate*).



Schemat 28. Przykłady λ^3 -jodanów

W λ^5 -jodanach występują natomiast dwa wiązania trzy centrowe-cztero elektronowe, dzięki czemu ich cząsteczki posiadają strukturę zdeformowanej piramidy trygonalnej lub piramidy tetragonalnej. Przykładami λ^5 -jodanów często stosowanymi w chemii organicznej są na przykład kwas 2-jodoksybenzoowy (IBX – *iodoxybenzoic acid*) i nadjodan Dessa–Martina (DMP – *Dess–Martin Periodinane*).⁶⁷



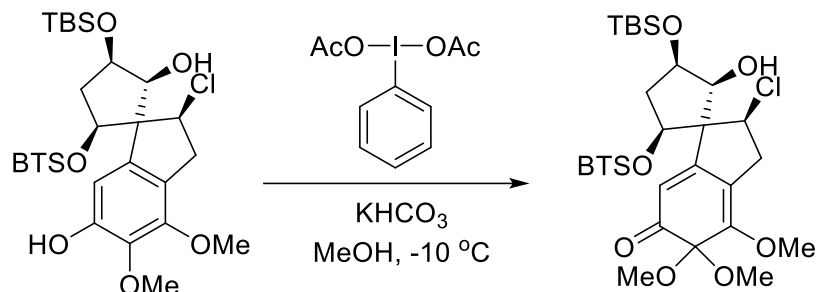
Schemat 29. Przykłady λ^5 -jodanów

Wraz z dynamicznym rozwojem chemii organicznej rośnie zainteresowanie związkami hiperwalencyjnego jodu. Owocuje to ciągle poszerzającą się biblioteką możliwych do otrzymania organicznych pochodnych jodu poliwalencyjnego, a także zwiększającą się liczbą transformacji, w których biorą one udział. λ^5 -Jodany cieszą się dużym zainteresowaniem jako selektywne utleniacze, stanowiąc bardziej przyjazną środowisku alternatywę dla reagentów opartych na metalach ciężkich takich jak ołów, rtęć, czy tal. Wartym przytoczenia przykładem jest użycie nadjodanu Dessa–Martina jako łagodnego i łatwego w użyciu odczynnika w reakcji utlenienia alkoholi znajdującej zastosowanie również w syntezie związków o istotnym znaczeniu biologicznym, takich jak steroidy.⁶⁸

Obecnie rozwijane są dwie grupy zastosowań związków jodu hiperwalencyjnego: (1) jako utleniacze w zaawansowanych reakcjach utleniania oraz (2) jako reagent transferu grup funkcyjnych.

Pierwszy z wymienionych typów reakcji obejmuje reakcje utleniania prowadzące do utworzenia nowych wiązań, zarówno węgiel-węgiel jak i węgiel-heteroatom. Do najważniejszych przykładów tego typu reakcji należy dearomatyzacja fenoli, podczas której następuje przyłączenie nukleofila do pozycji *orto* lub *para*- pierścienia fenolowego. Jako

ciekawy przykład tego typu reakcji można przytoczyć reakcję utleniającą dearomatyzacji chloroindanu pod wpływem PIDA, będącą pierwszym etapem totalnej syntezy (-)-akutuminy. Przedstawiona procedura pokazuje, że możliwa jest dearomatyzacja wysoce złożonego substratu z zachowaniem chiralności (Schemat 30).⁶⁹



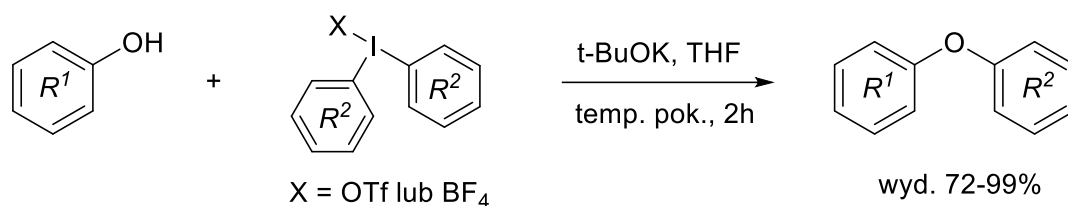
Schemat 30. Utleniająca dearomatyzacja chloroindanu z przyłączeniem metanolu.

Drugi z rozwijanych kierunków badań obejmuje wykorzystanie związków hiperwalencyjnego jodu, głównie soli jodoniowych oraz benzjodoksolonów, jako reagentów transferu grup funkcyjnych. Charakteryzują się wysoką reaktywnością związaną z występowaniem w ich strukturze wiązania trzycentowego-czteroelektronowego, o wiele słabszego niż zwykłe wiązanie kowalencyjne. Dodatkowo reagenty jodu hiperwalencyjnego są silnymi elektrofilami. Co ważne, silna motywacja do rozwoju nowych metod syntetycznych wykorzystujących związki jodu hiperwalencyjnego wynika z ich niskiej toksyczności oraz kosztów oraz wygody w użyciu wynikającej z odporności na wilgoć oraz tlen. Zalety te zdecydowanie rekompensują fakt, powstawania produktu ubocznego w postaci stechiometrycznej ilości jodoarenu, co negatywnie wpływa na ocenę opisanych reakcji pod względem rygorystycznych wymogów zielonej chemii.⁷⁰

Obecnie związki zawierające hiperwalencyjny jod zajmują ugruntowane miejsce wśród narzędzi wykorzystywanych w syntezie organicznej. Główne trendy rozwijanych reakcji obejmują między innymi niekatalizowane reakcje prowadzące do utworzenia wiązań węgiel-węgiel oraz węgiel-heteroatom.⁷¹ Z uwagi na wymienione zalety oraz różnorodność reakcji wykorzystujących związki hiperwalencyjnego warto przytoczyć kilka przykładów ich wykorzystania.

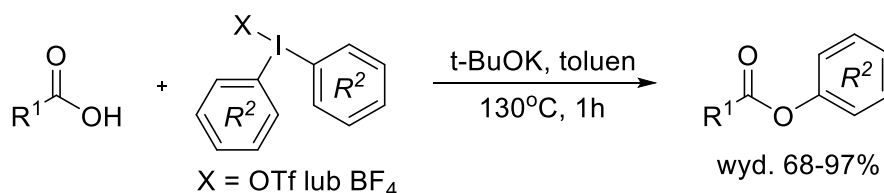
Przykładowo Olofsson zaproponowała reakcję arylowania fenoli przy pomocy soli diarylojodoniowych. Stosując te reagenty udało się otrzymać szereg eterów diarylowych zawierających różnorodne grupy funkcyjne z dobrymi wydajnościami (Schemat 31).⁷² Co ważne, reakcja charakteryzuje się łagodnymi warunkami, nie wymagającymi użycia

katalizatorów, jak ma to miejsce w klasycznych procedurach otrzymywania tego typu układów w reakcjach Ullmana lub Buchwalda-Hartwiga.



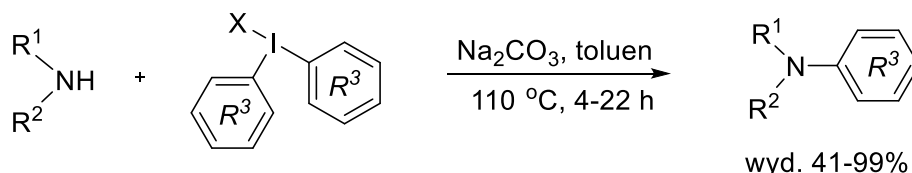
Schemat 31. Arylowanie fenoli za pomocą soli diarylojodoniowych.

Dzięki wykorzystaniu soli jodoniowych możliwe jest również przeprowadzenie wydajnej reakcji arylowania kwasów karboksylowych. W łagodnych warunkach zsyntezowano z dobrymi wydajnościami trudno dostępne estry niemożliwe do otrzymania na drodze bezpośredniej estryfikacji (Schemat 32).⁷³ Procedura obejmuje zarówno alifatyczne jak i aromatyczne substraty zawierające różnorodne grupy funkcyjne, stając się uniwersalną metodą otrzymywania estrów arylowych.



Schemat 32. Arylowanie kwasów karboksylowych za pomocą soli diarylojodoniowych.

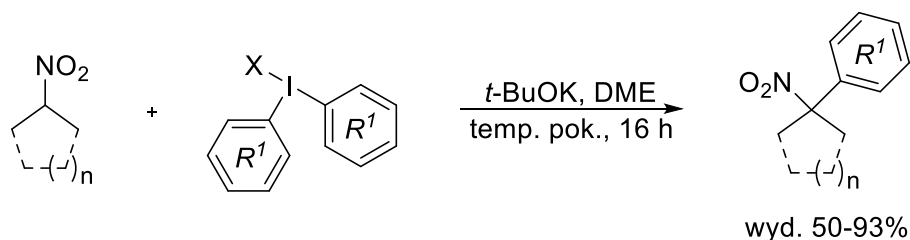
Sole jodoniowe mogą również służyć do wydajnego tworzenia wiązania azot-węgiel (Schemat 33).⁷⁴ Jako substraty można wykorzystać pierwszo- lub drugorzędowe aminy, zarówno cykliczne jak i acykliczne, zawierające różnorodne grupy funkcyjne oraz różne sole diarylojodoniowe. Prowadzi to do otrzymania szerokiego wachlarza zróżnicowanych produktów. Procedura stanowi doskonałą alternatywę do wcześniej stosowanego katalizowanego metalami przejściowymi sprzężenia krzyżowego.



Schemat 33. Arylowanie amin za pomocą soli diarylojodoniowych.

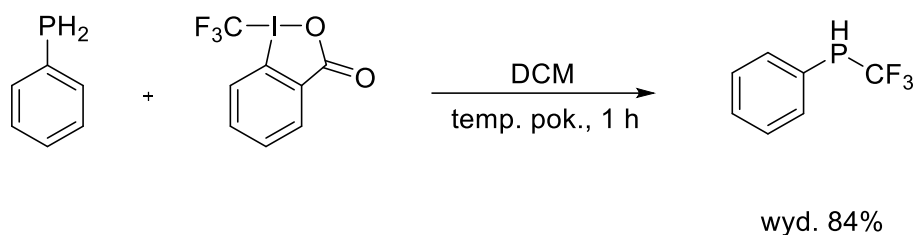
Interesująca jest również reakcja arylowania nitroalkanów za pomocą soli diarylojodoniowych (Schemat 34).⁷⁵ Opisana procedura oferuje łatwy dostęp do

zróżnicowanych cyklicznych oraz acyklicznych trzeciorzędowych nitrozwiązków w łagodnych warunkach.



Schemat 34. Arylowanie nitroalkanów za pomocą soli diaryljodoniowych.

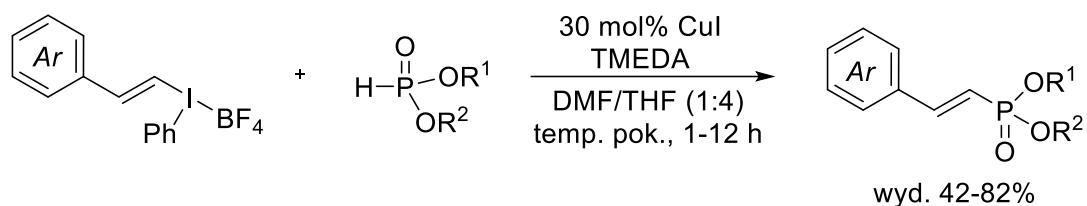
Hiperwalencyjne związki jodu(III) mogą być również stosowane jako efektywne odczynniki do tworzenia wiązań węgiel-fosfor. W 2011 roku Togni opisał nowatorską metodę trifluorometylowania fosfin (Schemat 35).⁷⁶ Przedstawiona procedura charakteryzuje się wyjątkowo łagodnymi warunkami oraz krótkim czasem reakcji, a otrzymany produkt może być bezpośrednio poddany dalszym transformacjom syntetycznym.



Schemat 35. Trifluorometylowanie fosfin za pomocą trifluorometylobenzjodoksolonu.

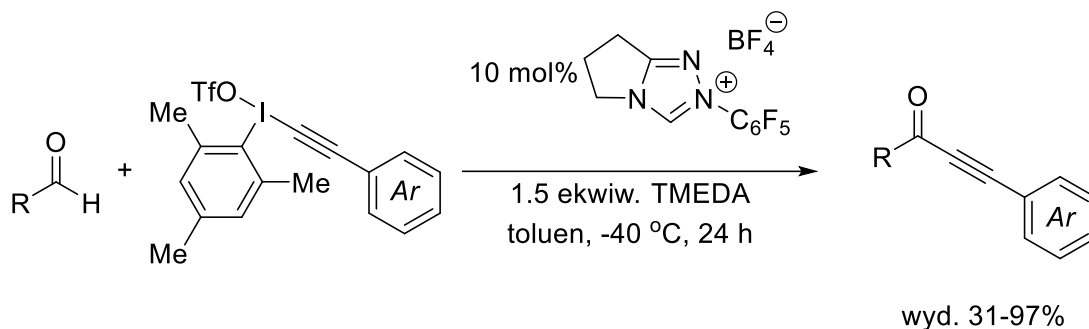
Oprócz opisanych powyżej metod niewymagających katalizatorów istnieją również liczne katalizowane reakcje wykorzystujące związki jodu hiperwalencyjnego.

Przykładem tego typu reakcji jest winylowanie H-fosfonianów opracowane przez Eustache'a w 2005 roku (Schemat 36).⁷⁷ Opisana procedura obejmuje wysoce stereoselektywną metodę otrzymywania 2-arylowinylofosfonianów w łagodnych warunkach w temperaturze pokojowej. Polega na krzyżowym sprzęganiu H-fosfonianów z tetrafluoroboranami arylo(winylo)jodoniowymi w obecności jodku miedzi(I), dając szereg produktów z dobrymi wydajnościami wraz z pełnym zachowaniem konfiguracji wiązania podwójnego



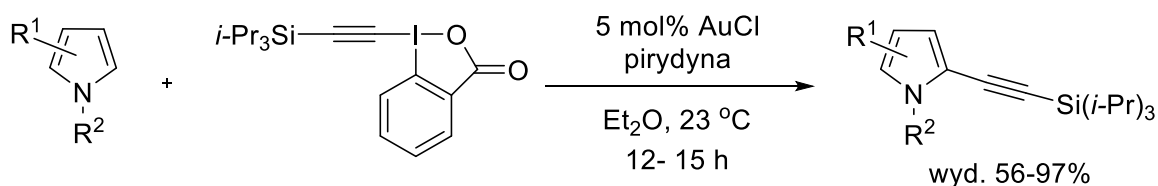
Schemat 36. Katalizowane miedzią winylowanie H-fosfonianów za pomocą soli arylo(winylo)jodoniowych.

