



ENANCJOSELEKTYWNA ADDYCJA MALONIANÓW DO α,β -NIENASYCONYCH FLUORKÓW SULFONYLOWYCH

Michał Kopyt^{abc}, Michał Tryniszewski^{ac}, Michał Barbasiewicz^a, Piotr Kwiatkowski^{ab}

^aWydział Chemii, Uniwersytet Warszawski, Pasteura 1, 02-093 Warszawa

^bCentrum Nauk Biologiczno-Chemicznych UW, Żwirki i Wigury 101, 02-089 Warszawa

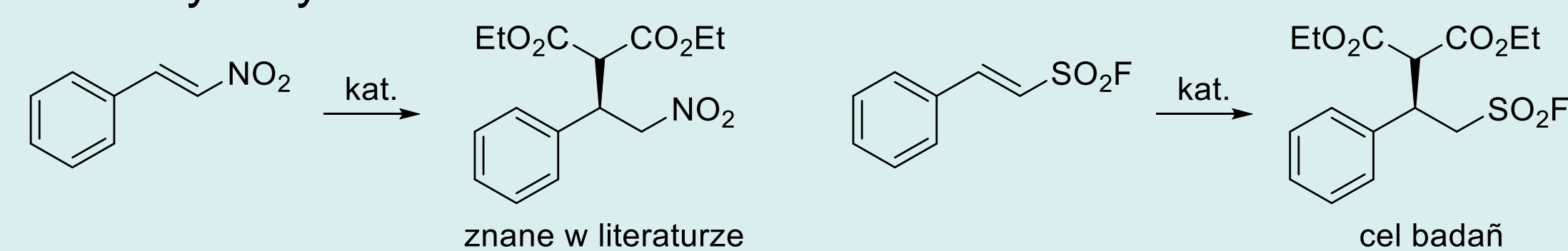
^cSDNSiP UW, Banacha 2c, 02-097 Warszawa, e-mail: m.kopyt2@uw.edu.pl

Wstęp

SuFEx (sulfur(VI) – fluoride exchange) jest relatywnie nową reakcją z dziedziny click chemisty pomiędzy fluorkami sulfonylowymi a nukleofilami (zazwyczaj tlenowymi lub azotowymi). Reakcja ta może być znacznie przyspieszana przez odpowiedni układ wiązań wodorowych, co sprawia że fluorki sulfonylowe mogą wiązać się do centrów aktywnych enzymów.¹ Addycja Michaela do sprzężonych fluorków sulfonylowych pozwoliłaby na uzyskanie nowych, chiralnych, funkcjonalizowanych fluorków sulfonylowych, jednak reakcja ta jest mało zbadana.² Ponieważ w silnie zasadowych warunkach może zachodzić rozkład fluorków alkilosulfonowych, konieczne jest zastosowanie łagodnych warunków. Jednym z podejść umożliwiających taką reakcję jest asymetryczna organokataliza.

