

Renāte Melngaile

FLUORMETILĒNGRUPAS PĀRNESES REAĢENTU IZSTRĀDE

Promocijas darba kopsavilkums

DEVELOPMENT OF FLUOROMETHYLENE TRANSFER REAGENTS

Summary of the Doctoral Thesis



RĪGAS TEHNISKĀ UNIVERSITĀTE

Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultāte
Organiskās ķīmijas tehnoloģijas institūts

RIGA TECHNICAL UNIVERSITY

Faculty of Materials Science and Applied Chemistry
Institute of Technology of Organic Chemistry

Renāte Melngaile

Doktora studiju programmas “Ķīmija” doktorante
Doctoral Student of the Study Program “Chemistry”

**FLUORMETILĒNGRUPAS PĀRNESES
REAGENTU IZSTRĀDE
DEVELOPMENT OF FLUOROMETHYLENE
TRANSFER REAGENTS**

**Promocijas darba kopsavilkums
Summary of the Doctoral Thesis**

Zinātniskais vadītājs
docents *Dr. sc. nat.*
JĀNIS VELIKS
Scientific supervisor
Docent *Dr. sc. nat.*
JĀNIS VELIKS

RTU Izdevniecība
Rīga 2023
RTU Press
Riga 2023

PATEICĪBAS

Īpašs paldies:

- ❖ Latvijas Organiskās sintēzes institūta zinātniskajam servisam;
- ❖ BIOR Masspektrometrijas izcilības grupas vadītājam Dzintaram Začam un Ingum Pērkonam par savienojumu GC/HRMS analīžu veikšanu;
- ❖ Armandam Kazia, Artūram Spergam, Ketrinai Plantus, Kim K. Baldrige, Ruslanam Muhamadejevam, Paulai Paeglei, Ievai Zibartei, Marinai Petrovai, Kristapam Jaudzemam, Melitai Vidējai, Artim Kinēnam, Jānim Kūkam par ieguldījumu promocijas darba tapšanā;
- ❖ Armandam Kazia, Elīnai Līdumniecei un Lienei Grigorjevai par manuskripta labošanu;
- ❖ Lūkasam Tomasam Lukaševičam par emocionālo atbalstu;
- ❖ visiem OSM grupas kolēģiem, it īpaši profesoram *Dr. chem.* Aigaram Jirgenšonam par zinātniskajām diskusijām un padomiem;
- ❖ docentam *Dr. sc. nat.* Jānim Velikam par promocijas darba vadīšanu.

Promocijas darbs izstrādāts Latvijas Organiskās sintēzes institūtā ar Latvijas Zinātnes padomes atbalstu projektā LZP-2019/1-0258, Eiropas Sociālā fonda atbalsta programmas „Izaugsme un nodarbinātība” 8.2.2. specifiskā atbalsta mērķa „Stiprināt augstākās izglītības institūciju akadēmisko personālu stratēģiskās specializācijas jomās” projektā Nr. 8.2.2.0/20/I/008 „Rīgas Tehniskās universitātes un Banku augstskolas doktorantu un akadēmiskā personāla stiprināšana stratēģiskās specializācijas” un Latvijas Organiskās sintēzes institūta studentu grantu atbalstu (IG-2023-01).

ACKNOWLEDGMENTS

Special thanks go to:

- ❖ Scientific service of Latvian Institute of Organic Synthesis;
- ❖ Dzintars Zacs, head of BIOR's mass spectrometry excellence group, and Ingus Perkons for GC/HRMS measurements of compounds;
- ❖ Armands Kazia, Arturs Sperga, Ketrina Plantus, Kim K. Baldrige, Ruslans Muhamadejevs, Paula Paegle, Ieva Zibarte, Marina Petrova, Kristaps Jaudzems, Melita Videja, Artis Kinens, Janis Kuka for their contribution to the research on the Doctoral Thesis;
- ❖ Armands Kazia, Elina Lidumniece, Liene Grigorjeva for the proofreading of the manuscript of the Doctoral Thesis;
- ❖ Lukass Tomass Lukasevics for the emotional support;
- ❖ all of the OSM group colleagues, especially professor *Dr. chem.* Aigars Jirgenšons for the scientific discussions and advice.
- ❖ docent *Dr. sc. nat.* Janis Veliks for supervision of the Doctoral Thesis.

This research was conducted in Latvian Institute of Organic Synthesis and funded by the Latvian Council of Science project LZP-2019/1-0258, the European Social Fund within Project No. 8.2.2.0/20/I/008 “Strengthening of PhD students and academic personnel of Riga Technical University and BA School of Business and Finance in the strategic fields of specialization” of the Specific Objective 8.2.2 “To Strengthen Academic Staff of Higher Education Institutions

in Strategic Specialization Areas” of the Operational Program “Growth and Employment” and Latvian Institute of Organic Synthesis Student grant (IG-2023-01).

Melngaile R. Fluormetilēngrupas pārneses reaģentu izstrāde.
Promocijas darba kopsavilkums. –
Rīga: RTU Izdevniecība, 2023. – 57 lpp.

Melngaile, R. Development of Fluoromethylene Transfer Reagents.
Summary of the Doctoral Thesis. –
Riga: RTU Press, 2023. – 57 p.

Iespiests saskaņā ar RTU promocijas
padomes “RTU P-01” 2023. gada
27. februāra lēmumu, protokols Nr. 04030-9.1/40.

Published in accordance with the decision
of the Promotion Council “RTU P-01” of
27 February 2023, Minutes No. 04030-9.1/40.

<https://doi.org/10.7250/9789934229060>
ISBN 978-9934-22-906-0 (pdf)

PROMOCIJAS DARBS IZVIRZĪTS ZINĀTNES DOKTORA GRĀDA IEGŪŠANAI RĪGAS TEHNISKAJĀ UNIVERSITĀTĒ

Promocijas darbs zinātnes doktora (*Ph. D.*) grāda iegūšanai tiek publiski aizstāvēts 2023. gada 24. maijā Rīgas Tehniskās universitātes Materiālzinātnes un lietišķās ķīmijas fakultātē, Rīgā, Paula Valdena ielā 3, 272. auditorijā.

OFICIĀLIE RECENZENTI

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

Profesors *Dr. Jérôme Waser*, Šveices Federālais tehnoloģiju institūts Lozannā (*Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne*), Šveice

Asist. profesore *Dr. phil. Miriam O'Duill*, Notingemas Universitāte (*University of Nottingham*), Apvienotā Karaliste

APSTIPRINĀJUMS

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

Renāte Melngaile(paraksts)

Datums

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa. Tas ietver kopsavilkumu, piecas publikācijas, vienu apskatrakstu un vienu rakstu ķīmisko reaģentu enciklopēdijā. Publikācijas uzrakstītas angļu valodā, to kopējais apjoms, ieskaitot elektroniski pieejamo informāciju, ir 683 lpp.

SATURS/CONTENTS

SAĪSINĀJUMI/ABBREVIATION.....	7
PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS.....	8
Tēmas aktualitāte.....	8
Pētījuma mērķis un uzdevumi.....	9
Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti.....	10
Darba struktūra un apjoms.....	10
Darba aprobācija un publikācijas.....	10
PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI.....	12
1. Diastereoselektīva monofluorciklopropanēšana vinilsulfonu reakcijās ar diarilfluormetilsulfonija sāli.....	12
2. Dubultaktivētu alkēnu fluorciklopropanēšana Korija–Čaikovska reakcijas apstākļos.....	16
3. Fluormetilēngrupas pārnese reāģenta optimizēšana.....	18
4. Fluorciklopropilidēnu sintēze, izmantojot 5-(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-fluorciklopropilsulfonil-1-fenil-1 <i>H</i> -tetrazolu.....	23
SECINĀJUMI.....	28
GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS.....	32
Introduction.....	32
Aims and objectives.....	33
Scientific novelty and main results.....	34
Structure of the thesis.....	34
Publications and approbation of the thesis.....	34
MAIN RESULTS OF THE THESIS.....	36
1. Diastereoselective monofluorocyclopropanation of vinyl sulfones with a fluoromethyldiarylsulfonium salt.....	36
2. Fluorocyclopropanation of double activated alkenes under Corey–Chaykovsky conditions.....	40
3. Optimization of the fluoromethylene transfer reagent.....	42
4. Synthesis of fluorocyclopropylidenes using 5-(1 <i>R</i> *,2 <i>R</i> *)-2-fluorocyclopropylsulfonyl-1-phenyl-1 <i>H</i> -tetrazole.....	47
CONCLUSIONS.....	52
ATSAUCES/REFERENCES.....	55

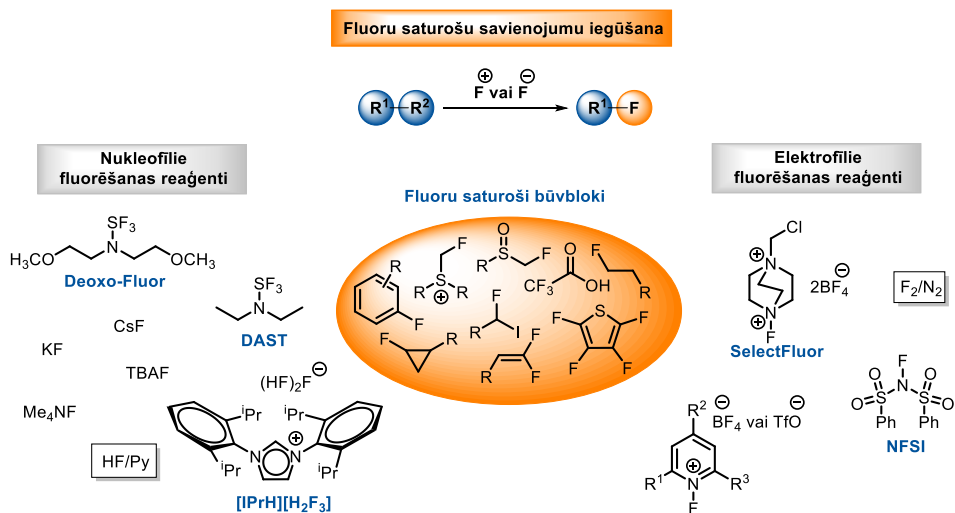
SAĪSINĀJUMI/ABBREVIATION

Ac – acetil-/acetyl
Ar – aril-/aryl
Bn – benzil-/benzyl
cat. – catalyst
COX – ciklooksigenāze/cyclooxygenase
Cy – cikloheksil-/cyclohexyl
d. r. – diastereomēru attiecība/diastereomeric ratio
DAST – dietilaminosēra trifluorīds/diethylaminosulfur trifluoride
DCE – 1,2-dihloretāns/1,2-dichloroethane
DCM – dihlormetāns/dichloromethane
DFT – density functional theory
DMF – *N,N*-dimetilformamīds/*N,N*-dimethylformamide
EAG – elektronakceptora grupa
ED – elektrondonors
ekviv. – ekvivalenti
equiv. – equivalents
Et – etil-/ethyl
EW – electron withdrawing
EWG – electron withdrawing group
HetAr – heteroaril-/(hetero)aryl
IC₅₀ – half maximal inhibitory concentration
ist. t. – istabas temperatūra
kat. – katalizators
KMR – kodolu magnētiskā rezonanse
kvant. – kvantitatīvi
LiHMDS – litija heksametilidisilizāns/lithium bis(trimethylsilyl)amide
*m*CPBA – *meta*-hloroperoksibenzoskābe/*meta*-chloroperoxybenzoic acid
Me – metil-/methyl
Ms – mezil-/mesyl
MTBE – metil-*terc*-butilēteris/methyl *tert*-butyl ether
NBS – *N*-bromsukcinimīds/*N*-bromosuccinimide
NFSI – *N*-fluorbenzsulfonamīds/*N*-fluorobenzenesulfonimide
NMR – nuclear magnetic resonance
OMe – metoksi-/methoxy
Ph – fenil-/phenyl
RDS – ātrumu noteicošā stadija/rate determining step
rt – room temperature
Tf – trifilil-/triflyl
THF – tetrahidrofurāns/tetrahydrofuran

PROMOCIJAS DARBA VISPĀRĒJS RAKSTUROJUMS

Tēmas aktualitāte

Ūdeņraža atoma bioizostērā aizvietošana ar fluora atomu zāļu vielu struktūrā bieži vien uzlabo to fizikāli ķīmiskos rādītājus – matabolisko stabilitāti, biopieejamību, kā arī saistīšanos ar enzīmiem.¹ Saskaņā ar ASV Pārtikas un zāļu pārvaldes datiem vairāk nekā 20 % zināmo zāļu vielu satur vismaz vienu fluora atomu, kas liecina par fluora atoma nozīmīgumu bioloģiskās aktivitātes nodrošināšanā.² Fluora augstā elektronegativitāte, atoma mazais izmērs, kā arī C–F saites stiprums un spēja veidot spēcīgas ūdeņraža saites atšķir fluoru no pārējiem halogēniem un tiem raksturīgajām pārvērtībām, jo klasiskās halogēnu ievadīšanas metodes fluora saturošu būvbloku ievadīšanai molekulā bieži vien nav efektīvas.³



1. att. C–F saites veidošanai visbiežāk izmantotie reaģenti.

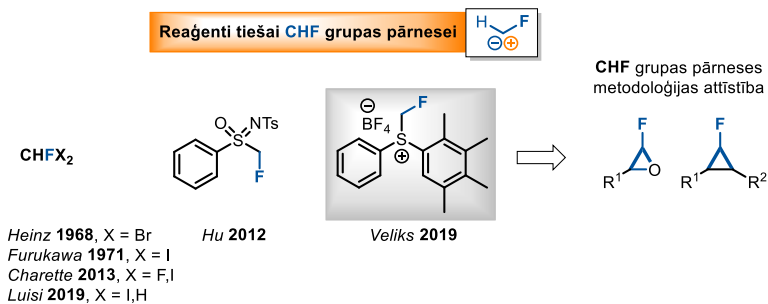
Drošu un videi draudzīgu reaģentu izstrāde fluora ievadīšanai organiskajos savienojumos ir nozīmīgs izaicinājums un aktuāls pētniecības virziens organiskajā ķīmijā.⁴

Gāzveida fluors (F_2), tā agresīvās reģētspējas, zemās selektivitātes, augstās bīstamības, kā arī īpaša laboratorijas aprīkojuma nepieciešamības dēļ netiek plaši pielietots organiskās sintēzes laboratorijās apstākļos.⁵ Hidratētam fluorīda jonam novērojama zema nukleofilītāte, taču bezūdens fluorīdjonu iegūšana ir aprūtināta tam piemītošo higroskopisko īpašību dēļ, turpretī fluorūdeņradim (HF) piemīt augsta toksicitāte. Lai izvairītos no tiešas F_2 vai HF pielietošanas laboratorijās apstākļos, izstrādāti gan nukleofilie⁶, gan elektrofilie⁷ fluorēšanas reaģenti selektīvai C–F saites veidošanai (1. att.).⁸

Zinātniskajā literatūrā īpaša uzmanība veltīta tieši monofluorētu būvbloku attīstībai, kas skaidrojams ar viena fluora atoma ievadīšanas metožu un reaģentu iztrūkumu.⁹

Vienkāršākais C–F saturošais fragments ir fluormetilēngrupa,¹⁰ un tās ievadīšanai mērķa molekulā izmanto monofluormetilēngrupas pārnese reaģentus (2. att.), kas galvenokārt ietver viegli virstošu, videi nedraudzīgu freonu tipa savienojumu CHF_x izmantošanu fluorkarbēnu¹¹, kā arī fluorkarbenoīdu¹² ģenerēšanai. Viens no veiksmīgākajiem piemēriem tiešai

monofluormetilēngrupas pārnesei ir fluorēts sulfoksimīns, taču tā pielietošanas iespējas ir demonstrētas tikai uz Veinreba amīdiem.¹³



2. att. Literatūrā zināmie fluormetilēngrupas pārnese reaģenti.

Sēra ilīdi¹⁴ kalpo kā karbēna sintētiskie ekvivalenti, ko sekmīgi pielieto organiskajā ķīmijā mazākā karbocikla – ciklopropāna – sintēzei Korija–Čaikovska ciklopropanēšanas reakcijas apstākļos.¹⁵ Sēra ilīda fragmentu saturošiem fluormetilēngrupas pārnese reaģentiem, mūsdiā, ir liels potenciāls monofluorētu savienojumu iegūšanai. Mūsu grupa pirmo reizi demonstrēja sintētisko pielietojumu sēra fluormetilīdam, ko izdevās ģenerēt no diarilfluormetilsulfonija sāls, lai iegūtu monofluorētus epoksidus reakcijās ar aldehīdiem un ketoniem.¹⁶ Šādā veidā tika demonstrēts jauns reakcijas virziens diarilfluormetilsulfonija reaģentam – fluormetilēngrupas pārnese, jo līdz šim vienīgais zināmais pielietojums šāda tipa reaģentam bija elektrofilā fluormetilēšana, ko sākotnēji aprakstīja Olah un Prakash grupa.¹⁷

Izpētot literatūru par fluormetilsulfonija sāļu pielietojumu, trūkst informācijas par šī savienojuma *in situ* ģenerēta sēra ilīda potenciālu, kas, mūsdiā, ir atslēga selektīvām monofluormetilēngrupas pārnese pārvērtībām, iegūstot maz izpētītus fluoru saturošus savienojumus.

Pētījuma mērķis un uzdevumi

Promocijas darba mērķis ir jaunu, efektīvu un praktisku fluormetilēngrupas pārnese reaģentu izstrāde, kā arī minēto reaģentu izmantošana jaunu sintēzes metožu attīstīšanai fluorētu būvbloku sintēzei.

Darba mērķa īstenošanai tika definēti divi uzdevumi:

1) izpētīt fluormetilsulfonija sāļu un to atvasinājumu sintētiskā pielietojuma iespējas monofluorētu savienojumu iegūšanai;

2) sintezēt literatūrā maz pētītus monofluorētus būvblokus/fragmentus, izpētīt to tālāko sintētisko pielietojumu, kā arī potenciāli nozīmīgu zāļu vielu fluorētu analoģu iegūšanu.

Zinātniskā novitāte un galvenie rezultāti

Promocijas darba rezultātā izstrādāta:

1) organiskās sintēzes metodoloģija monofluormetilēngrupas pārnesei reakcijās ar aktivētiem alkēniem, diarilfluormetilsulfonija sāls klātbūtnē Korija–Čaikovska ciklopropanēšanas reakcijas apstākļos:

- a) diastereoselektīva vinilsulfonu un vinilsulfonamīdu fluorciklopropanēšana;
- b) dubultaktivētu Maikla akceptoru – arilidēnmalonātu, arilidēncianoesteru, sulfonu – fluorciklopropanēšana, reakcijas limitācijas pētījumi;
- c) fluormetilsulfonija sāls struktūras optimizēšanas pētījumi reakcijās ar nitroalkēniem, kā arī ar citiem Maikla akceptoriem;

2) organiskās sintēzes metodoloģija monofluorciklopropilidēnu iegūšanai no aldehīdiem un ketoniem Džūlija–Kočinska reakcijas apstākļos, pielietojot 5-(1*R**,2*R**)-2-fluorciklopropilsulfonil-1-fenil-1*H*-tetrazolu kā reaģentu;

3) zāļu vielas ibuprofēna fluoru saturoša analoga sintēze, fluorciklopropānam kalpojot kā izopropilgrupas izostēram.

Darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs sagatavots kā tematiski vienota zinātnisko publikāciju kopa par fluormetilēngrupas pārnesei reaģentu un metodoloģijas izstrādi reakcijās ar dažādiem Maikla akceptoriem, kā arī par iegūto savienojumu – fluorciklopropānu – atvasināšanu citu nozīmīgu fluoru saturošu savienojumu iegūšanai.

Darba aprobācija un publikācijas

Promocijas darba galvenie rezultāti apkopoti piecās zinātniskajās oriģinālpublikācijās, vienā apskatrakstā un vienā rakstā ķīmisko reaģentu enciklopēdijā. Pētījuma rezultāti prezentēti sešās zinātniskajās konferencēs.

Zinātniskās publikācijas:

1) **Melngaile, R.**; Sperga, A.; Baldrige, K. K.; Veliks, J. Diastereoselective Monofluorocyclopropanation Using Fluoromethylsulfonium Salts. *Org. Lett.* **2019**, *21* (17), 7174–7178. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02867.

2) Kazia, A.; **Melngaile, R.**; Mishnev, A.; Veliks, J. Johnson–Corey–Chaykovsky Fluorocyclopropanation of Double Activated Alkenes: Scope and Limitations. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1384–1388. DOI: 10.1039/C9OB02712B.

3) Sperga, A.; **Melngaile, R.**; Kazia, A.; Belyakov, S.; Veliks, J. Monofluoromethylsulfonium Reagents for Fluoromethylene Transfer Chemistry. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (4), 3196–3212. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02561.

4) Muhamadejev, R.; **Melngaile, R.**; Paegle, P.; Zibarte, I.; Petrova, M.; Jaudzems, K.; Veliks, J. Residual Solvent Signal of CDCl₃ as a *q*NMR Internal Standard for Application in Organic Chemistry Laboratory. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (5), 3890–3896. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02744.

5) **Melngaile, R.**; Veliks, J. Synthetic Applications of Monofluoromethylsulfonium Salts. *Synthesis* **2021**, *53* (24), 4549–4558. DOI: 10.1055/a-1548-8240.

6) **Melngaile, R.**; Veliks, J. Sulfonium, (Fluoromethyl)phenyl(2,3,4,5-tetramethylphenyl)-, Tetrafluoroborate(1-) (1:1)¹. *Encycl. Reagents Org. Synth.* **2021**, 1–4. DOI: 10.1002/047084289X.rm02379.

7) **Melngaile, R.**; Videja, M.; Kuka, J.; Kinens, A.; Zacs, Dz.; Veliks, J. Synthetic Access to Fluorocyclopropylidenes. *Org. Lett.* **2023**, 25 (13), 2280–2284.

Zinātniskās konferences, kurās prezentēti darba rezultāti:

1) Melngaile, R. Fluoromethylene Transfer From Diarylfluoromethylsulfonium Salts. *20th Tetrahedron Symposium*, Bangkoka, Taizeme, 18.–21. jūnijs **2019**.

2) Melngaile, R. Diastereoselective Monofluorocyclopropanation Using Fluoromethylsulfonium Salts. *11th Paul Walden Symposium*, Rīga, Latvija, 19.–20. septembris **2019**.

3) Melngaile, R. Synthesis of Fluorocyclopropylidenes via Julia–Kocienski Olefination. *12th Paul Walden Symposium*. Tiešsaistē, 28.–29. oktobris **2021**.

4) Melngaile, R. Synthesis of Fluorocyclopropylidenes via Julia–Kocienski Olefination. *Balticum Organicum Syntheticum*, Viļņa, Lietuva, 3.–6. jūlijs **2022**.

