

Uniwersytet Warszawski
Zakład Chemii Organicznej i Technologii Chemicznej

Barbara Zielińska

Nr albumu: 461617

Fotokatalityczna synteza fluorków alkilowych z amin

Praca magisterska
na kierunku studiów Chemia Stosowana

Praca wykonana pod kierunkiem
Dr. hab. Marcina Kałka, prof. ucz. i prof. dr hab. Doroty Gryko
Laboratorium Metodologii Syntezy Chemicznej, CeNT UW / Zespół XV, IChO PAN

Warszawa, lipiec 2025

Streszczenie

Fluorki alkilowe są związkami o bardzo dużym znaczeniu przemysłowym. Fluor jest składnikiem cząsteczek wielu leków. Z tego powodu opracowywanie nowych metod syntezy fluorków alkilowych jest pożądane przez przemysł chemiczny. Aminy, często występujące w związkach biologicznie czynnych oraz mające szerokie zastosowanie przemysłowe, stanowią doskonałe substraty w syntezie organicznej. Mimo to nadal nie została stworzona uniwersalna metoda przekształcania tych związków we fluorki alkilowe. W ramach mojej pracy magisterskiej postanowiłam więc podjąć próbę opracowania reakcji deaminatywnego fluorowania.

Podczas badań skoncentrowałam się na procesach fotochemicznych, w których aktywacja substratów odbywa się za pomocą światła. Często pozwala to na pokonywanie wysokich barier energetycznych w łagodnych warunkach, co sprzyja poprawie selektywności badanej reakcji.

Opracowana przeze mnie metoda jest dwuetapową przemianą amin we fluorki alkilowe. W pierwszym etapie syntezowałam iminy z 2-metoksybenzaldehydu oraz odpowiednich amin. Otrzymane związki stanowiły substraty fotochemicznej reakcji, mającej na celu otrzymanie fluorku alkilowego. Proces udało się zoptymalizować dla reakcji modelowej z wykorzystaniem 1-adamantyloaminy jako substratu. W toku badań okazało się, że zakres stosowalności tej reakcji jest ograniczony – udało mi się otrzymać jedynie trzy fluoropochodne. Aby zbadać przyczynę ograniczonej reaktywności stosowanych substratów, przeprowadziłam również obliczenia kwantowo-mechaniczne dla reakcji trzech wybranych imin.

Słowa kluczowe

Aminy alifatyczne, fluorki alkilowe, fotokataliza, Selectfluor, iminy, fluorowanie

Tytuł pracy w języku angielskim

Photocatalytic synthesis of alkyl fluorides from amines.

Streszczenie pracy w języku angielskim

Alkyl fluorides are important compounds for chemical industry. Many drugs contain fluorine atom in their structure. For this reason, there is a great need for development of new methods for the synthesis of alkyl fluorides. Amines, which are commonly found amongst biologically active compounds and also have wide industrial applications, are excellent starting materials for organic synthesis. However, a universal method that enables the conversion of amines to alkyl fluorides is yet to be discovered. The aim of my thesis was, therefore, to develop a deaminative fluorination reaction.

During my research, I focused on photochemical processes in which the activation of substrates is indicated by light. This unusual method of activation often allows high energy barriers to be overcome under milder conditions, thus often improves selectivity of chemical reactions.

As a result of my research, I developed a two-step method for the conversion of amines to alkyl fluorides. The first step involves the synthesis of imines from 2-methoxybenzaldehyde and the corresponding amines. The resulting compounds were then used as substrates for a photochemical reaction to obtain alkyl fluorides. The process was successfully optimised for a model reaction employing 1-adamantylamine as a substrate. It turned out, however, that the scope of applicability of the reaction is limited – I was only able to obtain three products. To gain further insight into the cause of such behaviour, I carried out quantum-mechanical calculations for the reactions of three selected imines.

Słowa kluczowe w języku angielskim

Aliphatic amines, alkyl fluorides, photocatalysis, Selectfluor, imines, fluorination

Podziękowania

Pragnę podziękować wszystkim osobom, których pomoc okazała się nieoceniona w procesie tworzenia pracy magisterskiej. Bez ich wsparcia niniejsze opracowanie nie powstałoby.

Chciałabym serdecznie podziękować mojemu promotorowi, **dr. hab. Marcinowi Kałkowi, prof. ucz.** Jestem bardzo wdzięczna za kurs obliczeniowy, który Pan zorganizował tylko dlatego, że był ktoś, kto chciał wziąć w nim udział. Dziękuję także za wszystkie uwagi do treści pracy oraz za cierpliwość okazaną mi przy jej powstawaniu.

Szczególne podziękowania kieruję również do **prof. dr hab. Doroty Gryko**, która przyjęła mnie do Zespołu XV Instytutu Chemii Organicznej PAN. Dziękuję za poświęcony mi czas oraz inspirujące uwagi do treści pracy.

Wyrazy wdzięczności kieruję również do **mgr. inż. Jakuba Durki**. Dziękuję za wprowadzenie do świata pracy naukowej jeszcze w trakcie studiów inżynierskich, wspólną pracę również po ich ukończeniu, oraz za inspirujące rozmowy podczas prowadzonych badań.

Dziękuję **mojej rodzinie i narzeczonemu**, których niezachwiana wiara we mnie pozwoliła przetrwać trudne chwile podczas pisania pracy.

Chciałabym również wyrazić swoją wdzięczność wobec **dr. Grzegorza Szczepaniaka**, który zgodził się zrecenzować moją pracę.

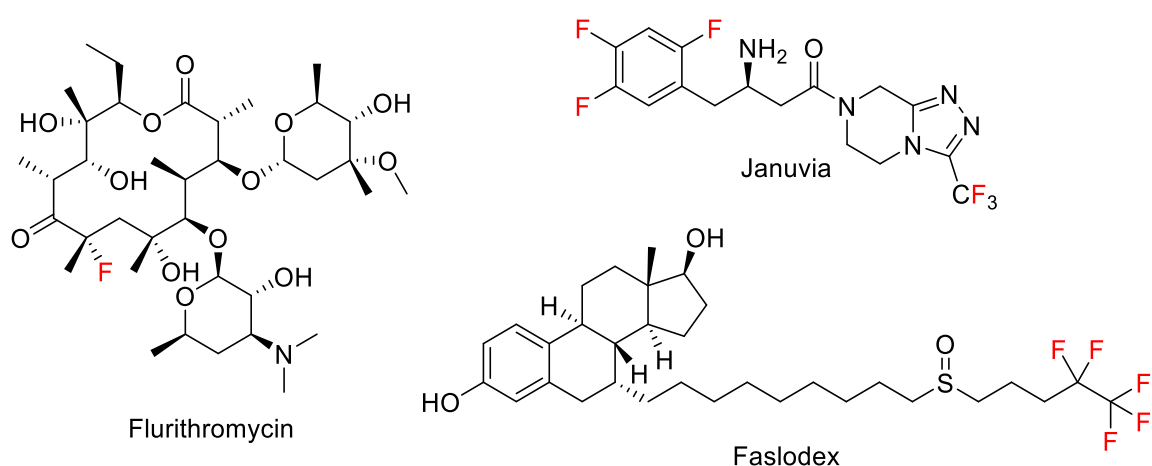
Spis treści

1	Założenia i cel pracy	11
2	Część literaturowa	13
2.1	Reakcje fotochemiczne w chemii organicznej	13
2.1.1	Reakcje fotokatalityczne	13
2.2	Fotochemiczna synteza związków zawierających fluor	15
2.2.1	Fluorowanie wiązania C-H	15
2.2.2	Addycja fluorowodoru do wiązania podwójnego	28
2.2.3	Synteza fluorków alkilowych połączona z fragmentacją pierścienia	30
2.2.4	Zamiana grup funkcyjnych na atom fluoru	34
2.2.4.1	Fluorowanie połączone z dekarboksylacją	34
2.2.4.2	Fluorowanie alkoholi i ich pochodnych	41
2.2.4.3	Zamiana atomu bromu na atom fluoru	44
2.2.4.4	Podsumowanie	46
3	Badania własne	47
3.1	Inspiracja do badań i wstępne eksperymenty	47
3.2	Optymalizacja warunków reakcji modelowej	50
3.3	Badanie zakresu stosowalności reakcji	62
3.4	Obliczenia teoretyczne	67
4	Część eksperymentalna	72
4.1	Uwagi ogólne	72
4.2	Synteza substratów	73
4.3	Fotokatalityczna synteza fluorków alkilowych	75
4.3.1	Synteza i dane analityczne otrzymanych związków	75
4.4	Obliczenia DFT	77
5	Podsumowanie i wnioski	78
6	Bibliografia	79
7	Wykaz skrótów i symboli	82
8	Spis rysunków i schematów	84
9	Spis tabel i wykresów	88

1 Założenia i cel pracy

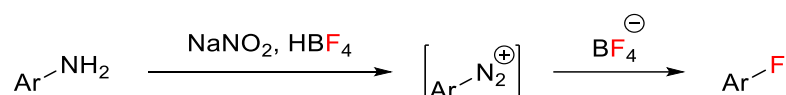
Obecność atomu fluoru w cząsteczce związku organicznego często znacząco wpływa na jego właściwości. Przykładowo, gdy wykazuje on aktywność biologiczną i jest stosowany jako lek, obecność fluoru może polepszać zdolność jego wchłaniania przez organizm, jego metabolizm i wydalanie. Często wiąże się z nią też poprawa lipofilowości cząsteczki¹. Jednocześnie atom fluoru jest niewiele większy od atomu wodoru, jego obecność nie powoduje więc dodatkowych negatywnych efektów sterycznych, które miałyby wpływ na różnicę w zachowaniu fluorku względem węgłowodoru.

Właściwości nadawane cząsteczce przez atom fluoru powodują, że fluorki organiczne są związkami o bardzo dużym znaczeniu przemysłowym. Oszacowano, że fluor występuje w około 20% leków². Na Rysunku 1.1 przedstawiłam przykładowe struktury leków zawierających ten pierwiastek – Flurithromycin jest antybiotykiem, Faslodex lekiem przeciwnowotworowym, zaś Januvia wykorzystywana jest do leczenia cukrzycy³. Z powodu szerokiego zastosowania związków organicznych zawierających fluor, opracowywanie nowych metod ich syntezy jest pożądane przez przemysł chemiczny i farmaceutyczny.



Rysunek 1.1. Przykłady leków zawierających fluor.

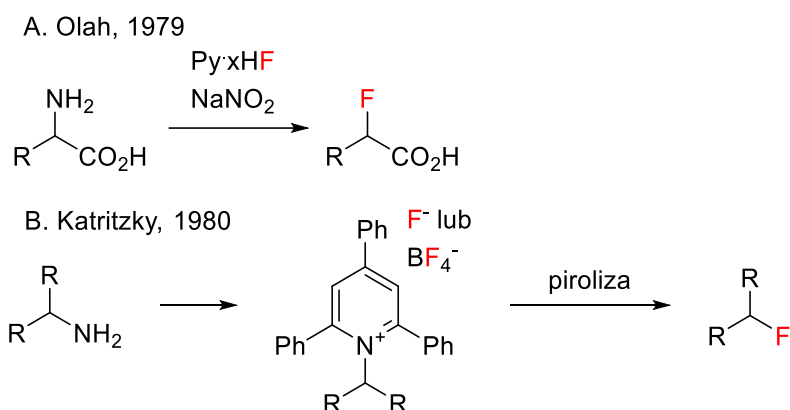
Aminy, często występujące w związkach biologicznie czynnych i mające szerokie zastosowanie przemysłowe, stanowią doskonałe substraty w syntezie organicznej. Znane są sposoby otrzymywania fluorków arylowych z pochodnych aniliny, w tym w syntezie fluorków Balza–Schiemanna (Schemat 1.1), będącej jednym z wariantów reakcji Sandmeyera⁴.



Schemat 1.1. Otrzymywanie fluorków arylowych w reakcji Balza–Schiemanna.

Jednocześnie nie jest możliwe otrzymanie tym sposobem fluorków alkilowych, ponieważ sole diazoniowe utworzone z amin alifatycznych są niestabilne – rozpadają

się z wydzieleniem atomu azotu i karbokationu⁵, który reaguje z wszelkimi dostępnymi w środowisku nukleofilami lub przekształca się do alkenów, co prowadzi do otrzymania złożonych mieszanin produktów. Skuteczna metoda deaminatywnego fluorowania związków alifatycznych poprzez reakcję diazowania znana jest tylko dla aminokwasów (Schemat 1.2A)⁶. Zostały opracowane również alternatywne sposoby aktywowania grupy aminowej – poprzez utworzenie soli pirydyniowej, która stanowi dobrą grupę odchodzącą (Schemat 1.2B)⁷. Każda z tych metod ma jednak wady – pierwszej nie można zastosować do wszystkich amin alifatycznych, zaś druga wymaga zastosowania wysokiej temperatury, w której związki o bardziej złożonej strukturze mogą ulegać degradacji. Zatem opracowanie uniwersalnej metody deaminatywnej syntezy fluorków alkilowych jest ciągle pożądane przez przemysł chemiczny.



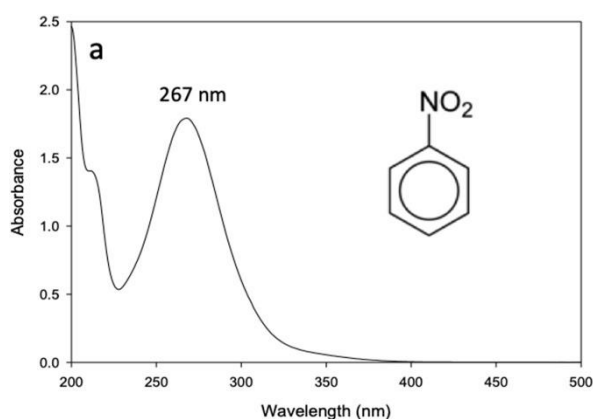
Schemat 1.2. Metody deaminatywnego otrzymywania fluorków alkilowych.

W ostatnich latach obserwuje się znaczny wzrost zainteresowania chemików przemianami wykorzystującymi światło do aktywowania substratów⁸. Często pozwala to na pokonywanie wysokich barier energetycznych w łagodnych warunkach, co sprzyja selektywności badanej reakcji. Jest to także metoda znacznie bardziej ekologiczna – pozwala na zaoszczędzenie energii zużywanej w klasycznej metodologii na ogrzewanie mieszaniny reakcyjnej. Wydaje się więc, że reakcje fotochemiczne mogą stanowić przyszłość przemysłu chemicznego. Dlatego też **celem mojej pracy dyplomowej było opracowanie nowej, fotokatalitycznej metody syntezy fluorków alkilowych z amin.**

2 Część literaturowa

2.1 Reakcje fotochemiczne w chemii organicznej

Reakcje fotochemiczne to przemiany, w których substraty aktywowane są poprzez naświetlanie mieszaniny reakcyjnej. Do zajścia reakcji niezbędne jest przejście przynajmniej jednego z reagentów w stan wzbudzony, dlatego konieczna jest znajomość długości fali, przy której następuje absorpcja światła przez ten związek. Można ją ustalić za pomocą spektrofotometrii UV-Vis. Na Rysunku 2.1 przedstawiłam przykładowe widmo uzyskane w wyniku takich pomiarów. Należy zwrócić uwagę na występowanie szerokiego pasma absorpcji, które osiąga maksimum przy ściśle określonej wartości długości fali. Nie zawsze jednak zastosowanie właśnie jej jest niezbędne do przeprowadzenia reakcji fotochemicznej – często do zapoczątkowania procesu wystarczy inna długość fali, o ile również znajduje się ona w zakresie pasma absorpcji.

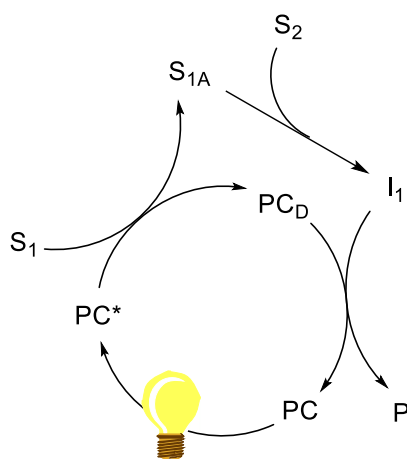


Rysunek 2.1. Przykładowe widmo UV-Vis.

2.1.1 Reakcje fotokatalityczne

Jeśli substraty danej reakcji chemicznej nie ulegają wzbudzeniu falami z zakresu światła widzialnego, nie oznacza to, że aktywowanie ich tym sposobem jest niemożliwe. Wtedy należy zastosować fotokatalizator, czyli substancję, która przy naświetlaniu przechodzi w stan wzbudzony i może następnie przekazać uzyskaną energię i/lub elektrony do cząsteczki substratu, co zapoczątkowuje cykl katalityczny, prowadzący do otrzymania produktu. Ogólny schemat takiego cyklu przedstawiłam na Schemacie 2.1. Takie reakcje nazywa się fotokatalitycznymi.

Fotokatalizator (PC) ulega wzbudzeniu pod wpływem kwantu światła. Następnie inicjuje przemianę jednego z substratów (S_1) w bardziej aktywną cząstkę (S_{1A}), która wchodzi w reakcję z drugim substratem (S_2). W ten sposób powstaje produkt pośredni (I_1), który w kontakcie ze zdezaktywowaną formą katalizatora (PC_D) prowadzi do otrzymania docelowego produktu. Jednocześnie domykany jest cykl katalityczny, a początkowa struktura katalizatora zostaje odtworzona.



Schemat 2.1. Cykl katalityczny z udziałem fotokatalizatora.

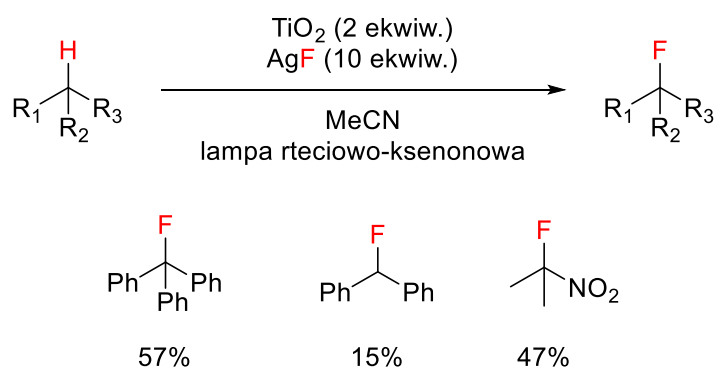
Inicjowanie przemiany przez fotokatalizator może przebiegać na wiele sposobów, spośród których najczęściej występuje:

1. Przekazanie energii – następuje bezpośredni transfer energii z fotokatalizatora do substratu, przez co substrat wprowadzany jest w stan wzbudzony.
2. Przeniesienie elektronu (*SET* – ang. *Single Electron Transfer*) – wzbudzony fotokatalizator przekazuje elektron do substratu lub odbiera go od niego, zachowuje się więc jak utleniacz lub reduktor.
3. Przeniesienie atomu – następuje odebranie lub oddanie atomu przez fotokatalizator. Najczęściej jest to przeniesienie atomu wodoru (*HAT* – ang. *Hydrogen Atom Transfer*).