W 2020 roku Kałek opracował reakcję syntezy ketonów propargilowych polegającą na sprzęganiu aldehydów i soli alkinyloarylojodoniowych katalizowanym *N*-heterocyklicznymi karbenami (Schemat 37).⁷⁸ W pierwszym etapie aldehyd zostaje aktywowany przez NHC zyskując charakter nukleofilowy, aby następnie przereagować z solą jodoniową będącą elektrofilem. Jako produkty otrzymano z dobrymi wydajnościami szereg wysoce sfunkcjonalizowanych ketonów propargilowych.



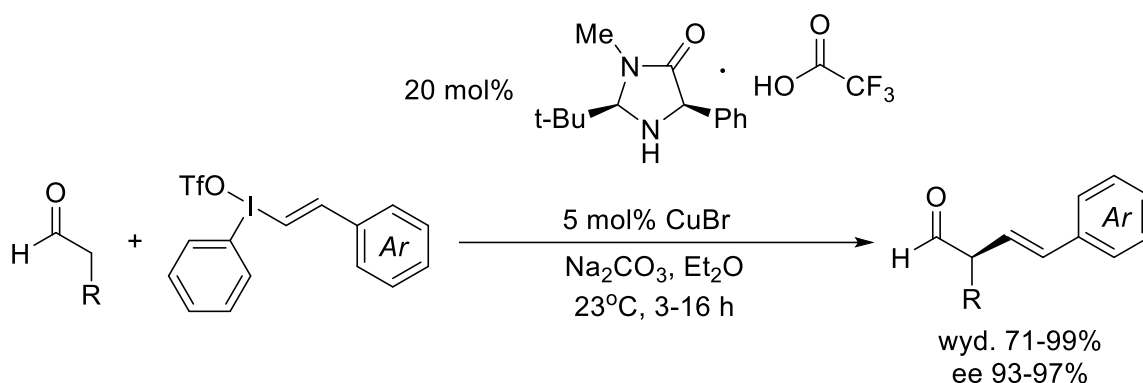
Schemat 37. Katalizowane przez NHC alkinylowanie aldehydów za pomocą soli alkinylo(arylo)jodoniowych.

Z kolei w 2012 roku grupa Wasera przedstawiła katalizowaną złotem metodę bezpośredniego alkinylowania piroli (Schemat 38).⁷⁹ Reakcja sprzęgania piroli ze etynylobenzjodoksolanami w obecności chlorku złota(I) i pirydyny pozwoliło na selektywny i wydajny transfer grupy alkinylowej.



Schemat 38. Katalizowane złotem alkinylowanie piroli za pomocą etynylobenzjodoksolonów.

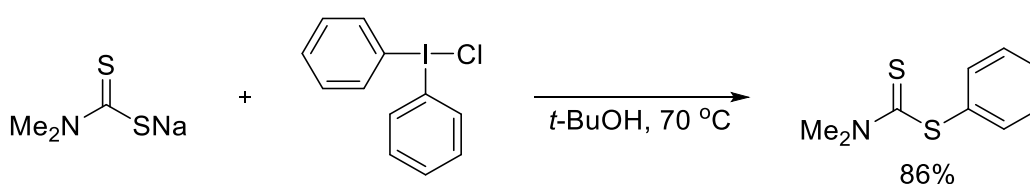
W 2012 roku MacMillan opracował metodę α -winylowania aldehydów przy pomocy soli arylo(winylo)jodoniowych (Schemat 39).⁸⁰ Dzięki wykorzystaniu katalitycznej ilości drugorzędowej aminy aldehyd zostaje aktywowany w postaci nukleofilowej enaminy. Z kolei związek jodu hiperwalencyjnego podlega aktywacji przez oddziaływanie z solą miedzi(I). Użycie chiralnych organokatalizatorów aminowych pozwoliło na otrzymanie w sposób enancjoselektywny szereg α -winyloaldehydów.



Schemat 39. Kokatalizowane chiralną aminą drugorzędową i miedzią(I) α -winylowanie aldehydów za pomocą soli arylo(winylo)jodoniowych.

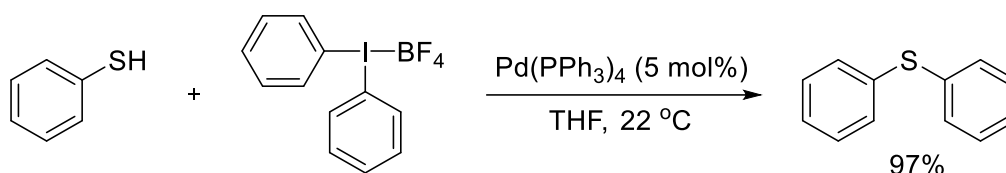
3.5. Metody arylowania nukleofili siarkowych za pomocą soli diarylojodoniowych

Pierwszą opisaną metodą arylowania nukleofili siarkowych poprzez transfer grupy arylowej ze związku jodu hiperwalencyjnego opracował Stang w 1987 roku. W wyniku reakcji soli diarylojodoniowych z solami kwasów ditiokarbaminowych otrzymuje się w łagodnych warunkach odpowiednie tioestry (Schemat 40).⁸¹ Reakcja stanowiła jedną z pierwszych generalnych metod otrzymywania tiofenoli, generowanych poprzez następczą hydrolizę ditiokarbaminianów arylowych. Jest to również jeden z znanych w literaturze niewielu przykładów, których arylowanie przebiega bez udziału katalizatora opartego o kompleks metalu przejściowego.



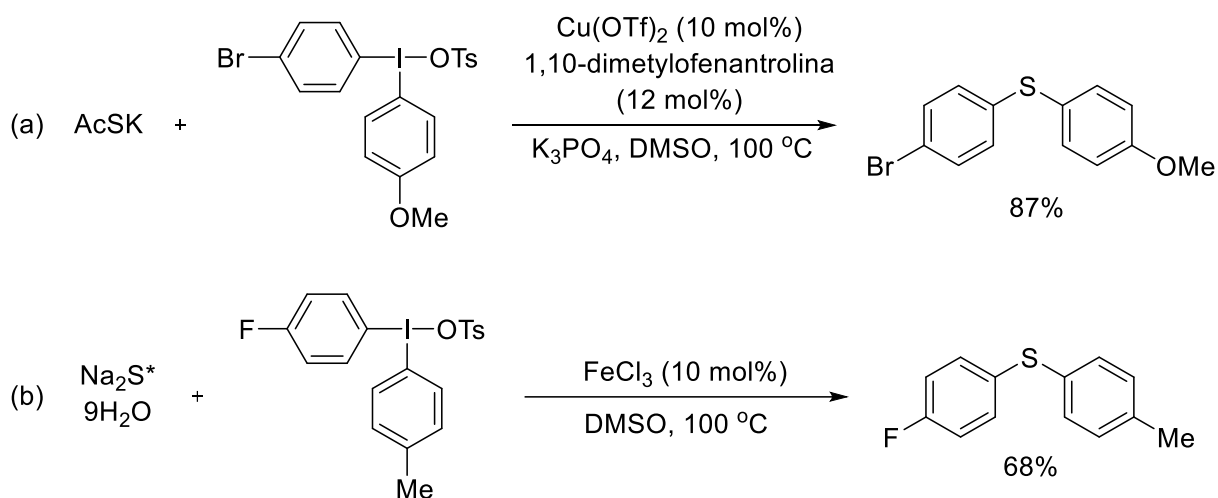
Schemat 40. Arylowanie soli kwasów ditiokarbaminowych.

Rozwijane w kolejnych latach reakcje arylowania nukleofili siarkowych z użyciem soli diarylojodoniowych wykorzystywały katalizę metalami przejściowymi. Na przykład Chen w 2001 opisał katalizowaną przez $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ reakcję krzyżowego sprzężenia arylowych i alkilowych tioli z tetrafluoroboranami diarylojodoniowymi, przebiegającą w temperaturze pokojowej (Schemat 41).⁸²



Schemat 41. Arylowanie tioli za pomocą soli diarylojodoniowych w obecności katalizatora palladowego.

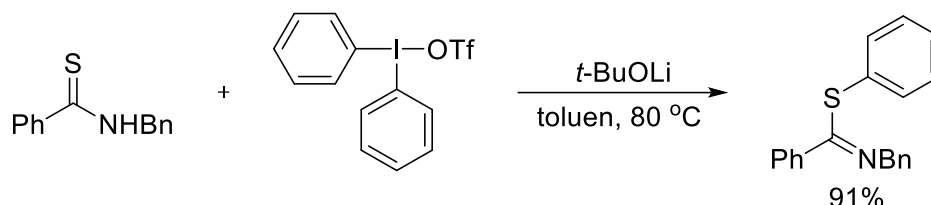
Kolejne dwie metody wykorzystujące katalizę związkami metali przejściowych, odpowiednio kompleksem miedzi(II) z 1,10-dimetylofenantroliną (Schemat 42a⁸³) oraz FeCl₃ (Schemat 42b),⁸⁴ pozwalają na syntezę sulfidów diarylowych z soli diarylojodoniowych i tiooctanu potasu lub siarczku sodu, jako źródeł siarki. Bardzo ciekawą i korzystną cechą tych reakcji jest, że wykorzystują one obie grupy aryłowe obecne w strukturze soli diarylojodoniowych. Wynika to z dwuetapowego charakteru tych transformacji: (1) najpierw następuje sprzężanie krzyżowe generujące odpowiednio tiooctan aryłowy lub tiolan; (2) następnie te związki pośrednie ulegają in situ kolejnemu katalizowanemu metalem sprzężaniu krzyżowemu w charakterze nukleofili z jodkiem aryłu powstałym w pierwszym etapie reakcji jako produkt uboczny.



Schemat 42. Otrzymywanie sulfidów diarylowych poprzez sprzężanie soli diarylojodoniowych z tiooctanem potasu lub siarczkiem sodu w obecności katalizatorów opartych na metalach przejściowych.

Jeśli chodzi o metody arylowania nukleofili siarkowych przebiegające bez konieczności stosowania katalizatora to, poza reakcją Stanga opisaną powyżej (Schemat 40), istnieje tylko kilka innych procesów tego typu. Jednym z nich jest reakcja *S*-arylowania tioamidów opracowana przez Olfosson za pomocą soli diarylojodoniowych w obecności silnej zasady (Schemat 43).⁸⁵ Całkowitą selektywność na korzyść produktów *S*-arylowania obserwowano w

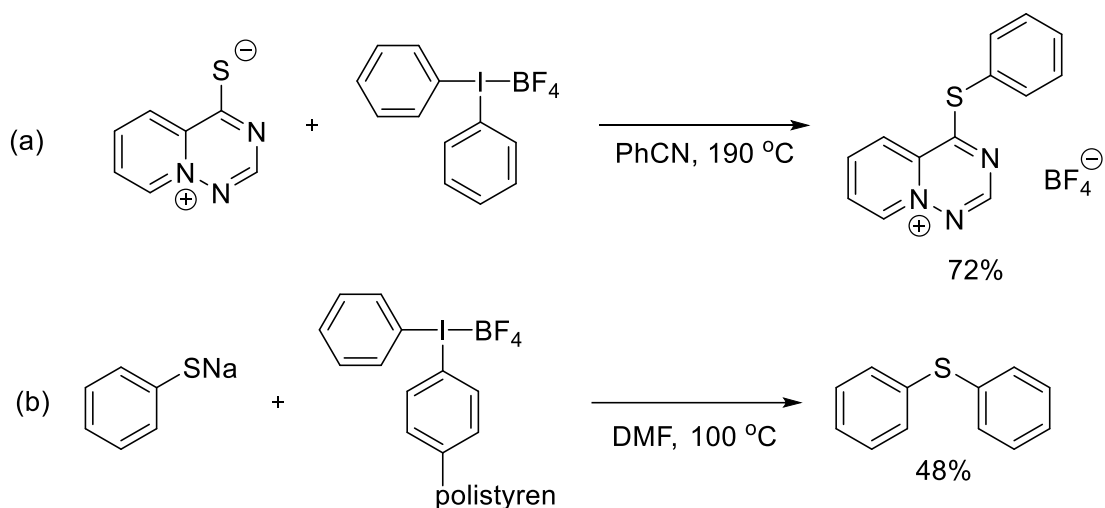
przypadku acyklicznych oraz aromatycznych tioamidów, podczas gdy w reakcji tiolaktamów preferowane są produkty *N*-arylowania. Zaletami procedury są szeroki zakres tolerowanych grup funkcyjnych zarówno w tioamidzie jak i w soli oraz to, że przebiega ona w temperaturze pokojowej.



Schemat 43. *S*-arylowanie tioamidów.

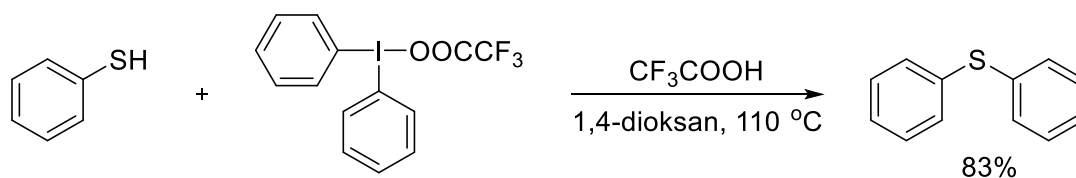
Pozostałe to trzy reakcje arylowania tioli za pomocą soli diarylojodoniowych. Stanowią one najważniejszy punkt odniesienia dla badań własnych opisanych w tej pracy magisterskiej, ponieważ dotyczą praktycznie dokładnie tej samej transformacji.