5) Melngaile, R. Synthesis of Fluorocyclopropylidenes via Julia–Kocienski Olefination. *2nd Drug Discovery Conference 2022*, Rīga, Latvija, 22.–24. septembris **2022**.

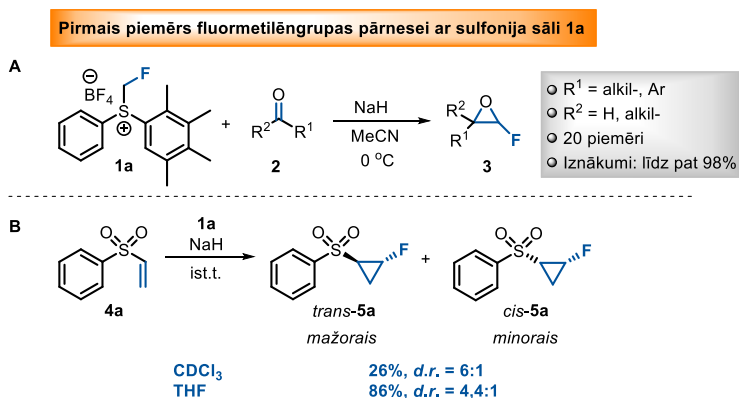
6) Melngaile, R. Recent Advances in Fluoromethylene Transfer. *2nd LIOS conference*, Rīga, Latvija, 29.–30. novembris **2022**.

PROMOCIJAS DARBA GALVENIE REZULTĀTI

1. Diastereoselektīva monofluorciklopropanēšana vinilsulfonu reakcijās ar diarilfluormetilsulfonija sāli

Uzsākot šo pētījumu, literatūrā nebija atrodami piemēri monofluorciklopropanu iegūšanai Korija–Čaikovska ciklopropanēšanas reakcijā. Mūsu grupā veiksmīgi realizētā fluormetilēngrupas pārnese reakcijās ar aldehīdiem un ketoniem **2**, izmantojot diarilfluormetilsulfonija sāli **1a** (3. att., **A**), iedrošināja paplašināt šo pieeju fluorciklopropanu **5** iegūšanai.¹⁶ Bāzes klātienē ģenerētam sēra fluormetilīdam reaģējot ar spēcīgu Maikla akceptoru – vinilsulfonu – Korija–Čaikovska reakcijas apstākļos, izdevās parādīt efektīvu pieeju jaunu monofluorētu būvbloku – fluorciklopropilsulfonu – iegūšanai.¹⁸

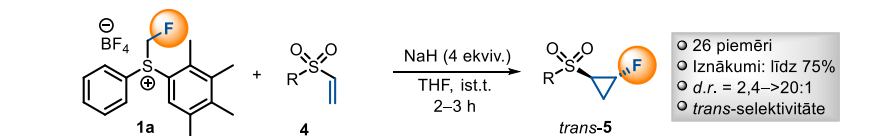
Sākotnēji kā modeļsubstrātu izvēloties fenilvinilsulfonu **4a**, realizējām reakciju deitērētā hloroformā, kas ar KMR analīzi ļāva identificēt vēlāmā produkta veidošanos **5a** (3. att., **B**) ar zemu iznākumu (26 %) un apmierinošu diastereoselektivitāti ($d.r. = 6:1$). Reakcijas rezultātā novērojām, ka *trans*-izomērs **5a** veidojās kā pamatprodukts.



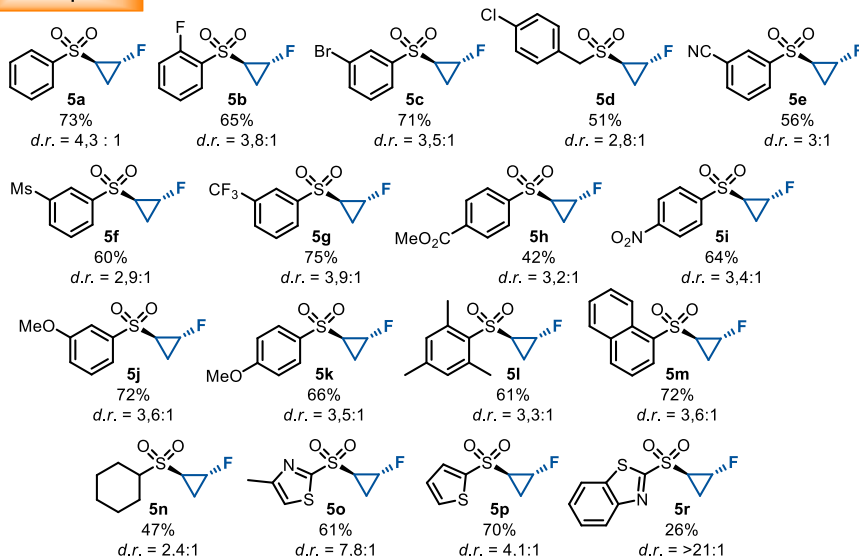
3. att. Fluormetilēngrupas pārnese Korija–Čaikovska fluorciklopropanēšanā.

Šķīdinātāju, temperatūras, šķīduma koncentrācijas, kā arī reakcijas komponentu attiecību optimizēšanas eksperimenti deva iespēju atrast vispiemērotākos apstākļus augstākā kopējā iznākuma iegūšanai (86 %, $d.r. = 4,4:1$), tādēļ substrātu **4** klāsta pētījumus veicām šādos apstākļos: **1a** (2 ekviv.), 60 % NaH (4 ekviv.), THF (0,1 M), argona atmosfērā, ist. t. Jāatzīmē, ka praktisku iemeslu dēļ reakcijas diastereoselektivitāti noteicām diastereomēru maisījumam, bet reakcijas iznākumu pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas noteicām tikai galvenajam diastereomēram *trans*-**5**.

Substrātu **4** klāsta pētījumu gaitā pārliecinājāmies par dažādu funkcionālo grupu savietojamību ar izstrādātajiem reakcijas apstākļiem (4. att.). Sākotnēji pārbaudījām dažādus aizvietotājus vinilsulfona **4** benzola *orto*, *meta* un *para* pozīcijās. Novērojām, ka labu reaģētspēju uzrādīja ne tikai ar halogēniem (F, Br, Cl) aizvietoti substrāti **4b–d**, bet arī ar elektronus akceptorām grupām (CN, Ms, CF₃, CO₂Me, NO₂). Aizvietoti arilvinilsulfoni **4e–i** benzola *meta* un *orto* pozīcijās veidoja vēlamos produktus *trans*-**5e–i** ar vidējiem līdz labiem iznākumiem (42–75 %) un vidēju diastereoselektivitāti ($d.r. = 2,9:1–3,9:1$).



Izvēlētie piemēri:

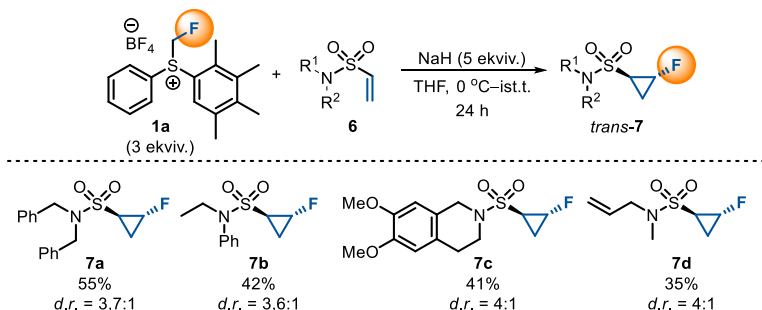


4. att. Fluorciklopropanēšanas reakcijas substrātu **4** klāsta pētījumi.

Reakciju gaitā pārbaudījām arī substrātus ar elektrondonorām grupām (OMe, Me) *meta*, *orto* un *para* pozīcijās (**4j–l**), kā arī benzil-, naftil- un cikloheksil- aizvietotus vinilsulfonus (**4d,m,n**), kā rezultātā ieguvām fluorciklopropilsulfonus **5d,m,n** ar vidējiem un labiem iznākumiem (47–72 %).

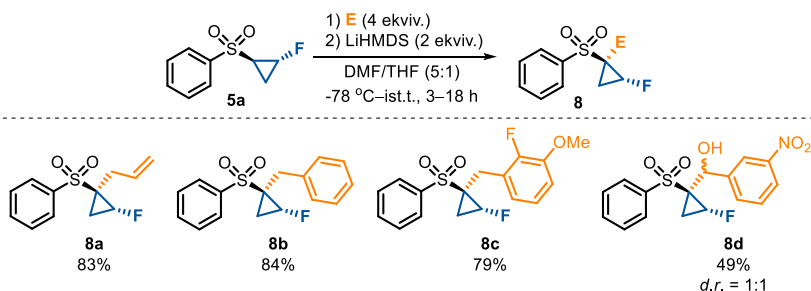
Reakcijas apstākļiem pakļāvam arī heterociklus saturošus vinilsulfonus **4o–r**, iegūstot monofluorētus ciklopropānus **5o–r** ar zemiem līdz labiem iznākumiem (26–70 %). Interesanti, ka reakcijā ar benzotiazola atvasinājumu **4r** produktu **5r** izdalījām ar zemu iznākumu (26 %), toties augstāko novēroto diastereoselektivitāti ($d.r. = >21:1$). Augstu selektivitāti ($d.r. = 7,8:1$) novērojām arī metiltiazola atvasinājuma **5o** gadījumā. Jāuzsver, ka reakcijas apstākļos zemāko diastereoselektivitāti ($d.r. = 2,4:1$) novērojām tieši reakcijā ar alifātisku substrātu – cikloheksilvinilsulfonu **4n**.

Lai pārlicinātos, vai pēc izstrādātās metodes iespējams iegūt arī fluorciklopropilsulfonamīdus **7**, mēs veicām fluorciklopropanēšanas reakcijas ar *N*-aizvietotiem vinilsulfonamīdiem **6a–d** (5. att.). Lai panāktu pilnu izejvielas **6** konversiju, bija nepieciešams palielināt pievienotā diarilfluormetilsulfonija sāls **1a**, kā arī NaH daudzumu. Atbilstošos fluorciklopropilsulfonamīdus ieguvām **7a–d** ar zemiem līdz vidējiem iznākumiem (35–55 %) un ar vidēju diastereoselektivitāti. Mūsaprāt, zemāki produktu *trans*-**7** iznākumi ir skaidrojami ar vinilsulfonamīdu **6** zemāku reaģētspēju ar sēra ilīdu un izveidojušos produktu **7** daļēju sadalīšanos bāzes pārākumā reakcijas maisījumā.



5. att. Vinilsulfonamīdu **6** klāsta pētījumi monofluorciklopropilsulfonamīdu *trans*-**7** iegūšanai.

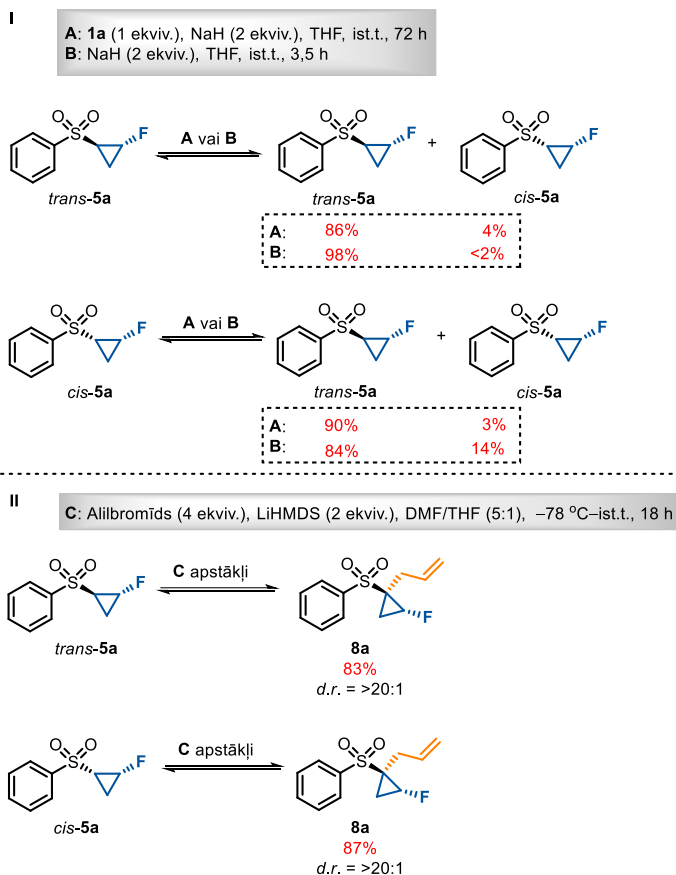
Nākamais pētījuma solis ietvēra fluorciklopropilsulfona *trans*-**5a** tālāku funkcionalizēšanas iespēju izpēti. Šim nolūkam vēlējamies pārliecināties, vai ir iespējams realizēt alkilēšanas reakciju bāzes klātienē ar tādiem elektrofilēm kā alil- un benzilbromīdiem, kā arī ar benzaldehīda atvasinājumu (6. att.). Reakcijās ar alil- un benzilbromīdiem LiHMDS klātbūtnē ieguvām vēlamos fluorciklopropilsulfona atvasinājumus **8a–c** ar ļoti labiem iznākumiem (79–84 %). Jāpiebilst, ka izveidojušies produkti **8a–d** saglabāja savu relatīvo konfigurāciju, proti, fluora atoma *trans* novietojumu attiecībā pret sulfonilgrupu, kas liecina par termodinamiski stabilākā karbanjona veidošanos. Savukārt reakcijā ar benzaldehīdu ieguvām spirta grupu saturošu fluorciklopropilsulfona atvasinājumu **8d** kā hromatogrāfiski neatdalāmu divu diastereomēru maisījumu (49 %, *d. r.* = 1:1) teorētiski iespējamo četru vietā.



6. att. Fluorciklopropilsulfona **5a** atvasināšanas reakcijas ar elektrofilēm.

Lai iegūtu padziļinātāku priekšstatu par fluorciklopropanēšanas norises mehānismu un diastereoselektivitātes cēloņiem, realizējām kontroleksperimentus ar izolētiem *cis*-**5a** un *trans*-**5a** produktiem (7. att., **I**). Gan pakļaujot katru no diastereomēriem reakcijas apstākļiem, gan arī tos vienkārši maisot NaH klātienē THF vidē, novērojām pamatdiastereomēra *trans*-**5a** veidošanos neatkarīgi no izmantotās izejvielas sākotnējās konfigurācijas. Šie rezultāti apliecina termodinamiski stabilākā anjona veidošanos, kas novirza līdzsvaru *trans*-**5a** izomēra veidošanās virzienā.

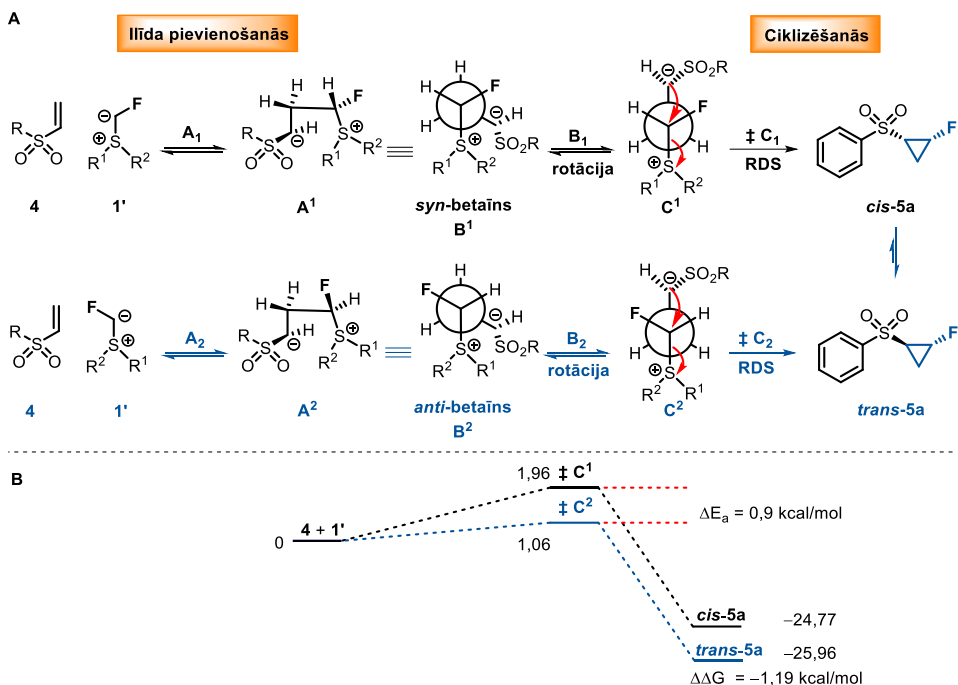
Pakļaujot abus diastereomērus identiskiem alkilēšanas apstākļiem **C** ar alilbromīdu (7. att., **II**), novērojām selektīvu *trans*-produkta **8a** veidošanos (*d. r.* = > 20:1) ar augstiem reakcijas iznākumiem (83–87 %), kas apstiprināja izvirzīto pieņēmumu par termodinamiski stabilākā karbanjona veidošanos sulfona **5a** deprotonēšanas rezultātā.



7. att. Fluorciklopropilsulfonu **5a** kontroleksperimenti.

Lai analizētu fluorciklopropanēšanas mehānismu un labāk izprastu reakcijas diastereoselektivitātes cēloņus, izmantojām datormodelēšanas programatūras kvantu ķīmisko aprēķinu metodes. Saskaņā ar mehānismu (8. att., **A**) *in situ* ģenerētam sēra ilīdam **1'** pievienojoties Maikla akceptoram **4**, veidojas *syn*- un *anti*-betaīni **B¹** un **B²**, kas pēc C–C saites rotācijas un sulfīda eliminēšanas nākamajā solī veido attiecīgos ciklizēšanās produktus – fluorciklopropānus *cis*-**5a** un *trans*-**5a**. Reakcijas mehānisma pārejas stāvokļu enerģiju datoraprēķini liecina (R = 3-MePh-, R¹ = R² = Me-, 8. att., **B**), ka betaīnu **C¹** un **C²** ciklizēšanās, kurā sulfīds kalpo par aizejošo grupu, ir šīs pārvērtības ātrumu noteicošā stadija RDS. Aprēķinātā pārejas stāvokļa enerģijas barjera produkta *cis*-**5a** veidošanai ir par 0,9 kcal/mol augstāka nekā *trans*-**5a** gadījumā. Šī enerģijas starpība ($\Delta E_a = 0,9$) nosaka sākotnējo kinētisko diastereomēru sadalījumu, kas atbilst diastereomēru attiecībai *d. r.* = 2,56:1, ko, iespējams, varētu skaidrot ar stēriskiem traucējumiem starp fluora atomu un sulfonilgrupu.

Jāatzīmē, ka galaprodukts *trans*-**5a** ir arī par –1,19 kcal/mol termodinamiski stabilāks nekā *cis*-**5a**, kas reakcijas gaitā bāzes klātbūtnē termodinamiskā līdzsvara ceļā veido *trans*-produktu. Datoraprēķinos iegūtie dati apstiprina kontroleksperimentos novēroto *cis*-**5a** izomerizēšanos par *trans*-**5a** NaH klātbūtnē (7. att., **I**).



8. att. Vinilsulfonu **4** fluorciklopropanēšanas mehānisms.

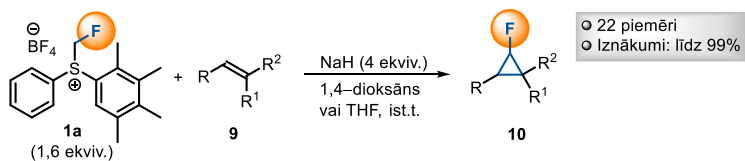
2. Dubultaktivētu alkēnu fluorciklopropanēšana Korija–Čaikovska reakcijas apstākļos

Mūsu grupā iepriekš veiktie pētījumi par fluormetilēngrupas pārnesei Korija–Čaikovska epoksidēšanas reakcijas apstākļos ar aldehīdiem un ketoniem,¹⁶ kā arī izstrādātā metodoloģija reakcijās ar vinilsulfoniem un vinilsulfonamīdiem¹⁸ iedrošināja turpināt pētījumus šajā virzienā. Nākamais uzdevums bija noskaidrot uz sēra iļīdiem balstītas fluormetilēngrupas pārnesei potenciālu un ierobežojumus, tādējādi tika pārbaudīts plašāks Maikla akceptoru klāsts fluorciklopropanēšanas reakcijā.¹⁹

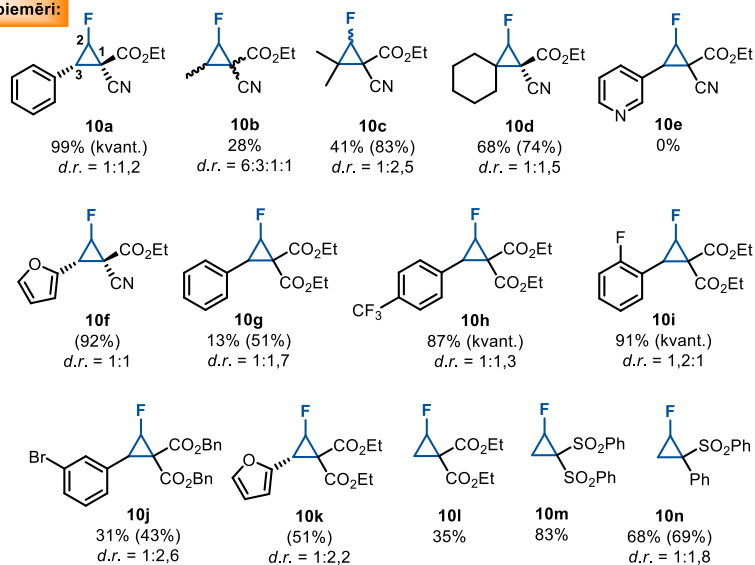
Lai gūtu priekšstatu par piemērotākajiem reakcijas apstākļiem dubultaktivētu alkēnu **9** gadījumā, kā modeļsubstrātu izvēlējāmies etilbenzilidēncianoesteri **9a**. Reakcijas apstākļu optimizēšanas gaitā tika noskaidrots, ka veiksmīgai reakcijas norisei nepieciešams sauss 1,4-dioksāns, 1,6 ekviv. sulfonija sāls **1a**, 4 ekviv. NaH, ist. t., argona atmosfēra.

Uzsākot substrātu **9** klāsta pētījumus (9. att.), sākotnēji pārbaudījām cianoesteru atvasinājumus (**9a–f**) un ieguvām atbilstošos fluorciklopropānus **10a–f** kā diastereomēru maisījumu ar zemiem līdz izciliem iznākumiem (15–99 %).