2.2 Fotochemiczna synteza związków zawierających fluor

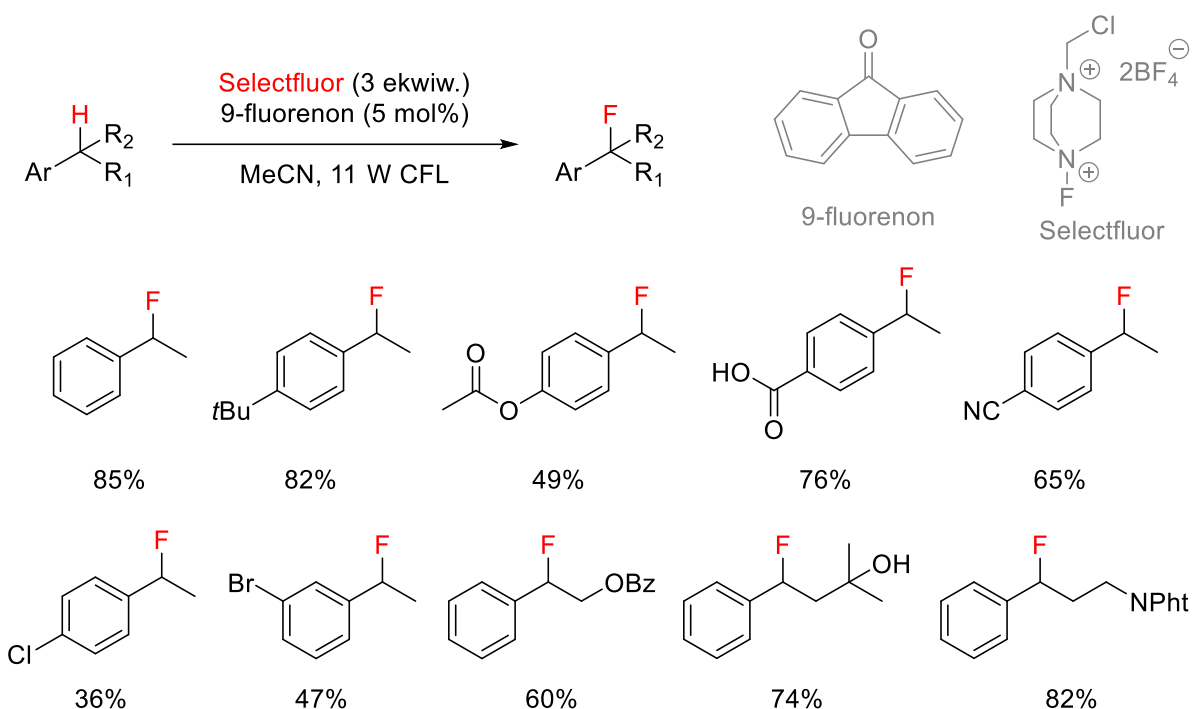
2.2.1 Fluorowanie wiązania C-H

Pierwsza strategia fotochemicznej syntezy fluorków alkilowych opiera się na bezpośrednim fluorowaniu wiązania węgiel – wodór. Najczęściej reakcje te biegają według mechanizmów *SET* lub *HAT*. Jednym z pierwszych przykładów tego podejścia syntetycznego jest metoda opisana przez grupę Mallouka (Schemat 2.2)⁹. Podaje on kilka przykładów fluorków alkilowych otrzymanych poprzez naświetlanie mieszaniny reakcyjnej za pomocą lampy rtęciowo – ksenonowej ze związków zawierających tylko jeden atom wodoru połączony z alifatycznym atomem węgla. Reakcja jest przemianą fotokatalityczną, w której rolę katalizatora pełni dwutlenek tytanu, chociaż jest on stosowany w ilościach znacznie większych niż katalityczne (2 ekwiwalenty). Jako źródła fluoru autorzy użyli fluorku srebra zastosowanego w dużym nadmiarze. Autorzy postulują mechanizm reakcji, w którym wzbudzony TiO_2 zapoczątkowuje przemiany prowadzące do przekształcenia wyjściowego substratu w rodnik alkilowy lub karbokation, który następnie reaguje z pochodzącymi z AgF anionami fluorkowymi. Zbadany zakres stosowalności opisanej reakcji nie jest szeroki – bezpośrednie fluorowanie wiązania C–H było możliwe tylko dla trzech związków. Reakcja toleruje obecność w cząsteczce grupy nitrowej. Badana była również reakcja alkenów w tych warunkach, jednak zamiast fluorowania na nasyconym atomie węgla, nastąpiła addycja fluoru do wiązania podwójnego, więc nie jest to dobra metoda otrzymywania fluoroalkenów. Autorzy opisują również reakcję dekarboksylacyjnego fluorowania w tych warunkach, co szerzej opisałam w podrozdziale poświęconym zastępowaniu grup funkcyjnych atomami fluoru.



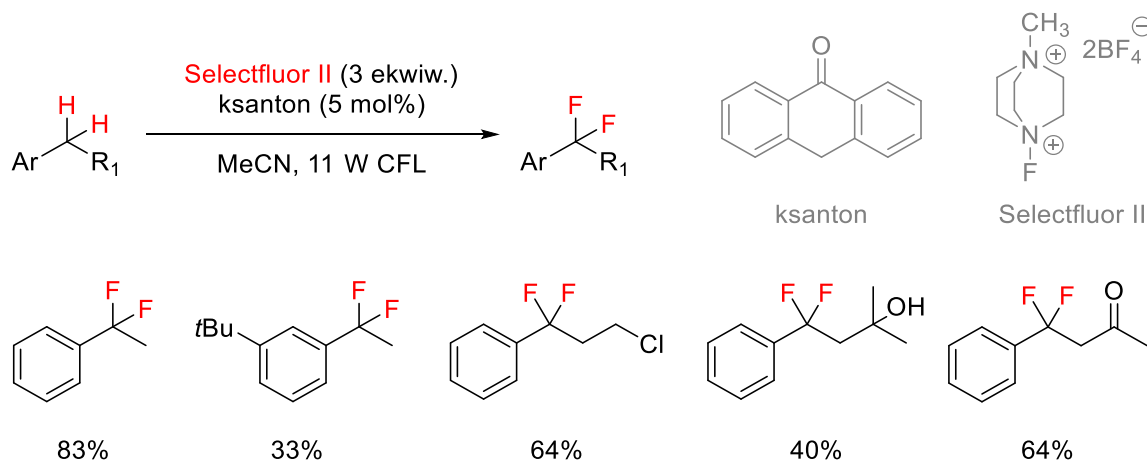
Schemat 2.2. Synteza fluorków alkilowych opracowana przez Mallouka.

W 2013 roku grupa Chena opisała metodę otrzymywania fluorków benzytowych z wykorzystaniem 9-fluorenonu jako fotokatalizatora (Schemat 2.3)¹⁰. Czynnikiem fluorującym był Selectfluor. Reakcja wykazywała dość dużą tolerancję grup funkcyjnych – umożliwiała otrzymanie fluorków zawierających grupę karbonylową, estrową, karboksylową i nitrową.



Schemat 2.3. Monofluorowanie związków benzytowych.

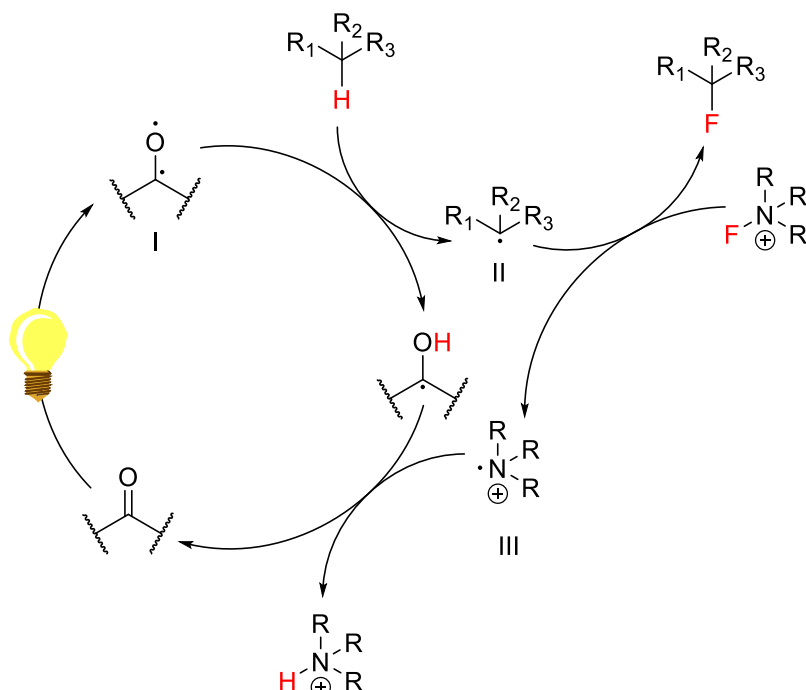
W tej samej pracy autorzy przedstawili także metodę pozwalającą na *gem*-difluorowanie. Co ciekawe, aby uzyskać ten efekt, badacze zmienili zarówno fotokatalizator, jak i czynnik fluorujący (Schemat 2.4). W tych rolach zastosowano odpowiednio ksanton oraz Selectfluor II. Także w tym przypadku należy zwrócić uwagę na tolerancję grup funkcyjnych – można tą metodą otrzymać między innymi fluoroalkohole, bez konieczności dodatkowego zabezpieczania grupy hydroksylowej.



Schemat 2.4. Difluorowanie związków benzytowych.

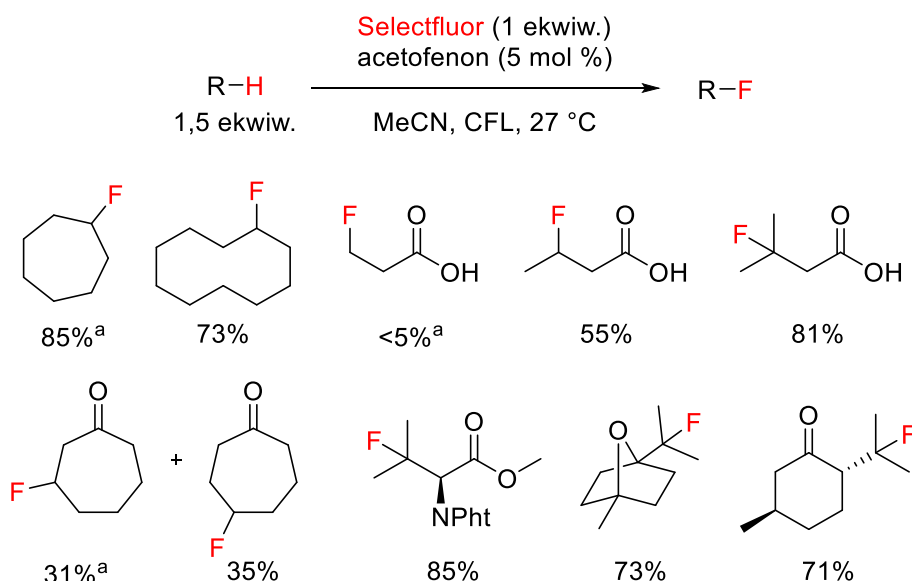
Proponowany mechanizm obu reakcji przedstawiłam na Schemacie 2.5. Przebiega on następująco: wzbudzony keton (katalizator), w postaci dwurodnika I, reaguje poprzez mechanizm *HAT* z grupą benzyłową substratu, prowadząc do utworzenia rodnika II. Po napotkaniu przez niego cząsteczki Selectfluoru następuje utworzenie właściwego

fluorku benzyłowego. Powstały z Selectfluoru kationorodnik III napotyka zredukowaną formę fotokatalizatora, i odbiera od niej atom wodoru, domykając cykl katalityczny.



Schemat 2.5. Mechanizm fluorowania związków benzyłowych.

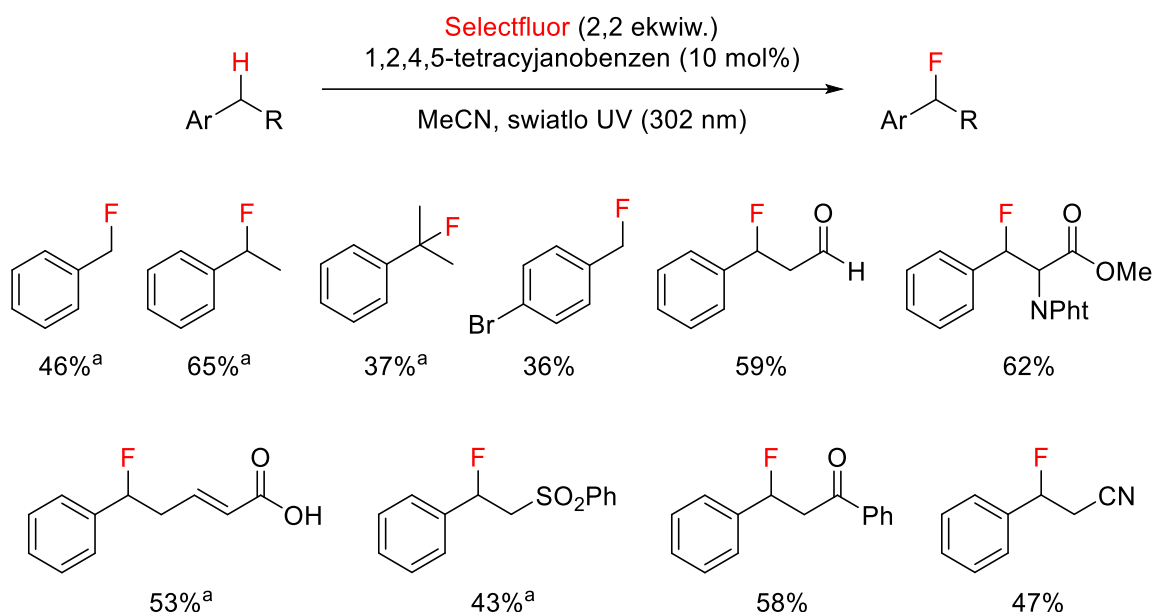
W kolejnym roku ta sama grupa opublikowała badania nad reaktywnością wiązań węgiel – wodór znajdujących się w pozycjach innych niż benzyłowa (Schemat 2.6)¹¹. Jako czynnik fluorujący ponownie zastosowany został Selectfluor I, zaś funkcję fotokatalizatora pełnił tym razem acetofenon. Najwyższą wydajność otrzymano dla reakcji zachodzących na trzeciorzędowych atomach węgla, podczas gdy dla pierwszorzędowych praktycznie nie obserwowano powstania produktów. Wynik ten koresponduje z ogólną prawidłowością dotyczącą reaktywności rodników – im wyższa ich rzędowość, tym bardziej są one stabilne¹². Reakcja wydaje się więc być dobrym sposobem otrzymywania fluorków drugo- i trzeciorzędowych. Niestety, nie wykazuje ona regioselektywności, na przykład w reakcji z cykloheptanonem powstaje mieszanina produktów podstawienia fluorem w pozycjach β i γ w stosunku do grupy karbonylowej.



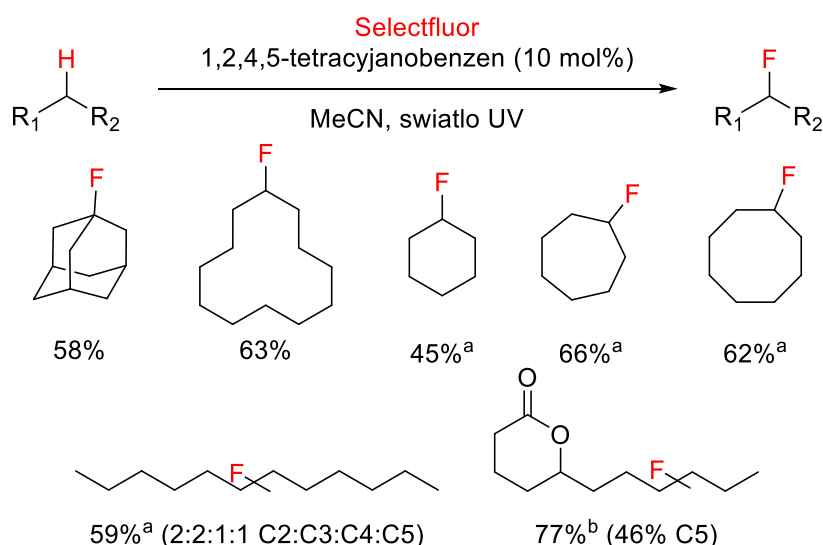
Schemat 2.6. Otrzymywanie fluorków alkilowych w pozycji niebenzylowej; a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ^{19}F NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.

Fotokatalityczną metodę fluorowania związków benzytowych opracowała również grupa Lectki¹³. Katalizatorem opisanej reakcji był 1,2,4,5-tetracyjanobenzen, a do aktywacji badacze zastosowali światło ultrafioletowe. Czynnikiem fluorującym, podobnie jak u Chena, był Selectfluor. Uzyskane przez autorów wydajności nie są wysokie (30% – 70%), reakcja wyróżnia się jednak wysoką tolerancją grup funkcyjnych – między innymi można za jej pomocą fluorować alkeny, aldehydy, kwasy karboksylowe i nityle (Schemat 2.7). Interesująca jest również pozornie nietypowa reaktywność atomów węgla w zależności od ich rzędowości. Wydajności reakcji rosną zgodnie z zależnością $3^\circ < 1^\circ < 2^\circ$, która sugeruje, że reaktywność nie jest bezpośrednio związana ze stabilnością rodników, rosnącą wraz ze wzrostem rzędowości atomów węgla¹². Przyczyny tej pozornej anomalii należy szukać w mechanizmie reakcji. W procesach biegnących zgodnie z mechanizmem przeniesienia atomu wodoru (*HAT*), reaktywność związków benzytowych wzrasta wraz z rzędowością, jednak w przypadku transferu elektronu najbardziej reaktywne są drugorzędowe atomy węgla¹⁴. Reakcja Lectki biegnie więc prawdopodobnie według mechanizmu *SET*.

W toku dalszych badań otrzymano fluorki powstające z cykloalkanów (40% – 70%, Schemat 2.8)¹⁵. Jednak w reakcjach, w których mógł powstać więcej niż jeden produkt, autorzy zwykle otrzymywali mieszaninę wielu związków. Reakcja nie jest więc regioselektywna, co związane jest z brakiem dodatkowej aktywacji jednego z atomów węgla – powstające w każdym miejscu łańcucha alifatycznego rodniki drugorzędowe będą miały zbliżoną stabilność, a więc również ich reaktywność nie będzie niczym różnicowana.