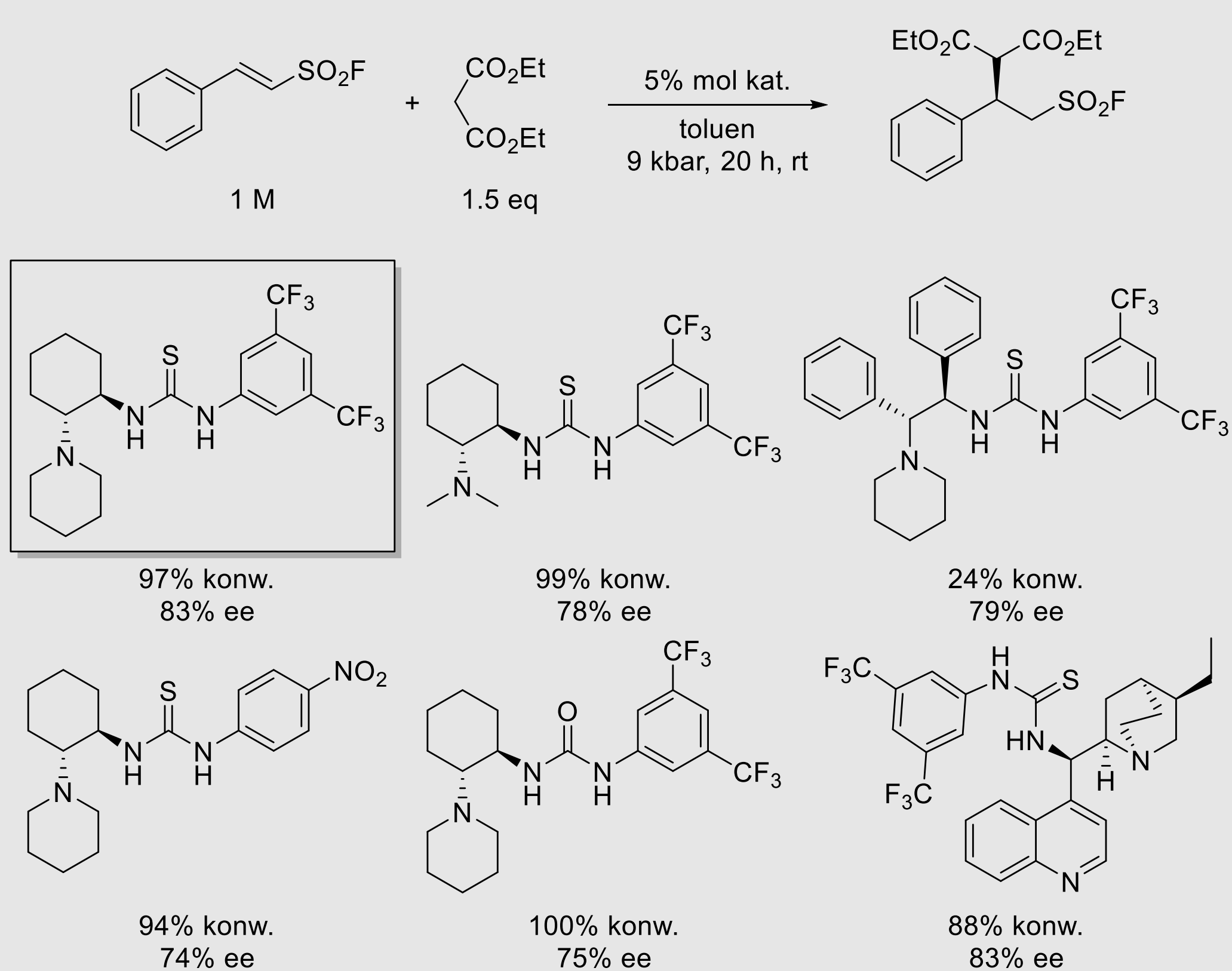
Cel badań

Asymetryczna addycja 1,3-dikarbonyli do nitrostyrenów jest jedną z najlepiej zbadanych reakcji organokatalitycznych³. Biorąc pod uwagę podobieństwo strukturalne grupy nitrowej i fluorosulfonowej, postanowiliśmy sprawdzić czy możliwe jest zastosowanie analogicznych warunków dla reakcji fluorków styrenosulfonylowych. Niedawno na naszym wydziale została opracowana metoda syntezy tych związków z aldehydów aromatycznych.⁴

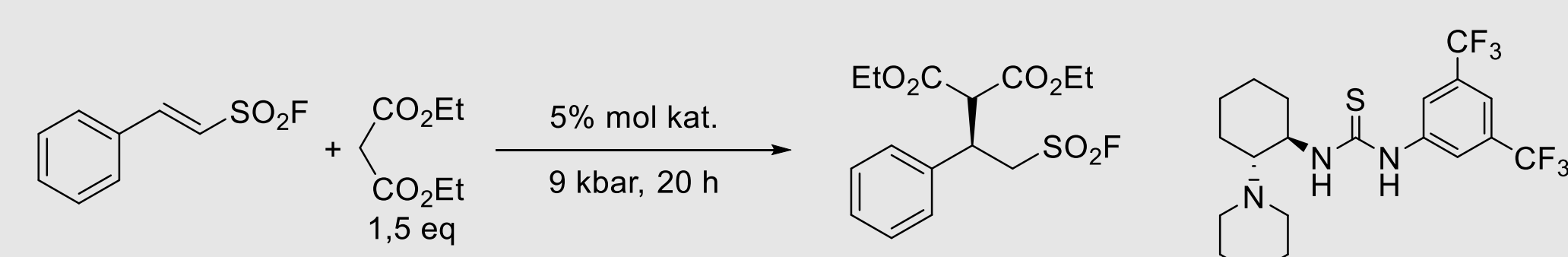


Ponieważ fluorki styrenosulfonylowe są znacznie mniej reaktywne niż analogiczne nitrostyreny, postanowiliśmy wykorzystać warunki wysokociśnieniowe w celu skutecznego przeprowadzenia reakcji addycji. Ta metoda pozwoliła naszej grupie na efektywne przeprowadzenie innych reakcji Michaela.⁵