Saskaņā ar mūsu novērojumiem arilativasinātu cianoesteru **9** fluorciklopropanēšana noritēja ar cianogrupas un arilgrupas relatīvās *cis*-konfigurācijas saglabāšanos (C₁, C₃) produktā **10**, kā rezultātā attiecīgi fluorciklopropāns **10a** veidojās kā 2 diastereomēru maisījums no teorētiski četriem iespējamajiem.



Izvēlētie piemēri:



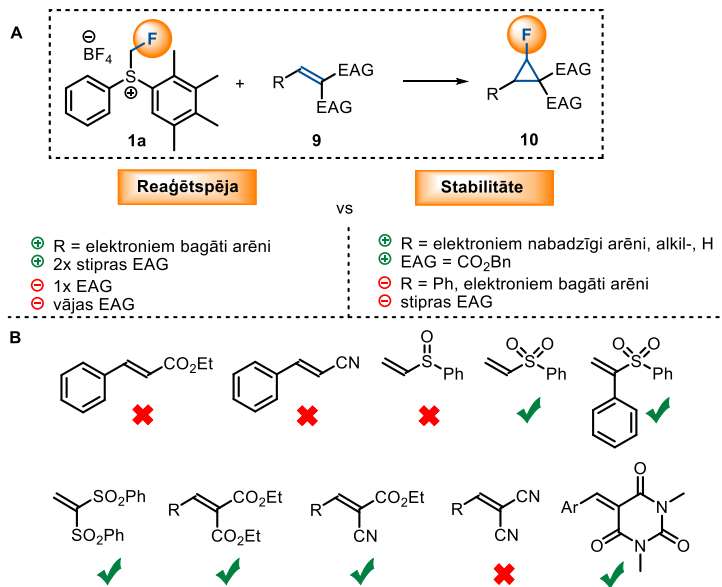
9. att. Dubultaktivētu alkēnu fluorciklopropanēšana.

Piemēram, metil aizvietota fluorciklopropāna **10b** gadījumā novērojām zemu reakcijas iznākumu (28 %), kā arī zemu selektivitāti, veidojoties četru izomēru maisījumam. Savukārt pārvērtības ar dialkil aizvietota cianoesteru atvasinājumiem **9c,d** ieguvām dimetil- un cikloheksilidēnaizvietotus fluorciklopropānus **10c,d** ar vidējiem līdz labiem izdalītajiem iznākumiem (41–68 %).

Interesanti, ka, pakļaujot reakcijas apstākļiem piridīn-3-il- aizvietotu substrātu **9e**, vēlamais produkts **10e** neveidojās, bet atgūvām izejvielu. Lai gan furanilcianoestera **9f** gadījumā vēlamais produkts **10f** veidojās ar teicamu KMR iznākumu (92 %), attīršanas procesā produkts **10f** pilnībā sadalījās.

Turpmākie substrātu klāsta pētījumi parādīja, ka fluormetilēngrupas pārneši iespējams realizēt ar arilidēn- un heteroarilidēnmalonāta atvasinājumiem **9**, veidojot vēlamus produktus **10** kā diastereomēru maisījumu ar zemiem līdz ļoti augstiem iznākumiem (13–91 %). Interesanti, ka reakcijā ar benzilidēnmalonāta atvasinājumu **9g** izveidojies produkts **10g** reakcijas apstākļos nebija stabils, un tā rezultātā izdalītais iznākums bija zems (13 %), lai gan, ievadot alkēna benzola gredzenā elektronus atvelkošas funkcionālās grupas (NO₂, CN, CF₃), kā arī halogēnus (F, Br), produkti veidojās ar vidējiem līdz teicamiem izdalītajiem iznākumiem (31–91 %), toties ar zemu un vidēju diastereoselektivitāti. Furanilgrupu saturošs fluorciklopropāns **10k**, līdzīgi kā furanilcianoestera **9f** gadījumā, nebija hromatogrāfiski izdalāms nestabilitātes dēļ. Pētot β-neaizvietotu dubultaktivētu alkēnu **9l–n** reaģētspēju, mēs konstatējām stabili fluorciklopropānu **10l–n** veidošanos ar vidējiem līdz ļoti labiem iznākumiem (35–83 %).

Apkopojot eksperimentos gūto informāciju par mono- un diaktīvītiem Maikla akceptoriem (10. att.), konstatējām, ka olefīnu reaģētspēja tiešā veidā korelē ar to elektrofilītāti. Tādi monoaktīvīti alkēni, piemēram, kanēļskābes etilesteris un kanēļskābes nitrils, nav piemēroti substrāti fluorometilēngrupas pārnese reakcijām Korija–Čaikovska apstākļos. Arī vinilsulfoksīds šajos apstākļos vispār nereaģē, toties ar sulfonilgrupu monoaižvietoti alkēni jau ir pietiekami spēcīgi Maikla akceptori veiksmīgai reakcijas norisei.



10. att. Aktivētu olefīnu **9** fluorciklopropanēšanas ierobežojumi.

Runājot par dubultaktīvītiem arilidēn- un alkilidēnatvasinājumiem – cianoacetātiem un malonātiem – stipras EA grupas veicina produkta veidošanos, lai gan dažreiz novērojama nestabilu produktu veidošanās. Toties stipras ED grupas arilgredzenā lielākoties veicina fluorciklopropāna atvasinājumu sadalīšanos reakcijas apstākļos, ko varētu skaidrot ar elektrondonējošu grupu veicinātu ciklopropāna cikla atvēršanos.²⁰

3. Fluorometilēngrupas pārnese reaģenta optimizēšana

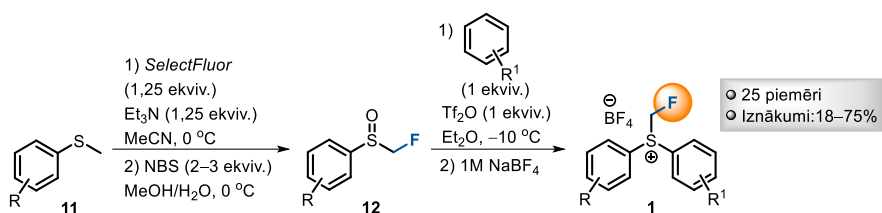
Lai gan 2,3,4,5-tetrametilfenilaizvietotā sulfonija sāls **1a** efektivitāti veiksmīgi demonstrējām reakcijās ar tādiem Maikla akceptoriem kā aldehīdiem, ketoniem, vinilsulfoniem, vinilsulfonamīdiem, kā arī ar dubultaktīvītiem alkēniem ar labiem rezultātiem. Jāatzīmē, ka reaģenta **1a** sintēzei raksturīgas augstas izmaksas 1,2,3,4-tetrametilbenzola ierobežotās pieejamības dēļ, kā arī zema atomekonomija.²¹

Līdz šim literatūrā nebija aprakstīta aizvietotāju ietekme uz fluormetilsulfonija sāļu **1** reaģētspēju, stabilitāti, kā arī kristāliskumu. Saskaņā ar esošo literatūru vairums sulfonija sāļu **1** pastāv kā viskozas eļļas, kas būtiski apgrūtina reaģenta praktisko pielietojumu.²² Kopsakarības, kas varētu veicināt ērti lietojama, kristāliska reaģenta izstrādi, tajā pašā laikā nezaudējot tā efektivitāti, nebija zināmas. Mūsu interesēs bija struktūras optimizēšanas ceļā atklāt efektīvu sulfonija sāls struktūru, samazinot tā sintēzei nepieciešamos resursus un

uzlabojot tā reaģētspēju jau attīstītājās fluormetilēngrupas pārnese reakcijās zemas reaģētspējas substrātiem.

Fluormerilēngrupas pārnese reakcijās ar nitroalkēniem, pielietojot klasisko *S*-monofluormetil-*S*-fenil-2,3,4,5-tetramtilfenilsulfonija tetrafluorborātu (**1a**), mēs novērojām zemu reaģētspēju un niecīgus reakciju iznākumus, tādējādi secinājām, ka sāls **1a** nav piemērotākais reaģents nitrofluorciklopropānu iegūšanai. Mūsu uzdevums bija izpētīt, vai iespējams ar fluormetilsulfonija sāls **1** aizejošās grupas struktūras modifikāciju palīdzību veicināt efektīvāku fluorciklopropanēšanas reakcijas norisi.²³

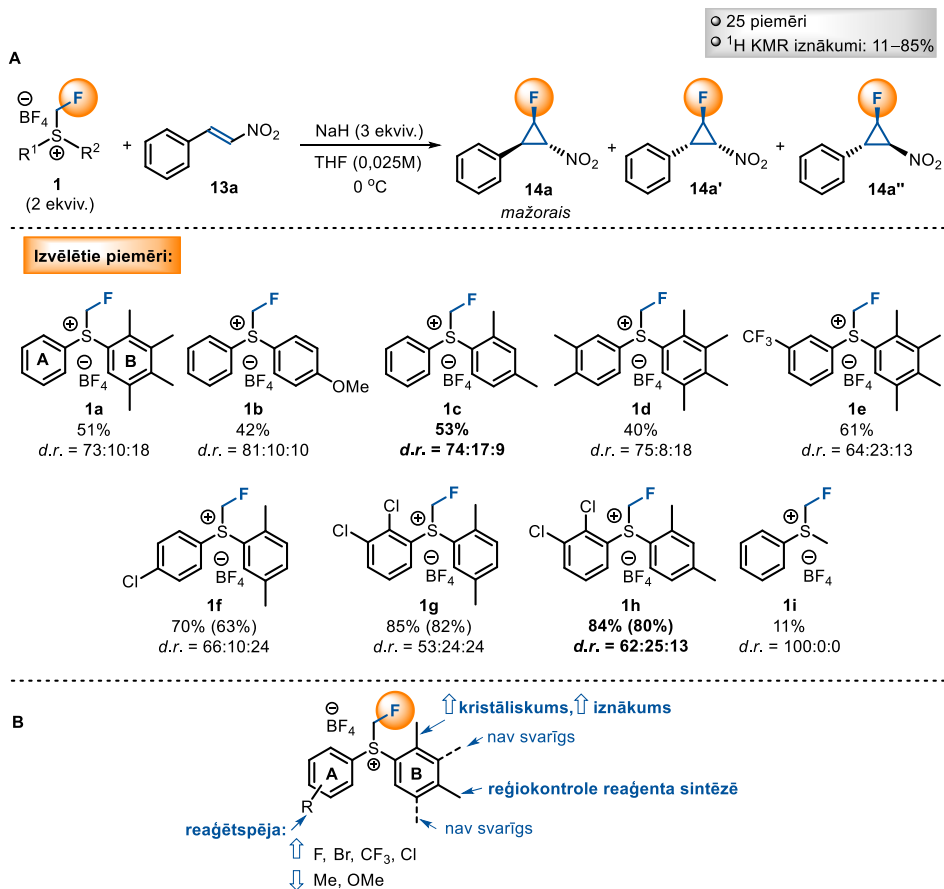
Pētījumu gaitā izdevās izstrādāt efektīvāku fluormetilsulfonija sāls **1** sintēzes ceļu (11. att.), aizvietojojt bīstamu un neērti lietojamu fluorēšanas reaģentu DAST²¹ ar drošāku un ērtāku elektrofilo fluorēšanas reaģentu *Selectfluor*. Uzlabotā sintēze arī ļāva krietni samazināt reakciju laikus, kā rezultātā ieguvām 25 dažādus fluormetilsulfonija sāļus **1** efektīvā četrus stadiju sintēzē, sākot no tioanizola atvasinājumiem **11**.



11. att. Fluormetilsulfonija sāļu **1** sintēzes ceļš.

Kā modeļsubstrātu sulfonija sāļu **1** izpētei sākotnēji tika izvēlējamies β -nitrostirolu (**13a**). Lai raksturotu aizvietotāju ietekmi, diarilsulfonija sāls **1** fenilgredzenus apzīmējām ar **A** un **B** (12. att., **A**).

Ievadot Me- un MeO- grupas dažādās pozīcijās sulfonija sāls **1** benzola gredzenā **B**, bet gredzenu **A** saglabājot neaizvietotu, ievērojami uzlabojumi reakcijas iznākumos, salīdzinājumā ar sākotnējo reaģentu **1a**, netika novēroti. Svarīgi uzsvērt, ka, lai gan *m*-ksilolu saturoša sulfonija sāls **1c** izmantošana nedeva būtisku reakcijas iznākuma paaugstināšanos (53 %, *d. r.* = 74:17:9), toties tā sintēzes izmaksas ir ievērojami zemākas nekā **1a** gadījumā. Savukārt papildus ievadot Me- grupas benzola gredzenā **A** (**1d**), novērojām pat vēlāmā produkta **14a** iznākuma samazināšanos (40 %).



12. att. Fluormetilsulfonija sāls **1** iegūšanas shēma.

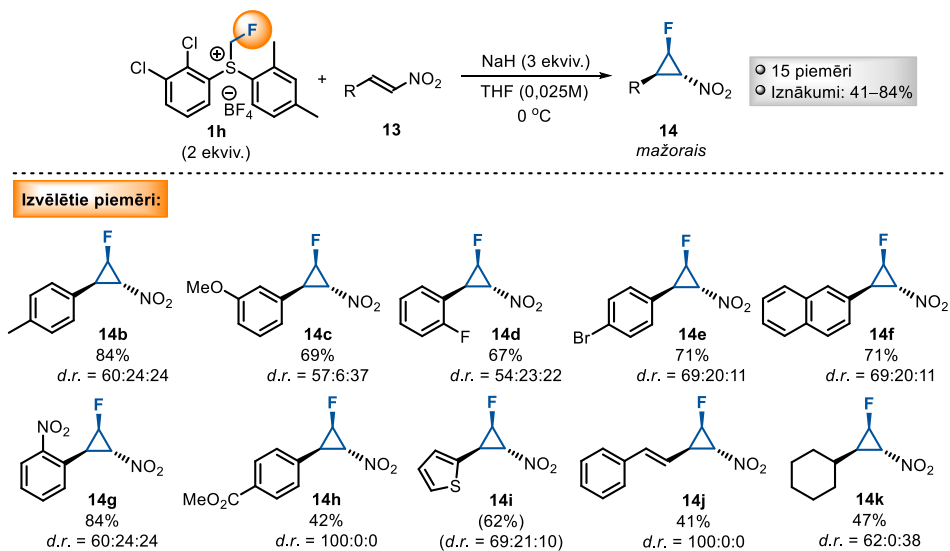
Sulfonija sāls **1** benzola gredzenā **A** ievadot halogēnaizvietotājus (Cl, Br, F) vai trifluormetilgrupu, saglabājot benzola gredzenā **B** ne vairāk kā divas Me- grupas, novērojām iznākuma paaugstināšanos līdz 70 % sulfonija sāls **1f** gadījumā. Turpinājumā, ievadot sāls benzola gredzena **A** *ortho* un *meta* pozīcijās divus hlora atomus, bet gredzenā **B** samazinot metilgrupu skaitu līdz divām (**1g,h**), izdevās sasniegt šīs pārvērtības augstāko kopējo iznākumu (84–85 %), bet vidēju diastereoselektivitāti.

Sulfonija sāļu reaģētspējas pētījumos noskaidrojām, ka, sulfonija sāls benzola gredzenā **A** ievadot halogēnus (F, Br, Cl) vai trifluormetilgrupu, novērojami augstāki fluorciklopropānu **14** iznākumi, savukārt ED grupas (Me, OMe) veicina produktu veidošanos ar zemākiem iznākumiem (12. att.). Sulfonija sāls **1** benzola gredzenā **B** metilgrupagrupa *ortho* pozīcijā nodrošina sāls kristālisko īpašību saglabāšanos, toties Me grupa *para* pozīcijā veicina reģioselektivitāti fluorometilsulfoksīda **12** elektrofilās aizvietošanas reakcijā (11. att.).

Interesanti, ka fluorciklopropanēšanas reakcijā ar fluormetilfenilmetilsulfonija sāli **1i** novērojām tikai mažorā diastereomēra **14a** veidošanos ar niecīgu iznākumu (11 %), kas liecina, ka minētās pārvērtības realizēšanai būtiski izmantot diarilaizvietotus fluormetilsulfonija sāļus.

Sulfonija sāls **1** struktūras optimizēšanas gaitā reaģents **1h** uzrādīja augstāko reaģētspēju, tādēļ to izmantojām turpmākajos nitroalkēnu **13** substrātu klāsta pētījumos (13. att.). Alkil-, aril-, kā arī heteroarilnitrofluorciklopropānus **14b–i** iegūvām ar vidējiem līdz ļoti labiem

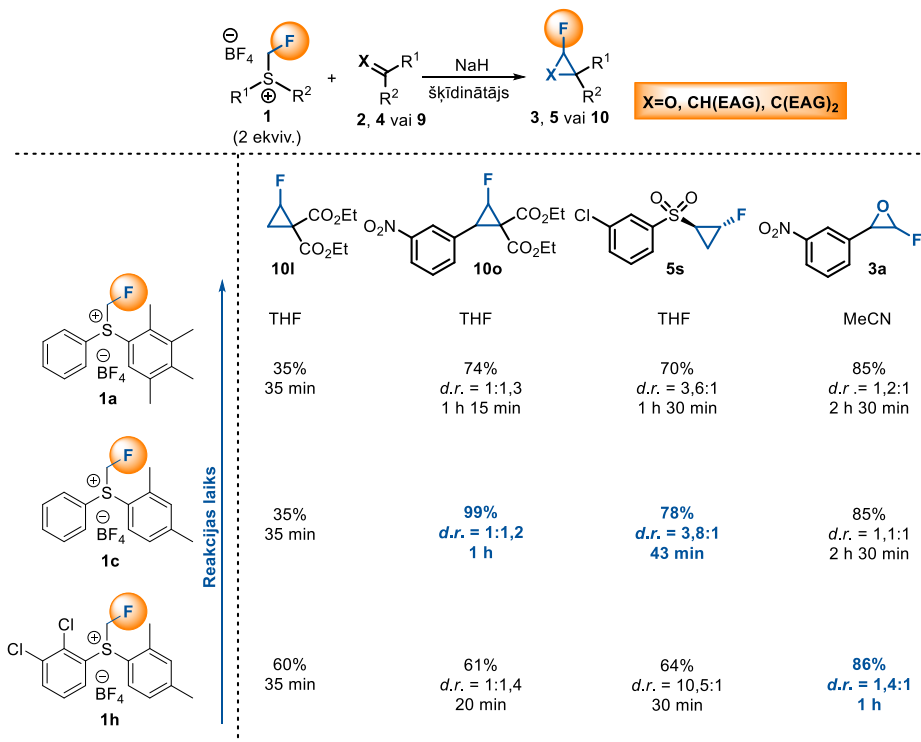
iznākumiem (41–84 %), toties ar vidēju diastereoselektivitāti. Izstrādātie reakcijas apstākļi ir savietojami ar plašu funkcionālo grupu klāstu izejvielas **13** benzola gredzenā, piemēram, ED grupas (metil- **13b**, metoksi- **13c**), halogēni (F **13d**, Br **13e**), EA grupas (nitro- **13g**, esteri **13h**, trifluorometilgrupa) benzola gredzenā. Reakcijā ar konjugētu diēnu **13j**, vēlamais produkts **14j** veidojās selektīvi, lai gan ar vidēju iznākumu (41 %).



13. att. Nitroalkēnu **13** fluorciklopropanēšanas substrātu klāsts.

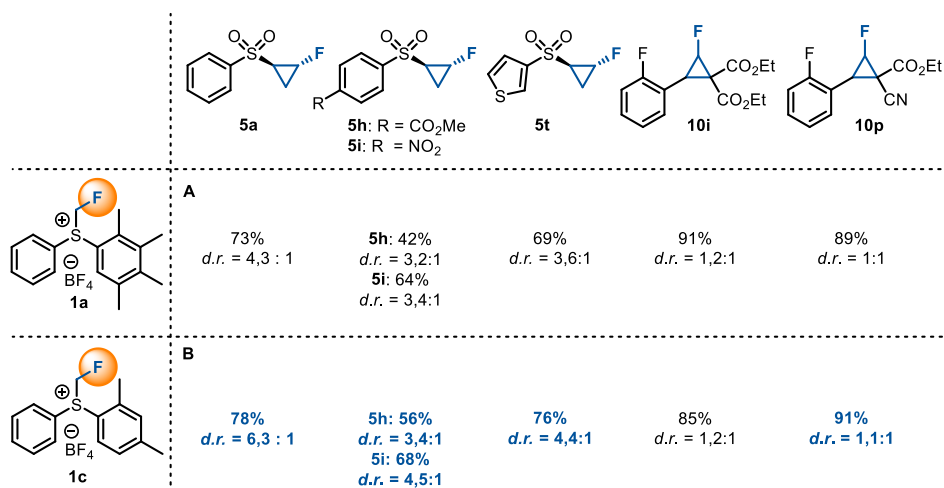
Lai salīdzinātu strukturāli uzlaboto sulfonija sāļu **1c** un **1h** reaģētspēju ar sākotnējo **1a**, mēs demonstrējam fluormetilēngrupas pārnese reakcijas ar malonāta atvasinājumiem **9l,o**, vinilsulfonu **4s** un ketonu **2a** (14. att.).

Reakcijā ar sulfonija sāli **1c** bija novērojami produktu **10o** un **5s** iznākumu paaugstināšanās salīdzinājumā ar klasisko sāli **1a**, toties ļoti reaģētspējīgiem substrātiem, piemēram, malonātam **9l** un aldehīdam **2a**, piemērotāks izrādījās 2,3-dihlorbenzolu saturošs sulfonija sāls **1h**, kā rezultātā izdevās iegūt produktu **10l** ievērojami augstāku iznākumu (60 %), savukārt fluorepoksīdu **3a** ar nedaudz uzlabotu diastereoselektivitāti īsākā reakcijas laikā. Savukārt substrātiem, kas reaģē lēnāk (**9o,4s**), sāls veicināja fluorciklopropanēšanas iznākuma samazināšanos salīdzinājumā ar oriģinālo sulfonija sāli **1a**.



14. att. Sulfonija sāļu **1a,c,h** salīdzinājums reakcijās ar dažādām substrātu klasēm.

Pētījumu turpinājumā mēs pārbaudījām sulfonija sāls **1c** reaģētspēju fluorciklopropanēšanas reakcijās ar vinilsulfoniem **4a,h,i,t** kā arī ar arilidēnmalonātu atvasinājumiem **9i,p**. Šo eksperimentu rezultātā (15. att., **B**) novērojām ne tikai augstākus vēlamo produktu iznākumus (izņemot **10i** gadījumā), bet arī diastereoselektivitātes uzlabojumus.