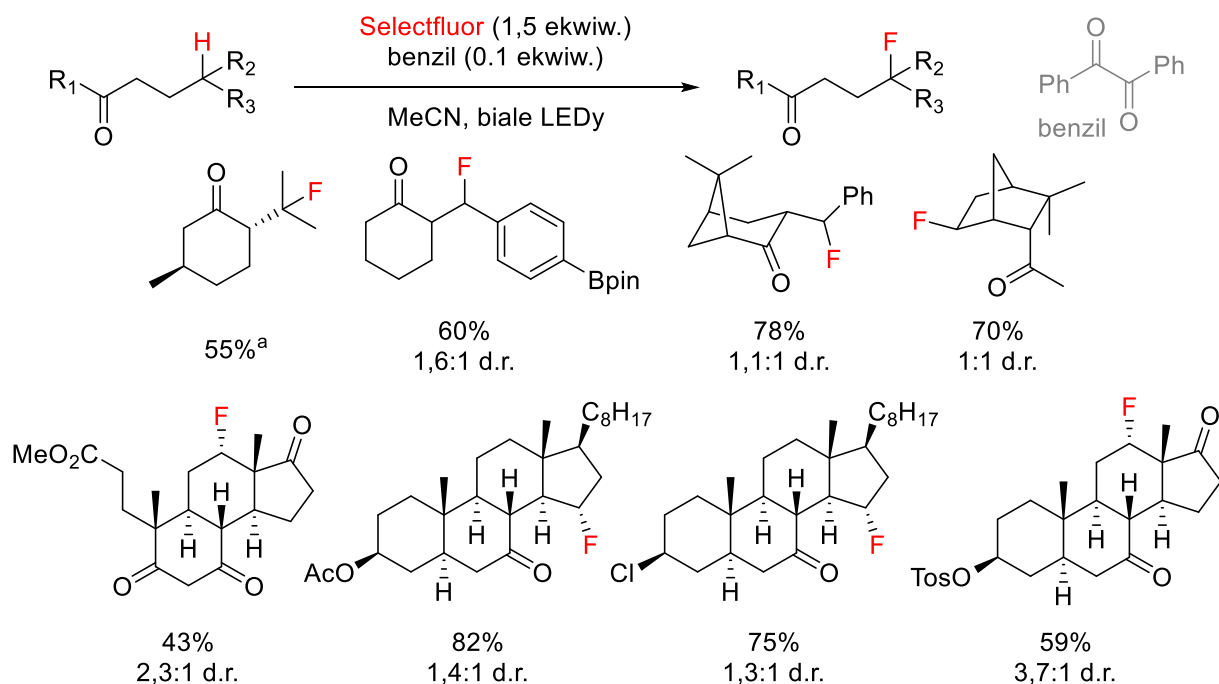


Schemat 2.7. Fluorowanie związków benzytowych. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ^{19}F NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.



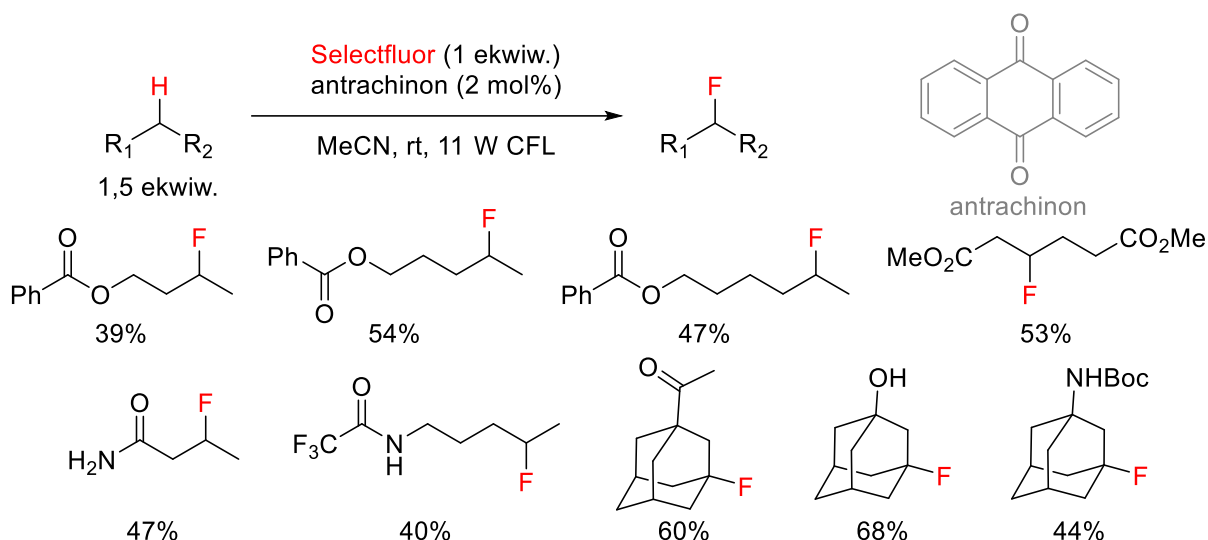
Schemat 2.8. Fluorowanie związków alkilowych metodą Lectki. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ^{19}F NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego, b – sumaryczna wydajność wszystkich produktów fluorowania.

Ta sama grupa opublikowała również metodę fluorowania ketonów w pozycji β lub γ do grupy karbonylowej (Schemat 2.9)¹⁶. Tym razem w roli fotokatalizatora użyto benzylu. Reakcja zachodzi z dobrymi wydajnościami i toleruje obecność grupy estrowej oraz atomu chloru. Wadą tej reakcji jest brak stereoselektywności – otrzymywano mieszaniny diastereoizomerów, co nie jest zaskakujące wobec rodnikowego mechanizmu tej przemiany. Mimo to reakcja ta mogłaby być rozważana jako metoda syntezy związków o czynności biologicznej, ponieważ diastereoizomery, w przeciwieństwie do enancjomerów, mają różne właściwości fizykochemiczne, co powoduje, że powinno być możliwe opracowanie skutecznej metody ich rozdzielenia, nawet w skali większej niż laboratoryjna.

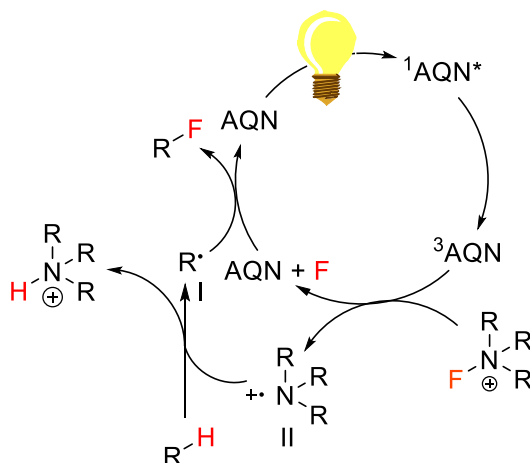


Schemat 2.9. Reakcja fluorowania w pozycji β lub γ do grupy karbonylowej. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ^{19}F NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego. Przedstawiono struktury diastereoizomerów występujące w nadmiarze.

Ciekawą metodę fluorowania, również z wykorzystaniem Selectfluoru, przedstawiła grupa Tana (Schemat 2.10)¹⁷. Stosując antrachinon jako fotokatalizator, udało im się opracować reakcję otrzymywania drugorzędowych fluorków alkilowych ze związków, w których występowała przynajmniej jedna grupa elektronoakceptorowa. Wydajności otrzymanych produktów nie są wysokie, jednak znaczącą zaletą tego procesu jest regioselektywność – fluorowanie zachodziło zawsze na tym atomie węgla, który znajdował się najdalej od grupy elektronoakceptorowej. Zdaniem autorów jest to związane z mechanizmem reakcji – zgodnie z nim rodnik alkilowy I generowany jest poprzez *HAT* z tego atomu węgla w cząsteczce substratu, który jest najbogatszy w elektrony na powstały z Selectfluoru kationorodnik II (Schemat 2.11). Musi to być więc ten atom węgla, który znajduje się najdalej od grupy elektronoakceptorowej.



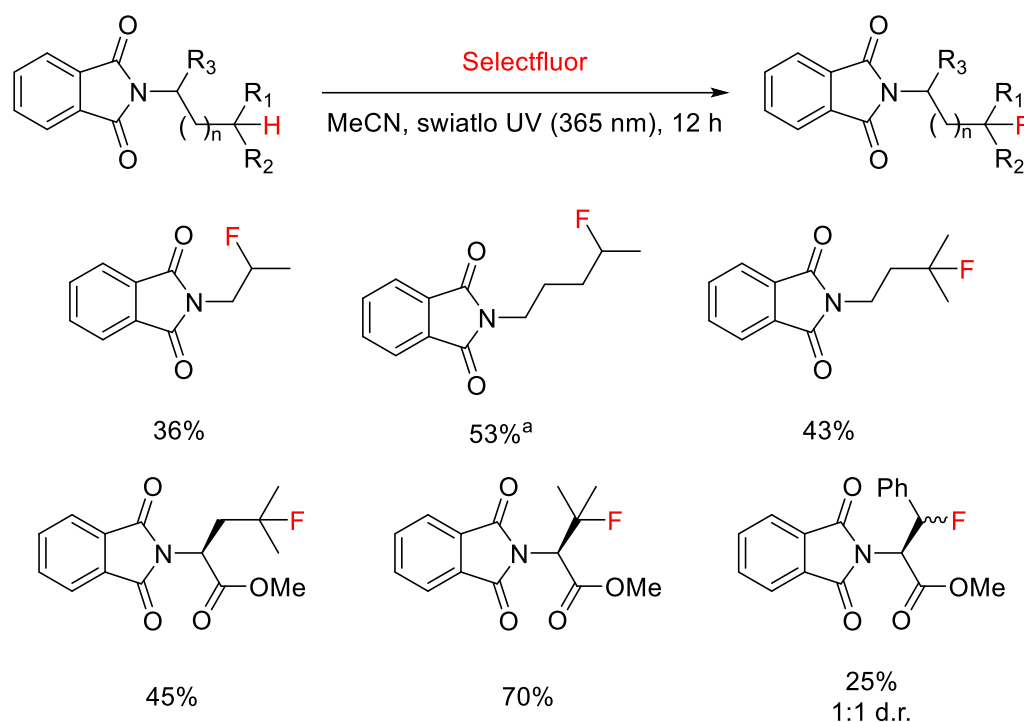
Schemat 2.10. Fluorowanie drugorzędowych atomów węgla.



Schemat 2.11. Proponowany mechanizm reakcji Tana. AQN – antrachinon.

Hamashima wykorzystał Selectfluor do syntezy fluorowych pochodnych ftalimidu (Schemat 2.12)¹⁸. Dzięki wyborze tak nietypowych substratów, proces można było prowadzić bez dodatku fotokatalizatora, ponieważ substraty same wykazują aktywność fotochemiczną. Na podstawie dostępnej literatury¹⁹ autorzy ocenili, że przejście ftalimidu w stan wzbudzony powinno nastąpić pod działaniem światła o długości fali z zakresu 320 – 340 nm, jednak eksperymentalnie wykazali, że reakcja mogła zajść nawet przy zastosowaniu światła o długości fali 365 nm.

Metodą tą otrzymano również fluorowane aminokwasy, w których grupę aminową zabezpieczono ftalimidową. Autorom udało się zsyntetyzować pochodne leucyny i waliny, jednak próba otrzymania fluorku fenyloalaniny wykazała, że reakcja nie biegnie w sposób stereoselektywny – gdy w jej wyniku powstawało nowe centrum stereogeniczne, otrzymywano równomolową mieszaninę obu możliwych izomerów.

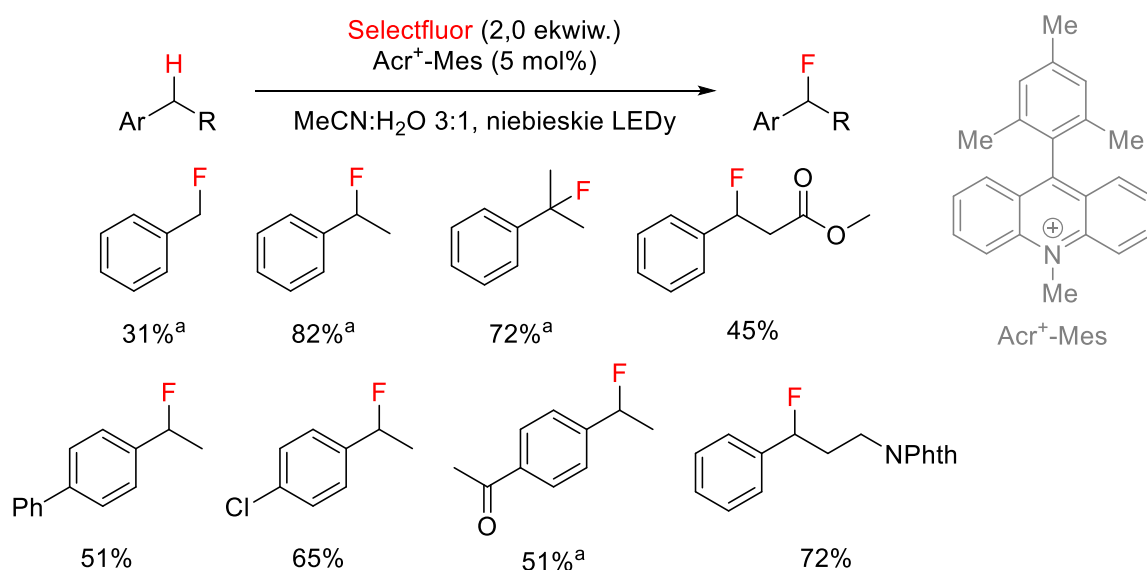


Schemat 2.12. Fluorowanie pochodnych ftalimidu. a – oprócz izomeru δ powstaje 16% izomeru γ .

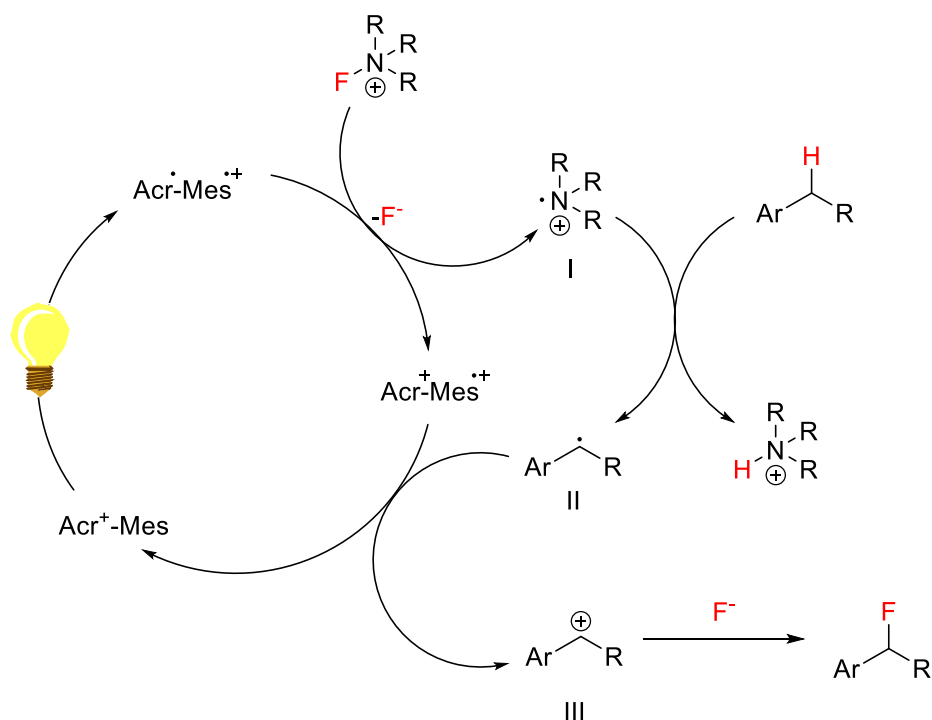
Selectfluor jako czynnika fluorującego użyła również grupa Wu do fluorowania związków benzytowych (Schemat 2.13)²⁰. Fotokatalizatorem w opisywanej reakcji była pochodna akrydyny, która zwykle aktywowała substraty poprzez utlenienie, sama ulegając redukcji. Tym razem jednak badacze wykorzystali będący bardzo silnym utleniaczem Selectfluor, co wymusiło odwrócenie reaktywności katalizatora – oddawał on elektron zamiast go przyjmować.

W proponowanym mechanizmie Selectfluor w kontakcie ze wzbudzonym katalizatorem, oddaje anion fluorkowy i przemienia się w kationorodnik I (Schemat 2.14). Po napotkaniu przez niego substratu, następuje przeniesienie atomu wodoru, co prowadzi do utworzenia rodnika benzyłowego II. Ten, w kontakcie z utlenioną formą fotokatalizatora, oddaje jej elektron i przechodzi w karbokation III, który reaguje następnie z anionem fluorkowym.

Interesujące zachowanie w tej reakcji wykazują związki, w których centrum reakcyjne jest połączone z dwoma pierścieniami aromatycznymi. Wówczas powstający karbokation zamiast z anionem fluorkowym, reaguje z cząsteczką wody z rozpuszczalnika. Produkt tej reakcji utlenia się, co prowadzi do powstania ketonu. Reakcja ta nie jest więc dobrą metodą otrzymywania fluorków o takiej strukturze.



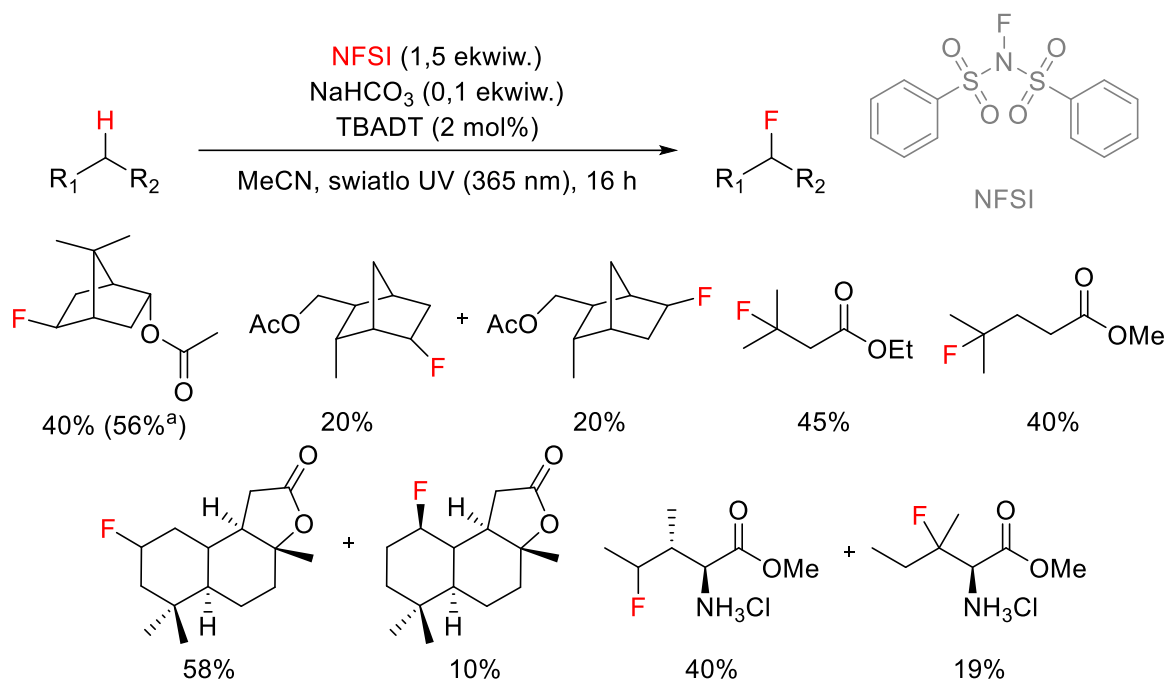
Schemat 2.13. Fotokatalityczne fluorowanie związków benzytowych. a – wydajność NMR.



Schemat 2.14. Mechanizm reakcji Wu.