W dwóch z nich stosuje się tiolany jako nukleofile. W artykule Messmera z 1988 roku jest opisany jeden przykład, w którym obojnaczy jon pyrido[2,1-f]triazin-5-ium-1-tiolanowy ulega efektywnemu fenylowaniu w obecności tetrafluoroboranu difenylojodoniowego w benzonitrylu w wysokiej temperaturze (Schemat 44a).⁸⁶ Z kolei w 2001 roku Xu opracował bezpośrednie arylowanie tiolanów z zastosowaniem wodorosiarczanów diarylojodoniowych osadzonych na stałym nośniku polistyrenowym (Schemat 44b).⁸⁷ Z uwagi dość ostre warunki i długi czas reakcji, wynoszący 24 godziny, metodę tę można stosować jedynie do syntezy sulfidów zawierających proste podstawniki aromatyczne (fenyl, *p*-tolil, nitrofenyl, *p*-anizyl). Również uzyskiwane wydajności nie należą do imponujących. Ograniczeniem jest także konieczność przygotowania reagenta osadzonego na stałym podłożu, ale umożliwia to z kolei łatwe usunięcie tworzącego się ubocznie jodku aryłu, który pozostaje związany z fazą stałą.



Schemat 44. *S*-arylowanie tiolanów za pomocą soli diarylojodoniowych.

Wreszcie zespół Sanford opracował w 2014 roku reakcje arylowania tioli w środowisku kwaśnym, zwiększającym elektrofilowość reagentów jodoniowych (Schemat 45).⁸⁸ Reakcja przebiega dobrze z dość szerokim spektrum tioli, obejmujący także tiole alkilowe, i soli diarylojodoniowych. Jednak w przypadku substratów trudniejszych, np. zawierających pierścienie heterocykliczne lub zawadzonych przestrzennie, zachodzi ona wyraźnie gorzej. Ważną przewagą tej metody w porównaniu z wcześniej opisanymi metodami katalizowanymi przez kompleksy metali przejściowych jest tolerancja na wilgoć oraz tlen.



Schemat 45. *S*-arylowanie tioli za pomocą soli diarylojodoniowych w środowisku kwaśnym.

4. Wyniki własne

Analizując opisane w literaturze naukowej metody otrzymywania sulfidów arylowych można zauważyć, że najbardziej uniwersalne z nich, a przez to najbardziej atrakcyjne z syntetycznego punktu widzenia, opierają się na reakcji sprzęgania krzyżowego. W ogromnej większości są to procesy wymagające katalizy za pomocą kompleksów metali przejściowych. Fakt ten stanowi istotną wadę, gdyż tego typu katalizatory są często bardzo drogie. Przykładowo cena najczęściej stosowanego w tym kontekście palladu wzrosła prawie trzykrotnie w ciągu ostatnich 3 lat, osiągając w czerwcu 2021 poziom ok. \$2760 za uncję, przekraczając znacznie cenę złota (ok. \$1770 za uncję). Dodatkowo stosowanie metali przejściowych w syntezach związków o zastosowaniach farmaceutycznych, a takie w przypadku sulfidów arylowych mają pierwszorzędne znaczenie, jest problematyczne ze względu na wysokie wymagania stawiane terapeutynom pod względem zawartości zanieczyszczeń metalami. Stąd rozwój nowych metod pozwalających na efektywne sprzęganie krzyżowe tworzące wiązanie Ar–S bez udziału metali przejściowych stanowi ważny i aktualny cel badań.

Zastosowanie reagentów przeniesienia grup arylowych opartych na jodzie hiperwalencyjnym, np. soli arylojodoniowych, jest jednym z możliwych sposobów realizacji powyższego celu. Co ciekawe, większość z istniejących obecnie metod arylowania nukleofili siarkowych za pomocą soli diarylojodoniowych również wykorzystuje katalizę metalami przejściowymi. Jednakże duża reaktywność tych związków jodu pozwala także na tworzenie wiązania C–S pod nieobecność katalizatora, co zostało zademonstrowane w pracach przedstawionych na Schematach 40, 44 i 45. Jednakże żadna z tych reakcji nie umożliwia otrzymywania różnorodnych produktów z dobrymi wydajnościami. Wynika to z ostrych warunków reakcji, mocno ograniczających zakres stosowalności. W szczególności najbardziej ogólna metoda opublikowana przez Sanford (Schemat 45⁸⁸), z uwagi na zastosowane w niej kwaśne warunki reakcji nie daje dobrych rezultatów w przypadku najbardziej interesujących sulfidów zawierających grupy heteroaromatyczne.

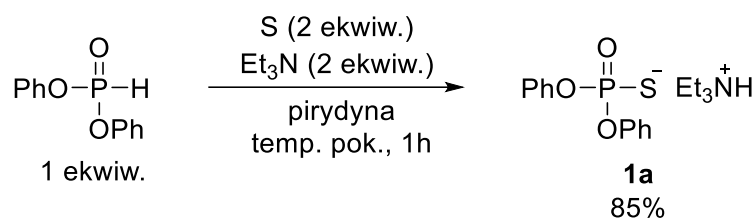
Zainspirowana tą istotną luką, postanowiłam opracować nową metodę sprzęgania krzyżowego C–S z wykorzystaniem soli arylojodoniowych bez udziału katalizatorów, która będzie mogła być stosowana również do syntezy związków o znaczeniu biologicznym i farmaceutycznym. Jako punkt wyjścia przyjęłam zasadowe warunki reakcji, które powinny być kompatybilne z bardziej złożonymi i sfunkcjonalizowanymi sulfidami.

4.1. Synteza substratów

4.1.1. Synteza nukleofili siarkowych

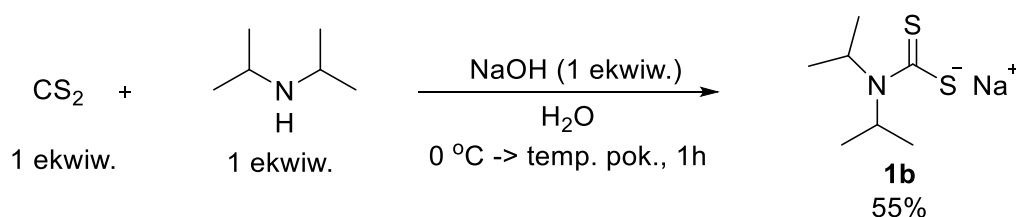
Większość nukleofili siarkowych, które zostaną wykorzystane przy opracowywaniu reakcji arylowania jest dostępna handlowo. Wyjątek stanowią tiofosforan difenylowo trietyloamoniowy (**1a**) oraz *N,N*-diizopropyloditiokarbaminian sodu (**1b**).

Pierwszy z tych związków otrzymałam poprzez opisaną w literaturze reakcję *H*-fosfonianu difenylu z elementarną siarką w obecności trietyloaminy, co pozwoliło mi na otrzymanie oczekiwanego produktu **1a** z 85% wydajnością (Schemat 46).⁸⁹



Schemat 46. Synteza tiofosforanu difenylowo trietyloamoniowego **1a**.

Przy syntezie *N,N*-diizopropyloditiokarbaminianu sodu **1b** posłużyłam się opisaną w literaturze procedurą polegającą na reakcji disiarczku węgla z diizopropylaminą w wodnym roztworze wodorotlenku sodu, co pozwoliło na otrzymanie pożądanego produktu z 55% wydajnością (Schemat 47).⁹⁰



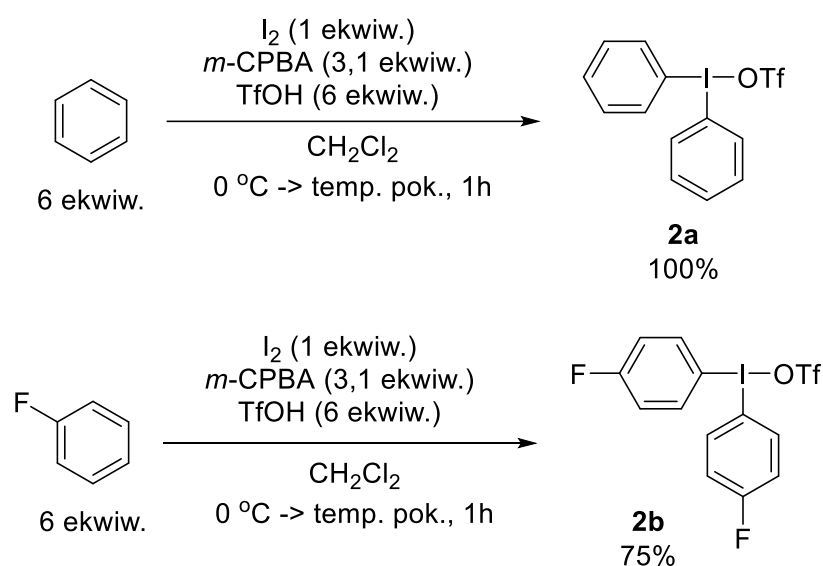
Schemat 47. *N,N*-diizopropyloditiokarbaminianu sodu **1b**.

4.1.2. Synteza soli jodoniowych

Do syntezy soli jodoniowych, w zależności od ich struktury, zastosowałam trzy różne procedury opisane w literaturze.

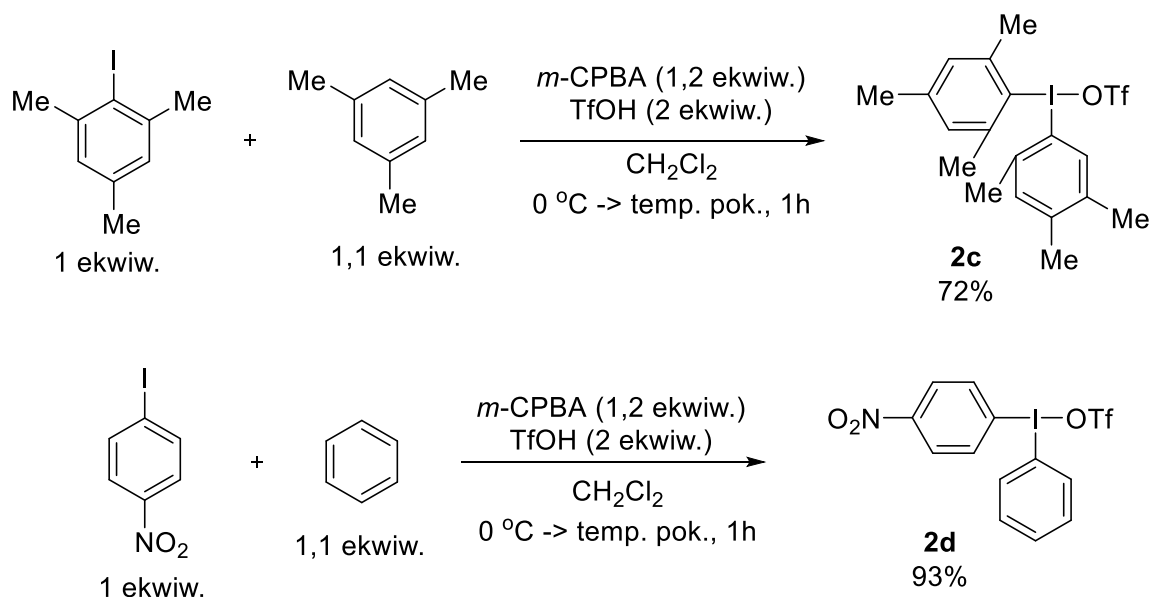
Pierwsza, najprostsza z nich polega na bezpośredniej reakcji jodu cząsteczkowego z arenem w obecności kwasu *m*-chloronadbenzoesowego (*m*-CPBA) jako czynnika utleniającego

oraz kwasu trifluorometanosulfonowego jako aktywatora.⁹¹ W procesie tym następują kolejno *in situ*: (1) tworzenie jodoarenu z jodu i arenu, (2) utlenianie jodoarenu do związku jodu(III) oraz (3) powstanie soli diarylojodoniowej, poprzez substytucję elektrofilową. Metoda ta wykorzystuje łatwo dostępne substraty, jednak jest skuteczna tylko dla wybranych grup arylowych wykazujących odpowiednią reaktywność i regioselektywność w procesie aromatycznej substytucji elektrofilowej. Zastosowałam ją do syntezy dwóch soli diarylojodoniowych: difenylowej (**2a**) oraz bis(4-fluorofenylowej) (**2b**) (Schemat 48).



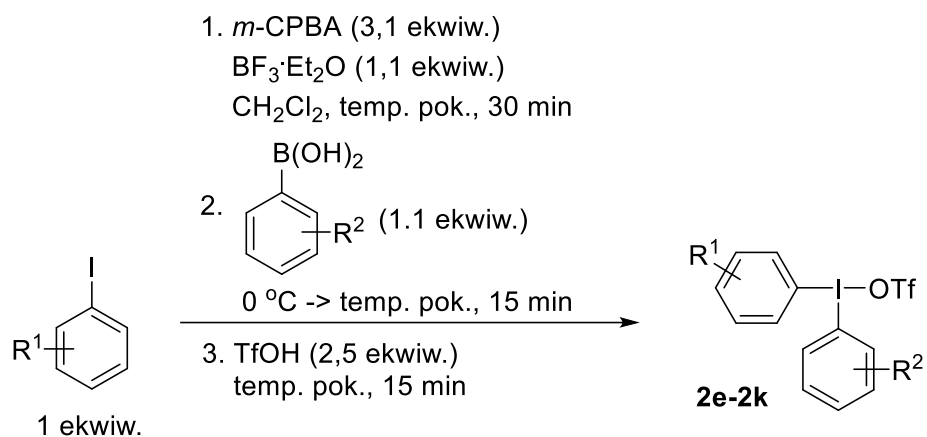
Schemat 48. Synteza soli diarylojodoniowych **2a** i **2b**.

Kolejne dwie sole diarylojodoniowe otrzymałam stosując metodę sprzęgającą gotowy jodoaren z arenem,⁹¹ czyli pomijając pierwszy z etapów reakcji przedstawionej na Schemacie 48. Pozwala to na uzyskanie lepszych wydajności w niektórych przypadkach oraz na syntezę niesymetrycznych soli diarylojodoniowych, zawierających dwie różne grupy aryłowe. Warunki reakcji są podobne do tych opisanych powyżej, oczywiście nie stosuje się jodu. Sposobem tym zsyntetyzowałam dwa związki: tryflan dimezytylojodoniowy (**2c**) oraz niesymetryczny tryflan fenylo-(4-nitrofenylo)jodoniowy (**2d**), uzyskując odpowiednio 72 i 93% wydajności (Schemat 49).