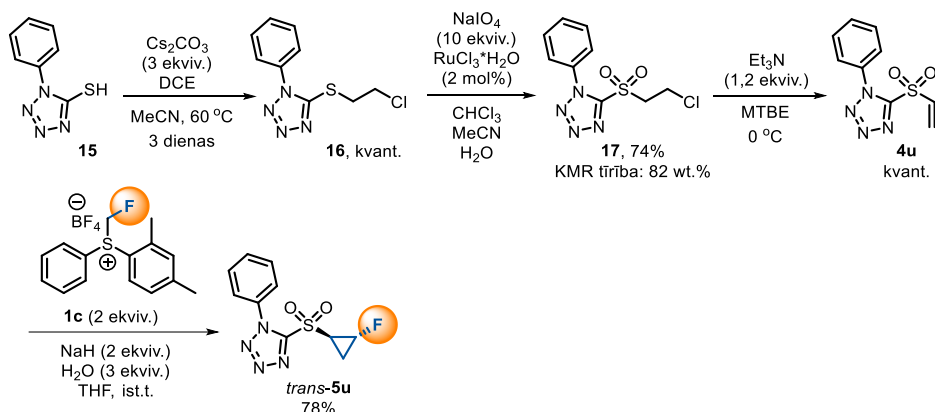


15. att. Sulfonija sāls **1c** reaģētspējas pētījumi.

4. Fluorciklopropilidēnu sintēze, izmantojot 5-(1*R**,2*R**)-2-fluorciklopropilsulfonil-1-fenil-1*H*-tetrazolu

Organiskajā sintēzē ciklopropilidēni jeb metilēnciklopropāni augstā cikla sprieguma²⁴ un reaģētspējas dēļ zināmi kā stratēģiski būvbloki citu vērtīgu savienojumu iegūšanai ciklopaplašināšanas un ciklopievienošanas reakciju rezultātā.²⁵ Demonstrējot fluorciklopropilsulfonu **5** sintēzes metodoloģiju un realizējot to reakcijas ar dažādiem elektrofilēm, mūsu uzmanību piesaistīja sulfona **5a** reakcija ar aldehīdu, veidojoties spirta atvasinājumam **8d** (6. att.). α -Hidroksilaizvietoti sulfoni ir nozīmīgi Džūlija–Kočinska olefinēšanas²⁶ reakcijas starpprodukti, kas liecināja par šīs pieejas potenciālu fluorciklopropilidēnu sintēzē.

Sākotnēji mūsu uzdevums bija iegūt olefinēšanai nepieciešamo reāģentu **5u**, kas paredzēja četru sintēzes soļu procedūru – 1-fenil-1*H*-tetrazol-5-tiola **15** alkilēšanu ar 1,2-dihloretānu, iegūtā haloalkilsulfīda **16** oksidēšanu ar NaIO₄ katalizatora RuCl₃·H₂O klātbūtnē, bāzes veicinātu HCl eliminēšanu no sulfona **17**, tā fluorciklopropanēšanu Korija–Čaikovska reakcijas apstākļos (16. att.). Vinilsulfona **4u** iegūšanu realizējām kā vienas kolbas sintēzi, kur radās problēmas HCl eliminēšanas solī.²⁷ Starpprodukts **17** uzrādīja izteiktu nestabilitāti Et₃N pārākumā, tādēļ bija nepieciešama rūpīga reakcijas apstākļu piemeklēšana.



16. att. Džūlija–Kočinska olefinēšanas reāģenta **5u** sintēze.

Lai noskaidrotu, cik daudz bāzes jāpievieno starpproduktam **17** eliminēšanas stadijā, mēs veicām optimizēšanas eksperimentus ar Et₃N tādos šķīdinātājos kā DCM, Et₂O un MTBE ist.t. un 0 °C temperatūrā (4.1. tab.). KMR iznākumu produktam **4u** pirms un pēc hromatogrāfiskas attīrīšanas noteicām pēc mūsu izstrādātas analītiskās metodes, izmantojot nedeiterētā CHCl₃ atlikuma signālu kā iekšējo standartu.²⁷

Par piemērotākajiem apstākļiem vinilsulfona **4u** sintēzei pieņēmām apstākļus Nr. 4, kur HCl eliminēšanas stadiju veicām ar 1,12 ekviv. Et₃N, MTBE, 0 °C 15 min laikā ar izcilu iznākumu (99,5 %) un augstu vielas tīrību (97 %) (4.1 tab., Nr. 4).

Pēdējā solī mēs fluorciklopropilsulfonu *trans*-**5u** ieguvām fluorciklopropanēšanas ceļā, pielietojot optimizētas struktūras fluormetilsulfonija sāli **1c**. Rezultātā ieguvām fluorciklopropilsulfonu **5u** kā *trans*-diastereomēru ar labu iznākumu (78 %).

Reakcijas apstākļu optimizēšana, izmantojot qKMR

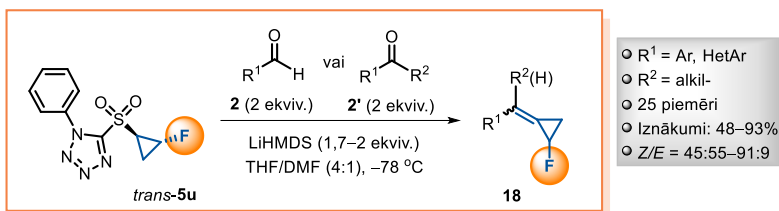
Nr.	Apstākļi	4u KMR iznākums, %		Noteikts ar lab. svāriem, %	4u KMR tīrība, %
		neattīrītam	izolētam		
1	DCM, ist. t., 4 h, Et ₃ N (2,5 ekviv.)	4,8	–	–	–
2	Et ₂ O, 0 °C, 15 min, Et ₃ N (2,27 ekviv.)	87,0	86,4	97	89
3	Et ₂ O, 0 °C, 15 min, Et ₃ N (1,12 ekviv.)	100	97,1	103	95
4	MTBE, 0 °C, 15 min, Et ₃ N (1,12 ekviv.)	100	99,5	103	97

Pētījumu turpinājumā Džūlija–Kočinska olefinēšanas apstākļu optimizēšanai izvēlējamies 3-nitrofenilbenzaldehīdu **2a** un 4-nitrobenzaldehīdu **2b** kā modeļsubstrātus.²⁸ Pētījuma gaitā noskaidrojām, ka optimāli reakcijas apstākļi ir: 2 ekviv. aldehīda **2** vai ketona **2'**, 1,7–2 ekviv. LiHMDS (1M THF), –78 °C, argona atmosfērā, sausā THF/DMF (4:1). Svarīgi atzīmēt, ka reakcijas apstākļos produkti **18** veidojās kā hromatogrāfiski neatdalāms *E*- un *Z*-izomēru maisījums, lai gan kā pamatizomērs veidojās tieši *Z*-fluorciklopropilidēns. Substrātu klāsta pētījumu gaitā (17. att.) mēs parādījām *ortho*-, *meta*-, *para*-aizvietotu benzaldehīdu **2a–j** fluorciklopropilidēšanu, kā rezultātā iegūtie produkti **18a–j** veidojās ar ļoti labiem līdz teicamiem iznākumiem (17. att., **A**).

Z-Selektivitāte ir skaidrojama ar to, ka, visticamāk, reakcija norit caur ciklisku pārejas stāvokli, kurā fluora atoms ir vērsts prom no aldehīda arilaizvietotāja, tādējādi samazinot destabilizējošas fluora un arilgrupas π -sistēmas dipoludipolu mijiedarbības.

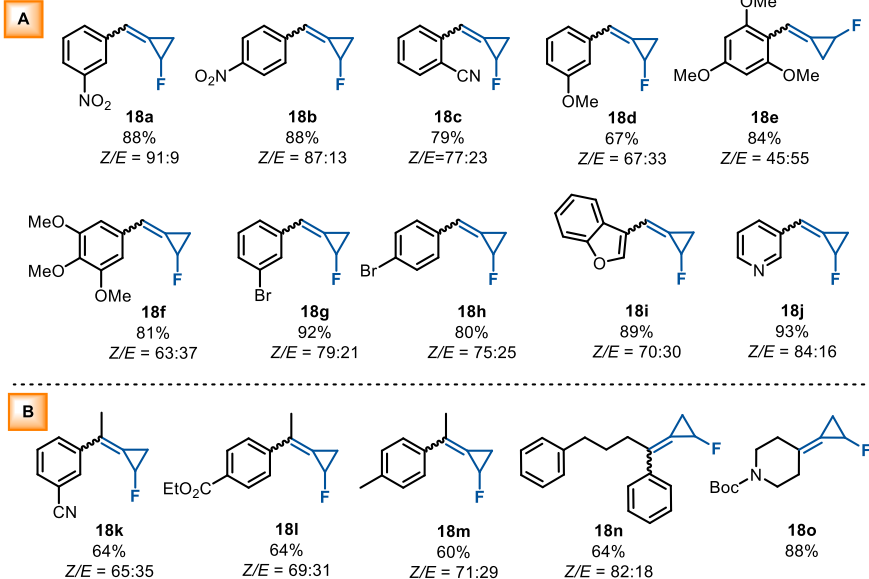
Interesanti, ka, piemēram, substrāta **2e** gadījumā, *E/Z*-selektivitāte krietni pazeminājās, kas, iespējams, liecina par stēriski apjomīga arilaizvietotāja ietekmi uz reakcijas norisi. Iespējams, ka stēriski apjomīgu aizvietotāju gadījumā reakcija noris caur atvērtu pārejas stāvokli, pazeminot selektivitāti.

Reakcijās ar ketoniem **2'** bija novērojami zemāki fluorciklopropilidēnu **18k–o** iznākumi (17. att., **B**), ko varētu skaidrot ar substrātu **2'** karbonilgrupas elektrofilītātes samazināšanos, kā arī ar iespējamām aldolām blakusreakcijām bāzes pārākumā. Arī alfiātisku ketonu **2'** pārvērtības veicām ar augstiem iznākumiem.



- R¹ = Ar, HetAr
- R² = alkil-
- 25 piemēri
- Iznākumi: 48–93%
- Z/E = 45:55–91:9

Izvēlētie piemēri:



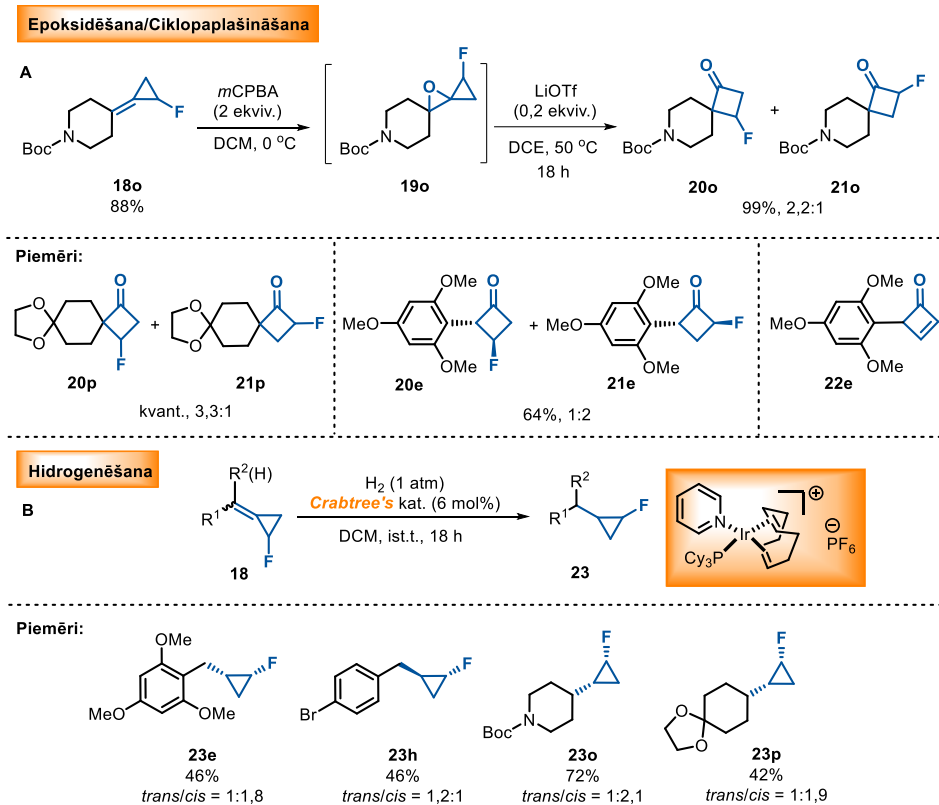
17. att. Džulija–Kočinska olefinēšanas substrātu klāsts.

Pēc substrātu klāsta pētījumiem bija nepieciešams pārbaudīt iegūto fluorciklopropilidēnu reaģētspēju dažādās pārvērtībās (18. att.), tāpēc pētījām fluorciklopropilidēnu **18e,o,p** epoksidēšanas/cikloaplašināšanas reakcijas (18. att., A).²⁹

Substrātu **18o,p** divu soļu reakcijā ar *m*CPBA un katalītisku daudzumu Luisa skābes LiOTf ieguvām α - un β -pozīcijā fluoraizvietotus ciklobutanonus **20o**, **21o** un **20p**, **21p** ar izcilu iznākumu, toties kā neatdalāmu reģioizomēru maisījumu, kur kā mažorais reģioizomērs bija tieši **20o** un **20p**. Produktu hromatogrāfiska attīrīšana šajā gadījumā nebija iespējama, jo savienojumi nebija stabili uz silikagēla. Produktu **20e** un **21e** gadījumā papildu Luisa skābes pievienošana ciklizēšanas ierosināšanai nebija nepieciešama. Fluorciklobutanonus **20e** un **21e** izdalījām ar vidēju iznākumu (64 %), papildus tam novērojams, ka šajā reakcijā ciklobutanons **21e** veidojās kā pamatizomērs, toties otrs reģioizomērs **20e** laikā gaitā sadalījās, eliminējot fluorūdeņradi un veidojot ciklobutēnona blakusproduktu **22e**.

Saskaņā ar literatūru monofluorciklopropilidēnu hidrogenēšana nav pētīta,³⁰ jo, iespējams, skarbos hidrogenēšanas apstākļos norit cikla atvēršanās un fluora atoma eliminēšana. Savukārt ciklopropilidēnu hidrogenēšanu visbiežāk veic, izmantojot Pd/C, Reneja-Ni, Ir katalīzi.³¹ Lai gan pārbaudījām vairākus hidrogenēšanas apstākļus, kā piemēram, Vilkinsona katalizatoru, Pd/C kā arī citus, novērojām neidentificētu defluorētu produktu veidošanos. Noskaidrojām, ka *Crabtree's* katalizators nodrošina maigu un efektīvu fluorciklopropilidēnu hidrogenēšanu, kā

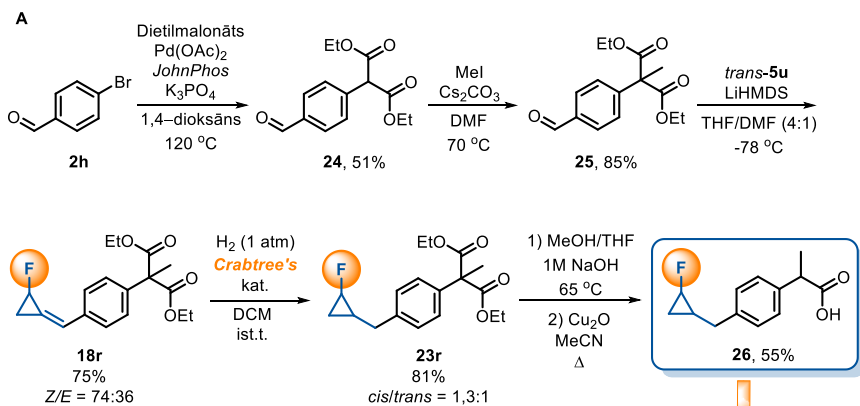
rezultātā ieguvām fluorciklopropānus **23** (18. att., **B**) ar vidējiem un labiem iznākumiem (42–72 %), pamatā veidojoties *cis*-produktam.



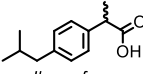
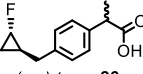
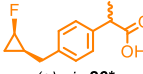
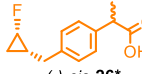
18. att. Fluorciklopropilidēnu **18** atvasināšanas iespējas.

Lai parādītu izstrādātās fluorciklopropilidēšanas metodoloģijas izmantošanas potenciālu medicīnas ķīmijā, īstenojām labi zināmas zāļu vielas – ibuprofēna³² – monofluorciklopropilanaloga **26** sintēzi (19. att., **A**) un veicām bioloģiskās aktivitātes testus uz enzīmiem COX-1 un COX-2 (19. att., **B**). Fluorciklopropilgrupu saturoša ibuprofēna atvasinājuma **26** sintēzi realizējām piecās stadijās, sākot no 4-brombenzalheīda **2h**. Pd(OAc)₂ katalizētā šķērssametnāšanas reakcijā savienojums **2h** ar dietilmalonātu veidoja starpproduktu **24**. Malonāta atvasinājuma **24** alkilēšanas reakcijā ar metiljodīdu ieguvām Džūlija–Kočinska olefinēšanai nepieciešamo dietilmalonātu **25**.

Fluorciklopropilidēšanas reakcijā ieguvām nepieciešamo produktu **18r** ar labu iznākumu (75 %) un labu *E/Z* attiecību. Hidrogenēšanas rezultātā ieguvām attiecīgo fluorciklopropāna atvasinājumu **23r** produktu – *cis*- un *trans*-izomēru maisījumu – ar ļoti labu iznākumu. Nākamajā solī hidrolizējām malonāta atvasinājumu **23r** un dekarboksilējām starpsavienojumu, lai iegūtu vēlamu zāļu vielas analogu **26** ar vidēju iznākumu (55 %). Hirālās preparatīvās hromatogrāfijas ceļā izdevās attīrīt trīs frakcijas, kurām tika noteikta enzīmu COX-1 un COX-2 inhibīcijas³³ spēja (19. att., **B**).



B **Bioloģiskās aktivitātes testi**

	 <i>Ibuprofen</i>	 <i>(rac)-trans-26</i>	 <i>(+)-cis-26*</i>	 <i>(-)-cis-26*</i>
COX-1	IC ₅₀ = 134 μM	IC ₅₀ = 25 μM	IC ₅₀ = >500 μM	IC ₅₀ = >500 μM
COX-2	IC ₅₀ = 443 μM	IC ₅₀ = 1071 μM	IC ₅₀ = 681 μM	IC ₅₀ = >2000 μM
S, c-1/c-2	0,30	0,023	n/a	n/a

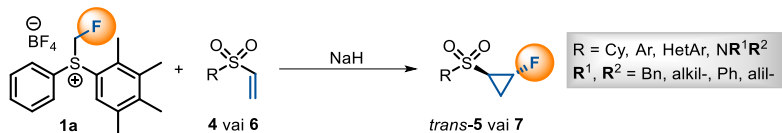
*Relatīvā konfigurācija

19. att. **A** Fluorciklopropilgrupu saturoša ibuprofēna analoga **26** sintēze. **B** Savienojuma **26** bioloģiskās aktivitātes noteikšana.

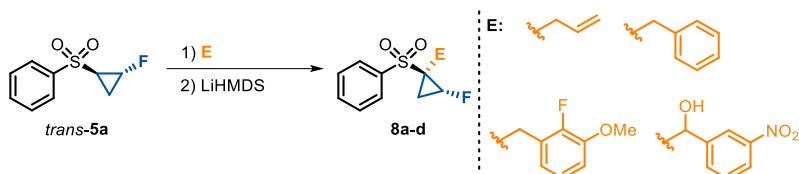
Pārbaudot bioloģisko aktivitāti, (*rac*)-*trans*-**26** uzrādīja augstāku inhibīcijas selektivitāti attiecībā uz COX-1, salīdzinot ar ibuprofēnu. Toties (+)-*cis*-**26** gadījumā savienojums uzrādīja zemāku aktivitāti nekā oriģinālā zāļu viela, taču augstāku selektivitāti uz COX-2 nekā uz COX-1, kas ir vēlamais mērķproteīns.

SECINĀJUMI

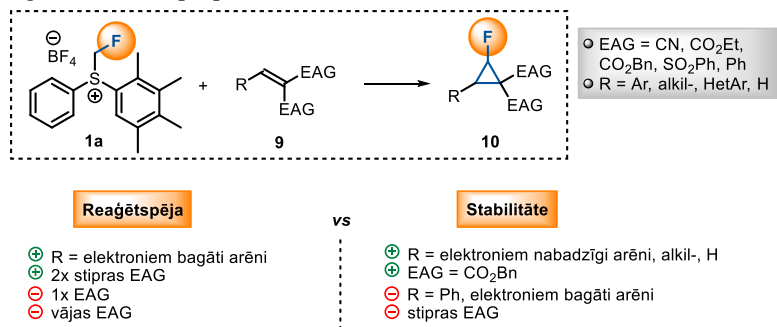
1) Aril-, heteroaril- un cikloheksilaizvietotu vinilsulfonu **4** un *N*-alkil-, fenilaizvietotu vinilsulfonamīdu **6** fluorciklopropanēšanas reakcijā ar diarilfluormetilsulfonija tetrafluorborātu **1a** iespējams iegūt *trans*-fluorciklopropilsulfonus **5** un *trans*-sulfonamīdus **7** ar labiem iznākumiem un vidēju diastereoselektivitāti.



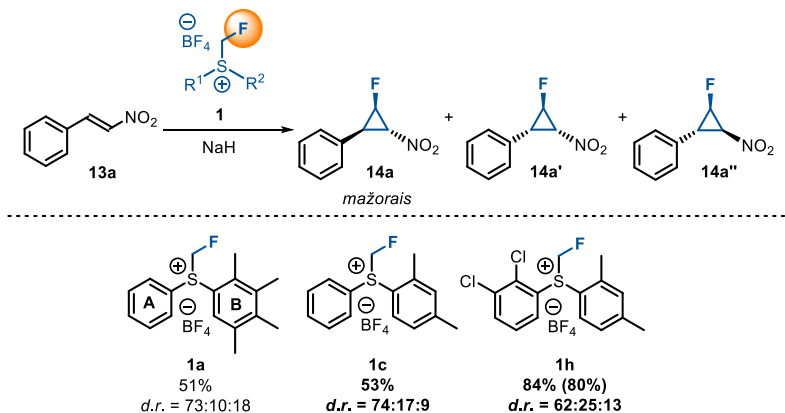
2) Fluorciklopropāna **5a** funkcionalizēšanas reakcijās ar elektrofilu novērojama *trans*-fluorciklopropāna **8** veidošanās, kas liecina par termodinamiski stabilākā karbanjona veidošanos deprotonēšanas soli neatkarīgi no tā, vai reakciju realizē ar *cis*- vai *trans*- izejvielu.