Następne metody otrzymywania fluorków alkiowych wykorzystują dekawolframian tetrabutylamoniowy (TBADT) jako katalizator oraz NFSI jako czynnik fluorujący. Pierwszą z nich opracowała grupa Brittona²¹. Autorzy wybrali ten fotokatalizator, ponieważ był on już wcześniej wykorzystywany w reakcjach biegnących według mechanizmu przeniesienia atomu wodoru, w których substratami były nasycone węglowodory²². Przeprowadzone badania wykazały, że można go stosować również do reakcji fluorowania. Optymalizacja reakcji modelowej została zakończona przy dosyć niskiej wydajności (40% produktu głównego +16% regioizomerów), jednak wobec niepełnej konwersji substratu, prawdopodobnie istnieje możliwość poprawy

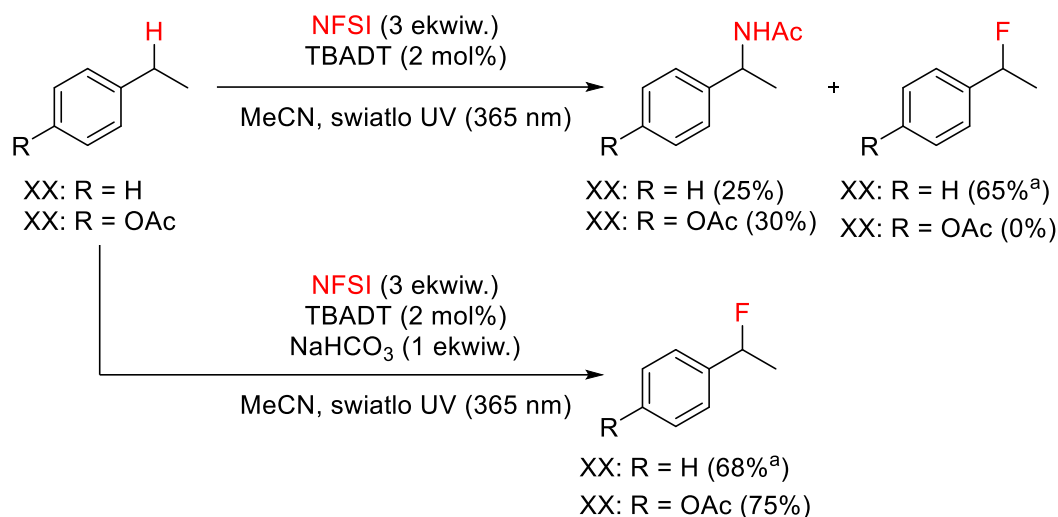
warunków tej przemiany. Przykładowe produkty zostały otrzymane z wydajnościami od 10% do 60% (Schemat 2.15). Reakcja nie wykazuje dużej tolerancji grup funkcyjnych – wśród zbadanych przykładów przedstawiono tylko związki zawierające grupę estrową, lub amoniową. Ostatni przykład jest szczególnie interesujący, bo pozwala otrzymać fluorowane aminokwasy. Podobnie jak poprzednie opisywane procesy, reakcja Brittona nie jest regioselektywna – autorzy piszą, że często otrzymywali mieszaniny produktów.



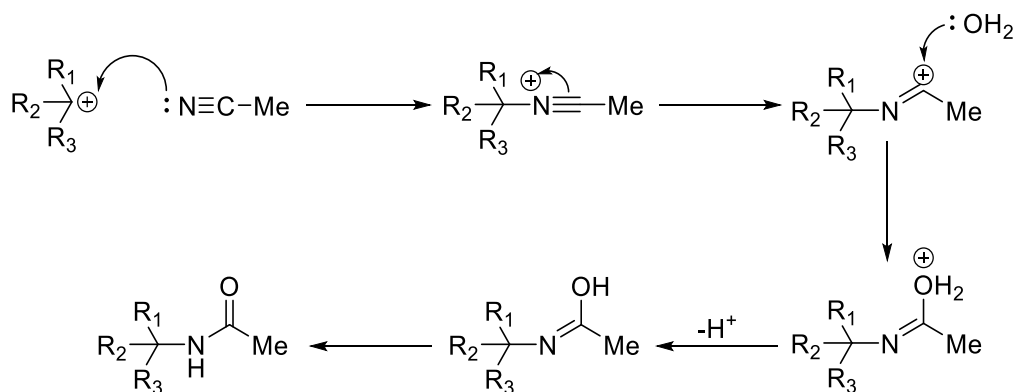
Schemat 2.15. Fluorowanie z wykorzystaniem NFSI i TBADT. a – wydajność reakcji po uwzględnieniu produktów fluorowania w innych pozycjach.

Ta sama grupa opisała również fluorowanie etylobenzenu i *p*-acetoksyetylobenzenu w pozycji benzylovej (Schemat 2.16)²³. W warunkach opisanych powyżej otrzymano 2-fluoroetylobenzen z wydajnością 65%. Natomiast w reakcji, której substratem był *p*-acetoksyetylobenzen, nie zaobserwowano powstania fluoru. Jednocześnie w obu reakcjach około 30% związku wyjściowego uległo przemianie w acetamid. Powstawanie tego produktu ubocznego można tłumaczyć na dwa sposoby. Rodnik alkilowy, zamiast przyłączenia atomu fluoru, mógłby ulec ponownemu utlenieniu przez katalizator. W konsekwencji powstawałby karbokation, który mógłby reagować z rozpuszczalnikiem w reakcji Rittera²⁴ (Schemat 2.17). Alternatywna ścieżka powstawania amidu zakłada początkowe wytworzenie fluorku alkilowego, który następnie byłby aktywowany przez sulfonimid powstający z NFSI. Związek ten jest silnym kwasem ($pK_a = 1,4$ w wodzie²⁵). Znane są reakcje, w których fluorki benzylove reagują według mechanizmu S_N2 z nukleofilami o podobnych właściwościach²⁶. Następnie zaś mogłaby zachodzić reakcja z rozpuszczalnikiem – anion powstający z NHSI powinien być dobrą grupą odchodzącą. Jeśli przyczyna związana była z powstawaniem reaktywnego sulfonimidu, zdeprotonowanie go powinno zapobiec powstawaniu produktu

ubocznego. Autorzy zastosowali więc dodatek zasady i rzeczywiście otrzymali produkt fluorowania *p*-acetoksyetylobenzenu z dobrą wydajnością – 75% (Schemat 2.16). By potwierdzić, że obecność NHSI w mieszaninie reakcyjnej powoduje powstanie niepożądanych acetamidów przeprowadzono eksperyment, w którym mieszało otrzymane fluorki benzyłowe z katalitycznymi ilościami tego związku w acetonitrylu. Zgodnie z przewidywaniami, po pewnym czasie część fluorków ulegała przekształceniu w amidy, prowadząc do otrzymania mieszaniny związków.



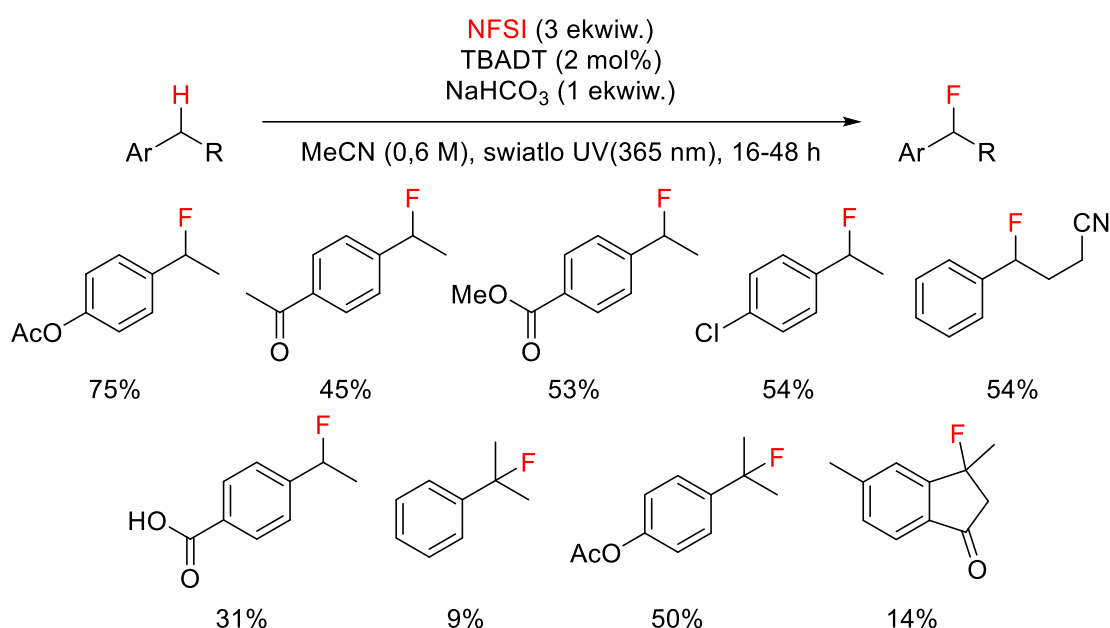
Schemat 2.16. Reakcja fluorowania związków benzyłowych - dobór warunków. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ¹H NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.



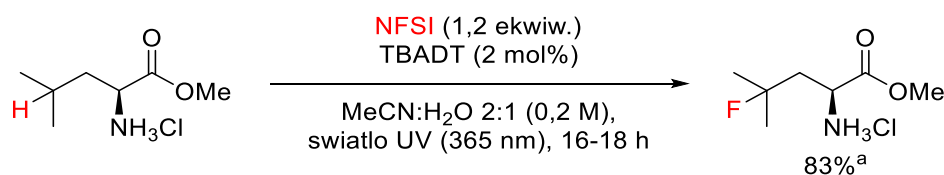
Schemat 2.17. Mechanizm reakcji Rittera.

Mając pewność, że NHSI nie będzie już przeszkadzał w dalszych badaniach, autorzy przystąpili do analizy zakresu stosowalności opracowanej metody (Schemat 2.18). Reakcja zachodziła ze średnimi wydajnościami (30% – 75%), przy czym w niektórych przypadkach konwersja była niepełna. Reakcji ulegają zarówno związki zawierające w pierścieniu grupy elektronoakceptorowe, jak też elektronodonorowe. Dla większości substratów z zatłoczonym sterycznie centrum reakcyjnym uzyskano niskie wydajności, reakcja ta nie jest więc dobrym sposobem otrzymywania trzeciorzędowych fluorków alkilowych.

Opracowana metoda została wykorzystana w syntezie γ -fluoroleucyny²⁷ (Schemat 2.19), która jest prekursorem Odanacatibu – związku badanego pod kątem możliwości wykorzystania w leczeniu osteoporozy. Ostatecznie Merck wycofał się z rozwoju tego leku, jednak synteza Brittona pozostaje przykładem tego, że w reakcjach fotokatalitycznych można z dobrymi wydajnościami otrzymać związki istotne dla przemysłu. Produkt, z zabezpieczoną grupą aminową i karboksylową, otrzymano z wydajnością 83%, wyznaczoną na podstawie widma ^1H NMR mieszaniny reakcyjnej z dodatkiem wzorca wewnętrznego. Reakcja wymagała modyfikacji warunków w stosunku do poprzednich publikacji – acetonitryl zastąpiono jego mieszaniną z wodą w proporcji 2:1.



Schemat 2.18. Zakres stosowalności fluorowania związków benzylowych.

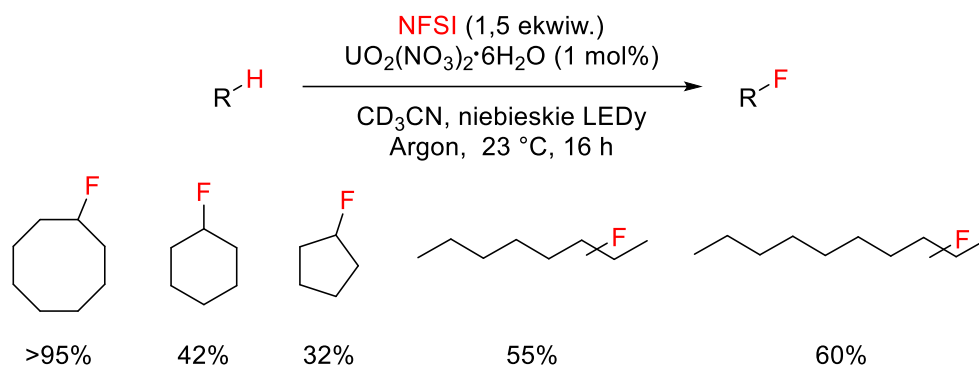


Schemat 2.19. Synteza γ -fluoroleucyny według Brittona. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ^1H NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.

Inna metoda fluorowania wiązania węgiel – wodór została opracowana przez grupę Sorensena (Schemat 2.20)²⁸, która wykorzystwała NFSI jako czynnik fluorujący, zaś rolę fotokatalizatora spełniał azotan(V) uranylu. Kation uranylowy absorbuje w zakresie 450 – 495 nm, a więc w zakresie światła niebieskiego. Zastosowanie niższej energetycznego światła sprzyja selektywności reakcji. Dodatkowo katalizator ten w stanie wzbudzonym wykazuje bardzo silne właściwości utleniające, co pozwala na przeniesienie atomu wodoru z wiązania C–H bez dodatkowej aktywacji.

Opracowana reakcja pozwoliła na otrzymanie produktów fluorowania cykloalkanów. W przypadku związków łańcuchowych otrzymano mieszaniny regioizomerów.

Dodatkowo okazało się, że jeśli substratami reakcji są związki zawierające grupę karbonylową, eterową lub pierścień fenyłowy, praktycznie nie otrzymywano oczekiwanych produktów. Prawdopodobnie jest to spowodowane kompleksowaniem fotokatalizatora przez te grupy. Tego typu procesy zostały już wcześniej zauważone przez innych naukowców pracujących z tym katalizatorem^{29,30}.

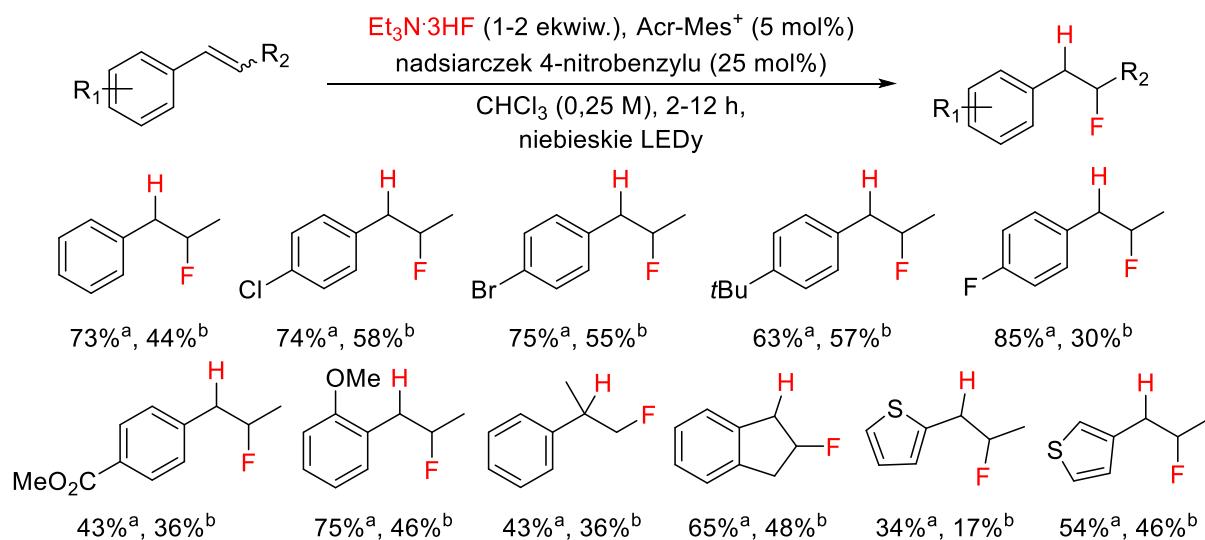


Schemat 2.20. Fluorowanie węglowodorów katalizowane przez kation uranylowy. Wydajności zostały wyznaczone na podstawie analizy widm ^1H NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.

2.2.2 Addycja fluorowodoru do wiązania podwójnego.

Większość spośród opisanych w poprzednim rozdziale reakcji fluorowania wiązania węgiel – wodór nie wykazywała regioselektywności. Wyjątek stanowiły reakcje związków benzytowych – grupa fenylova zapewniała dodatkową stabilizację powstających rodników, co w konsekwencji powodowało, że podstawienie w tej pozycji było preferowane. Logicznym wnioskiem jest, że jeśli zaprojektuje się przemianę mogącą zachodzić tylko w jednym miejscu danej cząsteczki, spowoduje to rozwiązanie problemu regioselektywności reakcji fluorowania. Dlatego opracowano też wiele metod otrzymywania fluorków alkilowych w reakcjach innych niż bezpośrednie fluorowanie wiązania C – H.

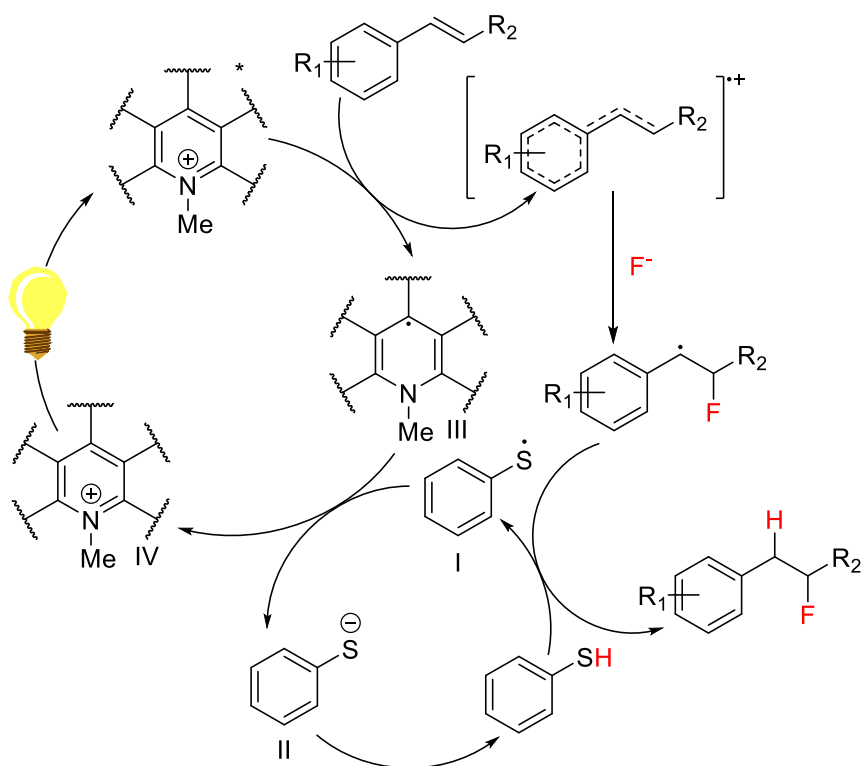
W 2014 roku grupa Nicewicza opisała fotokatalityczną addycję fluorowodoru (wprowadzanego do reakcji w postaci fluorowodoru trietyloaminy) do wiązania podwójnego pochodnych styrenu (Schemat 2.21)³¹. Reakcja przebiega niezgodnie z regułą Markownikowa, co jest związane z jej mechanizmem – cząstką aktywną jest tu utworzony z alkenu kationorodnik, nie karbokation, jak byłoby w przypadku klasycznej addycji elektrofilowej. W reakcjach ze związkami zawierającymi centrum nukleofilowe zlokalizowane na heteroatomie, kationorodniki tworzą produkty addycji *anty*-Markownikowa³². Opracowana przez Nicewicza reakcja toleruje niektóre grupy funkcyjne – estrową, eterową, a także obecność w cząsteczce atomu fluorowca. Prócz pochodnych styrenu, w reakcji można wykorzystać także alkeny zawierające pierścień tiofenu zamiast fenyłu, jednak produkty ich przemiany otrzymano ze znacznie niższymi wydajnościami. Może być to spowodowane ich dużą lotnością – autorzy piszą, że z tego powodu kontrola przebiegu reakcji była utrudniona.