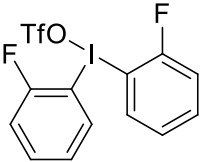
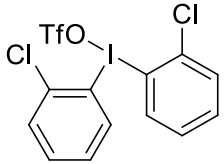
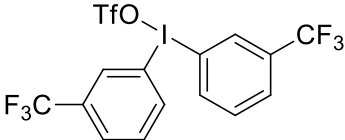
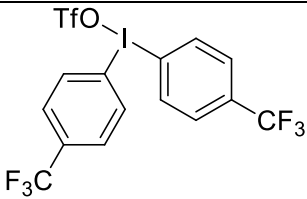
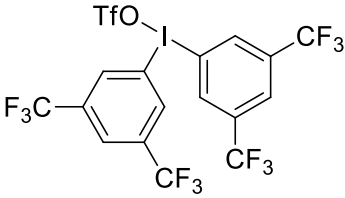
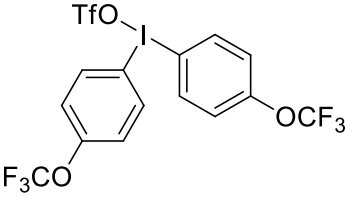
Schemat 49. Synteza soli diarylojodoniowych **2c** i **2d**.

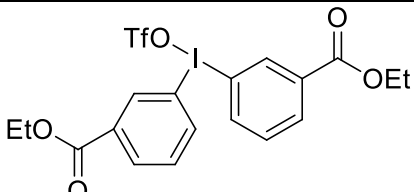
Wreszcie ostatnie siedem związków otrzymałam w opisanym literaturowo metodzie utleniającego sprzęgania jodoarenów z kwasami aryloboranowymi w obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ z następczą wymianą anionu na tryflan poprzez traktowanie kwasem trifluorometanosulfonowym (Schemat 50).⁹² Jest to najbardziej ogólna metoda, pozwalająca na syntezę soli diarylojodoniowych z grupami aryłowymi zawierającymi dowolne podstawienia, co wynika z faktu, że pozycje przyłączenia do atomu jodu są predeterminowane przez położenie grupy jodkowej i boronowej w odpowiednich substratach. Jej wadą jest natomiast konieczność posiadania dwóch różnych związków wyjściowych, nawet jeśli otrzymywana jest symetryczna sól diarylojodoniowa. Dodatkowo w przypadku stosowania jodoarenów z podstawnikami silnie elektronowyciągającymi uzyskuje się nieco niższe wydajności, prawdopodobnie ze względu na trudniejsze utlenianie substratów tego typu. Sole diarylojodoniowe zsyntetyzowane tym sposobem są przedstawione w Tabeli 1.



Schemat 50. Synteza soli diarylojodoniowych **2e-2k**.

Tabela 1. Struktury oraz wydajności soli diarylojodoniowych **2e-2k**.

| Lp. | Struktura soli diarylojodoniowej | Wydajność (%) |
|-----------|---|---------------|
| 2e |  | 46 |
| 2f |  | 60 |
| 2g |  | 65 |
| 2h |  | 29 |
| 2i |  | 29 |
| 2j |  | 42 |

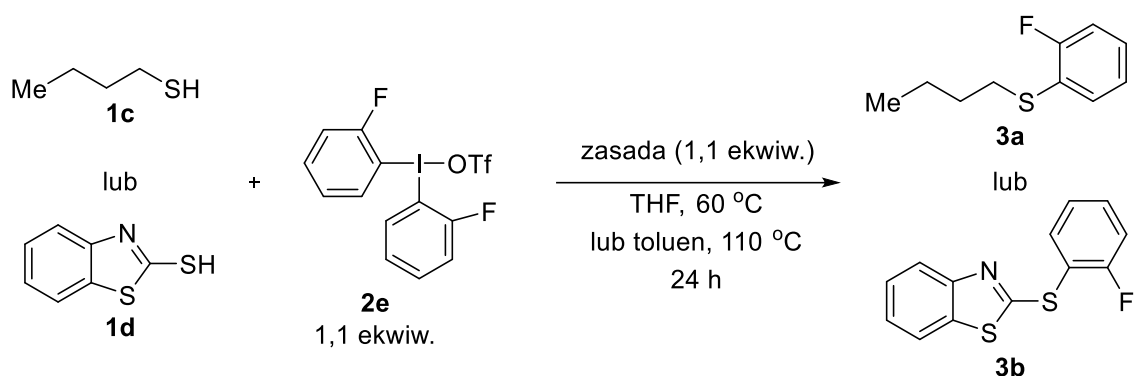
| | | |
|----|---|----|
| 2k |  | 77 |
|----|---|----|

4.2. Optymalizacja warunków reakcji

Posiadając wszystkie potrzebne reagenty przystąpiłam do optymalizacji warunków właściwej reakcji arylowania tioli za pomocą soli diarylojodoniowych. W pierwszym etapie jako substraty modelowe zostały wybrane dwa tiole, *n*-butylotiol (**1c**) i 2-merkaptobenzotiazol (**1d**) oraz tryflan bis(2-fluorofenilo)jodoniowy (**2e**). Tiole **1c** i **1d** stanowią reprezentatywne przykłady, odpowiednio, tioli alifatycznych oraz heteroaromatycznych, o strukturze występującej w ważnych biologicznie sulfidach diarylowych (Schemat 10).²⁶ Z kolei wybór soli diarylojodoniowej **2e** został podyktowany względami praktycznymi, czyli łatwością analizy wydajności reakcji za pomocą spektroskopii ¹⁹F NMR.

Zgodnie z tym co napisano we wstępie, celem jest opracowanie reakcji transferu grupy arylowej z soli diarylojodoniowej na siarkę w środowisku zasadowym. Dlatego w pierwszej kolejności przetestowałam szereg różnych zasad, stosując tetrahydrofuran i toluen jako rozpuszczalniki, w odpowiednio 60 °C lub 110 °C. Reakcje były prowadzone przez 24 godziny w zamkniętych fiolkach. Po ochłodzeniu, do mieszanin reakcyjnych dodano wzorzec wewnętrzny (1-fluorododekan), po czym zostały one przesączone przez krótką warstwę żelu krzemionkowego, stosując eter dietylowy jako eluent. Po usunięciu rozpuszczalników pod zmniejszonym ciśnieniem, próbki rozpuszczono w CDCl₃ i zarejestrowano ich widma ¹⁹F NMR. Uzyskane wyniki zostały przedstawione w Tabeli 2.

Tabela 2. Optymalizacja zasady używanej w reakcji.



| Lp. | Tiol | Rozpuszczalnik/ Temperatura | Zasada | Wydajność (%)* |
|-----|-----------|--------------------------------|---------------------------------|----------------|
| 1 | 1c | THF/60 °C | Cs ₂ CO ₃ | 12 |
| 2 | 1c | THF/60 °C | K ₂ CO ₃ | 13 |
| 3 | 1c | THF/60 °C | Na ₂ CO ₃ | 12 |
| 4 | 1c | THF/60 °C | NaHCO ₃ | 6 |
| 5 | 1c | THF/60 °C | K ₃ PO ₄ | 2 |
| 6 | 1c | THF/60 °C | NaOH | 7 |
| 7 | 1c | THF/60 °C | <i>t</i> -BuOK | 7 |
| 8 | 1c | THF/60 °C | DIPEA | 9 |
| 9 | 1c | THF/60 °C | TMEDA | 15 |
| 10 | 1c | THF/60 °C | pirydyna | 4 |
| 11 | 1c | THF/60 °C | TMG | 9 |
| 12 | 1c | THF/60 °C | DBU | 10 |
| 13 | 1c | toluen/110 °C | Cs ₂ CO ₃ | 12 |
| 14 | 1c | toluen/110 °C | K ₂ CO ₃ | 2 |
| 15 | 1c | toluen/110 °C | NaHCO ₃ | 6 |
| 16 | 1c | toluen/110 °C | K ₃ PO ₄ | 24 |
| 17 | 1c | toluen/110 °C | NaOH | 7 |
| 18 | 1c | toluen/110 °C | Et ₃ N | 19 |
| 19 | 1c | toluen/110 °C | DABCO | 20 |
| 20 | 1c | toluen/110 °C | 4-DMAP | 0 |
| 21 | 1c | toluen/110 °C | DBU | 27 |
| 22 | 1d | toluen/110 °C | Cs ₂ CO ₃ | 40 |
| 23 | 1d | toluen/110 °C | K ₂ CO ₃ | 22 |
| 24 | 1d | toluen/110 °C | K ₃ PO ₄ | 26 |
| 25 | 1d | toluen/110 °C | NaOH | 23 |
| 26 | 1d | toluen/110 °C | DBU | 93 |

* Wydajność wyznaczona za pomocą spektroskopii ¹⁹F NMR wobec wzorca wewnętrznego.

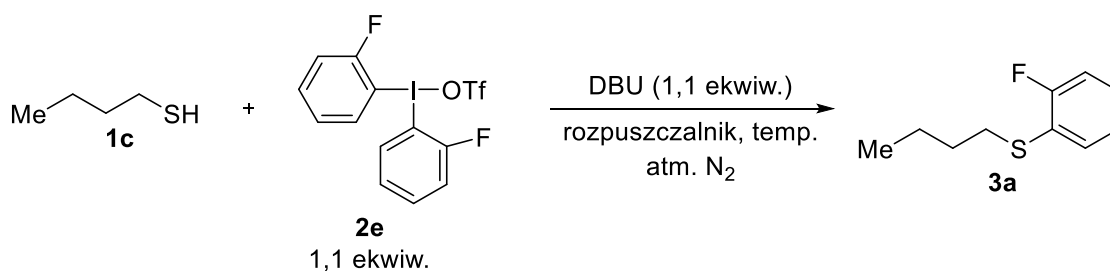
Dla *n*-butylotiolu (**1c**) większość z przetestowanych zasad dała podobne wydajności w obu użytych rozpuszczalnikach. Wyjątkiem były K₃PO₄ oraz DBU, które pozwoliły uzyskać znaczną poprawę wydajności po zamianie THF na toluen (pozycje, odpowiednio, 5 vs. 16 oraz 12 vs. 21). Z kolei dla tiolu **1d**, którego arylowanie zbadano tylko w toluenie w 110 °C z

wybranymi zasadami, reakcja z DBU zdeklasowała pozostałe pod względem wydajności (poz. 26). W przypadku obu modelowych tioli najlepsze wyniki uzyskano więc przy zastosowaniu DBU jako zasady (pozycje 21 i 26). Jednak *n*-butylotiol (**1c**) wykazuje dużo mniejszą reaktywność niż 2-merkaptobenzotiazol (**1d**). Dla tego pierwszego substratu najlepsza wydajność to jedynie 27% wobec 93% dla drugiego. Jedną z przyczyn takiego stanu rzeczy mogłoby być potencjalne utlenianie tiolu **1c** do odpowiedniego disulfidu, (*n*-BuS)₂, w warunkach reakcji. Jednak nie zaobserwowano tworzenia się tego związku w żadnej z mieszanin reakcyjnych, które zostały w tym celu dodatkowo przeanalizowane za pomocą spektroskopii ¹H NMR.

Kolejny etap optymalizacji postanowiłam przeprowadzić z zastosowaniem *n*-butylotiolu (**1c**), ponieważ okazał się on substratem trudniejszym, stąd w jego przypadku istnieje większe pole do poprawy wyników. Z uwagi na zdecydowanie najlepszy wynik uzyskany po pierwszej serii testów, wszystkie kolejne reakcje prowadziłam z użyciem DBU jako zasady.

Pierwszą przeprowadzoną próbą było sprawdzenie, czy arylowanie jest wrażliwe na obecność powietrza. Do tej pory wszystkie reakcje były prowadzone w zamkniętych fiolkach w atmosferze powietrza. Zastosowanie atmosfery azotu poskutkowało poprawą wydajności o ok. 10% (Tabela 3, poz. 2 vs. 1), stąd od tego momentu wszystkie dalsze testy wykonywano już stosując atmosferze tego gazu obojętnego. Następnie podjęłam próbę redukcji czasu reakcji (poz. 2-5), która wykazała, że już po 1 godzinie osiągnięta jest maksymalna wydajność. Podczas testowania rozpuszczalników w różnych temperaturach (stosowano najwyższą możliwą temperaturę, ograniczoną temperaturą wrzenia danego rozpuszczalnika, jednak nie więcej niż 110 °C) najlepszy okazał się acetonitryl (poz. 11), w którym uzyskano 54% wydajności. Wreszcie, ostatnią testowaną przeze mnie zmienną było całkowite stężenie. Jego zwiększenie nie zmieniło wydajności (poz. 12-13), natomiast zmniejszenie (poz. 14) spowodowało jej spadek. Zdecydowałam się jednak nie zmieniać dotychczas stosowanego stężenia 0,1 M, z uwagi na fakt, że praktycznie wszystkie inne nukleofile siarkowe planowane do arylowania w ramach testowania zakresu stosowalności reakcji, mają większe masy cząsteczkowe niż **1c** i przy wyższych stężeniach mogą potencjalnie wystąpić problemy z rozpuszczalnością.

Tabela 3. Optymalizacja innych warunków reakcji.



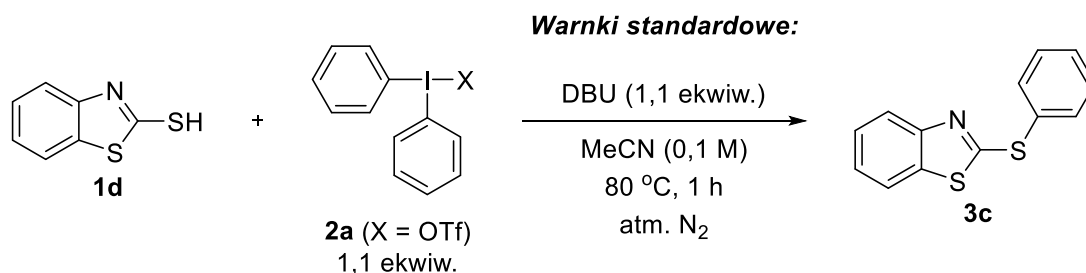
| Lp. | Rozpuszczalnik/ Temperatura | Czas (h) | Stężenie 1c (M) | Wydajność (%)* |
|-----|--------------------------------|----------|--------------------|----------------|
| 1** | toluen/110 °C | 24 | 0,1 | 27 |
| 2 | toluen/110 °C | 24 | 0,1 | 38 |
| 3 | toluen/110 °C | 4 | 0,1 | 33 |
| 4 | toluen/110 °C | 2 | 0,1 | 42 |
| 5 | toluen/110 °C | 1 | 0,1 | 38 |
| 6 | THF/70 °C | 1 | 0,1 | 11 |
| 7 | DCE/80 °C | 1 | 0,1 | 30 |
| 8 | cykloheksan/80 °C | 1 | 0,1 | 28 |
| 9 | DMF/110 °C | 1 | 0,1 | 21 |
| 10 | CPME/110 °C | 1 | 0,1 | 15 |
| 11 | MeCN/80 °C | 1 | 0,1 | 54 |
| 12 | MeCN/80 °C | 1 | 0,25 | 53 |
| 13 | MeCN/80 °C | 1 | 0,5 | 53 |
| 14 | MeCN/80 °C | 1 | 0,05 | 44 |

* Wydajność wyznaczona za pomocą spektroskopii ^{19}F NMR wobec wzorca wewnętrznego.