3) Fluormetilēngrupas pārnese reakcijās ar dubultaktivvītiem alkēniem **9** novērojami šīs reakcijas ierobežojumi, substrātu reaģētspējai korelējot ar to elektrofilītāti. Elektronu nabadzīgiem aizvietotājiem un/vai stiprām elektronatvelkošām funkcionālām grupām aizvietoti alkēni veicina reakcijas norisi, toties elektronu donoras grupas un elektronu bagātas sistēmas samazina iegūto fluorciklopropānu stabilitāti, veicina to sadalīšanos atūrīšanas laikā.

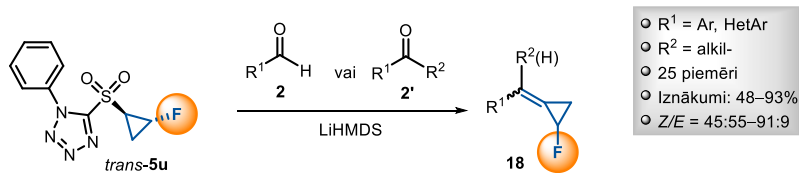


4) Halogēnaizvietotāji fluormetilsulfonija sāls arilgredzenā paaugstina tā reaģētspēju reakcijā ar nitroalkēniem, toties 2,4-dimetilaizvietota arilsistēma nodrošina sāls kristālisko agregātvokli. Augstākos reakcijas iznākumus un diastereoselektivitāti nitroalkēnu fluorciklopropanēšanas reakcijā iespējams panākt, izmantojot **1h**. Lai gan iegūto fluoronitrociklopropānu **14** iznākumi bija zemāki, toties sintēzes izmaksu ziņā visizdevīgāk būtu izmantot **1c**.



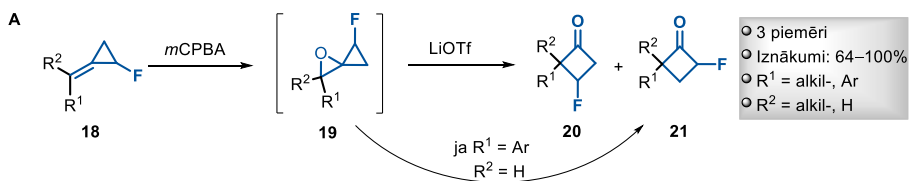
5) Fluormetilēngrupas pārnese reakcijās ar vinilsulfoniem **4** augstākus fluorciklopropānu **5** atvasinājumu iznākumus, kā arī diastereoselektivitāti nodrošināja ar *m*-ksilolu aizvietots fluormetilsulfonija sāls **1c**, savukārt arilidēnmalonātu gadījumā viennozīmīga tendence, izmantojot uzlabotas struktūras sulfonija sāļus **1c** vai **1h**, netika novērota. Reakcijā ar 3-nitrobenzaldehydu **2a** būtiskas priekšrocības, izmantojot modificētas struktūras sulfonija sāļus, nebija novērojamas.

6) Džūlija–Kočinska olefinēšanā, kā reaģentu izmantojot *N*-feniltetrazolu saturošu fluorciklopropilsulfonu **5u**, no aldehīdiem **2** un ketoniem **2'** iespējams iegūt fluorciklopropilidēnus **18** ar labiem iznākumiem, pamatā veidojoties tieši *Z*-izomēram.

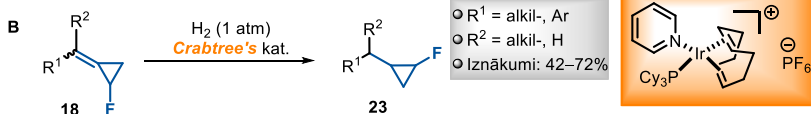


7) Fluorciklopropilidēnu **18** hidrogenēšanas reakcijās *Crabtree's* katalizatora klātbūtnē iespējams iegūt attiecīgos fluorciklopropānus **23** ar zemiem līdz vidējiem iznākumiem kā *cis* un *trans*-izomēru maisījumu. Savukārt fluorciklopropilidēnu **18** reakcijā ar *m*CPBA un kat. daudzumu LiOTf epoksidēšanas/cikloaplašināšanas rezultātā veidojas fluorciklobutanona atvasinājumi **20** un **21** ar vidējiem līdz izciliem rezultātiem kā divu reģioizomēru maisījums.

Epoksidēšana/Cikloplaišināšana



Hidrogenēšana



8) Fluorciklopropilidēšanas metodoloģiju iespējams ērti izmantot zāļu vielas ibuprofēna fluorciklopropilsaturoša analoga **26** sintēzei. Bioloģiskās aktivitātes testos uz enzīmiem COX-1 un COX-2 iespējams novērot būtiskas fluorētā zāļu vielas analoga **26** stereoizomēru selektivitātes atšķirības, salīdzinot ar oriģinālo zāļu vielu.

DOCTORAL THESIS PROPOSED TO RIGA TECHNICAL UNIVERSITY FOR THE PROMOTION TO THE SCIENTIFIC DEGREE OF DOCTOR OF SCIENCE

To be granted the scientific degree of Doctor of Science (Ph. D.), the present Doctoral Thesis has been submitted for the defence at the open meeting of RTU Promotion Council on May 24, 2023 at the Faculty of Materials Science and Applied Chemistry of Riga Technical University, 3 Paula Valdena Street, Room 272.

OFFICIAL REVIEWERS

Asoc. Professor Dr. chem. Kaspars Traskovskis
Riga Technical University

Professor Dr. Jérôme Waser
Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne, Switzerland

Asist. Professor D. Phil. Miriam O'Duill
University of Nottingham, United Kingdom

DECLARATION OF ACADEMIC INTEGRITY

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

Renāte Melngaile(signature)

Date

The Doctoral Thesis has been prepared as a thematically united collection of scientific publications. It consists of Summary, 5 scientific publications, 1 review, and 1 article published in the encyclopedia of chemical reagents. Publications have been written in English. The total number of pages is 683, including electronic data.

GENERAL OVERVIEW OF THE THESIS

Introduction

The bioisosteric replacement of a hydrogen atom with a fluorine atom in the molecular structure of drug molecules often improves their physicochemical properties – metabolic stability, bioavailability, as well as binding to enzymes.¹ According to the US Food and Drug Administration data, more than 20 % of registered medicinal substances contain at least one fluorine atom, demonstrating the importance of the fluorine atom in ensuring biological activity.² The high electronegativity of fluorine, the small size of the atom, as well as the strength of the C–F bond and the ability to form hydrogen bonds distinguish fluorine from other halogens and their characteristic transformations, hence using classical halogenation methods to introduce fluorine-containing building blocks into a molecule are often not effective.³

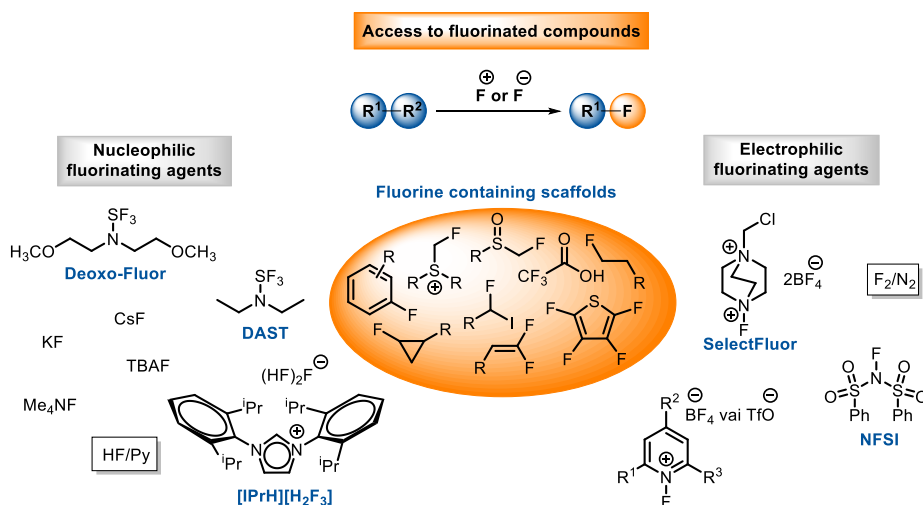


Fig. 1. Most commonly used reagents for C–F bond formation.

The development of safe and environmentally friendly reagents for the introduction of fluorine into organic compounds is an important challenge and significant research direction in organic chemistry.⁴

The fluorine gas F₂, due to its aggressive reactivity, low selectivity, significant safety concerns, as well as the need for special laboratory equipment, is not widely used in organic synthesis laboratory conditions.⁵ On the other hand, hydrated fluoride ion has low nucleophilicity, and obtaining anhydrous fluoride ion is difficult due to its inherent hygroscopic properties. In contrast, hydrogen fluoride (HF) possesses high toxicity. To avoid direct application of F₂ or HF in laboratory conditions, both nucleophilic⁶ and electrophilic⁷ fluorination reagents have been developed for selective C–F bond formation (Fig. 1).⁸

In the literature, special attention has been devoted to the development of monofluorinated building blocks, which can be explained by the difficult methods of introducing one fluorine atom and the lack of appropriate reagents.⁹

The simplest C–F-containing fragment is a fluoromethylene group¹⁰ that can be introduced into the target molecule using monofluoromethylene group transfer reagents, which are mainly

volatile, environmentally concerning freon-type compounds CHF_2 for the generation of fluorocarbenes¹¹, as well as for fluorocarbenoids (Fig. 2).¹² One of the most successful examples of direct transfer of monofluoromethylene group is fluorinated sulfoximine, but its application possibilities have been demonstrated only on Weinreb amides.¹³

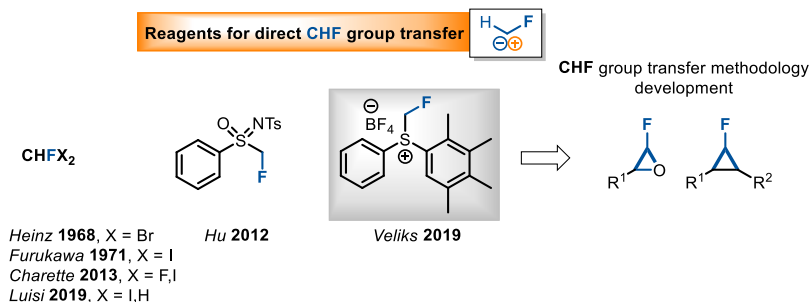


Fig. 2. Fluoromethylene group transfer reagents known in literature.

Sulfur ylides¹⁴ serve as synthetic equivalents of carbene, which are successfully used in organic chemistry for the synthesis of the smallest carbocycle – cyclopropane – under the Corey–Chaykovsky reaction conditions.¹⁵ In our view, fluoromethylene group transfer reagents based on sulfur ylides have great potential for obtaining monofluorinated compounds. Our group demonstrated for the first time the synthetic application of sulfur fluoromethylide, which has been successfully generated from a diarylfluoromethylsulfonium salt. When the ylide intermediate reacted with aldehydes and ketones, monofluorinated epoxides were successfully formed.¹⁶ In this way, a new potential reaction mode was presented for the diarylfluoromethylsulfonium reagent – transfer of the fluoromethylene group. Until now, the only known application of this type of reagent was electrophilic fluoromethylation, which has been originally developed by the Olah and Prakash group.¹⁷

When examining the literature on the use of fluoromethylsulfonium salts, at the beginning of our study, there was a lack of information on the potential of this compound to generate *in situ* sulfur ylide, which we believed to be the key to selective transfer of the monofluoromethylene group, yielding little studied fluorine containing compounds.

Aims and objectives

The aim of the Doctoral Thesis is the development of new, effective and practical fluoromethylene group transfer reagents, as well as the development of new methods for the synthesis of fluorinated building blocks.

For the implementation of the goal, two tasks were defined:

- 1) to explore synthetic applications of fluoromethylsulfonium based reagents for synthesis of monofluorinated compounds;
- 2) to synthesize poorly known monofluorinated building blocks/fragments and study their further synthetic application, as well as methodology demonstration for the synthesis of fluorinated analogues of potentially important drug molecules.

Scientific novelty and main results

As a result of the Doctoral Thesis, the following results were achieved:

1. Organic synthesis methodology for the transfer of the monofluoromethylene group to activated alkenes using diarylfluoromethylsulfonium salt under the Corey–Chaykovsky reaction conditions:

- diastereoselective fluorocyclopropanation of vinylsulfones and vinylsulfonamides;
- fluorocyclopropanation of double activated Michael acceptors – arylidene malonates, arylidene cyanoesters, sulfones, and the reaction limitation studies;
- fluoromethylsulfonium reagent structure optimization studies using nitroalkene and other Michael acceptor fluorocyclopropanation as a model reaction.

2. Organic synthesis methodology for obtaining monofluorocyclopropylidenes from aldehydes and ketones under the Julia–Kocienski reaction conditions using 5-(*R**,2*R**)-2-fluorocyclopropylsulfonyl-1-phenyl-1*H*-tetrazole as a reagent.

3. Demonstration of the synthesis of a fluorine-containing analogue of the drug molecule ibuprofen, with fluorocyclopropane serving as an isostere of the isopropyl group.

Structure of the Thesis

The Doctoral Thesis was prepared as a thematically unified set of scientific publications on the development of fluoromethylene group transfer reagents and methodology in reactions with various Michael acceptors, as well as on the further application of the obtained compounds – fluorocyclopropanes for the discovery of other important fluorine containing compounds.

Publications and approbation of the Thesis

The main results of the Doctoral Thesis were summarized in 5 scientific publications, 1 review and 1 article in the encyclopedia of chemical reagents. Results of the research were presented at 6 scientific conferences.

Scientific publications:

1) **Melngaile, R.**; Sperga, A.; Baldrige, K. K.; Veliks, J. Diastereoselective Monofluorocyclopropanation Using Fluoromethylsulfonium Salts. *Org. Lett.* **2019**, *21* (17), 7174–7178. DOI: 10.1021/acs.orglett.9b02867.

2) Kazia, A.; **Melngaile, R.**; Mishnev, A.; Veliks, J. Johnson–Corey–Chaykovsky Fluorocyclopropanation of Double Activated Alkenes: Scope and Limitations. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1384–1388. DOI: 10.1039/C9OB02712B

3) Sperga, A.; **Melngaile, R.**; Kazia, A.; Belyakov, S.; Veliks, J. Monofluoromethylsulfonium Reagents for Fluoromethylene Transfer Chemistry. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (4), 3196–3212. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02561.

4) Muhamadejev, R.; **Melngaile, R.**; Paegle, P.; Zibarte, I.; Petrova, M.; Jaudzems, K.; Veliks J. Residual Solvent Signal of CDCl₃ as a *q*NMR Internal Standard for Application in Organic Chemistry Laboratory. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (5), 3890–3896. DOI: 10.1021/acs.joc.0c02744.

5) **Melngaile, R.**; Veliks, J. Synthetic Applications of Monofluoromethylsulfonium Salts. *Synthesis* **2021**, *53* (24), 4549–4558. DOI: 10.1055/a-1548-8240.

6) **Melngaile, R.;** Veliks, J. Sulfonium, (Fluoromethyl)phenyl(2,3,4,5-tetramethylphenyl)-, Tetrafluoroborate(1-) (1:1)¹. *Encycl. Reagents Org. Synth.* **2021**, 1–4. DOI: 10.1002/047084289X.rm02379.

7) **Melngaile, R.;** Videja, M.; Kuka, J.; Kinens, A.; Zacs, Dz.; Veliks, J. Synthetic Access to Fluorocyclopropylidenes. *Org. Lett.* **2023**, 25 (13), 2280–2284.

Results of the Thesis were presented at the following conferences:

1. Melngaile, R. Fluoromethylene Transfer from Diarylfluoromethylsulfonium Salts. *20th Tetrahedron Symposium*, Bangkok, Thailand, 18–21 June **2019**.

2. Melngaile, R. Diastereoselective Monofluorocyclopropanation Using Fluoromethylsulfonium Salts. *11th Paul Walden Symposium*, Riga, Latvia, 19–20 September **2019**.

3. Melngaile, R. Synthesis of Fluorocyclopropylidenes via Julia–Kocienski Olefination. *12th Paul Walden Symposium*. Online, 28–29 October **2021**.

4. Melngaile, R. Synthesis of Fluorocyclopropylidenes via Julia–Kocienski Olefination. *Balticum Organicum Syntheticum*, Vilnius, Lithuania, 3–6 July **2022**.

5. Melngaile, R. Synthesis of Fluorocyclopropylidenes via Julia–Kocienski Olefination. *2nd Drug Discovery Conference 2022*, Riga, Latvia, 22–24 September **2022**.

6. Melngaile, R. Recent Advances in Fluoromethylene Transfer. *2nd LIOS conference*, Riga, Latvia, 29–30 November **2022**.

MAIN RESULTS OF THE THESIS

1. Diastereoselective monofluorocyclopropanation of vinyl sulfones with a fluoromethyldiarylsulfonium salt

At the start of this study, no examples for the synthesis of monofluorocyclopropanes via the Corey–Chaykovsky reaction could be found in the literature. Our group’s successfully developed fluoromethylene transfer reaction with aldehydes and ketones **2** exploiting diarylfluoromethylsulfonium salt **1a** (Fig. 3, A) encouraged us to extend this approach to access fluorocyclopropanes.¹⁶ We managed to demonstrate an effective approach that afforded new monofluorinated building blocks – fluorocyclopropyl sulfones – under Corey–Chaykovsky reaction conditions in a reaction between a strong Michael acceptor – vinyl sulfone and a base generated sulfur fluoromethylide.¹⁸

Initially, with phenyl vinyl sulfone **4a** as a model substrate, we carried out the reaction in deuterated chloroform, which allowed us to identify by NMR the formation of the desired product **5a** (Fig. 3, B) in a low yield (26 %) and satisfactory diastereoselectivity (*d. r.* = 6:1). *Trans*-isomer **5a** was formed as the major reaction product.

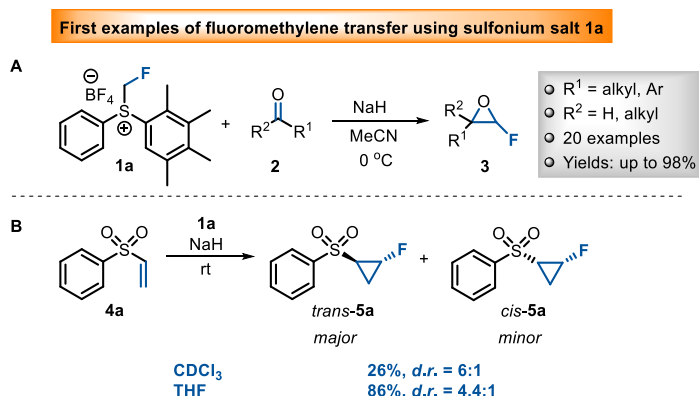


Fig. 3. Fluoromethylene transfer in Corey–Chaykovsky fluorocyclopropanation.

Screening of solvents, temperature, solution concentration, as well as the ratio of the reaction components allowed us to find conditions that gave the highest yield (86 %, *d. r.* = 4.4:1), therefore we further carried out substrate scope studies with vinyl sulfones **4** under the following conditions: **1a** (2 equiv.), 60 % NaH (4 equiv.), THF (0.1 M), argon atmosphere, room temperature. It should be noted that, the reaction diastereoselectivity was determined for a crude reaction mixture, but the yield is shown for chromatographically purified major product *trans*-**5** diastereomer.

While studying the scope of substrate **4**, we verified the compatibility of various functional groups with the developed reaction conditions (Fig. 4). Initially, we tested various aryl substituents at the *ortho*, *meta*, and *para* positions of arylvinylsulfones **4**. We observed that not only halogen (F, Br, Cl) substituents **4b–d**, but also substrates containing electron acceptor groups (CN, Ms, CF₃, CO₂Me, NO₂) showed good reactivity. Substituted aryl vinyl sulfones **4e–i** at the *meta* and *ortho* positions afforded the desired products *trans*-**5e–i** in moderate to good yields (42–75 %) and moderate diastereoselectivities (*d. r.* = 2.9:1–3.9:1).

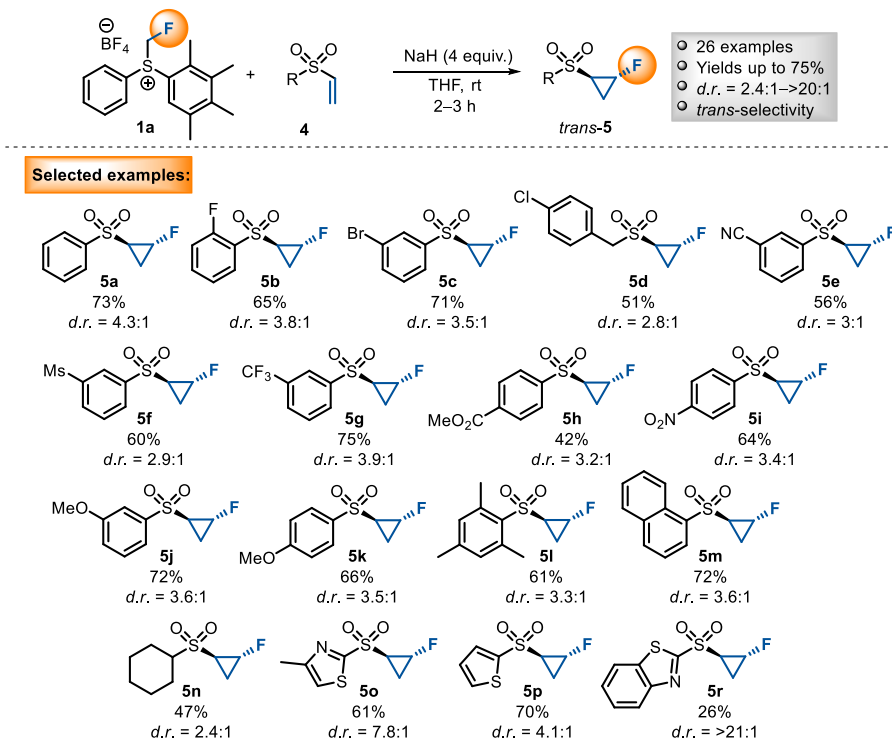


Fig. 4. Substrate **4** scope studies of fluorocyclopropanation reaction.

During the scope studies, we also tested substrates with electron donating groups (OMe, Me) in *meta*, *ortho*, and *para* positions (**4j–l**), as well as benzyl-, naphthyl- and cyclohexyl-substituted vinyl sulfones (**4d,m,n**), as a result of which we obtained fluorocyclopropyl sulfones **5d,m,n** with moderate to good yields (47–72 %).