Schemat 2.21. Formalna addycja fluorowodoru do wiązania podwójnego w pochodnych styrenu.
a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm 1H NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego,
b – wydajność izolowana.

Do przeprowadzenia tego procesu Nicewicz wykorzystał bardzo ciekawy układ katalityczny (Schemat 2.22). Fotokatalizatorem jest w nim pochodna akrydyny, natomiast szczególnie interesującą funkcję ma dodatek aż 25 mol% nadsiarczku

4-nitrobenzylu. Homolityczny rozpad wiązania nadsiarczowego powoduje powstanie rodników I, które redukują się do anionów tiolanowych II, jednocześnie utleniając rodnikową formę fotokatalizatora III z powrotem do formy wyjściowej IV. Widać więc wyraźnie, że bez dodatku nadsiarczku nie byłoby możliwe domknięcie cyklu katalitycznego. Następnie anion tiolanowy ulega protonowaniu, tworząc tiol, który przekazuje atom wodoru do rodnika benzyłowego powstałego po fluorowaniu kationorodnika alkenowego. W ten sposób tworzony jest docelowy produkt addycji fluorowodoru do wiązania podwójnego.

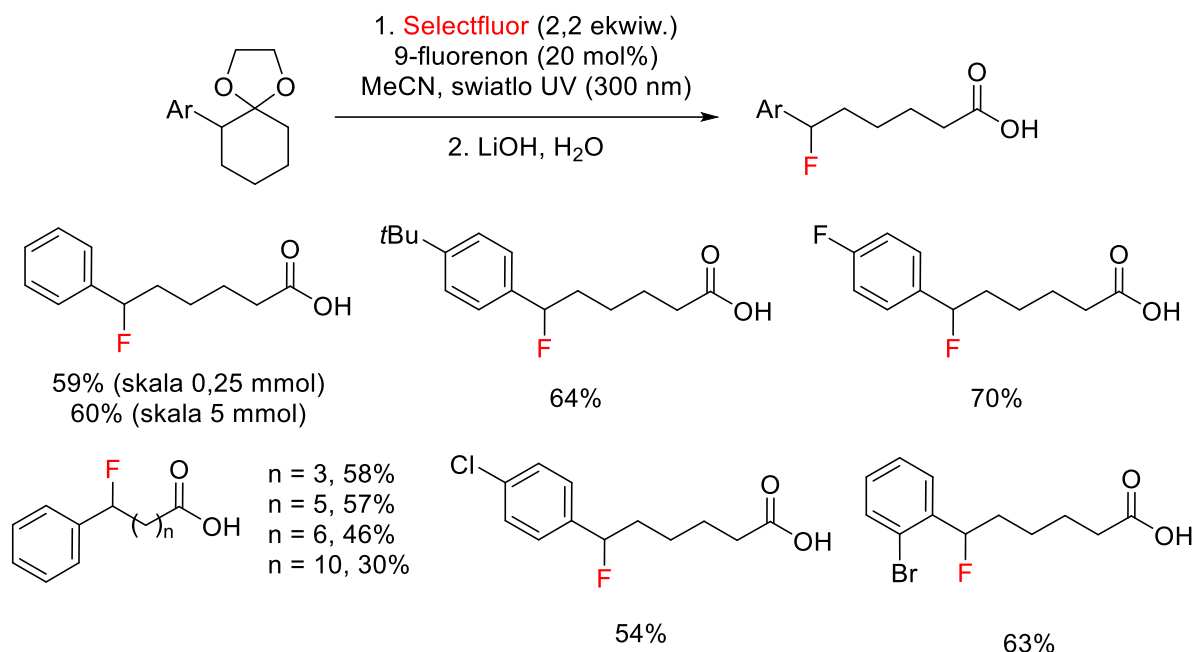


Schemat 2.22. Mechanizm addycji fluorowodoru do pochodnych styrenu.

2.2.3 Synteza fluorków alkilowych połączona z fragmentacją pierścienia.

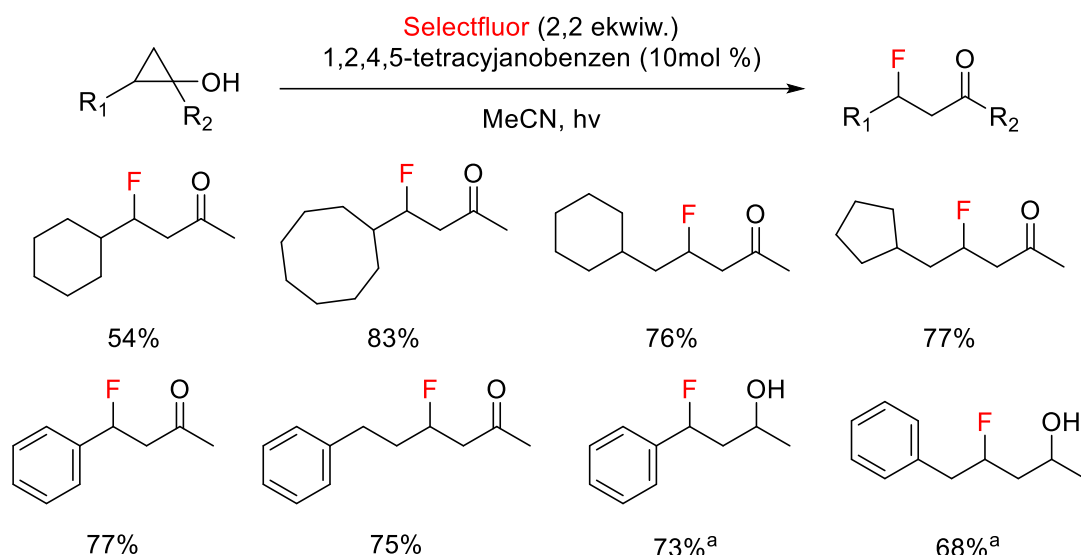
Opracowano też kilka sposobów fotokatalitycznego fluorowania, w których siłą napędową był rozpad pierwotnie występującego w strukturze cząsteczki pierścienia. Pozwalało to otrzymać łańcuchowe fluorki alkilowe.

W 2015 roku grupa Lectki opisała fluorowanie acetalu utworzonego z cyklicznych ketonów i glikolu etylenowego³³. Warunkiem zajścia reakcji była obecność podstawnika arylowego w pozycji α do grupy acetalowej. Tak zaprojektowane substraty ulegały reakcji fluorowania prowadzącej do otrzymania fluorków benzylowych (Schemat 2.23). Większość produktów otrzymano z wydajnościami około 60%. Chociaż nie jest to wysoka wartość, należy zwrócić uwagę, że nie spada ona przy dwudziestokrotnym powiększeniu skali. Metodę można stosować do acetalu cyklicznych ketonów zawierających od 5 do nawet 12 atomów węgla.



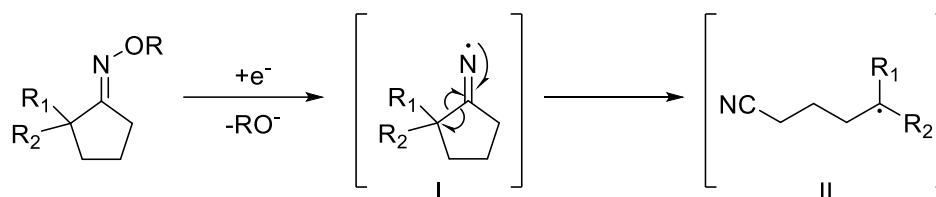
Schemat 2.23. Fluorowanie z otwarciem pierścienia.

W toku badań grupa Lectki opracowała fluorowanie połączone z otwarciem pierścienia alkoholi cyklopropylowych³⁴. Powstawały w niej z dobrymi wydajnościami (60% – 80%) β -fluoroketony lub β -fluoroalkohole (Schemat 2.24). Fluorowanie to przebiega w sposób regioselektywny – zawsze następuje rozpad wiązania między atomem węgla połączonym z grupą hydroksylową i tym z pozostałych, który ma wyższą rzędowość. Nawet jeśli cząsteczka zawiera rozbudowaną strukturę poza pierścieniem cyklopropylowym, praktycznie nie występuje konkurencyjna reakcja fluorowania wiązania C–H, mimo że w identycznych warunkach grupa Lectki otrzymywała już produkty takich reakcji¹³, co opisałam w rozdziale 2.2.1. Jednak jeśli w cząsteczce występuje fragment cyklopropanolu, obserwowane są jedynie śladowe ilości innych fluorków.



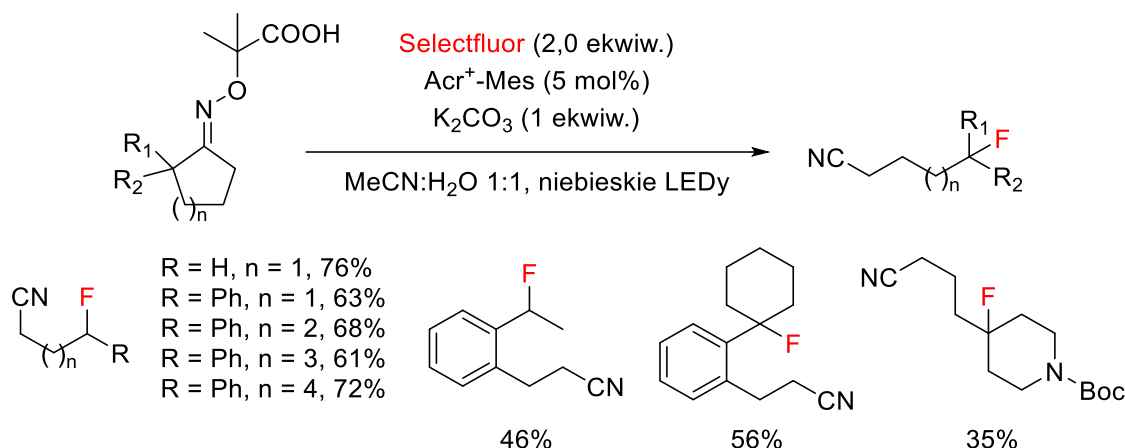
Schemat 2.24. Otrzymywanie β -fluoroketonów poprzez otwarcie pierścienia cyklopropanolu. a – wydajność po redukcji *in-situ* za pomocą LiAlH_4 .

Fluorki alkilowe otrzymano również w reakcji otwarcia pierścienia w strukturze oksymu³⁵. Reakcja biegnie poprzez utworzenie rodnika iminoilowego I, który po otwarciu pierścienia przegrupowuje się do rodnika alkilowego II z terminalną grupą nitylową (Schemat 2.25).

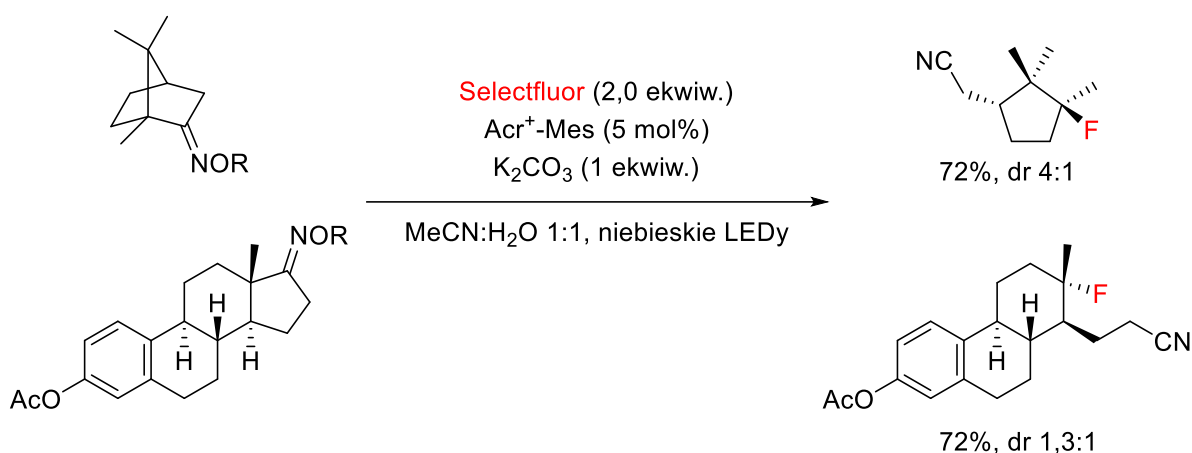


Schemat 2.25. Mechanizm rozpadu rodnika iminoilowego do alkilowego.

Na Schemacie 2.26 przedstawiłam zoptymalizowane warunki reakcji oraz zakres jej stosowalności. Można stosować w niej związki zawierające pierścienie od trójcłonowych do siedmiocłonowych. Zaletą tej reakcji jest połączone z fluorowaniem powstawanie grupy nitylowej, dzięki której możliwa jest dalsza funkcjonalizacja otrzymywanych związków. Metodą tą można również fluorować związki naturalne – między innymi (+)-kamforę oraz estron (Schemat 2.27). W pierwszym etapie przeprowadzono je w odpowiednie oksymy, a następnie poddano właściwej reakcji. W obu przypadkach otrzymano mieszaninę dwóch diastereoizomerów, co nie jest zaskakujące, biorąc pod uwagę rodnikowy mechanizm tej przemiany.



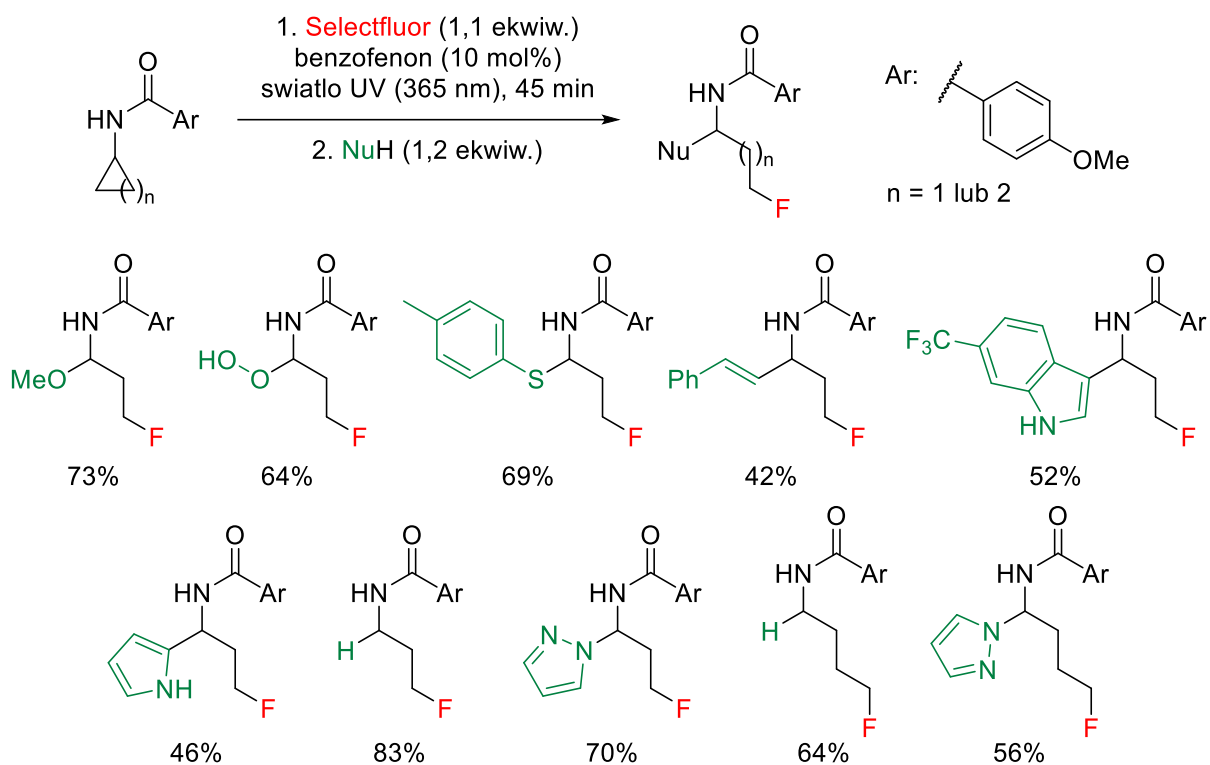
Schemat 2.26. Otrzymywanie fluorków alkilowych przez fragmentację pierścienia w oksymach.



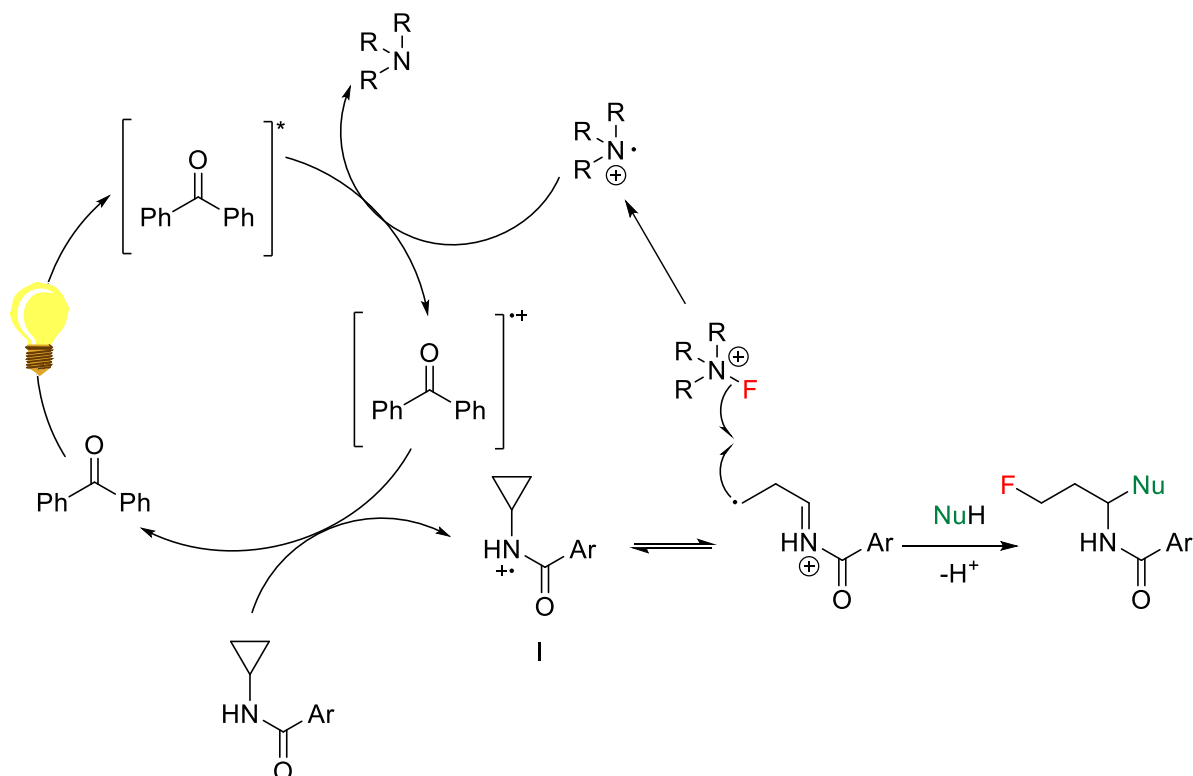
Schemat 2.27. Modyfikacja (+)-kamfory i estronu.