Dobór katalizatora

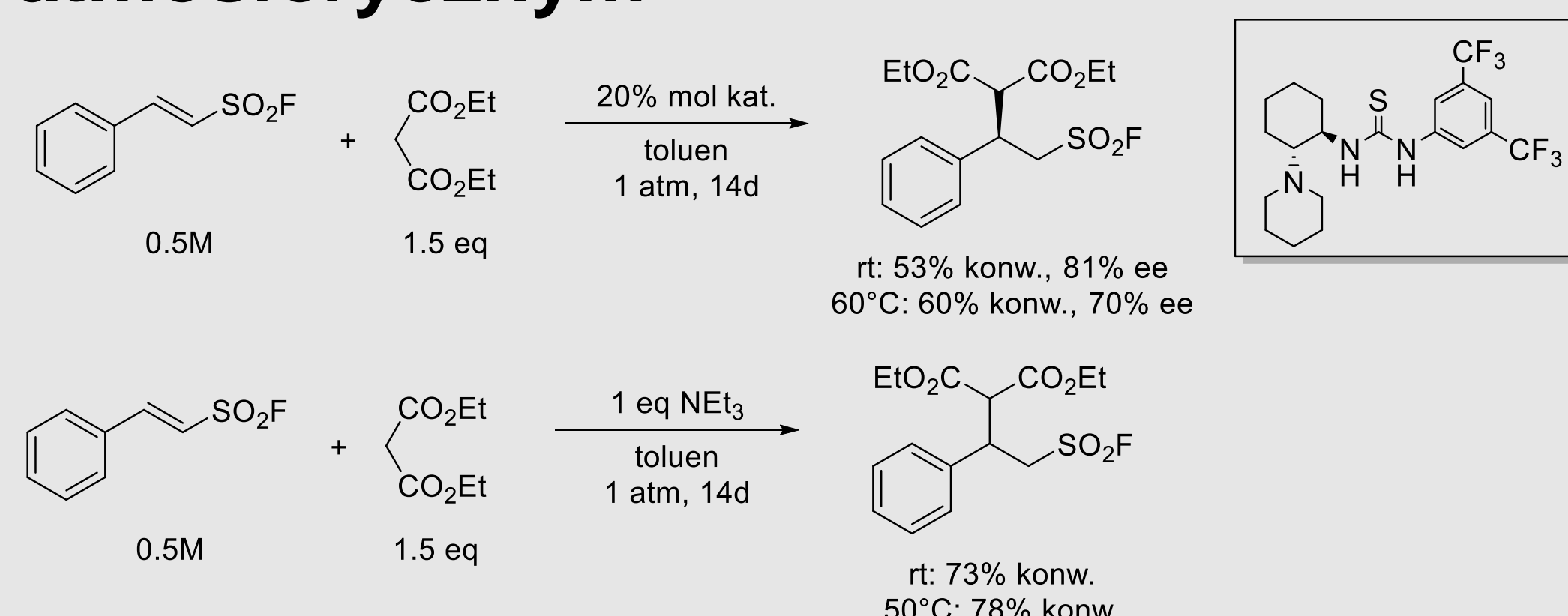


Optymalizacja warunków reakcji



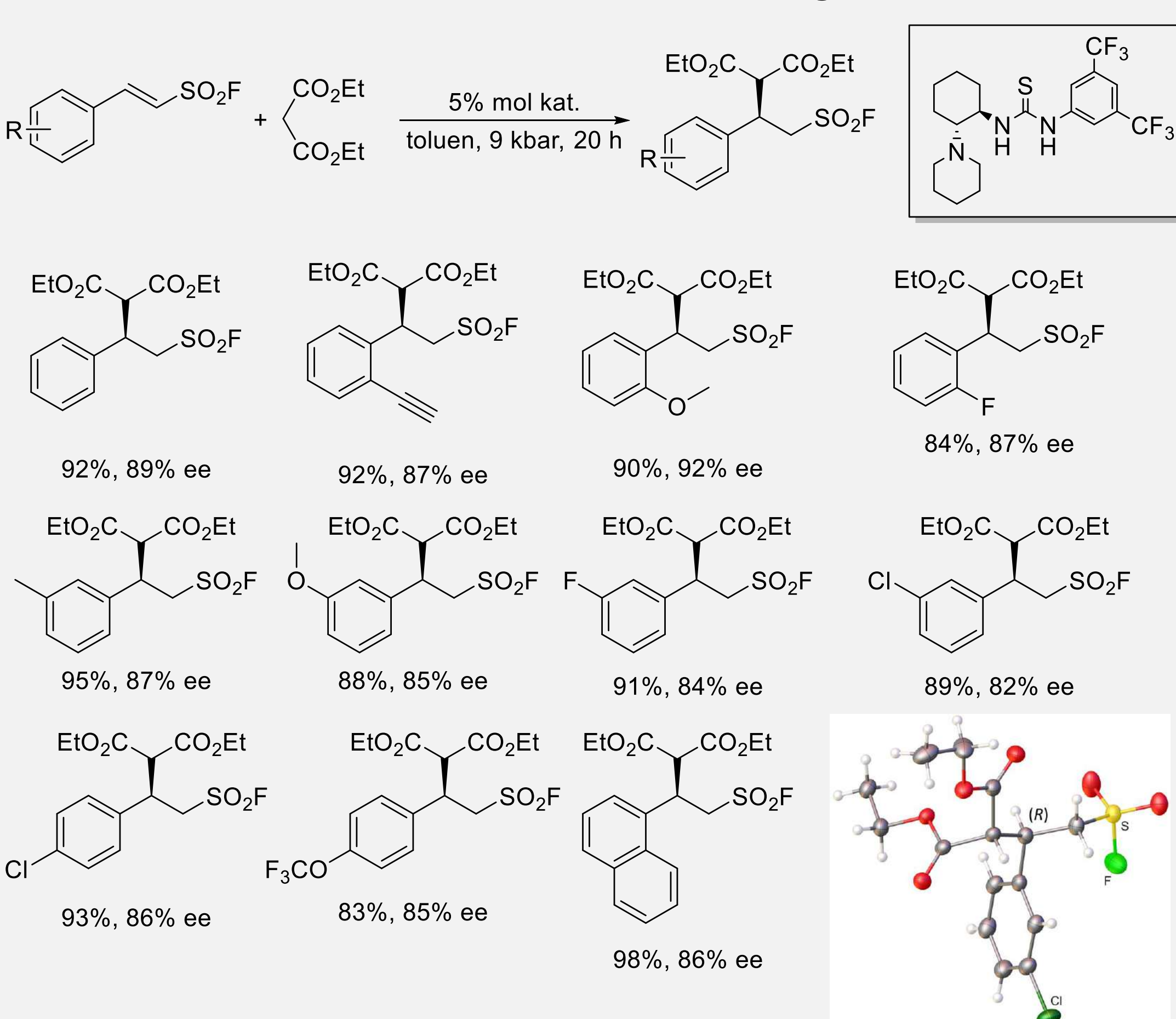
Rozpuszczalnik	% mol kat.	c [M]	t [h]	p [kbar]	Konwersja	ee
Toluen	5	1	20	9	100%	84%
DCM	5	1	20	9	82%	78%
MeTHF	5	1	20	9	98%	78%
PhCF ₃	5	1	20	9	78%	73%
Toluen/Cykloheksan 1:1	5	0,5	20	9	100%	89%
Toluen	5	0,5	20	9	100%	89%
Toluen	5	0,2	20	9	84%	93%
Toluen	2	0,5	20	9	26%	89%
Toluen	5	0,5	2	9	98%	88%
Toluen	5	0,5	20	6	96%	86%