We also subjected heterocycle containing vinyl sulfones **4o–r** to the reaction conditions and obtained monofluorinated cyclopropanes **5o–r** in low to good yields (26–70 %). Interestingly, in the reaction with the benzthiazole derivative **4r**, the product **5r** was isolated with a low yield (26 %), but the highest observed diastereoselectivity ($d. r. = >21:1$). High diastereoselectivity ($d. r. = 7.8:1$) was also observed in the case of methylthiazole derivative **4o**. It should be emphasized that under these reaction conditions, the lowest diastereoselectivity ($d. r. = 2.4:1$) was observed in the reaction with an aliphatic substrate – cyclohexyl vinyl sulfone **4n**.

To verify whether the developed method is also suitable for obtaining fluorocyclopropylsulfonamides **7**, we performed fluorocyclopropanation reactions with *N*-substituted vinyl sulfonamides **6a–d** (Fig. 5). To achieve full conversion of starting material **6**, it was necessary to increase the amount of diarylfluoromethyl sulfonium salt **1a** as well as NaH. As a result of the transformations, we obtained monofluorinated cyclopropylsulfonamides **7a–d** in low to moderate yields (35–55 %) and with moderate diastereoselectivities. In our opinion, the decreased yields of products *trans*-**7** could be explained by the lower reactivity of vinyl sulfonamides **6** with sulfur ylide and partial degradation of the formed products **7** in the presence of excess base in the reaction mixture.

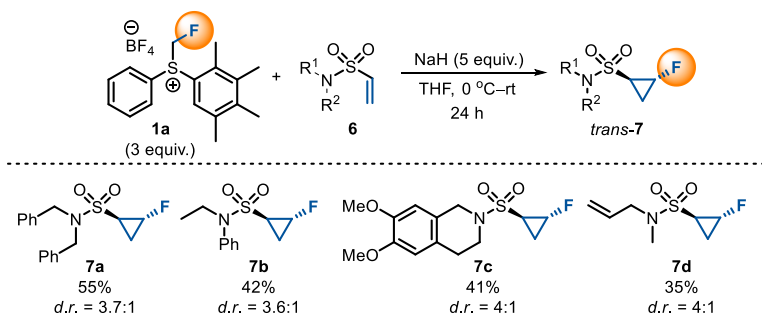


Fig. 5. Vinyl sulfonamide **6** scope studies for the preparation of monofluorocyclopropyl-sulfonamides *trans*-**7**.

The next step in this study involved further functionalization of the fluorocyclopropylsulfone *trans*-**5a**. For this purpose, we opted to verify whether it is possible to carry out alkylation reactions in the presence of base with electrophiles such as allyl and benzyl bromides, as well as with a benzaldehyde derivative (Fig. 6). In reactions with allyl and benzyl bromides in the presence of LiHMDS we obtained the desired fluorocyclopropylsulfone derivatives **8a–c** in very good yields (79–84 %). It should be noted that the formed products **8a–d** kept their relative configuration, namely, the *trans* position of the fluorine atom in relation to the sulfone group, which indicates the formation of the thermodynamically most stable carbanion. However, in the reaction with benzaldehyde **2a**, we obtained hydroxy-containing fluorocyclopropylsulfone derivative **8d** as a chromatographically inseparable mixture of two diastereomers (49 %, *d. r.* = 1:1) instead of the theoretically 4 possible isomers.

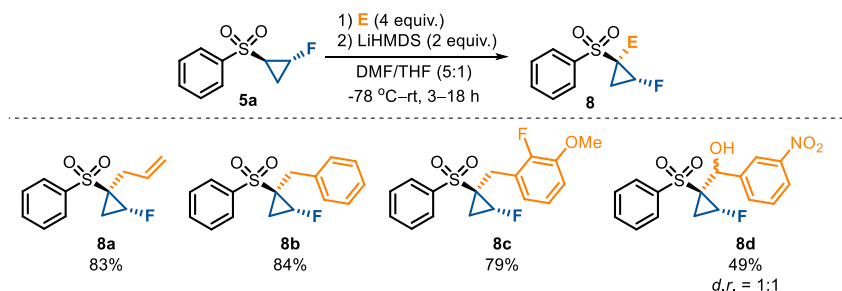


Fig. 6. Functionalization reaction of fluorocyclopropylsulfone **5a** with electrophiles.

In order to gain deeper understanding of the fluorocyclopropanation mechanism and the causes of diastereoselectivity, we performed control experiments with isolated *cis*-**5a** and *trans*-**5a** products (Fig. 7, **I**). By exposing each of the diastereomers to the reaction conditions, and also by simply stirring them in the presence of NaH in THF medium, we observed the formation of the main diastereomer – *trans*-**5a**, regardless of the initial configuration of the substrate used. These results confirm the formation of the thermodynamically most stable anion, which shifts the equilibrium towards the formation of the *trans*-**5a** isomer.

By subjecting both diastereomers to identical alkylation conditions **C** with allyl bromide (Fig. 7, **II**), we observed the selective formation of *trans*-product **8a** (*d. r.* = >20:1) with high reaction yields (83–87 %), which confirmed the hypothesis of formation of the thermodynamically most stable carbanion as a result of deprotonation of sulfone **5a**.

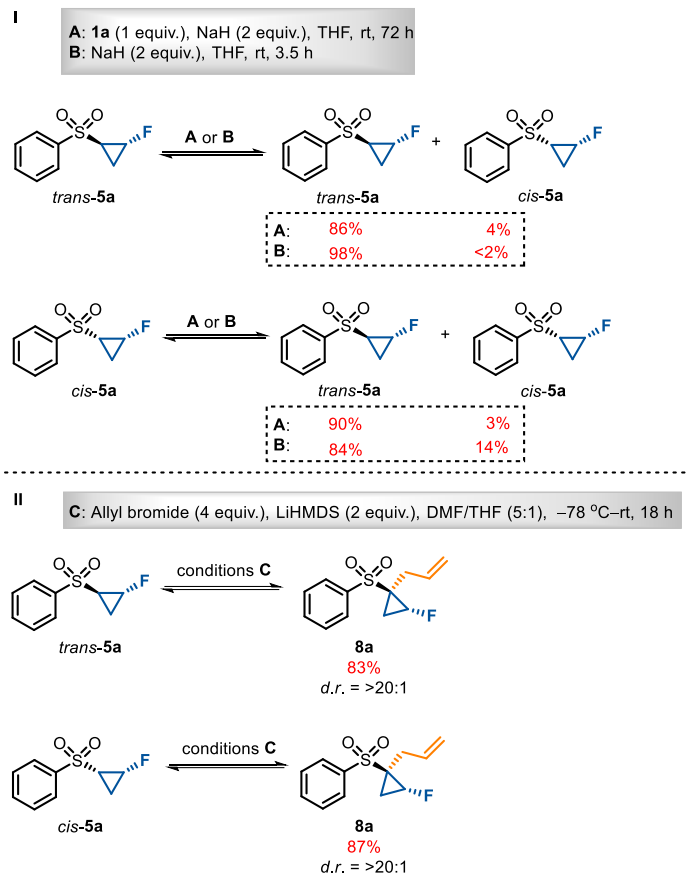


Fig. 7. Control experiments of fluorocyclopropyl sulfones **5a**.

In order to analyze the mechanism of fluorocyclopropanation and to better understand the causes of the reactions diastereoselectivity, we performed quantum chemical calculations. According to the mechanism (Fig. 8, **A**), when in situ generated sulfur ylide **1'** adds to Michael acceptor **4**, *syn*- and *anti*-betaines **B¹** and **B²** are formed, which after C–C bond rotation and sulfide elimination in the next step, form the corresponding cyclization products – fluorocyclopropanes *cis-5a* and *trans-5a*. DFT calculations for the transition state energies of the reaction mechanism (R = 3-MePh, R¹ = R² = Me, Fig. 8, **B**) show that the **C¹** and **C²** cyclization of betaines, in which sulfide serves as the leaving group, is the rate-determining step (RDS) of this transformation. The calculated transition state energy barrier for the formation of the product *cis-5a* is 0.9 kcal/mol higher than for *trans-5a*. This energy difference ($\Delta E_a = 0.9$) determines the initial kinetic distribution of diastereomers, which corresponds to the ratio of diastereomers *d. r.* = 2.56:1, that could be explained by the steric hindrance between the fluorine atom and the sulfone group.

It should be noted that the final product *trans-5a* is thermodynamically more stable by – 1.19 kcal/mol than the *cis-5a*, which during the reaction transforms into a *trans*-product in the presence of a base through thermodynamic equilibrium. The obtained data in computer

calculations confirm the isomerization of *cis*-**5a** to *trans*-**5a** in the presence of NaH observed in control experiments (Fig. 7, I).

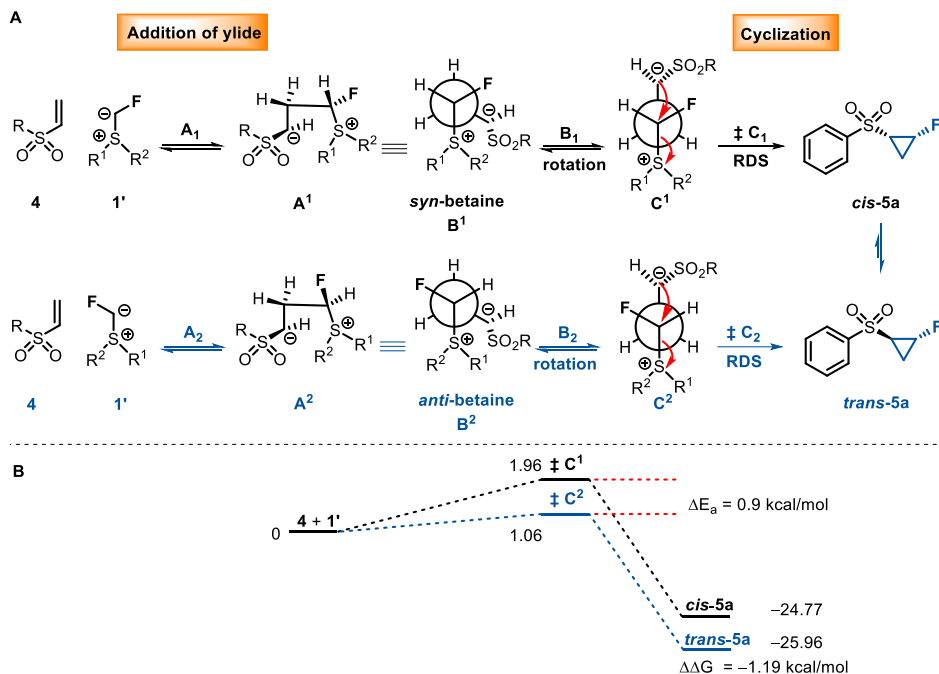


Fig. 8. Mechanism of fluorocyclopropanation of vinyl sulfones **4**.

2. Fluorocyclopropanation of double activated alkenes under Corey–Chaykovsky conditions

Our group's previous studies on the transfer of the fluoromethylene group under Corey–Chaykovsky epoxidation reaction conditions with aldehydes and ketones¹⁶, as well as the developed methodology in reactions with vinyl sulfones, vinyl sulfonamides¹⁸ encouraged further research in this direction. The next task was to clarify the potential and limitations of the developed sulfur ylide based fluoromethylene transfer, thus it was decided to test a wider range of Michael acceptors in the fluorocyclopropanation reaction.¹⁹

In order to find the most suitable reaction conditions for double activated alkenes **9**, we used ethylbenzylidene cyanoester **9a** as a model substrate. During the optimization of the reaction conditions, it was found that dry 1,4-dioxane, 2 equiv. of sulfonium salt **1a** using 4 equiv. of NaH at room temperature under argon atmosphere gave the best results.

Initiating studies of the substrate scope (Fig. 9), we at first screened cyanoester derivatives (**9a–f**) and obtained the corresponding fluorocyclopropanes **10** as a diastereomer mixture (**10a–f**) in low to excellent yields (15–99 %).

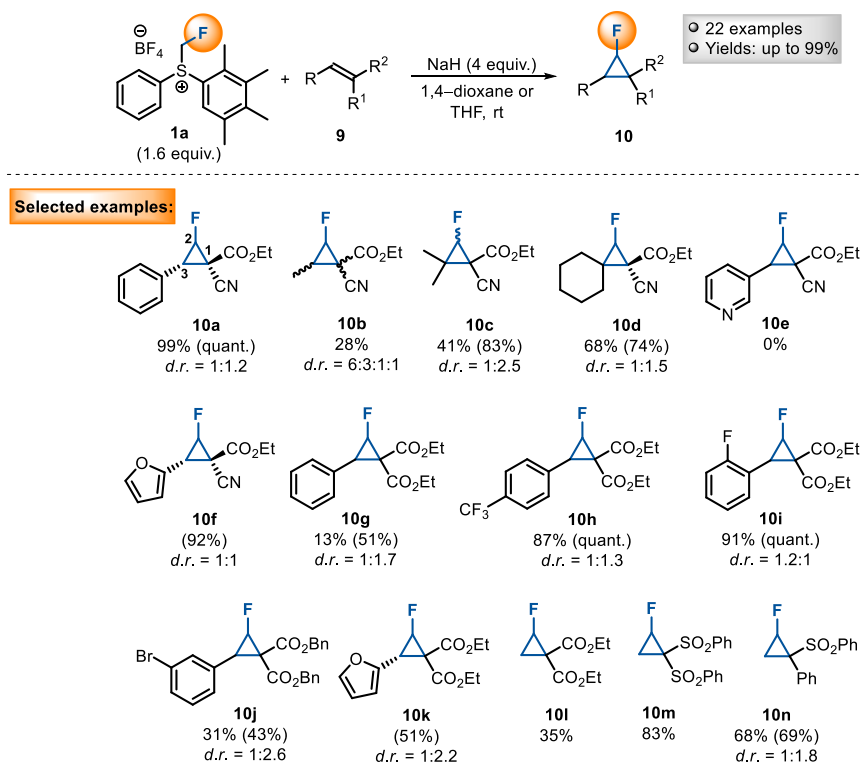


Fig. 9. Fluorocyclopropanation of double activated alkenes.

According to our observations, the fluorocyclopropanation of aryl-derived cyanoesters **9** proceeded with the preservation of the relative *cis*-configuration (C_1 , C_3) of the cyano group and the aryl group in product **10**, resulting in the formation of fluorocyclopropane **10a** as a mixture of 2 diastereomers instead of the theoretically 4 possible ones.

For example, in the case of methyl substituted fluorocyclopropane **10b**, we observed a low reaction yield (28 %), as well as low selectivity where a mixture of four isomers was formed. On the other hand, the transformations with dialkyl substituted cyanoester derivatives **9c,d**, resulted in dimethyl- and cyclohexylidene substituted fluorocyclopropanes **10c,d** with moderate to good isolated yields (41–68 %).

Interestingly, under the reaction conditions 3-pyridinyl-substituted substrate **9e** did not form the desired product **10e**, however the starting material was recovered. Although in the case of furanyl cyanoester **9f** the desired product **10f** was formed in excellent NMR yield (92 %), the product **10f** completely decomposed during the purification process.

Further substrate scope studies revealed that transfer of the fluoromethylene group can be realized with arylidene- and heteroarylidene malonate derivatives **9**, forming the desired products **10** as a mixture of diastereomers in low to very good yields (13–91 %). Furthermore, the product **10g** formed in the reaction with the benzylidene malonate derivative **9g** was not stable under the reaction conditions, as a result of which the isolated yield was low (13 %). Although the introduction of electron withdrawing functional groups (NO_2 , CN , CF_3) as well as halogens (F , Br) resulted in products in moderate to excellent isolated yields (31–91 %), but with low to moderate diastereoselectivities. When furanyl malonate **9k** was subjected to the

reaction conditions, similarly as in the case of furanyl cyanoester **9f**, the corresponding fluorocyclopropane **10k** turned out to be unstable, consequently, its chromatographic isolation was not successful. Investigating the reactivity of β -unsubstituted doubly activated alkenes **9l–n**, we observed formation of stable fluorocyclopropanes **10l–n** in moderate to very good yields (35–83 %).

Summarizing the results obtained in the experiments with mono- and deactivated Michael acceptors (Fig. 10), we found that the reactivity of olefins is directly correlated with their electrophilicity. Monoactivated alkenes such as cinnamic acid ethyl ester and cinnamic acid nitriles are not suitable substrates for fluoromethylene group transfer reactions under Corey–Chaykovsky conditions. Vinyl sulfoxide does not react at all under these conditions, but alkenes monosubstituted with sulfonyl groups are already strong enough Michael acceptors for a successful reaction.

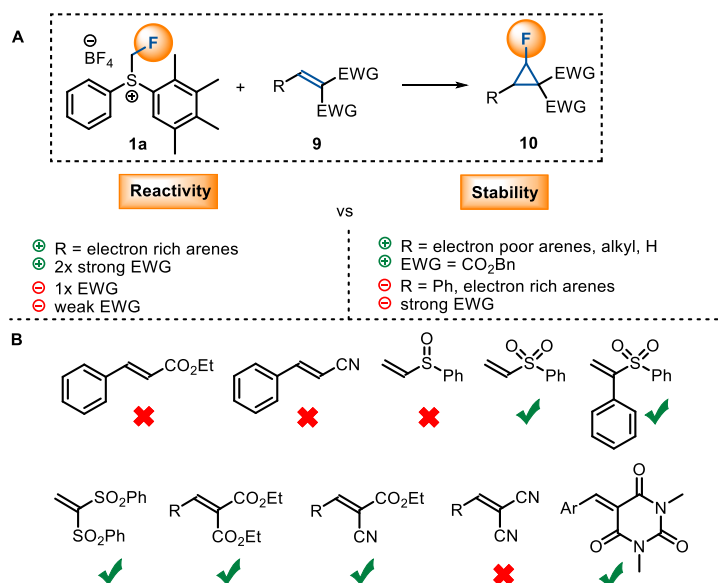


Fig. 10. Limitations of fluorocyclopropanation of activated olefins **9**.

Regarding double activated arylidene- and alkylidene derivatives – cyanoacetates and malonates – strong EW groups favor product formation, although the generation of unstable products sometimes has been observed. However, strong ED groups in the aryl ring mostly contribute to the decomposition of fluorocyclopropane derivatives under reaction conditions, which could be explained by the opening of the cyclopropane ring promoted by electron donating groups.²⁰

3. Optimization of the fluoromethylene transfer reagent

Although we successfully demonstrated the effectiveness of 2,3,4,5-tetramethylphenyl substituted sulfonium salt **1a** in reactions with Michael acceptors such as aldehydes, ketones, vinyl sulfones, vinyl sulfonamides, as well as double activated alkenes with good results, it should be noted that the synthesis of reagent **1a** is expensive, due to the limited availability of 1,2,3,4-tetramethylbenzene, furthermore it has as low atomic economy.²¹

Until now, the influence of substituents on the reactivity, stability and crystallinity of fluoromethylsulfonium salts **1** was not known in the literature. According to the literature, most sulfonium salts **1** exist as viscous oils, which significantly complicates the practical application of the reagent.²² The properties that could contribute to the development of an easy-to-use, crystalline reagent, while maintaining its efficiency, were not known. Our aim was to discover an effective sulfonium reagent through structural optimization, reducing the resources needed for its synthesis, as well as improving its reactivity in the already developed fluoromethylene transfer reactions for low efficiency substrates.

In the fluoromethylene group transfer reactions with nitroalkenes, using the original *S*-monofluoromethyl-*S*-phenyl-2,3,4,5-tetramethylphenylsulfonium tetrafluoroborate (**1a**), we observed low reactivity and negligible reaction yields, thus salt **1a** is not the most suitable reagent for obtaining nitrofluorocyclopropanes. Our task was to investigate whether it is possible to promote fluorocyclopropanation more efficiently by modifying the structure of the leaving group of the fluoromethylsulfonium salt **1**.²³

During the research studies, we developed a synthesis route for fluoromethylsulfonium salt **1** (Fig. 11), replacing the dangerous and inconvenient fluorination reagent DAST²² with the safer and more convenient electrophilic fluorination reagent *Selectfluor*. The improved synthesis also enabled a significant decrease in reaction times, as a result of which 25 different fluoromethylsulfonium salts **1** were synthesized in an efficient 4 step synthesis starting from thioanisole derivatives **11**.

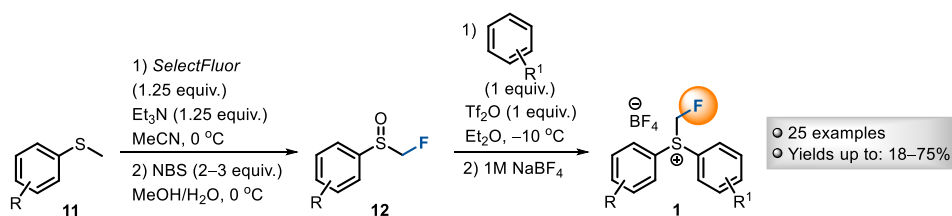


Fig. 11. Synthetic route for fluoromethylsulfonium salts **1**.

We initially chose β -nitrostyrene (**13a**) as a model substrate to study performance of sulfonium salts **1**. In order to evaluate the effect of substituents, the phenyl rings of diarylsulfonium salt **1** were labeled as **A** and **B** (Fig. 12).

Introduction of Me- and MeO- groups at different positions in the benzene ring **B** of sulfonium salt **1**, while keeping ring **A** unsubstituted, gave no significant improvements in reaction yields compared to the original reagent **1a**. However, it is important to emphasize that although the use of *m*-xylene containing sulfonium salt **1c** did not result in significant increase in the reaction yield (53 %, *d.r.* = 74:17:9), its synthesis turned out to be more cost efficient in comparison to **1a**. We found out that the methyl substituent in the *ortho* position preserved the crystalline properties of the salt. On the other hand, when additional methyl groups were introduced into the benzene ring **A** (**1d**), we observed a decrease in the yield of the desired product **14a** (40 %).