W 2020 roku opisano metodę fluorowania połączonego z otwarciem pierścienia cyklopropylo- lub cyklobutyloamidów (Schemat 2.28)³⁶. Reakcja przebiegała dwuetapowo – fotokatalityczne fluorowanie połączone z reakcją z nukleofilami. W ten sposób otrzymywano terminalne fluorki alkilowe. Konieczność zastosowania dodatkowego nukleofila wynika z mechanizmu reakcji (Schemat 2.29). Z cyklopropyloamidu powstaje kationorodnik I, po czym następuje otwarcie pierścienia. Kontakt z Selectfluorem prowadzi do otrzymania fluorowanego karbokationu, który następnie zostaje zaatakowany przez nukleofil, co pozwala domknąć cykl katalityczny i otrzymać pożądany produkt. Bez zastosowania związku reagującego z karbokationem nie byłoby to możliwe.

Konieczność wprowadzenia do reakcji dodatkowego nukleofila może być jednak jej zaletą – pozwala zsyntetyzować związki o zróżnicowanej strukturze i przygotować substraty łatwo ulegające dalszej funkcjonalizacji. Autorzy przetestowali wiele nukleofili i otrzymali produkty tych przemian z wydajnościami od 40% do 80%. Dodatkowo, stosowane nukleofile mogły zawierać wiele różnych grup funkcyjnych, które nie ulegały degradacji w warunkach prowadzenia reakcji.



Schemat 2.28. Otrzymywanie fluorków alkilowych przez fragmentację cyklopropylo- lub cyklobutyloamidów.



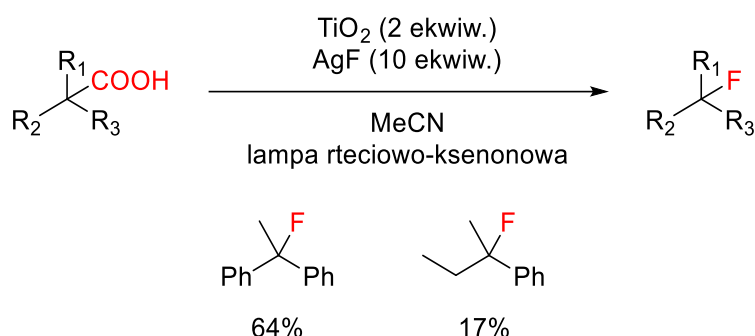
Schemat 2.29. Mechanizm otrzymywania fluorków alkilowych przez fragmentację cyklopropyloamidów.

2.2.4 Zamiana grup funkcyjnych na atom fluoru.

Kolejnym sposobem poprawy regioselektywności reakcji otrzymywania fluorków alkilowych jest opracowanie takich metod, w których fluorowaniu nie ulega wiązanie C–H, za to atomem fluoru zastępowana jest obecna w cząsteczce inna grupa funkcyjna. Najczęściej rolę tę pełniła grupa karboksylowa, z powodu łatwej do zainicjowania reakcji dekarboksylacji. Oprócz tego, znane są reakcje wykorzystujące alkohole lub otrzymane z nich estry, oraz proces, w którym atomem fluoru zastępowany jest atom bromu.

2.2.4.1 Fluorowanie połączone z dekarboksylacją.

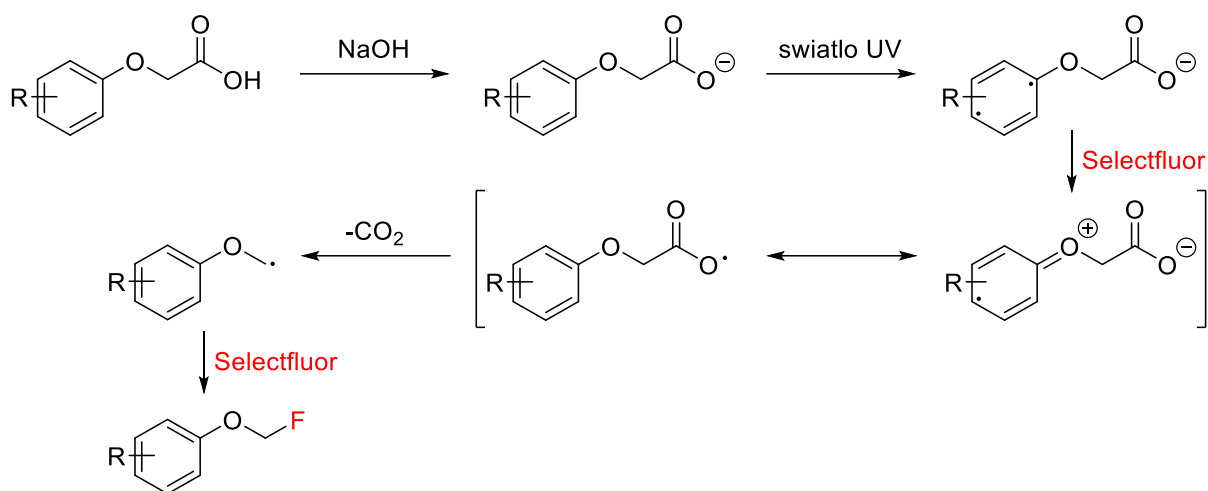
Pierwsza fotokatalityczna reakcja fluorowania zachodząca z usunięciem grupy karboksylowej, została opisana przez grupę Mallouka w 1990 roku⁹. W reakcji tej otrzymano fluorki 1,1-difenyloetanu oraz 2-fenylbutanu (Schemat 2.30), jednak szerszy zakres stosowalności tej metody nie został opisany – badaczy prawdopodobnie interesowała jedynie sama reaktywność. Warunki procesu były identyczne jak te, które zastosowano wcześniej do bezpośredniego fluorowania wiązania węgiel – wodór.



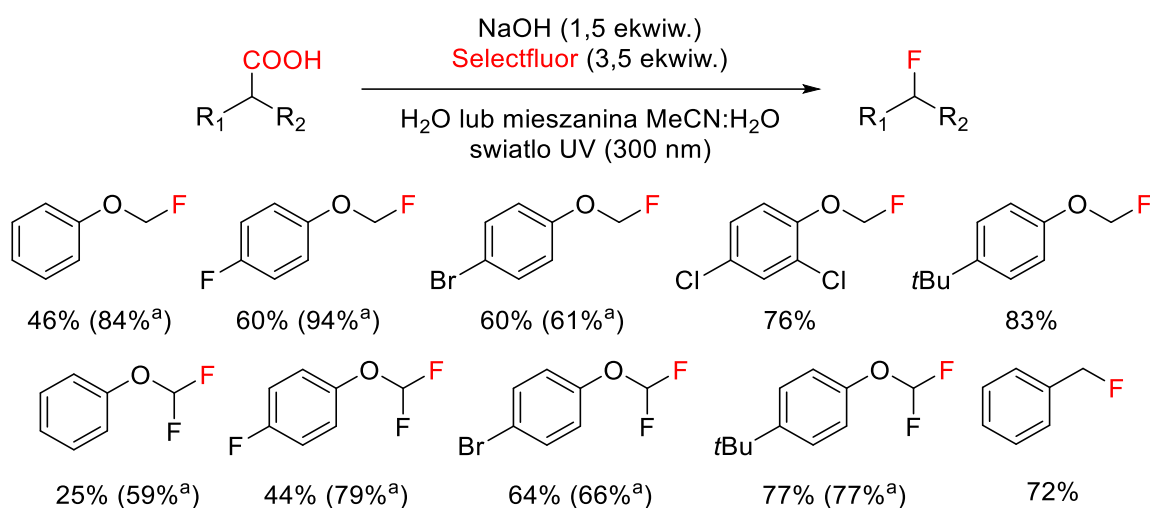
Schemat 2.30. Dekarboksylacyjne fluorowanie Mallouka.

W 2012 roku grupa Sammisa opracowała fotochemiczną przemianę kwasów 2-aryloksyoctowych we fluorki aryloksymetylowe³⁷. Reakcja przebiegała bez dodatku fotokatalizatora – substrat sam ulegał wzbudzeniu do dwurodnika pod wpływem światła ultrafioletowego. W kontakcie z silnie utleniającym Selectfluorem następowało przeniesienie elektronu, po czym z rodnika usuwana była cząsteczka dwutlenku węgla. Po tym etapie następowała ponowna reakcja z Selectfluorem, prowadząca do otrzymania docelowego produktu (Schemat 2.31).

Warunki reakcji i produkty otrzymane przez Sammisa przedstawiłam na Schemacie 2.32. Oprócz kwasów 2-aryloksyoctowych, jako substraty zastosowano również kwasy 2-fluoro-2-aryloksyoctowe, co pozwoliło na otrzymanie difluoroalkilowych pochodnych. Wydajności tych reakcji były w większości przypadków niższe niż dla analogicznych substratów nie zawierających atomu fluoru. Autorzy sprawdzili również możliwość fluorowania tą metodą kwasu 2-fenylooctowego i otrzymali produkt fluorowania z wydajnością 72%. Wynik ten sugeruje, że opisana reakcja mogłaby znaleźć zastosowanie także dla związków pozbawionych grupy aryloksylowej, jednak takie badania nie zostały przeprowadzone.



Schemat 2.31. Mechanizm dekarboksylacyjnego fluorowania kwasów 2-aryloksyoctowych.

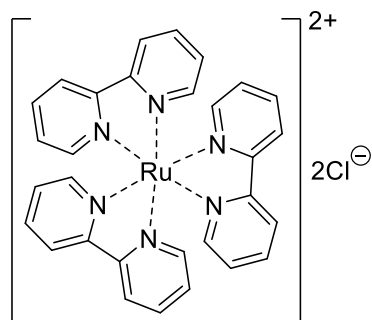


Schemat 2.32. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania kwasów 2-aryloksyoctowych. a – wydajność wyznaczona na podstawie analizy widm NMR.

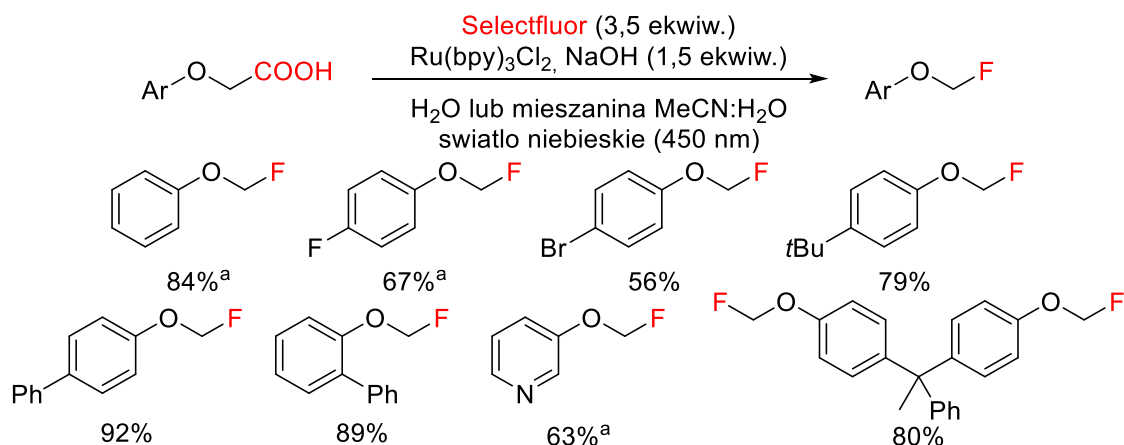
W metodzie tej można również zastosować $Ru(bpy)_3Cl_2$ (Rysunek 2.2) jako katalizator³⁸. Dodatek fotokatalizatora pozwolił na przeprowadzenie reakcji z wykorzystaniem światła niebieskiego zamiast ultrafioletowego. Wcześniej, kiedy to substrat był aktywowany przez naświetlanie, nawet niewielka zmiana w jego strukturze mogła oznaczać zmianę właściwości absorpcyjnych i konieczność dostosowania energii światła do nowej cząsteczki. Zastosowanie fotokatalizatora pozwoliło wyeliminować ten problem. Na Schemacie 2.33 przedstawiłam przykłady otrzymanych tą metodą produktów. Porównanie wyników z publikowanymi wcześniej³⁷ pozwala zauważyć, że modyfikacja metody spowodowała nieznaczny spadek wydajności.

Grupa Sammisa zbadła również możliwość zmiany czynnika fluorującego z Selectfluoru na NFSI³⁹. Zmiana motywowana była zachowaniem Selectfluoru w reakcjach z substratami zawierającymi pierścień aromatyczny bogaty w elektrony, które nie dawały pożądaných produktów. Założono, że jest to spowodowane zdolnością Selectfluoru do bezpośredniego fluorowania pierścieni aromatycznych bogatych w elektrony. Zmiana czynnika fluorującego wymagała ponownej

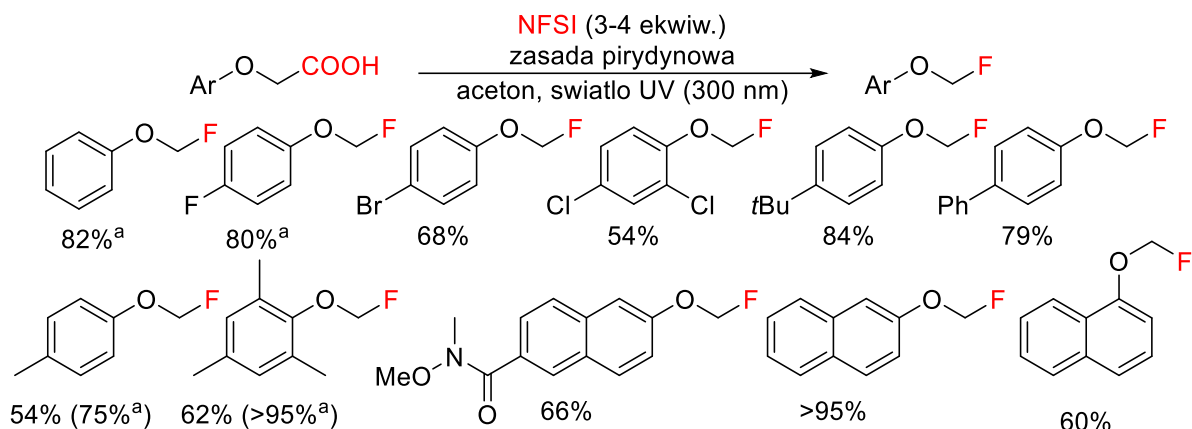
optymalizacji warunków reakcji. Zrezygnowano z wykorzystania dodatkowego fotokatalizatora i ponownie zastosowano światło UV. Na Schemacie 2.34 przedstawiałam przykłady otrzymanych w tej reakcji produktów. W większości przypadków zaobserwowano spadek wydajności, w porównaniu do reakcji z Selectfluorem, otrzymano jednak fluorki ze związków zawierających pierścienie wzbogacone w elektrony.



Rysunek 2.2. Struktura $Ru(bpy)_3Cl_2$.

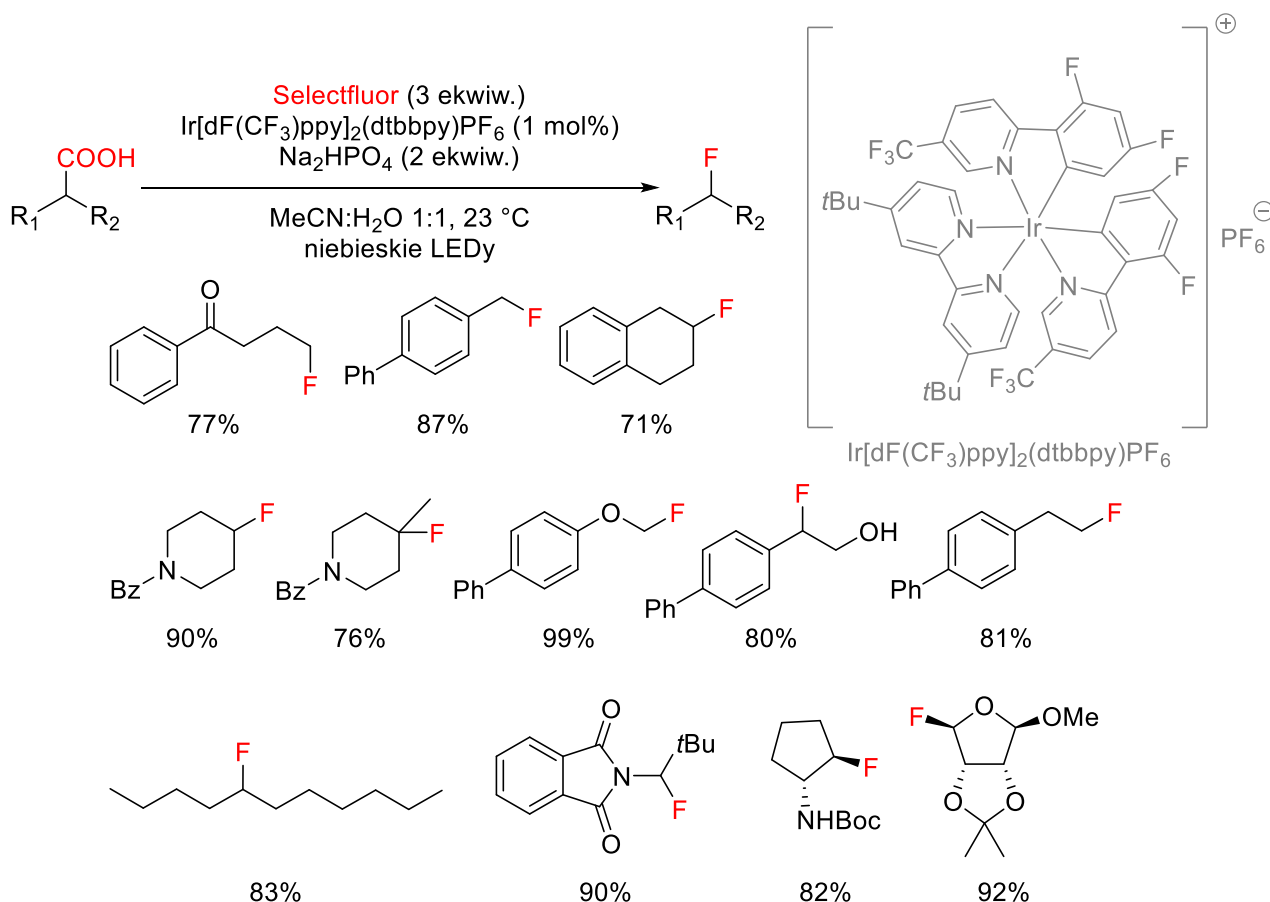


Schemat 2.33. Fotokatalityczna reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania kwasów 2-aryloksyoctowych. a – wydajność wyznaczona na podstawie analizy widm NMR.



Schemat 2.34. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania kwasów 2-aryloksyoctowych z wykorzystaniem NFSI jako czynnika fluorującego. a – wydajność wyznaczona na podstawie analizy widm NMR.