** Reakcja w zamkniętej fiolce w atmosferze powietrza.

Po powyższej optymalizacji, postanowiłam ustalić warunki standardowe reakcji arylowania nukleofili siarkowych za pomocą soli diarylojodoniowych na: DBU jako zasada, MeCN jako rozpuszczalnik, ogrzewanie do 80 °C w atmosferze azotu przez godzinę, stężenie nukleofila siarkowego równe 0,1 M. Warunki te zostały następnie przetestowane dla pary substratów 2-merkaptobenzotiazol (**1d**) i tryflan difenylojodoniwy (**2a**), dając doskonałą 95% wydajność (Tabela 4, poz. 1). Dla tej samej kombinacji substratów przeprowadzono również szereg prób mających na celu ustalenie jak inne parametry reakcji wpływają na efektywność sprzęgania krzyżowego.

Tabela 4. Wpływ parametrów reakcji na wydajność.



| Lp. | Zmiana w stosunku do Warunków standardowych | Wydajność (%)* |
|-----|---|----------------|
| 1 | bez zmian | 95 |
| 2 | X = BF ₄ zamiast of X = OTf | 100 |
| 3 | X=OOCF ₃ zamiast of X = OTf | 97 |
| 4 | X = Cl zamiast of X = OTf | 100 |
| 5 | X = AsF ₆ zamiast of X = OTf | 91 |
| 6 | X = OTs zamiast of X = OTf | 95 |
| 7 | Et ₃ N zamiast DBU | 87 |
| 8 | pirydyna zamiast DBU | 27 |
| 9 | <i>t</i> -BuOK zamiast DBU | 84 |
| 10 | AcONa zamiast DBU | 91 |
| 11 | Cs ₂ CO ₃ zamiast DBU | 97 |
| 12 | K ₃ PO ₄ zamiast DBU | 98 |
| 13 | NaHCO ₃ zamiast DBU | 34 |
| 14 | TMG zamiast DBU | 99 |
| 15 | DABCO zamiast DBU | 56 |
| 16 | cykloheksan zamiast MeCN | 57 |
| 17 | toluen zamiast MeCN | 82 |
| 18 | DCE zamiast MeCN | 85 |
| 19 | CPME zamiast MeCN | 72 |
| 20 | DMSO zamiast MeCN | 72 |
| 21 | temperatura pokojowa zamiast 80 °C | 46 |
| 22 | w atmosferze powietrza zamiast N ₂ | 80 |

* Średnia z dwóch eksperymentów; Wydajność wyznaczona za pomocą spektroskopii ¹H NMR wobec wzorca wewnętrznego.

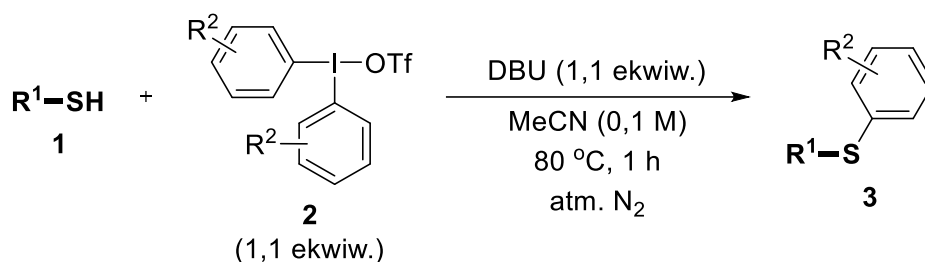
W pierwszej kolejności wypróbowano sole difenylojodoniowe zawierające inne aniony niż tryflan (poz. 2-6). We wszystkich przypadkach odnotowano wydajności powyżej 90%, stąd do arylowania można stosować z powodzeniem także inne sole diarylojodoniowe (jednak z reguły tryflany są najprostsze w syntezie i najłatwiej dostępne). Zamiana zasady, dla tej pary substratów i przy zastosowaniu acetonitrylu jako rozpuszczalnika, w wielu wypadkach prowadzi do zachowania doskonałej wydajności (poz. 7-15). W szczególności Cs₂CO₃, K₃PO₄ i TMG dają pożądaną produkt praktycznie ilościowo (odpowiednio poz. 11, 12 i 14). Z kolei

zastąpienie acetonitrylu innymi rozpuszczalnikami powoduje zauważany spadek efektywności reakcji (poz. 16-20). Obniżenie temperatury również zmniejsza wydajność, ale nawet w temperaturze pokojowej w ciągu 1 godziny tworzy się 46% produktu (poz. 21). Wreszcie, jak wykazano wcześniej, prowadzenie reakcji w atmosferze powietrza prowadzi do istotnego obniżenia wydajności (poz. 22).

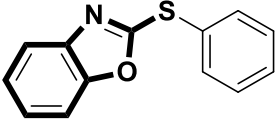
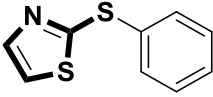
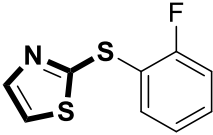
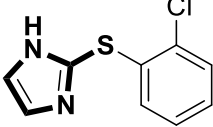
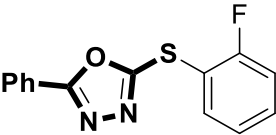
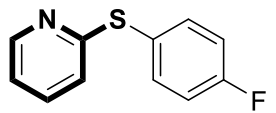
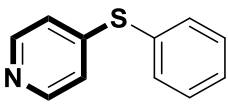
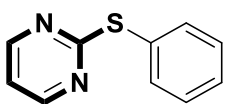
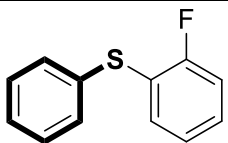
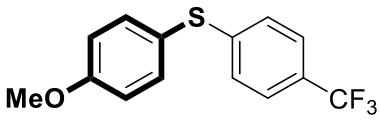
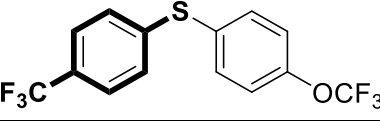
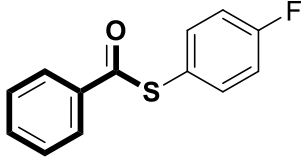
4.3. Zakres stosowalności reakcji

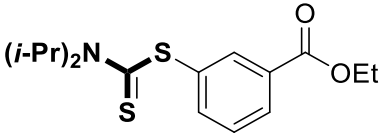
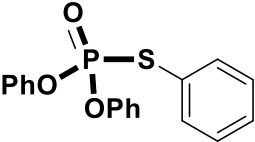
Posiadając wszelkie potrzebne substraty i stosując ostateczne warunki reakcji rozpoczęłam eksplorację zakresu stosowalności opracowanej metody względem nukleofili siarkowych. W tym celu przetestowałam szereg różnych tioli, w tym alifatycznych, aromatycznych i heteroaromatycznych, jak również pojedynczych przedstawicieli innych rodzajów nukleofili siarkowych (Tabela 5). W charakterze donorów grup arylowych zastosowałam kilka różnych soli diarylojodoniowych.

Tabela 5. Zakres stosowalności arylowania za pomocą soli diarylojodoniowych w opracowanych warunkach reakcji w odniesieniu do nukleofili siarkowych.



| Lp. | Struktura produktu | Wydajność (%)* |
|-----|--------------------|----------------|
| 3a | | 54 |
| 3d | | 76 |
| 3c | | 95 |

| | | |
|------|---|----|
| 3e |  | 93 |
| 3f |  | 83 |
| 3g |  | 85 |
| 3h |  | 93 |
| 3i |  | 72 |
| 3j |  | 64 |
| 3k |  | 91 |
| 3l |  | 87 |
| 3m |  | 65 |
| 3n |  | 43 |
| 3o |  | 93 |
| 3p** |  | 37 |

| | | |
|-------------|---|----|
| 3q** |  | 60 |
| 3r** |  | 75 |

* Wydajność wyznaczona za pomocą spektroskopii ^1H NMR wobec wzorca wewnętrznego.

** W reakcji użyto soli odpowiedniego nukleofila siarkowego.

Poza już wcześniej otrzymanym sulfidem **3a**, generowanym z przeciętną wydajnością 54%, z powodzeniem udało mi się przeprowadzić arylowanie drugorzędowego tiolu alifatycznego, będącego pochodną glukozy, z dobrą wydajnością 76% (**3d**). Wynik ten demonstruje, że opracowana metoda może być wykorzystywana także do efektywnej syntezy sulfidów alifatyczno-aromatycznych. W tym również takich zawierających bardziej skomplikowane motywy strukturalne, np. cukry występujące w wielu związkach o dużym znaczeniu biologicznym.

Jednak zdecydowanie najlepiej sprawdzającą się grupą substratów są bez wątpienia różnorodne tiole heteroaromatyczne (**3c**, **3e-l**). Ulegają one arylowaniu z bardzo dobrymi lub doskonałymi wydajnościami, w większości przekraczającymi 80%. Wśród nich można wyróżnić tiole zawierające pierścień tiazolowy i oksazolowy (**3c**, **3e-g**), dające sulfidy o strukturach istotnych pod względem zastosowań farmaceutycznych (rozdział 2.2; Schemat 5). Ponadto z bardzo dobrymi wydajnościami otrzymałam sulfidy z innymi układami heteroaromatycznymi: 5-członowymi (imidazolowym, **3h**, i oksadiazolowym, **3i**) oraz 6-członowymi (pirydynowym, **3j-k**, i pirymidynowym, **3l**).

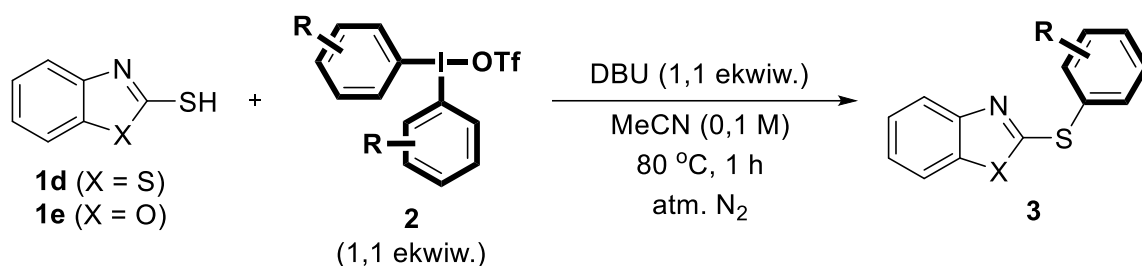
Jeśli chodzi o arylowanie tiofenoli, to wbrew przewidywanej nukleofilowości poszczególnych substratów, zachodzi ono najlepiej dla ubogiego w elektrony tiofenolu z podstawnikiem CF_3 (**3o**, 93%), trochę gorzej dla niepodstawionego tiofenolu (**3m**, 65%), a słabo z bogatym w elektrony 4-metoksytiofeolem (**3n**, 43%). Niestety nie jestem w stanie wyjaśnić tego trendu reaktywności, być może planowane na przyszłość badania mechanistyczne rzucą światło na ten problem.

W końcu możliwe okazało się także wykorzystanie w reakcji innych rodzin nukleofilu siarkowych, takich jak sole kwasów tiokarboksylowych (**3p**), ditiokarbaminów (**3q**) oraz

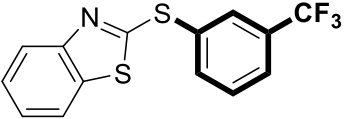
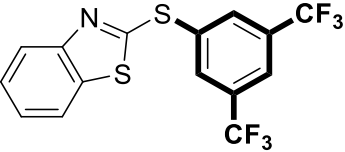
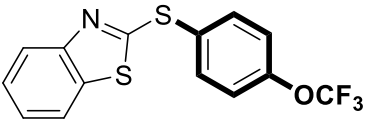
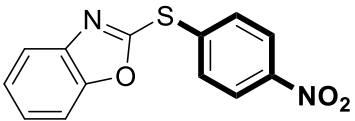
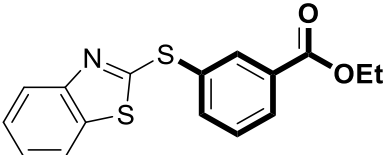
tiofosforanów (**3r**). W tych dwóch ostatnich przypadkach uzyskano syntetycznie użyteczne wydajności, demonstrując dużą uniwersalność opracowanej metody.

W następnej kolejności przeprowadziłam badanie zakresu stosowalności względem grup arylowych, które mogą ulegać transferowi z soli diarylojodoniowych. W reakcjach testowych użyłam 2-merkaptobenzotiazolu (**1d**) i 2-merkaptobenzoksazolu (**1e**) jako modelowych nukleofili (Tabela 6).

Tabela 6. Zakres stosowalności arylowania nukleofili siarkowych w opracowanych warunkach reakcji w odniesieniu do soli diarylojodoniowych.



| Lp. | Struktura produktu | Wydajność (%)* |
|-----------|--------------------|----------------|
| 3b | | 92 |
| 3c | | 95 |
| 3s | | 67 |
| 3t | | 94 |
| 3u | | 100 |
| 3v | | 100 |

| | | |
|-------------|---|-----|
| 3w |  | 100 |
| 3x |  | 79 |
| 3y |  | 100 |
| 3z** |  | 100 |
| 3aa |  | 41 |

* Wydajność wyznaczona za pomocą spektroskopii ^1H NMR wobec wzorca wewnętrznego.