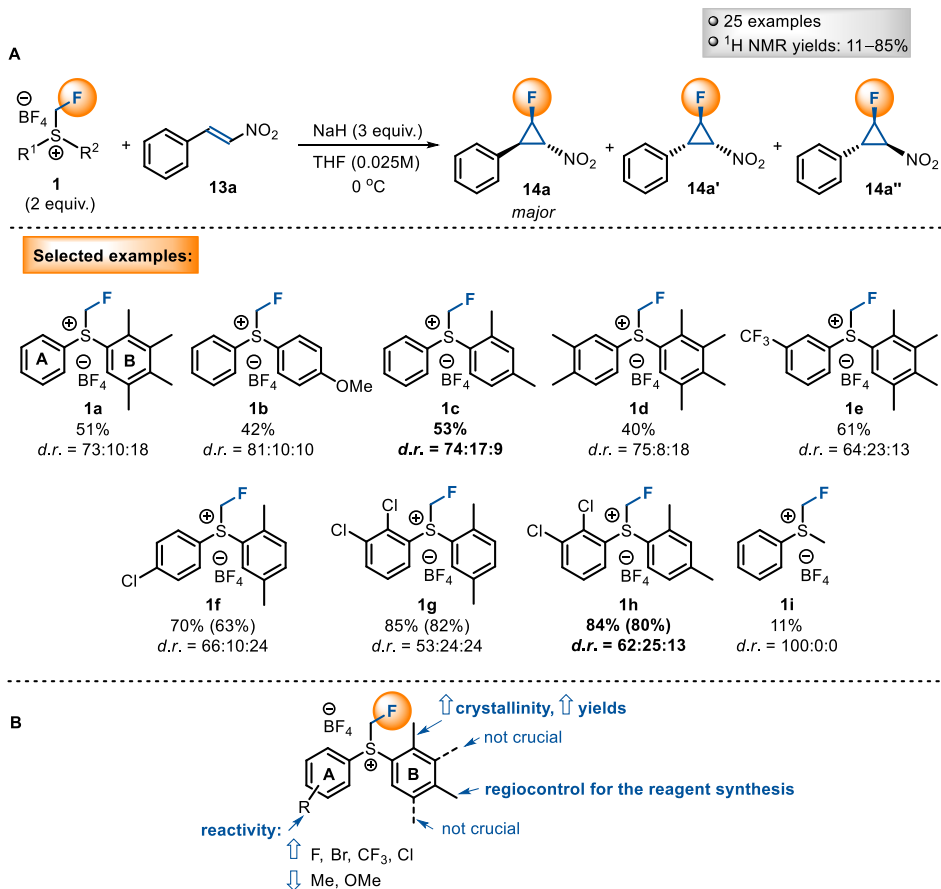


Fig. 12. Preparation of the fluoromethylsulfonyl salt **1**.

By introducing halogen substituents (Cl, Br, F) or a trifluoromethyl group into the benzene ring **A** of sulfonyl salt **1**, and keeping no more than two methyl groups in benzene ring **B**, we observed an increase in the yield up to 70 % in the case of sulfonyl salt **1f**. Further, by introducing two chlorine atoms in the *ortho* and *meta* positions of the benzene ring **A**, and reducing the number of methyl groups to two in ring **B** (**1g,h**), it was possible to achieve the highest overall yield (84–85 %) for this transformation, but moderate diastereoselectivity.

In the reactivity studies of sulfonyl salts **1**, we found that when halogens (F, Br, Cl) or a trifluoromethyl group are introduced into the benzene ring **A**, higher yields of fluorocyclopropanes **14** were observed, while ED groups (Me-, MeO-) resulted in lower yields of the desired product (Fig. 12). In the benzene ring **B** of sulfonyl salt **1**, a methyl group in the *ortho* position ensures the crystalline properties of the salt, while a Me group in the *para* position facilitates desired regioselectivity in the electrophilic substitution reaction of fluoromethyl sulfoxide **12** (Fig. 11).

Interestingly, in the fluorocyclopropanation reaction with fluoromethyl phenylmethylsulfonyl salt **1i** we observed only the formation of the major diastereomer **14a**, but its yield was negligible (11 %), which indicates that it is essential to use diaryl substituted fluoromethylsulfonyl salts for the realization of the mentioned transformation.

During the structure optimization of the sulfonium salt **1**, reagent **1h** showed the highest reactivity, therefore we used it for further studies of the substrates scope of nitroalkenes **13** (Fig. 13). Alkyl-, aryl-, as well as the heteroaryl nitrofluorocyclopropane **14i** was obtained in moderate to very good yields (41–84 %), but with moderate diastereoselectivity. The developed reaction conditions were compatible with a wide range of functional groups, such as ED groups (methyl-**13b**, methoxy-**13c**), halogens (F-**13d**, Br-**13e**), EA groups (nitro-**13g**, ester-**13h**, trifluoromethyl group) in the benzene ring. In addition, the reaction with conjugated diene **13j** selectively formed **14j**, although with an average yield (41 %).

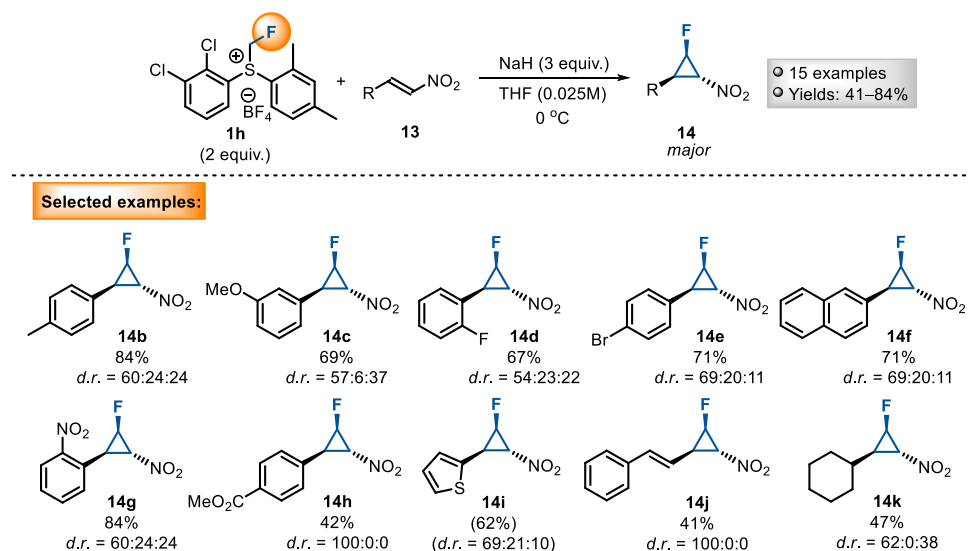


Fig. 13. Substrate scope for the fluorocyclopropanation of nitroalkenes **13**.

To compare the reactivity of the structurally improved sulfonium salts **1c** and **1h** with the original **1a**, we demonstrated fluoromethylene group transfer reactions with malonate derivatives **9l,o**, vinyl sulfone **4s**, ketone **2a** (Fig. 14).

We observed that in the reaction with sulfonium salt **1c**, an increase in the yield of products **10o** and **5s** was observed compared to classical salt **1a**. However, in the case of highly reactive substrates, such as malonate **9l** and aldehyde **2a**, 2,3-dichlorobenzene containing sulfonium salt **1h** turned out to be more suitable; as a result we managed to obtain product **10l** with a significantly higher yield (60 %), while fluoroepoxide **3a** was obtained with a slightly improved diastereoselectivity in a shorter reaction time. However, for the slower reacting substrates (**9o**, **4s**), the salt contributed to a decrease in yield compared to the original sulfonium salt **1a**.

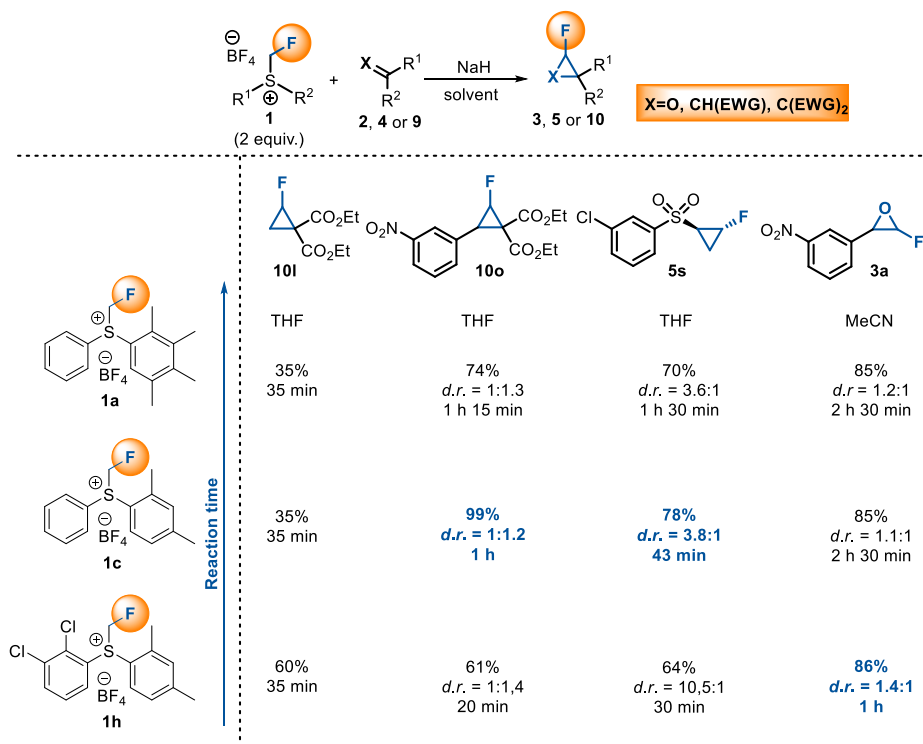


Fig. 14. Comparison of sulfonium salts **1a,c,h** in reactions with different classes of substrates.

Continuing our research, we tested the reactivity of sulfonium salt **1c** in fluorocyclopropanation reactions with vinyl sulfones **4a,h,i,t** as well as with arylidenemalonate derivatives **9i,p**. As a result of these experiments (Fig. 15, **B**), we observed not only higher yields of desired products (except in the case of **10i**), but also improvement in diastereoselectivity.

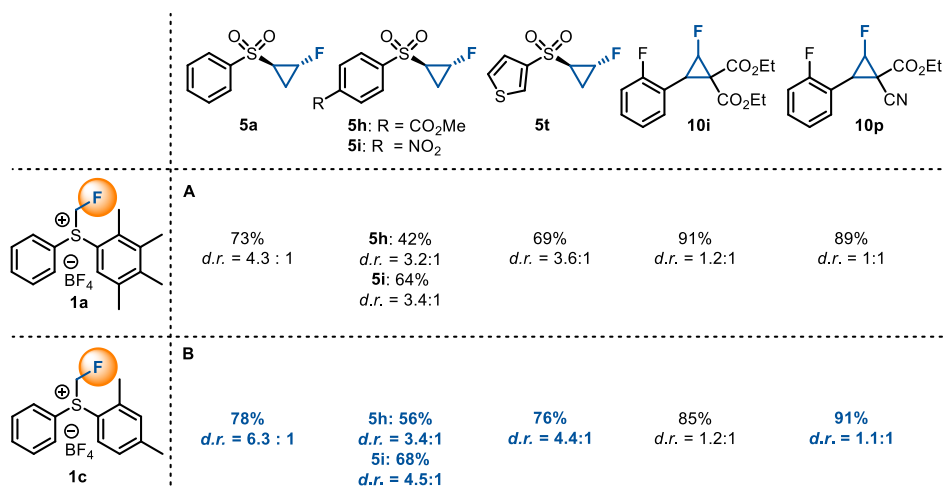


Fig. 15. Reactivity studies of sulfonium salt **1c**.

4. Synthesis of fluorocyclopropylidenes using 5-(1*R**,2*R**)-2-fluorocyclopropylsulfonyl-1-phenyl-1*H*-tetrazole

Cyclopropylidenes or methylenecyclopropanes in organic chemistry are known as strategic building blocks for obtaining other valuable compounds as a result of ring expansion or cycloaddition reactions facilitated by their high ring strain²⁴ and reactivity.²⁵ During the development of synthetic methodology towards fluorocyclopropylsulfones **5** and performing their reactions with various electrophiles, our attention was drawn to the reaction of sulfone **5a** with an aldehyde in which the alcohol derivative **8d** (Fig. 6) formed. α -Hydroxy substituted sulfones are important intermediates in the Julia–Kocienski olefination²⁶ reaction, which indicated the potential of this approach in the synthesis of fluorocyclopropylidenes.

Initially, our task was to obtain the olefination reagent **5u** for the transfer of the fluorocyclopropylidene group. The synthesis involved 4 steps – alkylation of 1-phenyl-1*H*-tetrazol-5-thiol **15** with 1,2-dichloroethane, oxidation of the obtained alkyl sulfide **16** with NaIO₄ in the presence of catalyst RuCl₃·H₂O, the base promoted elimination of HCl forming **17** and its fluorocyclopropanation under Corey–Chaykovsky reaction conditions (Fig. 16).

Performing a one-pot synthesis of vinyl sulfone **4u**, we encountered a problem during the HCl elimination step, in which the intermediate **17** exhibited pronounced instability in excess of Et₃N.²⁷ Therefore, a careful adjustment of the reaction conditions was necessary.

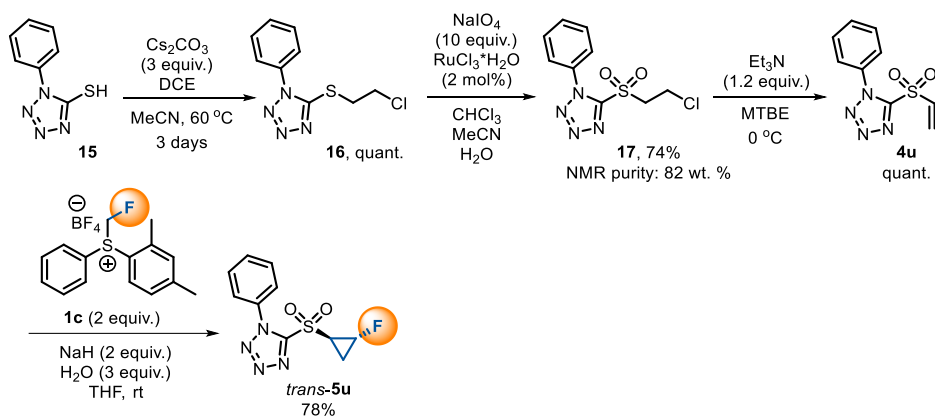


Fig. 16. Preparation of Julia–Kocienski olefination reagent **5u**.

To determine the required quantity of base for the elimination step, we performed optimization experiments with Et₃N in solvents such as DCM, Et₂O and MTBE at rt and at 0 °C (Table 4.1). The qNMR yield for the desired product **4u** before and after chromatographic purification was determined exploiting our developed analytical method – using CHCl₃ residue signal as an internal standard.²⁷

Table 4.1

Reaction condition screening using qNMR

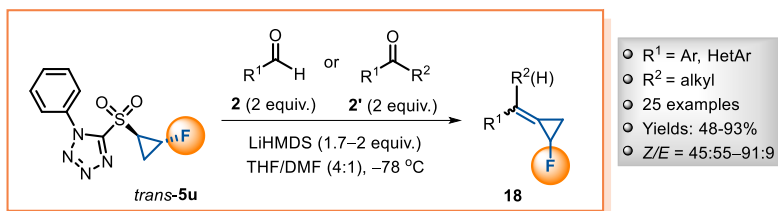
No.	Conditions	NMR yield of 4u , %		Determined with laboratory balances, %	NMR purity of 4u , %
		crude	isolated		
1	DCM, rt, 4 h, Et ₃ N (2.5 equiv.)	4.8	–	–	–
2	Et ₂ O, 0 °C, 15 min, Et ₃ N (2.27 equiv.)	87.0	86.4	97	89
3	Et ₂ O, 0 °C, 15 min, Et ₃ N (1.12 equiv.)	100	97.1	103	95
4	MTBE, 0 °C, 15 min, Et ₃ N (1.12 equiv.)	100	99.5	103	97

The experiments allowed us to develop optimal conditions for the synthesis of vinyl sulfone **4u**. The optimal reaction conditions – 1.12 equiv. of Et₃N, MTBE, 0 °C, 15 min – gave the desired product **4u** with excellent yield (99.5 %) and high purity (97 %) (Table 4.1, No. 4). In the final step using the optimized fluoromethylsulfonium salt **1c** we obtained *trans*-fluorocyclopropyl sulfone **5u** in good yield (78 %).

To optimize the reaction conditions for Julia–Kocienski olefination, we chose 3-nitrophenyl benzaldehyde **2a** and 4-nitro benzaldehyde **2b** as model substrates.²⁸ In the course of the research, we found out that the optimal reaction conditions are: 2 equiv. of aldehyde **2** or ketone **2'**, 1.7–2 equiv. of LiHMDS (1M THF), –78 °C, under argon atmosphere, THF/DMF (4:1). It is important to note that under these reaction conditions, products **18** formed as a chromatographically inseparable mixture of *E*- and *Z*-isomers, although *Z*-fluorocyclopropylidene was formed as the major isomer. In substrate studies (Fig. 17), we demonstrated the fluorocyclopropylidation of *ortho*, *meta*, *para* substituted benzaldehyde derivatives **2**, leading to products **18a–j** in very good to excellent yields (Fig. 17, A). The observed *Z*-selectivity could be rationalized due to the most likely cyclic transition state involved in the reaction, in which the fluorine atom is directed away from the aryl substituent of the aldehyde, thus reducing the destabilizing dipole-dipole interactions of the fluorine atom and aryl π -system.

It is interesting that in the case of substrate **2e**, the *E/Z*-selectivity decreases significantly, indicating the importance of steric contributions of the bulky substituents. This could be possibly rationalized by the fact that in the case of sterically bulky substituents the reaction proceeds via an open transition state, significantly decreasing the selectivity.

Reactions with ketones **2'** showed lower yields of fluorocyclopropylidenes **18k–o** (Fig. 17, B), which could be explained by a decrease in the electrophilicity of the carbonyl group of the substrates **2'**, as well as by possible aldol side reactions in the excess of base. We also demonstrated transformations of aliphatic ketones **2'** in high yields.



Selected examples:

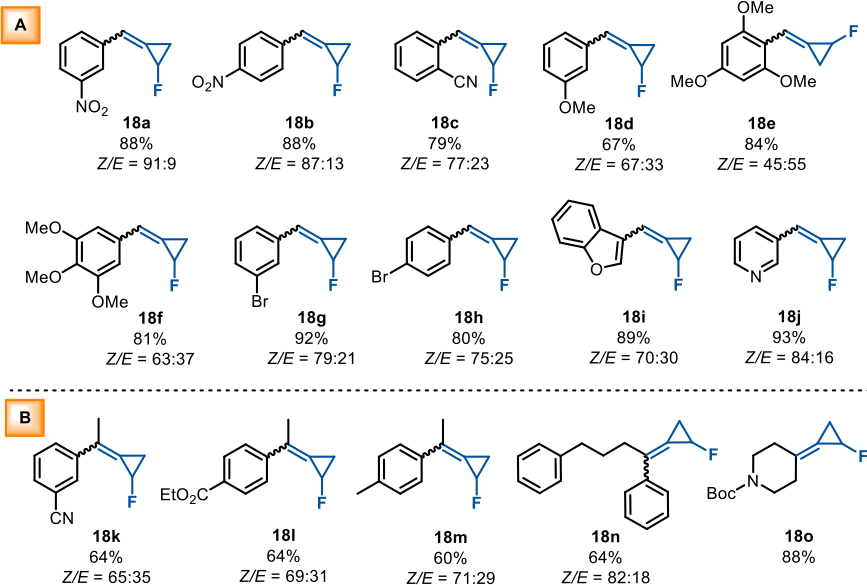


Fig. 17. Substrate scope studies for Julia–Kocienski olefination.

After substrate scope studies, the reactivity of the obtained fluorocyclopropylidenes in various transformations was investigated (Fig. 18), such as, epoxidation/ring expansion reactions of fluorocyclopropylidenes **18e,o,p** (Fig. 18, **A**).²⁹

In the reaction of fluorocyclopropylidenes **18o,p** with *m*CPBA and catalytical amount of Lewis acid – LiOTf, α - and β -fluoro-substituted cyclobutanones **20o**, **21o** and **20p**, **21p** were obtained in excellent yields, however, as an inseparable mixture of regioisomers, where **20o** and **20p** were observed as a major regioisomers.

Chromatographic isolation of the products was not possible in this case, due to the instability of the compounds on silica gel. In the case of products **20e** and **21e**, addition of Lewis acid was not necessary to initiate cyclization. Fluorocyclobutanones **20e** and **21e** were isolated with a moderate yield (64 %) where the cyclobutanone **21e** was formed as the major isomer, but the other regioisomer **20e** decomposed over time due to hydrogen fluoride elimination leading to the formation of cyclobutenone byproduct **22e**.

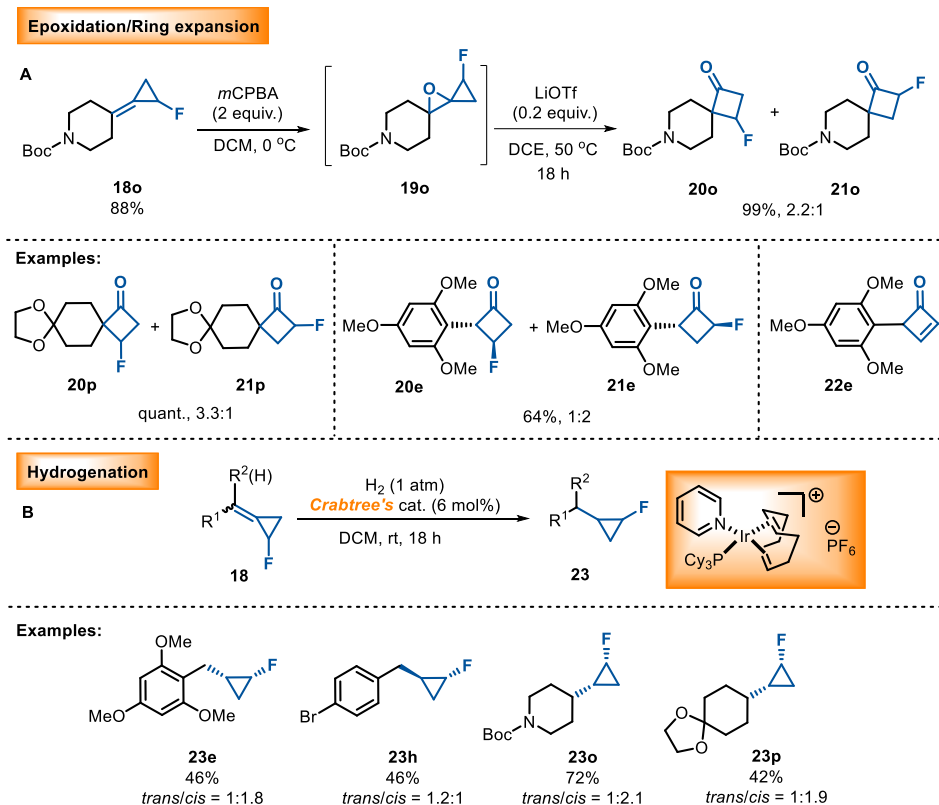


Fig. 18. Derivatization possibilities of fluorocyclopropylidenes **18**.