Kolejną metodę fluorowania połączonego z dekarboksylacją przedstawiła w 2015 roku grupa MacMillana (Schemat 2.35)⁴⁰. Tym razem substraty nie musiały zawierać grupy 2-aryloksylowej, można więc było otrzymać więcej zróżnicowanych związków niż metodą Sammisa. Większość reakcji przebiegała z bardzo dobrą wydajnością. Uwagę zwraca też uniwersalność metody opracowanej przez MacMillana, można w niej otrzymać fluorki alkilowe o każdej rzędowości.



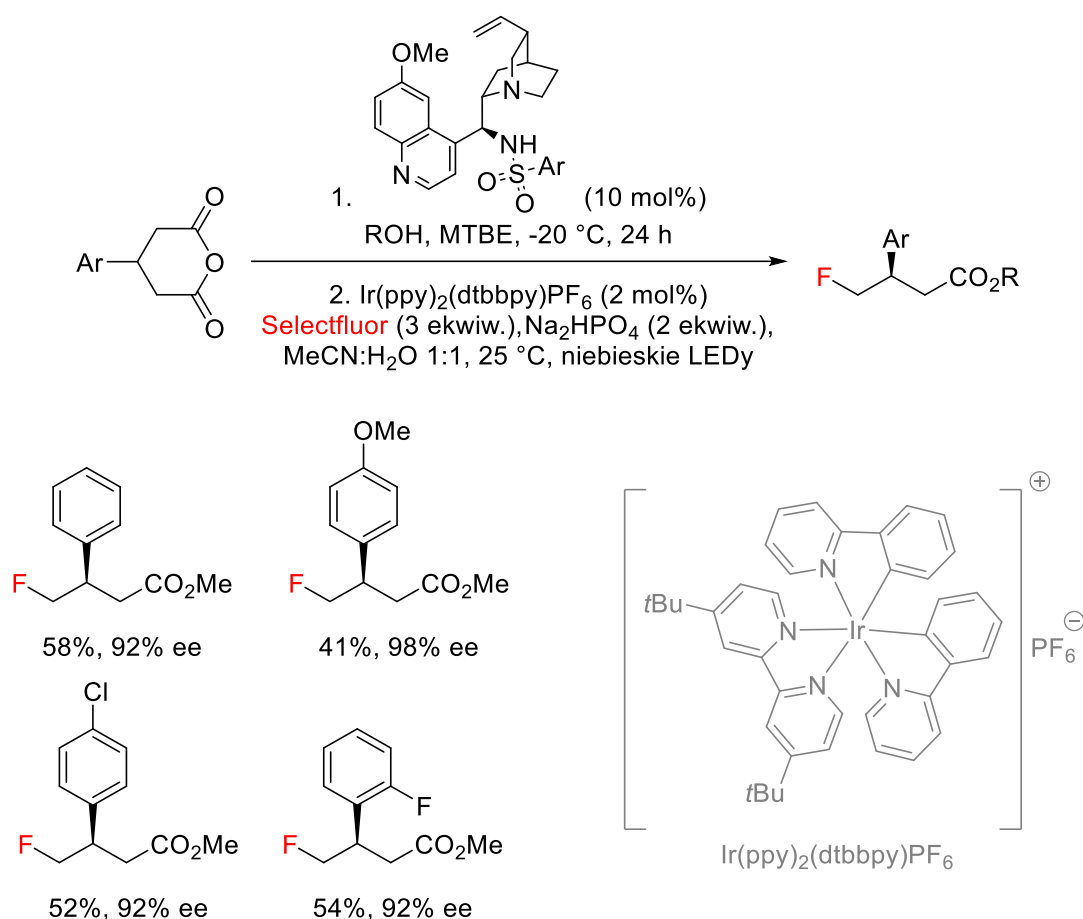
Schemat 2.35. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania opracowana przez MacMillana.

Wśród produktów warto również zwrócić uwagę na pochodną kwasu rybonowego, którą otrzymano z wydajnością 92%. Co ciekawe, produkt otrzymano w postaci jednego stereoizomeru, co jest nowością w stosunku do opisanych wcześniej metod syntezy fluorków alkilowych. Reakcja ma jednak swoje ograniczenia – zabezpieczona w podobny sposób pochodna kwasu glukopiranuronowego nie ulegała fluorowaniu w opisanych warunkach. Prawdopodobnie jest to spowodowane czynnikami strukturalnymi – przy odpowiednim ułożeniu podstawników w cząsteczce, produkty przejściowe mogą być dodatkowo stabilizowane przez hiperkonjugację z atomami tlenu znajdującymi się w pierścieniu. Zjawisko to może jednak występować tylko dla niektórych stereoizomerów, co ogranicza zakres substratów, które będą ulegały reakcji fluorowania w tych warunkach.

Fotokatalizatora irydowego użyła również grupa Yu w syntezie fluorków alkilowych z cyklicznych, prochiralnych bezwodników kwasowych⁴¹. Autorzy połączyli fluorowanie

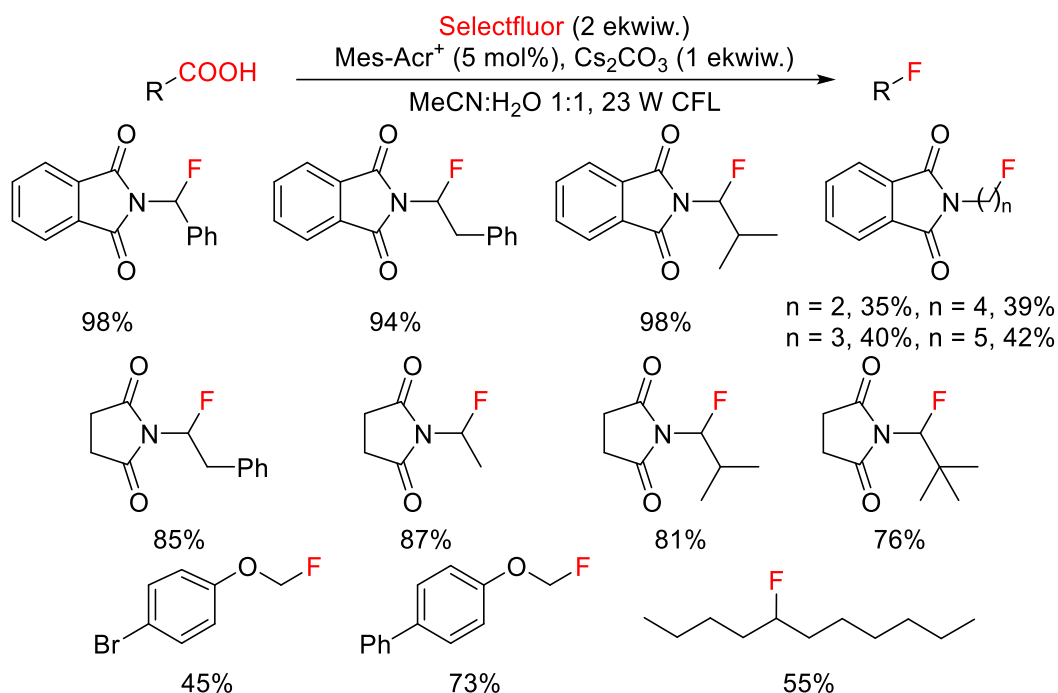
z reakcją alkoholizy prowadzoną w obecności chiralnego katalizatora, w której powstają, z dużym nadmiarem enancjomerycznym, związki czynne optycznie, zawierające grupę karboksylową i estrową⁴².

Stosując procedurę „one-pot” bezwodniki poddano wprawdzie enancjoselektywnej, desymetryzującej alkoholizacji, a następnie dekarboksylacyjnemu fluorowaniu. Otrzymano pożądane fluorki ze średnimi wydajnościami (40% – 60%, Schemat 2.36) i bardzo wysokimi nadmiarami enancjomerycznymi.



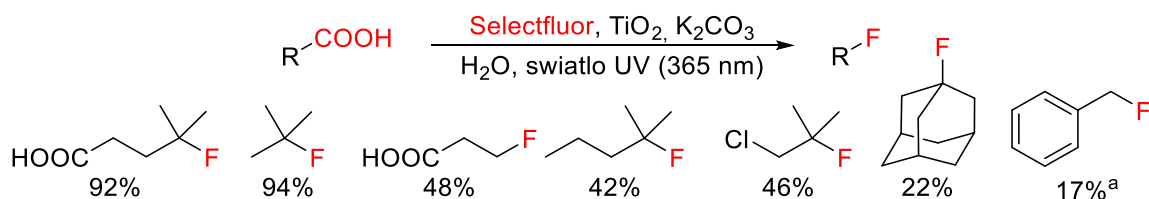
Schemat 2.36. Enancjoselektywna synteza fluorków alkilowych poprzez desymetryzację i fluorowanie fotochemiczne „one-pot”.

Inną metodę dekarboksylacyjnego otrzymywania fluorków alkilowych opublikowała w 2015 roku grupa Ye⁴³. W swojej pracy wykorzystali oni katalizator akrydynowy i Selectfluor, które występowały już razem w innych metodach fluorowania^{20,31}. Przykładowe produkty zsyntetyzowane przez autorów przedstawiłam na Schemacie 2.37. Większość z nich to pochodne ftalimidu oraz sukcynoimidu, które zwykle otrzymywano z wysokimi wydajnościami. Wyjątek stanowią pochodne ftalimidów z prostymi łańcuchami alkilowymi. Dla tej grupy związków maksymalna wydajność wynosiła tylko 42%. Autorzy pokazali także, że opracowana reakcja pozwala na fluorowanie kwasów 2-aryloksyooctowych, takich jak w procesach opisanych przez Sammisa^{37,38,39}. W większości przypadków uzyskali jednak wydajności niższe niż w wyjściowych publikacjach.



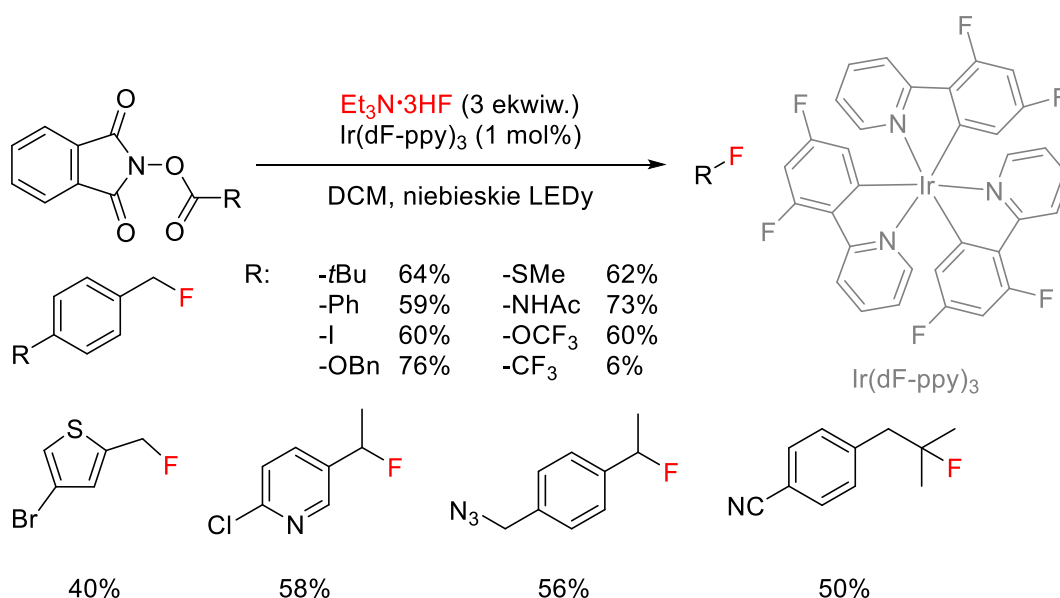
Schemat 2.37. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania opracowana przez Ye.

Grupa Hammonda zwróciła uwagę na istotny problem dotyczący ewentualnego wdrożenia przemysłowego fotokatalitycznych metod syntezy fluorków alkilowych⁴⁴. Mianowicie, większość stosowanych w tych reakcjach katalizatorów jest homogenicznych, co oznacza, że trudno je wydzielić z mieszaniny poreakcyjnej i zregenerować w celu powtórnego wykorzystania. Ponadto część z nich zawiera atomy drogich metali szlachetnych, takich jak iryd czy ruten. Aby wyeliminować powyższe wady, badacze opracowali reakcję dekarboksylacyjnego otrzymywania fluorków alkilowych, którą katalizował dostępny handlowo i tani dwutlenek tytanu. Jako katalizator heterogeniczny, był on łatwy do wydzielenia z mieszaniny poreakcyjnej, dzięki czemu możliwe było zregenerowanie i ponowne wykorzystanie go w kolejnych procesach. Niestety dla większości substratów autorzy otrzymali niskie wydajności fluorowania (Schemat 2.38). Warto jednak zwrócić uwagę na monofluoropochodną kwasu karboksylowego, której synteza była bardzo udana (92%), mimo występowania w cząsteczce dwóch grup karboksylowych. Prawdopodobnie regioselektywność tej reakcji jest związana z dużo wyższą stabilnością rodnika trzeciorzędowego w stosunku do pierwszorzędowego. Jednak wobec obecności dwóch konkurujących centrów reakcyjnych 92% wydajności to bardzo dobry wynik.

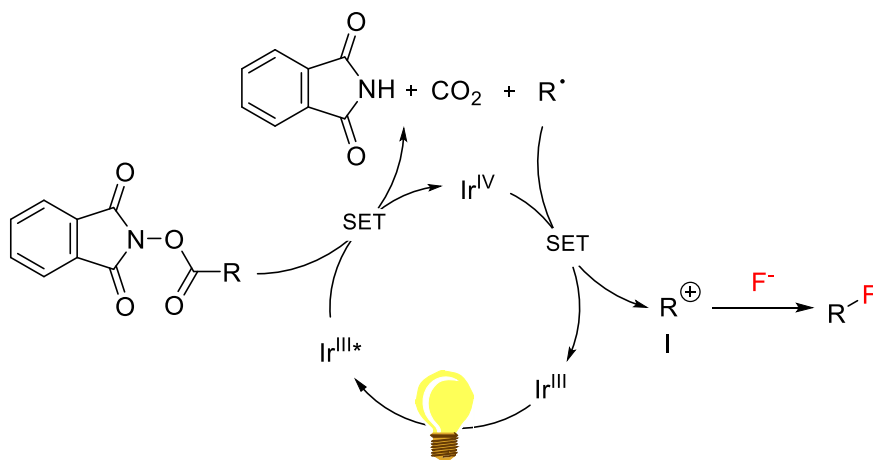


Schemat 2.38. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania katalizowana dwutlenkiem tytanu.
 a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ¹⁹F NMR.

Następna dekarboksylacyjna metoda otrzymywania fluorków alkilowych wykorzystuje redoks-aktywne estry. Związki te są tak zaprojektowane, aby łatwo ulegać reakcjom przeniesienia elektronu. Należące do tej grupy *N*-acyloksyftalimidy zostały wykorzystane przez grupę Doyle, która opracowała metodę ich przemiany we fluorki alkilowe (Schemat 2.39)⁴⁵. Fluorowanie w większości przypadków zachodzi w pozycji benzylowej. Reakcja wykazuje bardzo dużą tolerancję grup funkcyjnych – autorom udało się otrzymać między innymi fluorki nityli, azydków, eterów, tioeterów, amidów, a także związków zawierających pierścienie heteroaromatyczne. Jednocześnie zaobserwowano znaczne obniżenie wydajności w przypadku syntezy fluorków zawierających pierścienie aromatyczne z grupą elektronoakceptorową. Autorzy sugerują, że jej obecność utrudnia utlenienie rodnika do karbokationu I, które według proponowanego mechanizmu reakcji (Schemat 2.40), jest niezbędne do otrzymania fluorku alkilowego.



Schemat 2.39. Fluorowanie estrów acetoksyftalimidowych.

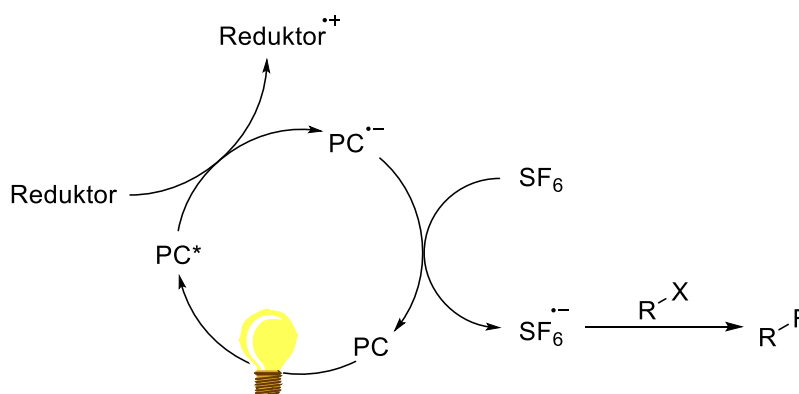


Schemat 2.40. Mechanizm reakcji fluorowania estrów acetyloksyftalimidowych.

2.2.4.2 Fluorowanie alkoholi i ich pochodnych.

Poza fotochemicznym fluorowaniem połączonym z dekarboksylacją, opracowano też kilka metod syntezy fluorków alkilowych poprzez usunięcie z cząsteczki grupy hydroksylowej. Do tej kategorii zaliczyłam również procesy, którym ulegają estry, jeśli późniejszy produkt jest tworzony z wykorzystaniem łańcucha pochodzącego z ich części alkoholowej.

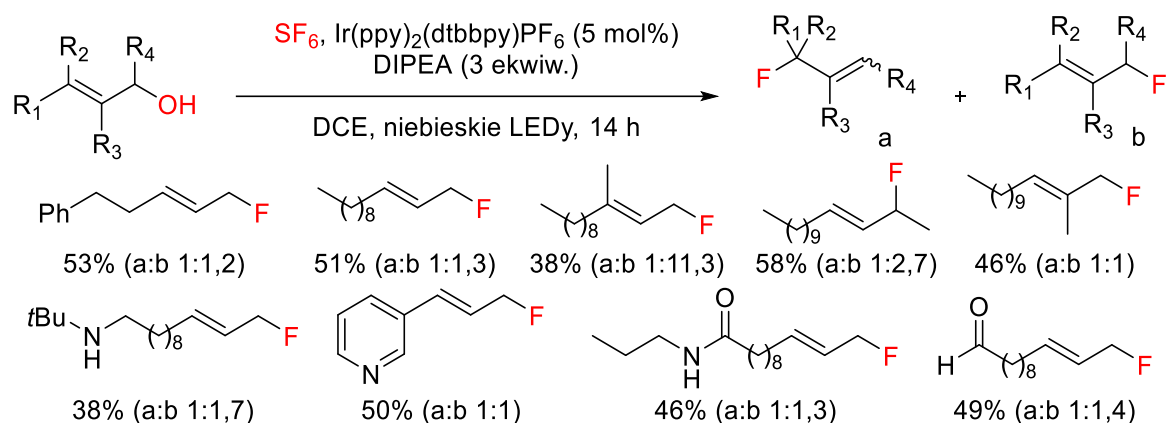
W 2016 roku McTeague i Jamison opisali metodę fluorowania alkoholi allilowych za pomocą heksafluorku siarki⁴⁶. Reakcja prowadzona była z wykorzystaniem $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})\text{PF}_6$ jako katalizatoraⁱ, niezbędna była też obecność czynnika redukującego, którego funkcję pełniła DIPEA (*N,N*-diizopropyletyloamina). Koncepcja wykorzystania SF_6 jako donora fluoru została wysunięta na podstawie publikacji opisujących możliwość stosowania go do wychwytywania elektronów⁴⁷. Badacze założyli, że w takim razie powinno być możliwe aktywowanie go na drodze fotochemicznej, prowadzącej do przemiany w anionorodnik, który byłby dobrym donorem fluoru (Schemat 2.41).