** Z użyciem tryfanu fenilo-(4-nitrofenylo)jodoniowego (**2d**)

Znakomita większość wykonanych reakcji przebiegała z wydajnościami powyżej 90%. W szczególności doskonałe rezultaty uzyskałam zarówno z solami diarylojodoniowymi zawierającymi podstawniki elektronodonorowe (np. **3v**, **3z**), jak i elektronoakceptorowe (**3u**, **3y**). Reakcja zachodzi również bez problemów dla sterycznie zawadzonych aryli podstawionych w pozycji *orto* (**3b**, **3t**), w tym mezitylu (**3u**). Zastosowanie odpowiednich soli umożliwia wprowadzenie do struktury sulfidu atomów fluoru (**3b**, **3s**) i chloru (**3t**). Tolerowana jest również obecność ugrupowania trifluorometylowego (**3w**, **3x**) oraz trifluorometoksyłowego (**3y**). Obie te grupy są ważne z punktu widzenia potencjalnych zastosowań w obszarze farmaceutycznym.⁹³ Warto także zwrócić uwagę na możliwość transferu do struktury sulfidu grupy aryłowej zawierającej podstawnik nitrowy (**3z**) oraz grupy estrowej (**3aa**). W tym ostatnim przypadku, z nie do końca zrozumiałych względów, transfer przebiegł jednak z jedynie umiarkowaną wydajnością 41% (por. Tabela 5, **3q**)

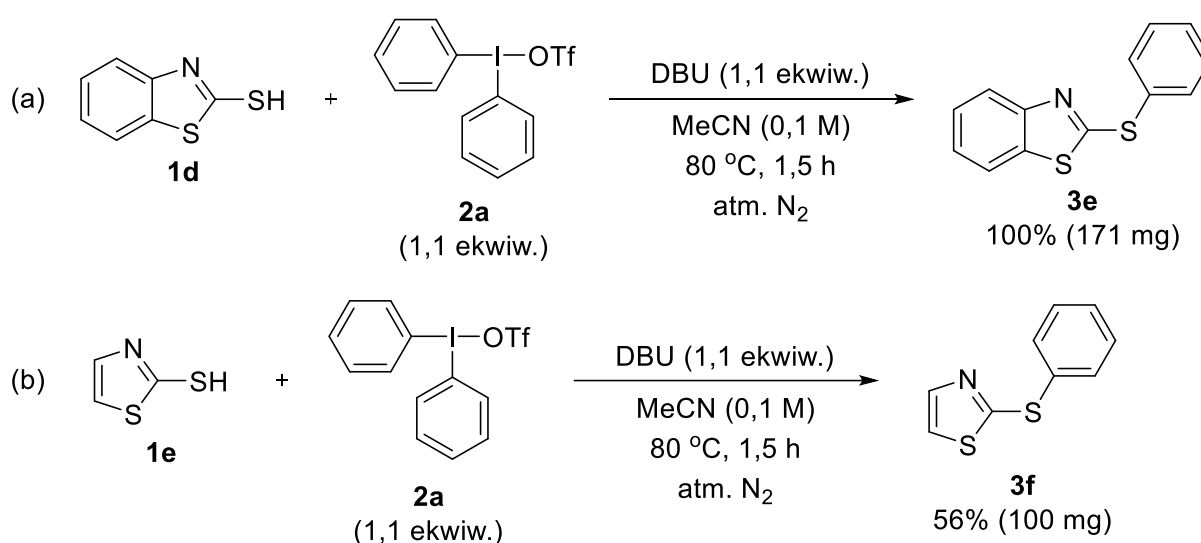
Podsumowując, opracowana procedura arylowania nukleofili siarkowych za pomocą soli diarylojodoniowych pozwala na otrzymanie szerokiej gamy różnorodnych sulfidów aryłowych oraz innych pokrewnych produktów zawierających ugrupowanie S–Ar. Jej dodatkowymi zaletami jest krótki czas trwania reakcji oraz prostota jej wykonania. Wszystkie

te właściwości powodują, że opisany proces stanowi najbardziej uniwersalną metodę syntezy tej klasy produktów, nie wymagającą użycia katalizatorów opartych na metalach przejściowych. Metoda w szczególności nadaje się doskonale do otrzymywania ważnych z farmaceutycznego punktu widzenia sulfidów heteroaromatycznych oraz pozwala na wprowadzanie dowolnie podstawionych grup fenylowych do struktury produktu.

4.4. Reakcje w dużej skali

Niestety z braku czasu, nie udało mi się wykonać syntez produktów opisanych w poprzednim rozdziale w skali preparatywnej. Jednak motywowana chęcią zademonstrowania praktycznej użyteczności opracowanej nowej metody, przeprowadziłam dwie reakcje w większej skali i wydzieliłam otrzymane produkty.

Stosując zoptymalizowane warunki reakcji, z wyjątkiem czasu ogrzewania, który został wydłużony do 1,5 godziny, udało mi się otrzymać sulfidy **3e** z wydajnością ilościową (wobec 95% w małej skali; Tabela 5) oraz **3f** z wydajnością 56% (wobec 83% w małej skali; Tabela 5). W drugim przypadku obniżona wydajność mogła zostać spowodowana stratami przy oczyszczaniu i reakcja zostanie wykonana powtórnie. Powstałe produkty oczyszczałam za pomocą chromatografii kolumnowej stosując układ eluentów *n*-heksan/octan etylu. Zostały one w pełni scharakteryzowane za pomocą spektroskopii NMR oraz spektrometrii masowej w wysokiej rozdzielczości, potwierdzając tożsamość związków. Synteza kolejnych produktów wymienionych w Tabelach 5 i 6 w skali preparatywnej jest obecnie w trakcie realizacji.



Schemat 51. Synteza sulfidów **3e** i **3f** w skali preparatywnej.

5. Podsumowanie

Opracowana przeze mnie metoda polegająca na reakcji soli jodoniowych z różnymi nukleofilami siarkowymi daje łatwy dostęp do różnorodnych sulfidów aryłowych.

Charakteryzuje się ona jednocześnie krótkim czasem reakcji oraz łagodnymi, niewymagającymi użycia katalizatorów warunkami, co wyróżnia ją na tle innych opisanych dotychczas w literaturze procedur. Ponadto umożliwia wykorzystanie zarówno różnych soli jodoniowych jak i nukleofili siarkowych, przez co możliwe jest uzyskanie wielu ich kombinacji, co prowadzi do uzyskania szerokiego wachlarza produktów z dobrymi wydajnościami. W szczególności w metodzie można stosować zarówno tiole alifatyczne jak i aromatyczne, doskonale nadaje się również do aryłowania substratów heteroaromatycznych. Z kolei dzięki zastosowaniu odpowiednich soli jodoniowych do struktury sulfidu udało mi się wprowadzić podstawniki halogenowe; w postaci atomów fluoru lub chloru bezpośrednio połączonego z pierścieniem aromatycznym oraz w postaci ugrupowania trifluorometylowe ($-CF_3$) i trifluorometoksyłowego ($-OCF_3$).

Powyższe właściwości sprawiają, że opracowana procedura jest najbardziej uniwersalną obecnie istniejącą metodą otrzymywania sulfidów aryłowych niewymagającą stosowania katalizatorów opartych na metalach przejściowych. W porównaniu do najbardziej zbliżonej reakcji opisanej przez Sanford (Schemat 29), jej największą zaletą jest możliwość użycia jako substratów tioli zawierających pierścienie heteroaromatyczne. Pozwala to na zastosowanie metody do syntezy najbardziej pożądaných produktów, stanowiących fragmenty i bloki budulcowe związków o znaczeniu farmaceutycznym.

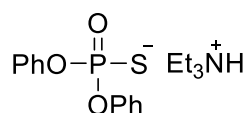
6. Część eksperymentalna

6.1. Ogólne uwagi

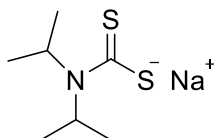
Jeżeli nie zaznaczono inaczej wszystkie materiały zostały zakupione od komercyjnych dostawców i używane w otrzymanej postaci. Porcje handlowego kwasu *m*-chloronadbenzoesowy (*m*-CPBA; mieszanina z kwasem *m*-chlorobenzoowym i wodą) przed użyciem suszono pod wysoką próżnią przez 1 h, po czym miareczkowano jodometrycznie. Jod przed użyciem zmielono na drobny proszek, żeby przyspieszyć rozpuszczanie. Bezwodny dichlorometan oraz toluen używany w procesie optymalizacji przed użyciem oczyszczono poprzez przepuszczenie przez kolumnę obojętnego tlenku glinu w atmosferze azotu (SPS – Solvent Purification System). Wysuszona trietyloamina użyta do syntezy związku **1a** (nad sitami 4Å) została odtleniona w ampule ciśnieniowej, poprzez 3-krotnie powtórzoną sekwencję wymrażanie pod próżnią/wypełnienie naczynia azotem.

6.2. Procedury syntezy substratów

6.2.1. Synteza nukleofili siarkowych

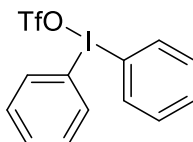


Tiofosforan difenylowo trietyloaminowy (1a). Do roztworu elementarnej siarki (641 mg, 20 mmol) w pirydynie (20 ml) dodałam *H*-fosfonian difenyłu (2,26 ml, 10 mmol) oraz trietyloaminę (2,78 ml, 20 mmol) i powstałą mieszaninę mieszałam przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Po tym czasie odparowałam substancje lotne pod zmniejszonym ciśnieniem, otrzymując pomarańczową oleistą ciecz, do której dodałam Et₂O (100 ml) i mieszałam intensywnie do momentu wytrącenia osadu. Wytrącone ciało stałe odsączyłam, przemyłam Et₂O (3 x 25 ml) i wysuszyłam pod wysoką próżnią otrzymując produkt w postaci żółtawego ciała stałego (3,12 g, wydajność 85%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 11.81 (broad, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 8H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 3.03 (qd, *J* = 7.4 Hz, *J* = 4.8 Hz, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.4 Hz, 9H). ³¹P NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 49.4.

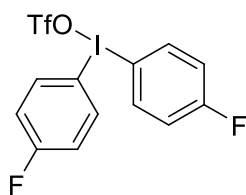


***N,N*-Diizopropyloditiokarbaminian sodu (1b).** Roztwór diizopropylaminy (2,82 ml, 20 mmol) i NaOH (0,80 g, 20 mmol) w wodzie (10 mL) ochłodziłam do 0°C w łaźni woda/lód. Za pomocą strzykawki dodałam disiarczek węgla (1,2 ml, 20 mmol). Następnie mieszaninę mieszałam przez 1 godzinę w temperaturze pokojowej. Po tym czasie zatężyłam roztwór pod zmniejszonym ciśnieniem, a otrzymane ciało stałe odsączyłam, przemyłam wodą (3 x 10 ml) i wysuszyłam pod wysoką próżnią otrzymując produkt w postaci żółtego ciała stałego (2,19 g, wydajność 55%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 2.92 (sept, *J* = 6.4 Hz, 2H), 1.05 (d, *J* = 6.4 Hz, 12H).

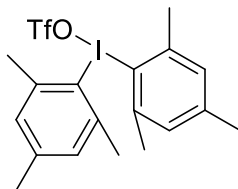
6.2.2. Synteza soli diarylojodoniowych



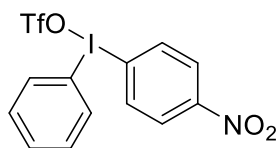
Trifluorometanosulfonian difenylojodoniowy (1a). Do roztworu jodu (1,14 g, 4,5 mmol) w CH₂Cl₂ (15 ml) dodałam *m*-CPBA (3,44 g/70% wag., 13,9 mmol) i powstałą mieszaninę mieszałam przez 5 minut w temperaturze pokojowej, a następnie ochłodziłam do 0 °C w łaźni woda/lód. Następnie za pomocą strzykawek dodałam benzen (2,4 ml, 27 mmol) oraz wkropiłam kwas trifluorometanosulfonowy (2,39 ml, 27 mmol). Po zakończeniu dodawania usunęłam łaźnię chłodzącą i mieszaninę reakcyjną mieszałam w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Następnie roztwór zatężyłam pod zmniejszonym ciśnieniem, dodałam Et₂O (7 ml) i otrzymaną mieszaninę mieszałam energicznie w temperaturze pokojowej przez 20 minut, po czym umieściłam w zamrażarce na 1 godzinę. Po ogrzaniu mieszaniny do temperatury pokojowej otrzymaną substancję stałą odsączyłam, przemyłam Et₂O (3 x 15 ml) i wysuszyłam pod wysoką próżnią, w wyniku czego otrzymałam produkt w postaci beżowego ciała stałego (2,31 g, wydajność 100%). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 – 7.95 (m, 4H), 7.67 – 7.62 (m, 2H), 7.51 – 7.46 (m, 4H).



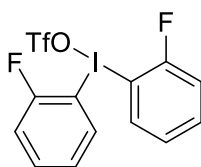
Trifluorometanosulfonian bis(4-fluorofenylo)jodoniowy (2b). Związek otrzymano stosując taką samą procedurę jak w przypadku **2a**, wychodząc z jodu (2,53 g, 10 mol), *m*-CPBA (9,86 g/70% wag., 40 mmol), fluorobenzenu (3,81 ml, 40 mmol) oraz kwasu trifluorometanosulfonowego (3,54 ml, 40 mmol). Otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego (6,71 g, wydajność 75%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD): δ 8.26 – 8.21 (m, 4H), 7.34 – 7.27 (m, 4H).