According to the literature, the hydrogenation of monofluorocyclopropylidenes has not been studied,³⁰ since ring opening and fluorine elimination can occur under harsh hydrogenation conditions. The hydrogenation of cyclopropylidenes is most often performed using Pd/C, Raney-Ni, Ir catalysis.³¹ When we tested several hydrogenation conditions, such as Wilkinson's catalyst, Pd/C as well as others, we observed the formation of unidentified defluorinated products. During the research, we found that Crabtree's catalyst provides a mild and efficient hydrogenation of fluorocyclopropylidenes, as a result of which we obtained fluorocyclopropanes **23** (Fig 18, B) in moderate to good yields (42–72 %), mainly forming the *cis*-product.

In order to demonstrate the potential of our developed fluorocyclopropylidene methodology in medicinal chemistry, we carried out the synthesis of a monofluorocyclopropyl-substituted analogue **26** of the well-known drug substance – ibuprofen³² (Fig. 19, A) and performed biological activity tests on COX-1 and COX-2 enzymes (Fig. 19, B). We have successfully developed the synthesis of ibuprofen derivative **26** in 5 steps (Fig. 19, A), starting from 4-bromobenzaldehyde **2h**. The Pd(OAc)₂ catalyzed coupling reaction of the compound **2h** with diethyl malonate formed the intermediate **24**. Alkylation of the malonate derivative **24** with methyl iodide yielded the aldehyde component **25** required for Julia–Kocienski olefination. As a result of the fluorocyclopropylidene reaction, we obtained the desired product **18r** in good yield (75 %) and good *E/Z* ratio.

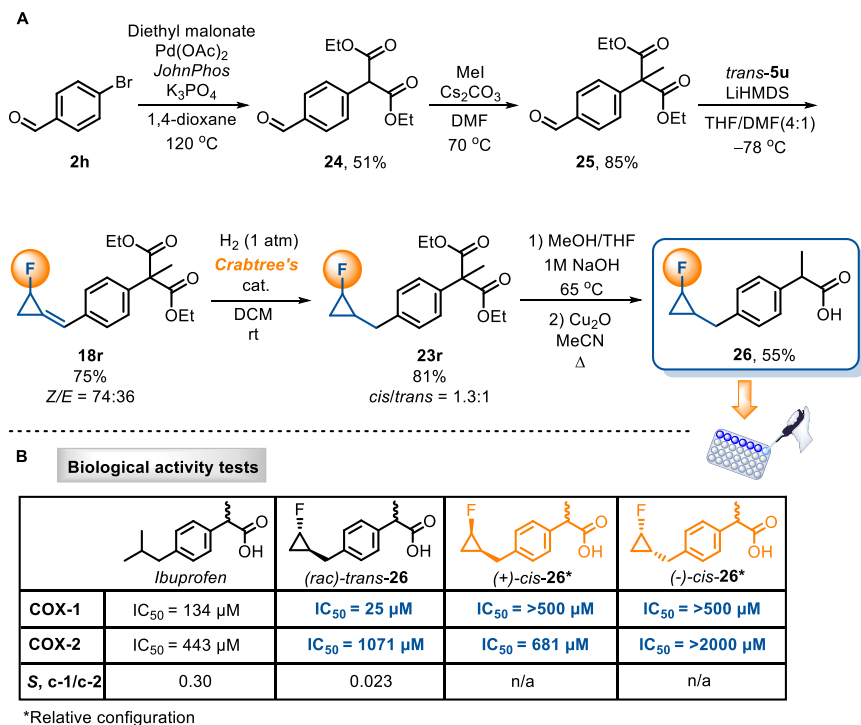


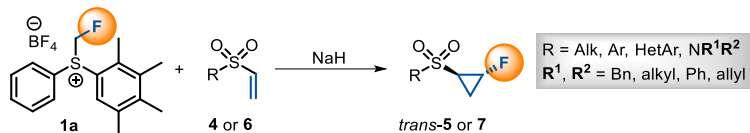
Fig. 19. Synthesis of fluorocyclopropyl-containing ibuprofen analogue **26** (A) and its biological activity (B).

As a result of hydrogenation, we obtained the corresponding fluorocyclopropane derivative **23r** – a mixture of *cis*- and *trans*-isomers – with a high yield. In the next step, we hydrolyzed the malonate derivative **23r** followed by decarboxylation of intermediate, which yielded the desired analogue of ibuprofen **26** in a moderate yield (55%). It was possible to purify 3 fractions by chiral preparative chromatography, for which we determined the enzyme inhibition of COX-1 and COX-2³³ (Fig. 19, B).

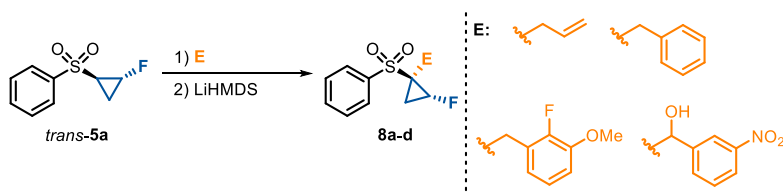
In biological activity tests, (*rac*)-*trans*-**26** showed higher inhibitory selectivity for COX-1 compared to ibuprofen. However, in the case of (+)-*cis*-**26**, the compound showed lower activity than the parent drug but higher selectivity towards the desired target protein COX-2 over the COX-1.

CONCLUSIONS

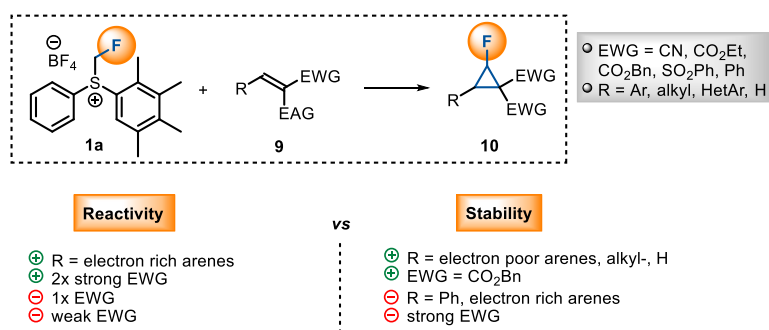
1. The fluorocyclopropanation reaction of aryl-, heteroaryl- and cyclohexyl-substituted vinyl sulfones **4** and *N*-alkyl-, phenyl substituted vinyl sulfonamides **6** with diarylfluoromethylsulfonium tetrafluoroborate **1a** provides access to *trans*-fluorocyclopropyl sulfones **5** and *trans*-sulfonamides **7** in good yields and moderate diastereoselectivity.



2. In further functionalization reactions of fluorocyclopropane **5a** with electrophiles, the formation of *trans*-fluorocyclopropanes **8** is observed, which indicates the formation of a thermodynamically most stable carbanion in the deprotonation step, regardless of whether the reaction is carried out with the *cis*- or *trans*-isomer.

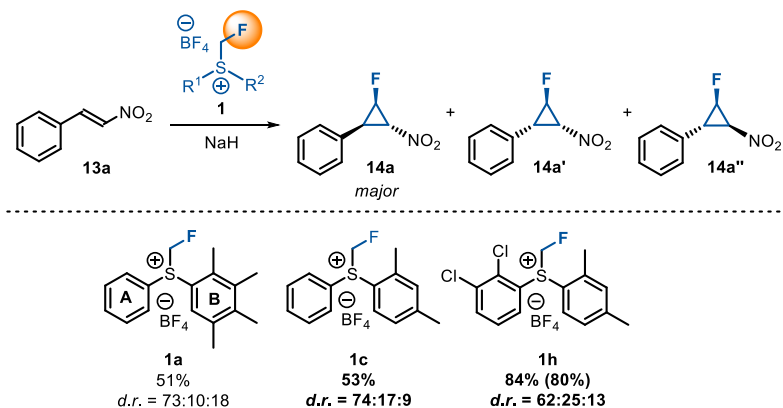


3. The fluoromethylene transfer reaction to double activated alkenes **9** allowed identification of the scope and limitations of this transformation. The reactivity of the substrates correlated with their electrophilicity. Alkenes **9** substituted with electron poor substituents and/or strong electron withdrawing functional groups promote the reaction, whereas electron donating groups and electron rich systems reduce the stability of the formed fluorocyclopropanes **10**, promoting their decomposition complicating their isolation.



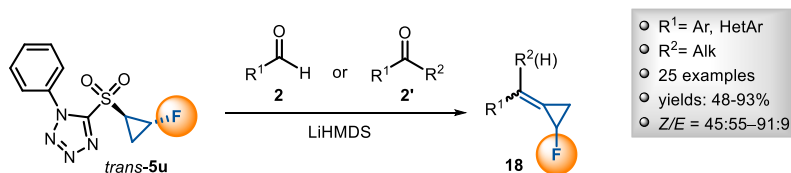
4. Introduction of halogen substituents in the benzene ring of the fluoromethylsulfonium salt improves reactivity of the reaction with nitroalkenes **13**, but a 2,4-dimethyl-substituted aryl system ensures the crystallinity of the salts **1**. The highest reaction yields and diastereoselectivities in the fluorocyclopropanation reaction of nitroalkenes **13** can be achieved

using **1h**. Although the yields of the obtained fluoronitrocyclopropanes **14** were lower, the reagent **1c** is the most affordable from the perspective of availability of starting materials.



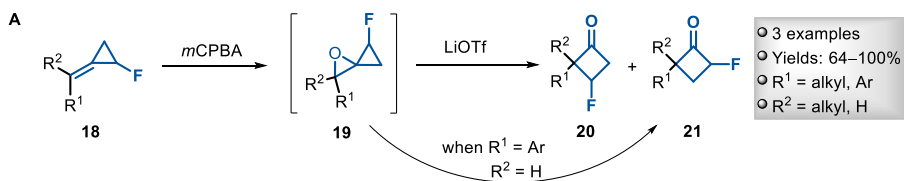
5. In the fluoromethylene transfer reactions with vinylsulfones **4** higher yields of fluorocyclopropane derivatives **5** as well as diastereoselectivity were provided by *m*-xylene substituted fluoromethylsulfonium salt **1c**, while in the case of arylidene malonates, we did not observe significant advantages using sulfonium salts **1c** or **1h**. In the reaction with 3-nitrobenzaldehyde **2a**, optimized sulfonium reagents performed similarly to the original reagent **1a**.

6. Julia–Kocienski olefination, using *N*-phenyltetrazole containing fluorocyclopropylsulfone *trans*-**5u** as a reagent allowed obtaining fluorocyclopropylidenes **18** from aldehydes **2** and ketones **2'** with good yields and the *Z*-selectivity.



7. The hydrogenation of fluorocyclopropylidenes **18** in the presence of Crabtree's catalyst allowed obtaining the corresponding derivatives of fluorocyclopropanes **23** in low to moderate yields as a mixture of *cis*- and *trans*-isomers. On the other hand, epoxidation/ring expansion reactions of fluorocyclopropylidenes **18** with *m*CPBA and catalytical amount of LiOTf leads to fluorocyclobutanone derivatives **20** and **21** in moderate to excellent yields as a mixtures of two regioisomers.

Epoxidation/Ring expansion



Hydrogenation



8. The fluorocyclopropylidene methodology can be conveniently used for the synthesis of a fluorocyclopropyl containing analogue **26** of the drug molecule ibuprofen. In biological activity tests on COX-1 and COX-2 enzymes, it is possible to observe significant differences in stereoisomeric selectivity of the fluorinated analog **26** compared to the original drug.

ATSAUCES/REFERENCES

1. (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) Meanwell, N. A. *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822–5880.
2. (a) Mei, H.; Han, J.; Fustero, S.; Medio-Simon, M.; Sedgwick, D. M.; Santi, C.; Ruzziconi, R.; Soloshonok, V. A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25* (51), 11797–11819. (b) Mei, H.; Remete, A. M.; Zou, Y.; Moriwaki, H.; Fustero, S.; Kiss, L.; Soloshonok, V. A.; Han, J. *Chin. Chem. Lett.* **2020**, *31* (9), 2401–2413. (c) Wang, J.; Sánchez-Roselló, M.; Aceña, J. L.; Del Pozo, C.; Sorochinsky, A. E.; Fustero, S.; Soloshonok, V. A.; Liu, H. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (4), 2432–2506. (d) He, J.; Li, Z.; Dhawan, G.; Zhang, W.; Sorochinsky, A. E.; Butler, G.; Vadim A. Soloshonok, V. A.; Han, J. *Chin. Chem. Lett.* **2023**, *34* (1), 1075–1078.
3. (a) Ni, C.; Hu, M.; Hu, J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 765–825. (b) Kirk, K. L. *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12* (2), 305–321.
4. Britton, R.; Gouverneur, V.; Lin, J.-H.; Meanwell, M.; Ni, C.; Pupo, G.; Xiao, J.-C.; Hu, J. *Nat. Rev. Methods Primers* **1**, **2021**, *47*, 1–22.
5. (a) Purrington, S.T.; Kagen, B. S.; Patrick, T. B. *Chem. Rev.* **1986**, *86*, (6), 997–1018. (b) Caron, S. *Org. Process Res. Dev.* **2020**, *24* (4), 470–480. (c) Harsanyia, A.; Sandford, G. *Green Chem.* **2015**, *17*, 2081–2086. (d) Znidar, D.; Dallinger, D.; Kappe, C. O. *ACS Chem. Health Saf.* **2022**, *29* (2), 165–174.
6. (a) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, *17*, 2561–2578. (b) See, Y. Y.; Morales-Colón, M. T.; Bland, D. C.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2020**, *53* (10), 2372–2383. (c) Haiyan Zhao and François P. Gabbaï. *Org. Lett.* **2011**, *13* (6), 1444–1446 (d) Alič, B.; Petrovčič, J.; Jelen, J.; Tavčar, G.; Iskra, J. *J. Org. Chem.* **2022**, *87* (9), 5987–5993.
7. (a) Chambers, R. D.; Parsons, M.; Sandford, G.; Bowden, R. *Chem. Commun.* **2000**, 959–960. (b) Timofeeva, D. S.; Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140* (36), 11474–11486. (c) Rozatian, N.; Hodgson, D. R. W. *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 683–712.
8. (a) Furuya, T.; Kuttruff, C. A.; Ritter, T. *Curr. Opin. Drug Disc. Dev.* **2008**, *11* (6), 803–819. (b) Furuya, T.; Klein, J. E. M. N.; Ritter, T. *Synthesis* **2010**, *11*, 1804–1821.
9. (a) Konev, A. S.; Khlebnikov, A. F. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2008**, *73*, 1553–1611. (b) Champagne, P. A.; Desroches, J.; Hamel, J. D.; Vandamme, M.; Paquin, J. F. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9073–9174. (c) C. Ni, J. Hu, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 5441–5454. (d) David, E.; Milanole, G.; Ivashkin, P.; Couve-Bonnaire, S.; Jubault, P.; Pannecoucke, X. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 14904–14917.
10. (a) Bauschlicher Jr., C. W.; Schaefer III, H. F.; Bagus, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99* (22), 7106–7110. (b) Margulès, L.; Demaison, J.; Boggs, J. E. *J. Phys. Chem. A* **1999**, *103* (38), 7632–7638.
11. (a) Brahms, D. L. S.; Dailey, W. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1585–1632. (b) Schlosser, M.; Heinz, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 820–821. (c) Nishimura, J.; Furukawa, J. *J. Chem. Soc. D* **1971**, 1375–1376. (d) Beaulieu, L.-P. B.; Schneider, J. F.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 7819–7822. (e) Monticelli, S.; Colella, M.; Pillari, V.; Tota, A.; Langer, T.; Holzer, W.; Degennaro, L.; Luisi, R.; Pace, V. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 584–588.
12. (a) Monticelli, S.; Colella, M.; Pillari, V.; Tota, A.; Langer, T.; Holzer, W.; Degennaro, L.; Luisi, R.; Pace, V. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 584–588. (b) Colella, M.; Tota, A.; Großjohann, A.;

- Carlucci, C.; Aramini, A.; Sheikh, N. S.; Degennaro, L.; Luisi, R. *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 8430–8433.
13. Shen, X.; Zhang, W.; Zhang, L.; Luo, T.; Wan, X.; Gu, Y.; Hu, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6966–6970.
14. (a) Burtoloso, A. C. B. R.; Dias, M. P.; Leonarczyk, I. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5005–5016. (b) Appel, R.; Hartmann, N.; Mayr, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 17894–17900.
15. (a) Johnson, A. W.; Lacount, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 417–423. (b) Corey, E. J.; Chaykovsky, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 1353–1364.
16. Veliks, J.; Kazia, A. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 3786–3789.
17. Prakash, G. K. S.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 557–560.
18. Melngaile, R.; Sperga, A.; Baldrige, K. K.; Veliks, J. *Org. Lett.* **2019**, *21* (17), 7174–7178.
19. Kazia, A.; Melngaile, R.; Mishnev, A.; Veliks, J. *Org. Biomol. Chem.* **2020**, *18*, 1384–1388.
20. Kreft, A.; Lücht, A.; Grunenberg, J.; Jones, P. G.; Werz, D. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1955–1959.
21. <https://www.alfa.com>.
22. (a) Leitão, E. P. T. Electrophilic reagents for monohalomethylation, their preparation and their uses. Patent WO2012056201A2, May 3, 2012. (b) Hong, X.; Liu, Y.; Lu, L.; Shen, Q. *Chin. J. Chem.* **2020**, *38* (11), 1314–1331.
23. Sperga, A.; Melngaile, R.; Kazia, A.; Belyakov, S.; Veliks, J. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (4), 3196–3212.
24. (a) Bach, R. B.; Dmitrenko, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (13), 4444–4452. (b) Johnson, W. T. G.; Borden, W. T. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (25), 5930–5933.
25. (a) Yu, L.-Z.; Chen, K.; Zhu, Z.-Z.; Shi, M. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 5935–5945. (b) Cao, H.; Chen, F.; Su, C.; Yu, L. *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 438–461. (c) Yu, L.-Z.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 7591–7606.
26. Kocienski, P. J.; Bell, A.; Blakemore, P. R. *Synlett* **2000**, *3*, 365–366.
27. Muhamadejev, R.; Melngaile, R.; Paegle, P.; Zibarte, I.; Petrova, M.; Jaudzems, K.; Veliks, J. *J. Org. Chem.* **2021**, *86* (5), 3890–3896.
28. Melngaile, R.; Videja, M.; Zacs, Dz.; Veliks, J. Synthetic Access to Fluorocyclopropylidenes. *Manuscript prepared*.
29. Aue, D. H.; Meshisnek, M. J.; Shellhamer, D. F. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14* (48), 4799–4802.
30. Examples of only hydrogenation of difluorocyclopropylidnes: (a) Ernouf, G.; Brayer, J.-L.; Folléas, B.; Demoute, J.-P.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (7), 3965–3975. (b) Ernouf, G.; Brayer, J.-L.; Meyer, C.; Cossy, J. *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 333–350.
31. (a) Jeanguenat, A.; Emery, D.; Hall, R. G.; Iosub, V. A.; Le Chapelain, C., et al. World Intellectual Property Organization, WO2021122645A1, June 24, 2021. (b) Xie, X.; Yang, Z.; Fox, J. M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75* (11), 3847–3850. (c) Ernouf, G.; Brayer, J.-L.; Folléas, B.; Demoute, J.-P.; Meyer, C.; Cossy, J. *J. Org. Chem.* **2017**, *82* (7), 3965–3975. (d) Yasui, M.; Ota, R.; Tsukano, C.; Takemoto, Y. *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 674.
32. (a) Adams, S. S.; Cliffe, E. E.; Lessel, B.; Nicholson, J. S.; *J. Pharm. Sci.* **1967**, *56*, 1686. (b) Ha, M.-W.; Paek, S.-M. *Molecules* **2021**, *26*, 4792.

33. (a) Smith, W. L.; DeWitt, D. L.; Garavito, R. M. *Annu. Rev. Biochem.* **2000**, *69*, 145–182. (b) Van Hecken, A.; Schwartz, J. I.; Depre, M.; De Lepeleire, I.; Dallob, A.; Tanaka, W.; Wynants, K.; Buntinx, A.; Arnout, J.; Wong, P. H. *J. Clin. Pharm.* **2000**, *40* (10), 1109–1120.



Renāte Melngaile dzimusi 1994. gadā Rīgā. 2017. gadā Rīgas Tehniskajā universitātē (RTU) viņa ieguva inženierzinātņu bakalaura grādu ķīmijas tehnoloģijā par tēmu „Olefīnu iekšmolekulāras jodsulfenilēšanas reakcijas izpēte” (vadītāji: *Dr. chem.* Anna Ņikitjuka, *prof. Dr. chem.* Aigars Jirgensons). 2019. gadā ieguva inženierzinātņu maģistra grādu ķīmijas tehnoloģijā RTU par tēmu “Vinilsulfonu fluorciklopropanēšana Korija–Čaikovska reakcijā” (vadītājs: *Dr. sc. nat.* Jānis Veliks) saņēmusi Latvijas Zinātņu akadēmijas (LZA) Mārtiņa Straumaņa un Alfrēda Ieviņa vārdbalvu ķīmijā. Pētījuma “Atklāts jauns organiskās sintēzes reaģents ar augstu pielietojamas potenciālu medicīnas ķīmijā”, ko Latvijas Zinātņu akadēmija ir nosaukusi par vienu no desmit 2019. gada labākajiem Latvijas zinātniskajiem sasniegumiem, līdzautore. R. Melngaile strādā Latvijas Organiskās sintēzes institūta Organiskās sintēzes laboratorijā, un viņas zinātniskās intereses saistītas ar jaunu fluormetilēngrupas pārnese reaģentu izpēti. Viņa ir piecu oriģinālpublikāciju, viena apskatraksta starptautiski citējamās žurnālos, kā arī raksta ķīmisko reaģentu enciklopēdijā līdzautore.

Renate Melngaile was born in 1994 in Riga. In 2017, she obtained a Bachelor's degree in Chemical Technology from Riga Technical University (RTU) on the topic “Investigation of intramolecular iododisulfenylation of olefins” (supervisors: *Dr. chem.* Anna Nikitjuka, *Professor Dr. chem.* Aigars Jirgensons). In 2019, she obtained a Master's degree in Chemical Technology from RTU on the topic “Fluorocyclopropanation of vinylsulfones in the Corey-Chaykovsky reaction” (supervisor: *Dr. sc. nat.* Jānis Veliks) for which she received Mārtiņš Straumanis and Alfrēds Ieviņš Award in Chemistry of Latvian Academy of Sciences. She is also a co-author of the study “New reagent for organic synthesis with high application potential in medicinal chemistry”, which the Latvian Academy of Sciences named one of the ten best scientific achievements of Latvia in 2019. R. Melngaile is currently a research associate in the Latvian Institute of Organic Synthesis (Laboratory of organic synthesis) and her research interests are focused on studies of new fluoromethylene group transfer reagents. She is a co-author of five original publications, one review article in international scientific journal, as well as an article in encyclopedia of chemical reagents.