Reakcja pod ciśnieniem atmosferycznym

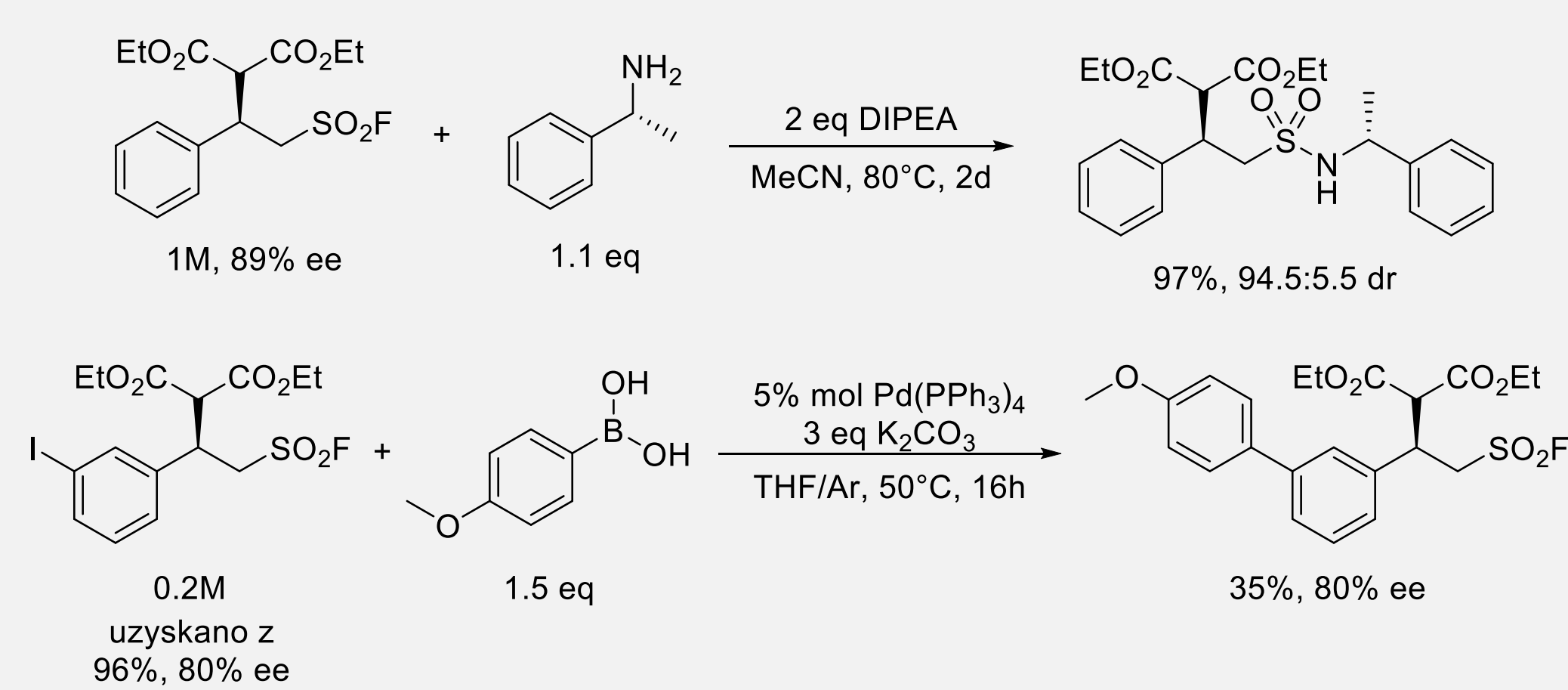


W żadnym przypadku nie udało się uzyskać zadowalającej konwersji pod ciśnieniem atmosferycznym. Wykazaliśmy, że dla uzyskania pełnej konwersji konieczne jest użycie warunków wysokociśnieniowych.

Zakres stosowalności metody



Przekształcenia produktu addycji



Wnioski

Warunki wysokociśnieniowe (6-9 kbar) umożliwiają wydajny przebieg 1,4-addycji malonianu dietylu do fluorków styrenosulfonylowych. Jest to mało znane podejście pozwalające na uzyskanie nowych, sfunkcjonalizowanych fluorków alkilosulfonowych w łagodnych warunkach, z pełną konwersją i wysokim nadmiarem enancjomerycznym.

Literatura

- Narayanan, A.; Jones, L. H. *Chem. Sci.* **2015**, 6 (5), 2650–2659
- Chen, J.; Huang, B.; Wang, Z.; Zhang, X.; Yan, M. *Org. Lett.* **2019**, 21 (23), 9742–9746; Lee, S. B.; Li, X.-R.; Chen, H. J.; Wang, W.; Ma, M.; Chen, Y.; Li, Y.; Pullarkat, S. A.; Leung, P.-H. *J. Organomet. Chem.* **2019**, 899, 120912; Park, J. H.; Bae, H. Y. *ChemSusChem* **2022**, 15 (15)
- Okino, T.; Hoashi, Y.; Takemoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125 (42), 12672–12673.
- Tryniszewski, M.; Basiak, D.; Barbasiewicz, M.; *Org. Lett.* **2022**, 24 (23), 4270–4274
- Cholewiak, A.; Adamczyk, K.; Kopyt, M.; Kasztelan, A.; Kwiatkowski, P. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16 (23), 4365–4371.