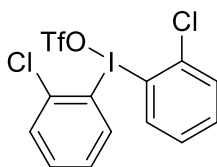
Trifluorometanosulfonian bis(2,4,6-trimetylofenylo)jodoniowy (2c). Do roztworu *m*-CPBA (3,61 g/70% wag., 14,6 mmol) i 1-jodo-2,4,6-trimetylobenzenu (3,0 g, 12,2 mmol) w CH_2Cl_2 (20 ml) dodałam 1,3,5-trimetylobenzen (2,07 ml, 14,6 mmol) i powstałą mieszaninę mieszałam przez 5 minut w temperaturze pokojowej, a następnie ochłodziłam do $0\text{ }^\circ\text{C}$ w łaźni lód/woda. Za pomocą strzykawki wkropliłam kwas trifluorometanosulfonowy (2,16 ml, 24,4 mmol). Po zakończeniu dodawania usunęłam łaźnię chłodzącą i mieszaninę reakcyjną mieszałam w temperaturze pokojowej przez 2 godziny. Następnie roztwór zatężyłam pod zmniejszonym ciśnieniem, dodałam Et_2O i otrzymaną mieszaninę mieszałam energicznie w temperaturze pokojowej przez 20 minut, po czym umieściłam w zamrażarce na 1 godzinę. Po ogrzaniu mieszaniny do temperatury pokojowej otrzymaną substancję stałą odsączyłam, przemyłam Et_2O (3 x 15 ml) i wysuszyłam pod wysoką próżnią otrzymując produkt w postaci beżowego ciała stałego (4,5 g, wydajność 72%). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.04 (s, 4H), 2.50 (s, 12H), 2.32 (s, 6H).



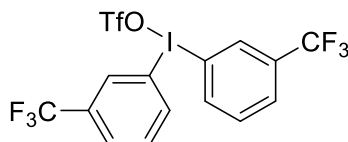
Trifluorometanosulfonian (4-nitrofenylo)-fenylojodoniowy (2d). Do roztworu *m*-CPBA (3,25 g, 13,2 mmol) i 4-jodonitrobenzenu (2,74g, 11 mmol) w CH₂Cl₂ (5 ml) dodałam benzen (1,17 ml, 13,2 mmol) i powstałą mieszaninę mieszałam przez 5 minut w temperaturze pokojowej. Za pomocą strzykawki wkropliłam kwas trifluorometanosulfonowy (1,95 ml, 22 mmol). Po zakończeniu dodawania mieszaninę reakcyjną mieszałam w temperaturze 80 °C przez 15 godzin. Po zakończeniu ogrzewania roztwór zatężyłam pod zmniejszonym ciśnieniem, dodałam Et₂O i otrzymaną mieszaninę mieszałam energicznie w temperaturze pokojowej przez 20 minut, po czym umieściłam w zamrażarce na 1 godzinę. Po ogrzaniu mieszaniny do temperatury pokojowej otrzymaną substancję stałą odsączyłam, przemyłam Et₂O (3 x 15 ml) i wysuszyłam pod wysoką próżnią otrzymując produkt w postaci beżowego ciała stałego (4,87 g, wydajność 93%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ 8.43 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.30 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 8.27 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.73 (t, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.57 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H).



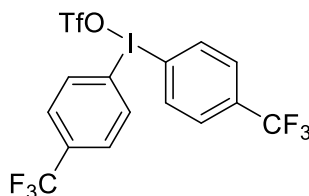
Trifluorometanosulfonian bis(2-fluorofenylo)jodoniowy (2e). Do roztworu *m*-CPBA (3,25 g/70% wag., 13,2 mmol) i 2-fluorojodobenzenu (1,41 ml, 12 mmol) w CH₂Cl₂ (50 ml) wkropliłam strzykawką BF₃·Et₂O (1,65 ml, 13,2 mmol). Mieszaninę reakcyjną mieszałam przez 30 minut w temperaturze pokojowej. Następnie ochłodziłam mieszaninę do 0°C w łaźni lód/woda i dodałam kwas 2-fluorofenyloboronowy (1,70 g, 13,2 mmol). Usunęłam łaźnię chłodzącą i mieszaninę reakcyjną mieszałam w temperaturze pokojowej przez 15 minut. Do mieszaniny reakcyjnej za pomocą strzykawki wkropliłam kwas trifluorometanosulfonowy (2,12 ml, 24 mmol) i kontynuowałam mieszanie przez kolejne 15 minut. Po tym czasie mieszaninę przesączyłam przez lejek Schotta wypełniony niewielką ilością żelu krzemionkowego (ok. 4 g) i eluowałam za pomocą CH₂Cl₂ (300 ml) w celu usunięcia nieprzereagowanego jodoarenu oraz *m*-CPBA, a następnie mieszaniną CH₂Cl₂:MeOH/20:1 (550 ml), aby wymyć produkt. Przesącz zatężyłam pod zmniejszonym ciśnieniem i dodałam Et₂O, aby wytrącić produkt. Otrzymany osad odsączyłam na lejku Schotta, przemyłam Et₂O (3 x 15 ml) i wysuszyłam pod wysoką próżnią. Otrzymałam produkt w postaci białego ciała stałego (2,6 g, wydajność 46%). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 8.41 (ddd, *J* = 8.0 Hz, *J* = 6.4 Hz, *J* = 1.6 Hz, 2H), 7.74 (m, 2H), 7.59 (td, *J* = 8.4 Hz, *J* = 1.2 Hz, 2H), 7.38 (td, *J* = 8.0 Hz, *J* = 1.3 Hz, 2H). ¹⁹F NMR (375 MHz, DMSO-*d*₆): δ -77.3 (s, 3F), -97.4 (m, 2F).



Trifluorometanosulfonian bis(2-chlorofenylo)jodoniowy (2f). Związek otrzymano stosując taką samą procedurę jak w przypadku **2e**, wychodząc z 2-chlorojodobenzenu (0,63 ml, 5 mmol), *m*-CPBA (1,36 g/70% wag., 5,5 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,94 ml, 7,5 mmol), kwasu 2-chlorofenyloboronowego (887 mg, 5,5 mmol) oraz kwasu trifluorometanosulfonowego (0,66 ml, 7,5 mmol) w 20 ml CH_2Cl_2 . Produkt przemyłam 120 ml CH_2Cl_2 oraz wymyłam 240 ml mieszaniny CH_2Cl_2 :MeOH/20:1. Po wysuszeniu pod wysoką próżnią otrzymałam go w postaci białego ciała stałego (1,5 g, wydajność 60%).

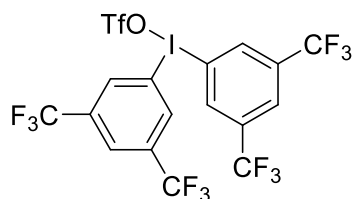


Trifluorometanosulfonian bis(3-trifluorometylofenylo)jodoniowy (2g). Związek otrzymano stosując taką samą procedurę jak w przypadku **2e**, wychodząc z 3-trifluorometylojodobenzenu (0,63 ml, 5 mmol), *m*-CPBA (2,59 g/70% wag., 10,5 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (2,98 ml, 23,9 mmol), kwasu 3-trifluorometylofenyloboronowego (2 g, 10,5 mmol) oraz kwasu trifluorometanosulfonowego (2,16 ml, 23,9 mmol) w 12 ml CH_2Cl_2 . Produkt przemyłam 100 ml CH_2Cl_2 oraz wymyłam 300 ml mieszaniny CH_2Cl_2 :MeOH/20:1. Po wysuszeniu pod wysoką próżnią otrzymałam go w postaci białego ciała stałego (3,12 g, wydajność 65%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8.50 (s, 2H), 8.37 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.06 – 8.00 (m, 2H), 7.75 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H).

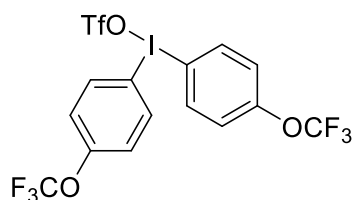


Trifluorometanosulfonian bis(4-trifluorometylofenylo)jodoniowy (2h). Związek otrzymano stosując taką samą procedurę jak w przypadku **2e**, wychodząc z 4-trifluorometylojodobenzenu (0,74 ml, 5 mmol), *m*-CPBA (1,36 g/70% wag., 5,5 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (1,56 ml, 12,5 mmol),

kwasu 4-trifluorometylofenyloboronowego (1,05 g, 5,5 mmol) oraz kwasu trifluorometanosulfonowego (1,97 ml, 22,4 mmol) w 20 ml CH₂Cl₂. Produkt przemyłam 120 ml CH₂Cl₂ oraz wymyłam 240 ml mieszaniny CH₂Cl₂:MeOH/20:1. Po wysuszeniu pod wysoką próżnią otrzymałam go w postaci białego ciała stałego (0,80 g, wydajność 29%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 8.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H), 7.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 4H). ¹⁹F NMR (375 MHz, DMSO-*d*₆): δ -63.9 (s, 6F), -79.4 (s, 3F).

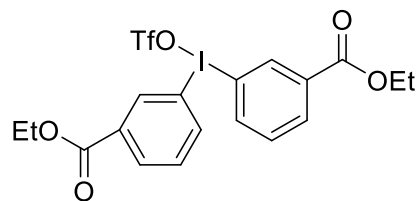


Trifluorometanosulfonian bis(3,5-di(trifluorometylo))jodoniowy (2i). Związek otrzymano stosując taką samą procedurę jak w przypadku **2e**, wychodząc z 3,5-bis(trifluorometylo)jodobenzenu (1,56 ml, 8,83 mmol), *m*-CPBA (3,27 g/70% wag., 13,2 mmol), BF₃·Et₂O (2,75 ml, 22,1 mmol), 3,5-bis(trifluorometylo)fenyloboronowego (2,51 g, 9,71 mmol) oraz kwasu trifluorometanosulfonowego (1,56 ml, 17,7 mmol) w 60 ml CH₂Cl₂. Produkt przemyłam 300 ml CH₂Cl₂ oraz wymyłam 580 ml mieszaniny CH₂Cl₂:MeOH/20:1. Po wysuszeniu pod wysoką próżnią otrzymałam go w postaci białego ciała stałego (870,7 mg, wydajność 29%). ¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): δ 8.87 (s, 4H), 8.37 (s, 2H).



Trifluorometanosulfonian bis((4-trifluorometoksy)fenylo)jodoniowy (2j). Związek otrzymano stosując taką samą procedurę jak w przypadku **2e**, wychodząc z 4-(trifluorometoksy)jodobenzenu (1,88 ml, 12 mmol), *m*-CPBA (3,25 g/70% wag., 13,2 mmol), BF₃·Et₂O (1,65 ml, 13,2 mmol), kwasu 4-(trifluorometoksy)fenyloboronowego (2,72 g, 13,2 mmol) oraz kwasu trifluorometanosulfonowego (2,65 ml, 30 mmol) w 50 ml CH₂Cl₂. Produkt przemyłam 300 ml CH₂Cl₂ oraz wymyłam 580 ml mieszaniny CH₂Cl₂:MeOH/20:1. Po wysuszeniu pod wysoką próżnią otrzymałam go w postaci białego ciała stałego (2,95 g,

wydajność 42%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8.21 – 8.15 (m, 4H), 7.47 – 7.42 (m, 4H). ^{19}F NMR (375 MHz, $\text{DMSO}-d_6$): δ -58.7 (m, 6F), -79.3 (s, 3F).



Trifluorometanosulfonian bis((3-etoksykarbonylo)fenylo)jodoniowy (2k). Związek otrzymano stosując taką samą procedurę jak w przypadku **2e**, wychodząc z 3-jodobenzoesanu etylu (0,86 ml, 5 mmol), *m*-CPBA (1,36 g/70% wag., 5,5 mmol), $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (0,94 ml, 7,5 mmol), kwasu 3-(etoksykarbonylo)fenyloboronowego (1,10 g, 5,5 mmol) oraz kwasu trifluorometanosulfonowego (0,66 ml, 7,5 mmol) w 30 ml CH_2Cl_2 . Produkt przemyłam 120 ml CH_2Cl_2 oraz wymyłam 240 ml mieszaniny $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}/20:1$. Po wysuszeniu pod wysoką próżnią otrzymałam go w postaci białego ciała stałego (2,2 g, wydajność 77%). ^1H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 8.72 (t, $J = 1.6$ Hz, 2H), 8.32 – 8.26 (m, 4H), 7.66 (t, $J = 8.1$ Hz, 2H), 4.36 (q, $J = 7.2$ Hz, 4H), 1.36 (t, $J = 7.2$ Hz, 6H).

6.2.3. Procedura stosowana w optymalizacji warunków reakcji i badaniu zakresu stosowalności (Tabele 2-6)

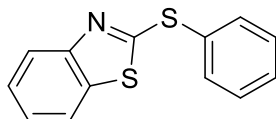
W przypadku reakcji prowadzonych w atmosferze azotu, przygotowanie mieszaniny reakcyjnej do momentu zamknięcia naczynia reakcyjnego odbywało się w komorze rękawicowej wypełnionej tym gazem.

Do wysuszonej w piecu fiołki o pojemności 4 ml wprowadziłam tiol (0,050 mmol) i sól diarylojodoniową (0,055 mmol). Następnie dodałam rozpuszczalnik (zwykle 0,50 ml) i zasadę (0,055 mmol). Fiołkę zamknęłam za pomocą zakrętki i mieszaninę reakcyjną mieszałam w odpowiedniej temperaturze przez dany czas. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej dodałam za pomocą strzykawki 1-fluorododekan (11,6 μL , 0,050 mmol; wzorzec wewnętrzny) i mieszaninę przesączyłam przez krótką warstwę żelu krzemionkowego stosując Et_2O jako eluent. Po usunięciu rozpuszczalników pod zmieszonym ciśnieniem, pozostałość rozpuściłam w CDCl_3 (0,6 ml) i wykonałam widma NMR (^1H i/lub ^{19}F), celem wyznaczenia wydajności.

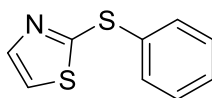
W przypadku niektórych reakcji nie dało się w sposób oczywisty zidentyfikować sygnałów pochodzących od produktu w widmach NMR surowych mieszanin poreakcyjnych. Wówczas po zarejestrowaniu widm NMR, mieszaninę poddawałam rozdzielaniu za pomocą

preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej, by uzyskać próbkę czystego produktu. Posiadając wzorzec czystego produktu mogłam łatwo odnaleźć pochodzące od niego sygnały w widmach NMR surowej mieszaniny.

6.2.4. Procedury syntezy produktów



2-(Fenylotio)benzotiazol (3e). Do wysuszonej w piecu fiolki o pojemności 20 ml wprowadziłam 2-merkaptobenzotiazol (123 mg, 0,70 mmol) i trifluorometanosulfonian difenyljodoniowy **2a** (331 mg, 0,77 mmol). Fiolkę zamknęłam zakrętką z septum i stosując igłę trzykrotnie opróżniłam ją z powietrza, po czym wypełniłam azotem. Za pomocą strzykawki dodałam bezwodnego CH₃CN (7 ml) i DBU (0,115 ml, 0,77 mmol). Otrzymaną mieszaninę reakcyjną mieszałam przez 1,5 godziny w temperaturze 80 °C. Po ochłodzeniu do temperatury pokojowej usunęłam rozpuszczalniki pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość poddałam chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt/95:5). Po wysuszeniu pod wysoką próżnią, otrzymałam produkt w postaci żółtej oleistej cieczy (171 mg, wydajność 100%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.77 – 7.72 (m, 2H), 7.66 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 3H), 7.41 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 169.9, 154.1, 135.7, 135.6, 130.7, 130.13, 130.10, 126.3, 124.5, 122.1, 121.0. HRMS: 244.0248 ([M+H]⁺), C₁₃H₁₀NS₂ *obl.* 244.0249.



2-(fenylotio)tiazol (3f). Związek otrzymano stosując taką samą procedurę jak w przypadku **3e**, wychodząc z 2-merkaptotiazolu (83,7 mg, 0,70 mmol), trifluorometanosulfonianu difenyljodoniowego **2a** (331 mg, 0,77 mmol) i DBU (0,115 ml, 0,77 mmol) w bezwodnym CH₃CN (7 ml). Produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej (żel krzemionkowy, heksan:AcOEt/9:1) i po wysuszeniu pod wysoką próżnią otrzymano w postaci żółtej oleistej cieczy (99,7 mg, wydajność 56%). ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.71 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H), 7.65 – 7.60 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 3H), 7.22 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H); ¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 166.1, 143.7, 133.9, 132.1, 129.9, 129.7, 120.6. HRMS: 194.0093 ([M+H]⁺), C₉H₈NS₂ *obl.* 194.0093.

7. Literatura

- ¹ McGrath, N. A.; Brichacek, M.; Njardarson, T. J. *J. Chem. Ed.* **2010**, *87*, 1348-1349.
- ² Oae, S. „Organic Chemistry of Sulfur” **1977**, Plenum Press, New York.
- ³ Koval, I. V. *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 319-346.
- ⁴ Poole, L. B. *Free Radic. Biol. Med.* **2015**, *80*, 148-157.
- ⁵ Tokuyama, H.; Yokoshima, S.; Yamashita, T.; Fukuyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189-3192.
- ⁶ Cheng, H.-G.; Chen, H.; Liu, Y.; Zhou, Q. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *7*, 490-508.
- ⁷ Parvin, T.; Yadav, R.; Choudhury, L. H. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 5513-5532.
- ⁸ Gololobov, Y. G.; Nesmeyanov, A. N.; Iysenko, V. B.; Boldeskul, I. E. *Tetrahedron* **1987**, *43*, 2609-2651.
- ⁹ Szymelfejnik, M.; Demkowicz, S.; Rachon, J.; Witt, D. *Synthesis*, **2007**, *22*, 3528-3534.
- ¹⁰ Fletcher, J. M.; Hughes, R. A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6999.
- ¹¹ Smith, M.; March, J. „March's advanced organic chemistry: reactions, mechanisms, and structure”, **2007**, *6*, Hoboken, New York.
- ¹² Guido, B. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5366-5410.
- ¹³ Lindner, O.; Rodefeld, L., „Benzenesulfonic Acids and Their Derivatives”, **2005**, Wiley-VCH.
- ¹⁴ Cunningham, T. P.; Cooper, D. L.; Gerratt, J.; Karadakov, P. B.; Raimondi, M. *J. Chem. Soc., Faraday Trans.* **1997**, *93*, 2247-2254.
- ¹⁵ Shiri L, Kazemi M. *Res. Chem. Intermed.* **2017**, *43*, 6007-6041.
- ¹⁶ Iwai, I.; Ide, J. *Org. Synth.* **1988**, *6*, 531.
- ¹⁷ Calligaris, M. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *248*, 351-375.
- ¹⁸ Hornback, J. „Organic Chemistry” **2008**, Thomson Brooks/Cole, Australia.
- ¹⁹ Folkins, H. O. „Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry” **2016** Wiley-VCH, Weinheim.
- ²⁰ Carey, F. A.; Sundberg, R. J. „Advanced Organic Chemistry.” **2007**, Springer, Berlin.
- ²¹ Pryor, A. „Mechanism of Sulfur Reactions”, **1962**, McGraw Book Company.
- ²² Tatsuta, T.; Hosono, M.; Rotinsulu, H.; Wewengkang, D. S.; Sumilat, D. A.; Namikoshi, M.; Yamazaki, H. *J. Nat. Prod.* **2017**, *80*, 499-502.
- ²³ Nakazawa, T.; Xu, J.; Nishikawa, T.; Oda, T.; Fujita, A.; Ukai, K.; Mangindaan, R. E. P.; Rotinsulu, H.; Kobayashi, H.; Namikoshi, M. *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 439-442.
- ²⁴ Alcaraz, M.-L.; Atkinson, S. P.; Cornwall, P.; Foster, A. C.; Gill, D. M.; Humphries, L. A.; Keegan, P. S.; Kemp, R.; Merifield, E.; Nixon, R. A.; Noble, A. J.; O'Beirne, D.; Patel, Z. M.; Perkins, J.; Rowan, P.; Sadler, P.; Singleton, J. T.; Tornos, J.; Watts, A. J.; Woodland, I. A. *Org. Proc. Res. Dev.* **2005**, *9*, 555-569.
- ²⁵ Hamada, M.; Kiuchi, M.; Adachi, K. *Synthesis* **2007**, *13*, 1927-1929.
- ²⁶ (a) Kamal, A.; Syed, M. A. H.; Mohammed, S. M. *Expert Opin. Ther. Pat.* **2015**, *25*, 335-349. (b) Keri, R. S.; Patil, M. R.; Patil, S. A.; Budagumpi, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *89*, 207-251. (c) Azam, M. A.; Suresh B. *Sci. Pharm.* **2012**, *80*, 789-823. (d) Rajasekhar, S.; Maiti, B.; Balamurali, M.; Chanda, K. *Curr. Org. Synth.* **2016**, *14*, 40-60.
- ²⁷ Rayner, C. M. *Contemp. Org. Synth.* **1995**, *2*, 409-440.
- ²⁸ Nodiff, E. A.; Lipschutz, S.; Craig, P. N.; Gordon, M. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 60-65.
- ²⁹ Sato, T.; Otera, J. *Synlett* **1995**, 336-338.
- ³⁰ Lin, G.-Q.; Shi, Z.-C.; Zeng, C.-M. *Tetrahedron Asymm.* **1993**, *4*, 1533-1536.
- ³¹ Wang, Z.; Sun, X.; Ye, S.; Wang, W.; Wang, B.; Wu, J. *Tetrahedron Asymm.* **2008**, *19*, 964-969.
- ³² Wang, Z.; Chen, Z.; Sun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6685-6688.
- ³³ Chauhan, P.; Mahajan, S.; Enders, D. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 8807-8864.
- ³⁴ Linderman, R. J.; Jamois, E. A. and Tennyson, S. D. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 957-962.
- ³⁵ Rana, N. K.; Selvakumar, S.; Singh, V. K. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2089-2091.
- ³⁶ Chibale, K.; Warren, S. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 3991-3994.
- ³⁷ Fang, L.; Lin, A.; Hu, H.; Zhu, C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7039-7043.
- ³⁸ Drabowicz, J.; Togo, H.; Mikolajczyk, M.; Oae S. *Org. Prep. Proced. Int.* **1984**, *16*, 171-198.
- ³⁹ Karimi, B.; Zareyee, D. *Synthesis* **2003**, 335-336.
- ⁴⁰ Handa, Y.; Inanaga, J.; Yamaguchi, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 298-299.
- ⁴¹ Vlasov, V. M.; Khalfina, I. A. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **1999**, *153*, 373-374.

- ⁴² (a) Beletskaya, I. P.; Ananikov, V. P. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1596-1636. (b) Liu, H.; Jiang, X. *Chem. Asian J.* **2013**, *8*, 2546-2563. (c) Eichman, C. C.; Stambuli, J. P. *Molecules* **2011**, *16*, 590-608.
- ⁴³ Migita, T.; Shimizu, T.; Asami, Y.; Shiobara, J.; Kato, Y.; Kosugi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1385-1389.
- ⁴⁴ (a) Murata, M.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7397-7403. (b) Fernández-Rodríguez, M. A.; Shen, Q.; Hartwig, J. F. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7782-7796.
- ⁴⁵ Sayah, M.; Organ, M. G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 11719-11722.
- ⁴⁶ Kwong, F. Y.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3517-3520.
- ⁴⁷ Uyeda, C.; Tan, Y.; Fu, G. C.; Peters, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 9548-9552.
- ⁴⁸ Correa, A.; Carril, M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2880-2883.
- ⁴⁹ Wong, Y.-C.; Jayanth, T. T.; Cheng, C.-H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5613-5616.
- ⁵⁰ Zhang, Y.; Ngeow, K. C.; Ying, J. Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3495-3498.
- ⁵¹ Reddy, V. P.; Swapna, K.; Kumar, A. V.; Rao, K. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3189-3191.
- ⁵² Liu, B.; Lim, C.-H.; Miyake, G. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13616-13619.
- ⁵³ Chan, M. T.; Monaco, K. L.; Wang, R.; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933-2936.
- ⁵⁴ Herradura, P. S.; Pendola, K. A.; Guy, R. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2019-2022.
- ⁵⁵ Xu, H.-J.; Zhao, Y.-Q.; Feng, T.; Feng, Y.-S. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 2649-2658.
- ⁵⁶ Shen, C.; Zhang, P.; Sun, Q.; Bai, S.; Hor, T. S. A.; Liu, X. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 291-314.
- ⁵⁷ Joyce, L. L.; Batey, R. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2792-2795.
- ⁵⁸ Fukuzawa, S.; Shimizu, E.; Atsumi, Y.; Haga, M.; Ogata, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2374-2376.
- ⁵⁹ Taniguchi, N. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1241-1245.
- ⁶⁰ Savarin, C.; Srogl, J.; Liebeskind, L. S. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4309-4312.
- ⁶¹ Tomita, M. *J. Pharm. Soc. Jpn.* **1938**, *58*, 510-514.
- ⁶² Hostier, T.; Ferey, V.; Ricci, G.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3898-3901.
- ⁶³ Zou, L.-H.; Reball, J.; Mottweiler, J.; Bolm, C. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 11307-11309.
- ⁶⁴ Perkins, C. W.; Martin, J. C.; Arduengo, A. J.; Lau, W.; Alegria, A.; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753-7759.
- ⁶⁵ Pauling, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 1367-1400.
- ⁶⁶ (a) Hach, R. J.; Rundle, R. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4321-4324. (b) Pimentel, G. C. *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446-448. (c) Musher, J. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54-68.
- ⁶⁷ Heck, R.F. *Org. React.*, **1982**, *27*, 345-390.
- ⁶⁸ Yoshimura, A.; Zhdankin, V. V. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328-3435.
- ⁶⁹ Roche, S. P.; Porco, J. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 4068-4093.
- ⁷⁰ Zhdankin, V. V.; Stang, P. J. *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 5299-5358.
- ⁷¹ (a) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9052-9070. (b) Merritt, E. A.; Olofsson, B. *Synthesis* **2011**, 517-538. (c) Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650-682; (d) Li, Y.; Hari, D. P.; Vita, M. V.; Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4436-4454. (e) Muñoz, K. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 1507-1519.
- ⁷² Jalalian, N.; Petersen, T. B.; Olofsson, B. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14140-14149.
- ⁷³ Petersen, T. B.; Khan, R.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3462-3465.
- ⁷⁴ Purkait, N.; Kervefors, G.; Linde, E.; Olofsson, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 11427-11431.
- ⁷⁵ Dey, C.; Lindstedt, E.; Olofsson, B. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4554-4557.
- ⁷⁶ Sondenecker, A.; Cvengroš, J.; Aardoom, R.; Togni, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 78-87.
- ⁷⁷ Thielges, S.; Bisseret, P.; Eustache, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 681-684.
- ⁷⁸ Rajkiewicz, A. A.; Wojciechowska, N.; Kalek, M. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 831-841.
- ⁷⁹ Brand, J. P.; Chevalley, C.; Scopelliti, R.; Waser, J. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5655-5666.
- ⁸⁰ Skucas, E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9090-9093.
- ⁸¹ Chen, Z.; Jin, Y.; Stang, P. J. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4117-4118.
- ⁸² Wang, L.; Chen, Z.-C. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 1227-1232.
- ⁸³ Wang, M.; Wei, J.; Fan, Q.; Jiang, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2918-2921.
- ⁸⁴ Liu, L.; Qiang, J.; Bai, S.; Li, Y.; Li, J. *Appl. Organometal. Chem.* **2017**, *31*, e3810.
- ⁸⁵ Villo, P.; Kervefors, G.; Olofsson, B. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8810-8813.
- ⁸⁶ Bátori, S.; Messmer, A. *J. Heterocycl. Chem.* **1988**, *25*, 437-444.
- ⁸⁷ Huang, X.; Zhu, Q.; Xu, Y. *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2823-2828.

-
- ⁸⁸ Wagner, A. M.; Sanford, M. S. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2263-2267.
- ⁸⁹ Wallin, R.; Kalek, M.; Bartoszewicz, A.; Thelin, M.; Stawinski, J. *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2009**, *184*, 908-916.
- ⁹⁰ Megia-Fernandez, A.; Torre-Gonzalez, D.; Parada-Aliste, J.; Lopez-Jeramillo, F. J.; Hernandez-Mateo, F.; Santoyo-Gonzalez, F. *Chem. Asian J.* **2014**, *9*, 620-631.
- ⁹¹ Bielawski, M.; Zhu, M.; Olofsson, B. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610-2618.
- ⁹² Bielawski, M.; Aili, D.; Olofsson, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4602-4607.
- ⁹³ (a) Zhou, Y.; Wang, J.; Gu, Z.; Wang, S.; Zhu, W.; Aceña, J. L.; Soloshonok, V. A.; Izawa, K.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422-518. (b) Gillis, E. P.; Eastman, K. J.; Hill, M. D.; Donnelly, D. J.; Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 8315-8359. (c) Huchet, Q. A.; Kuhn, B.; Wagner, B.; Kratochwil, N. A.; Fischer, H.; Kansy, M.; Zimmerli, D.; Carreira, E. M.; Müller, K. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 9041-9060.