Schemat 2.41. Przewidywany mechanizm fotokatalitycznej aktywacji SF_6 .

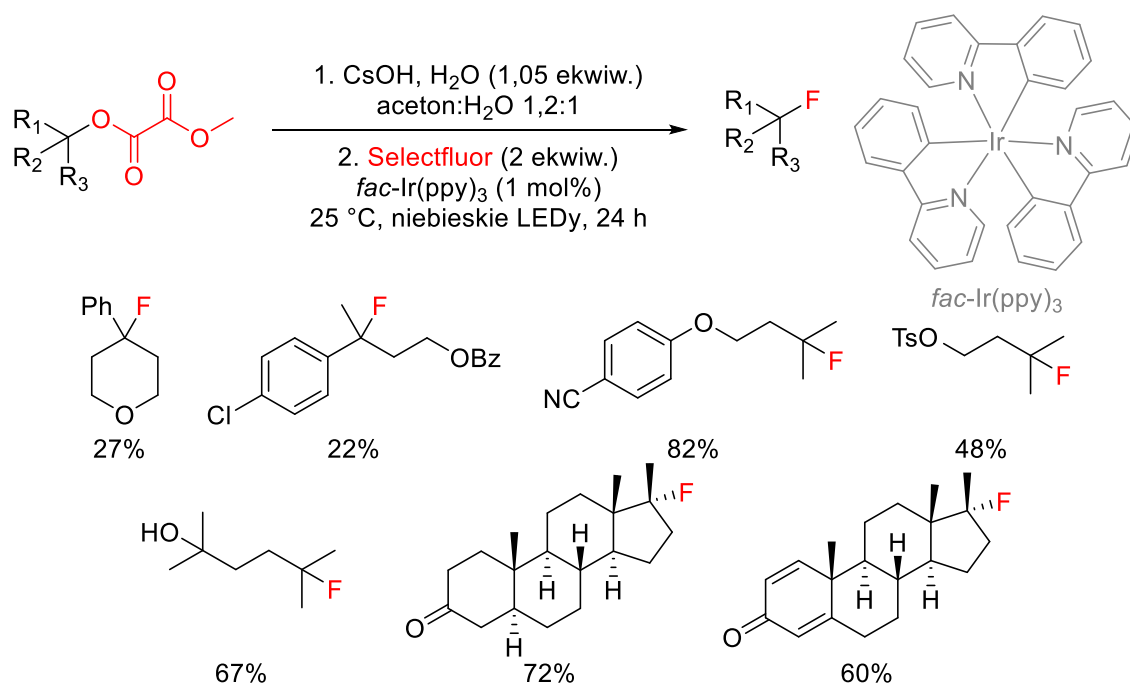
Autorzy założyli, że jeśli SF_6 może reagować jako donor fluoru, powinien zachowywać się podobnie do innych fluorosiarczków, które pozwalają na otrzymanie fluorków alkilowych przez podstawienie grupy hydroksylowej⁴⁸ w reakcji substytucji nukleofilowej. Dlatego też, aby wybrać odpowiednie substraty do projektowanego procesu, postanowili przetestować różne rodzaje alkoholi, i zaobserwowali powstanie pewnych ilości fluorków, jeśli grupa hydroksylowa znajdowała się w pozycji allilowej. Przystąpili zatem do optymalizacji warunków reakcji, a następnie zbadali zakres stosowalności opracowanej metody (Schemat 2.42). Większość zsyntezowanych fluorków została otrzymana jako mieszanina dwóch regioizomerów, ze średnimi wydajnościami 40% – 60%. Należy zwrócić uwagę na możliwość stosowania w tej reakcji niezabezpieczonych grup: aldehydowej i aminowej. Wadą tej metody jest brak możliwości fluorowania alkoholi trzeciorzędowych.

ⁱ Tego samego fotokatalizatora użyła grupa Yu. Strukturę przedstawiłam na Schemacie 2.36.



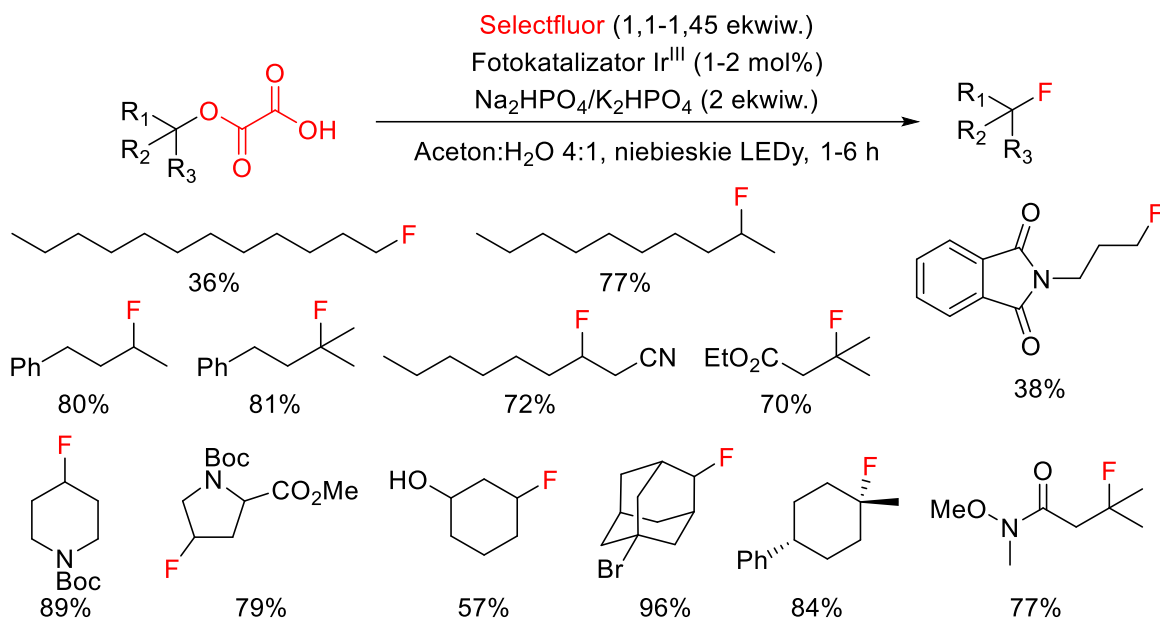
Schemat 2.42. Reakcja fluorowania alkoholi allilowych.

Substratami w syntezie fluorków mogą być również estry szczawianowe, które można łatwo otrzymać z odpowiednich alkoholi. Związki te są przeprowadzane *in situ* w sole cezowe, które następnie poddawane są reakcji fluorowania. Metodą tą Brioché otrzymał trzeciorzędowe fluorki alkilowe (Schemat 2.43)⁴⁹. W trakcie optymalizacji warunków procesu wykazano, że wcześniejsza konwersja szczawianu w sól cezową jest niezbędna do otrzymania fluorku alkilowego, ponieważ wprowadzając do reakcji same estry, nie zaobserwowano powstawania oczekiwanych produktów. Dla fluorków benzytowych uzyskane wydajności były niższe niż dla związków niebenzytowych. Autor uważa, że pochodne benzytowe mogły ulegać konkurencyjnej reakcji hydrolizy estru pod wpływem zasady cezowej, zamiast tworzyć w tych warunkach odpowiednią sól. Przeprowadził kontrolny eksperyment dla jednego z substratów benzytowych – zakończył proces już po pierwszym etapie i stwierdził, że mieszanina zawierała około 30% alkoholu benzyłowego. W przypadku związków zawierających przy centrum reakcyjnym tylko reszty alkilowe, nie zaobserwowano tego problemu.



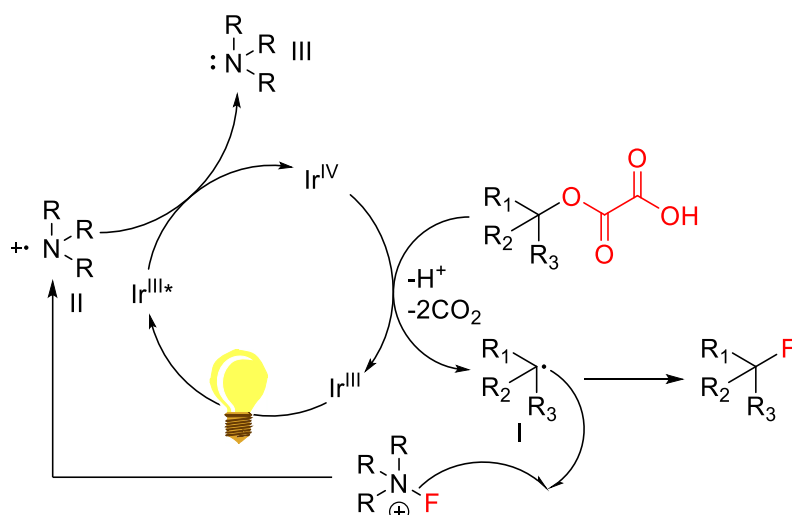
Schemat 2.43. Reakcja otrzymywania fluorków alkilowych z estrów szczawianowych.

Drugą metodę otrzymywania fluorków alkilowych z wykorzystaniem estrów, właściwie monoestrów szczawianowych, opracowała grupa MacMillana w 2019 roku⁵⁰. Podobnie jak w procesie dekarboksylacyjnego fluorowania⁴⁰, w reakcji wykorzystano fotokatalizator będący kompleksem irydu na trzecim stopniu utlenienia oraz Selectfluor (Schemat 2.44). Metoda MacMillana umożliwia otrzymanie fluorków alkilowych o każdej rzędowości, chociaż dla związków pierwszorzędowych uzyskane wydajności są niskie. Po zabezpieczeniu grupy aminowej, można było skutecznie przeprowadzić fluorowanie amin cyklicznych. Proces toleruje za to obecność niezabezpieczonej grupy hydroksylowej, a także między innymi grup estrowej i cyjankowej.



Schemat 2.44. Fluorowanie estrów monoszczawianowych.

Reakcja przebiega według mechanizmu przeniesienia elektronu (Schemat 2.45). Wzbudzony fotokatalizator zostaje utleniony do Ir^{IV}, którego kontakt z estrem monoszczawianowym prowadzi do podwójnej dekarboksylacji i utworzenia rodnika alkilowego I. Następnym etapem jest przeniesienie atomu fluoru z cząsteczki Selectfluoru i utworzenie fluorku. Powstały z czynnika fluorującego kationorodnik II utlenia wzbudzony fotokatalizator, jednocześnie redukując się do aminy trzeciorzędowej III i domykając cykl katalityczny.



Schemat 2.45. Mechanizm reakcji fluorowania estrów monoszczawianowych.

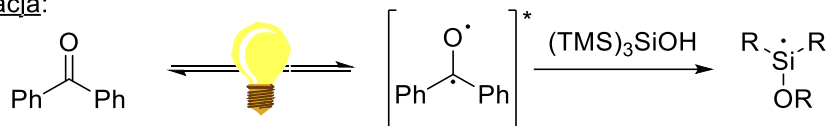
2.2.4.3 Zamiana atomu bromu na atom fluoru.

Grupa MacMillana przeprowadziła również badania wymiany atomu bromu na atom fluoru w drugorzędowych bromkach alkilowych⁵¹. W reakcji zastosowano związki krzemoorganiczne, z których otrzymano rodniki siliowe, wykazujące zdolność do przyłączania atomów fluorowców z halogenków alkilowych⁵², powodując powstanie odpowiednich rodników.

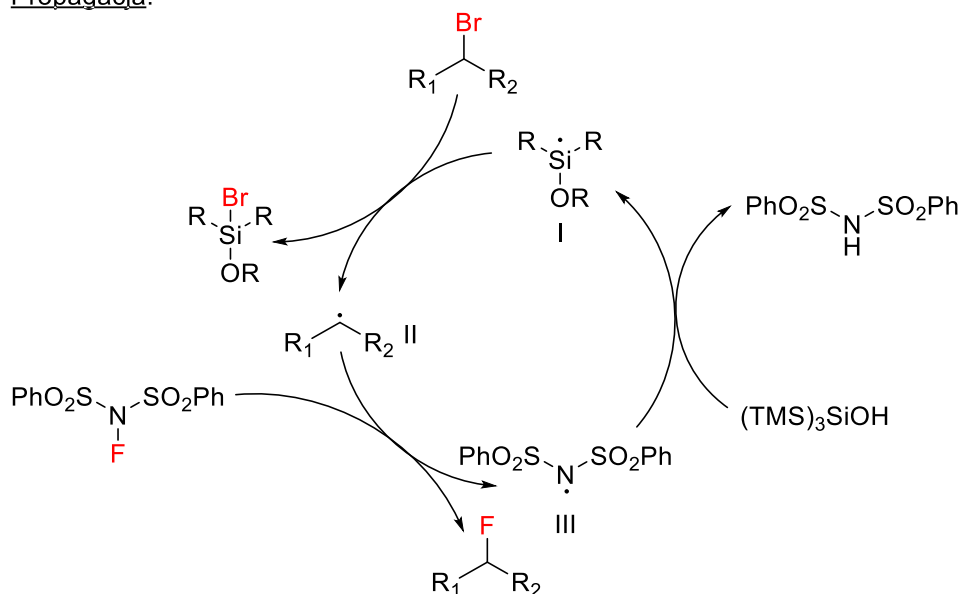
Opracowana przez MacMillana reakcja była inicjowana fotochemicznie – zawierała dodatek benzofenonu, który pod wpływem światła ulegał wzbudzeniu do dwurodnika. Następnie, w kontakcie ze związkiem krzemoorganicznym (w tej funkcji zastosowano $(\text{TMS})_3\text{SiOH}$) otrzymywano rodnik siliowy I, co zapoczątkowywało właściwą reakcję (Schemat 2.46). Najpierw następowało przyłączenie atomu bromu, co powodowało powstanie rodnika alkilowego II, który w kontakcie z NFSI, pełniącym w tej reakcji funkcję źródła fluoru, tworzył pożądaný produkt. Rodnik III, powstający z NFSI, napotykał kolejną cząsteczkę $(\text{TMS})_3\text{SiOH}$ i odbierał od niego atom wodoru, domykając cykl.

Reakcji ulega szerokie spektrum drugorzędowych bromków alkilowych (Schemat 2.47A). W opracowanych przez MacMillana warunkach możliwa jest synteza fluorków zawierających niezabezpieczoną grupę hydroksylową, czy też pochodnych substancji biologicznie czynnych. Produkty otrzymywane były z dobrymi wydajnościami, jednak reakcja nie zawsze przebiegała w sposób stereoselektywny. Chociaż większość badań dotyczyła reaktywności drugorzędowych bromków alkilowych, autorzy podają też kilka przykładów, w których sprawdzili, czy fluorowanie może zachodzić dla związków o innej rzędowości. Dla bromków trzeciorzędowych zostały uzyskane wysokie wydajności, co nie udało się dla jednak fluorków pierwszorzędowych i benzylowych (Schemat 2.47B).

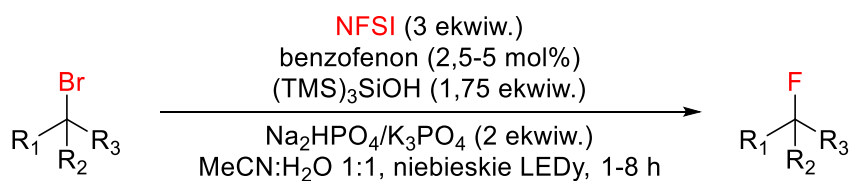
Inicjacja:



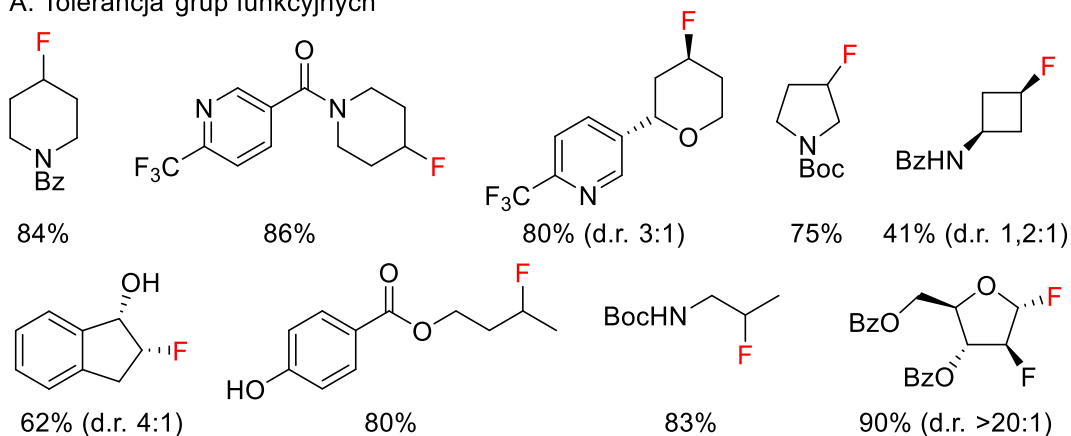
Propagacja:



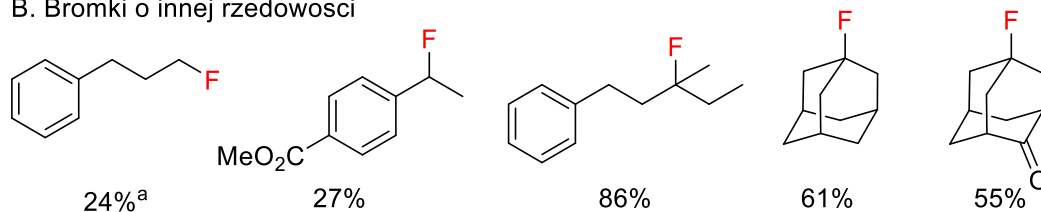
Schemat 2.46. Mechanizm reakcji wymiany atomu bromu na atom fluoru.



A. Tolerancja grup funkcyjnych



B. Bromki o innej rzędowości



Schemat 2.47. Zakres stosowalności reakcji wymiany atomu bromu na atom fluoru.

2.2.4.4 Podsumowanie

Chociaż znanych jest wiele fotochemicznych metod otrzymywania fluorków alkilowych, mają one swoje wady. Reakcje bezpośredniego fluorowania wiązania C–H nie są regioselektywne, zaś procesy w których atomem fluoru zastępowana jest obecna w cząsteczce inna grupa funkcyjna, są znane dla niewielkiej liczby podstawników. Zatem aby selektywnie otrzymać fluorek alkilowy, często konieczna jest dodatkowa funkcjonalizacja substratu. Powiększenie spektrum grup funkcyjnych ulegających reakcji wymiany na atom fluoru pozwoliłoby rozwiązać ten problem. Przystąpiłam więc do badań laboratoryjnych nad syntezą fluorków alkilowych z amin.

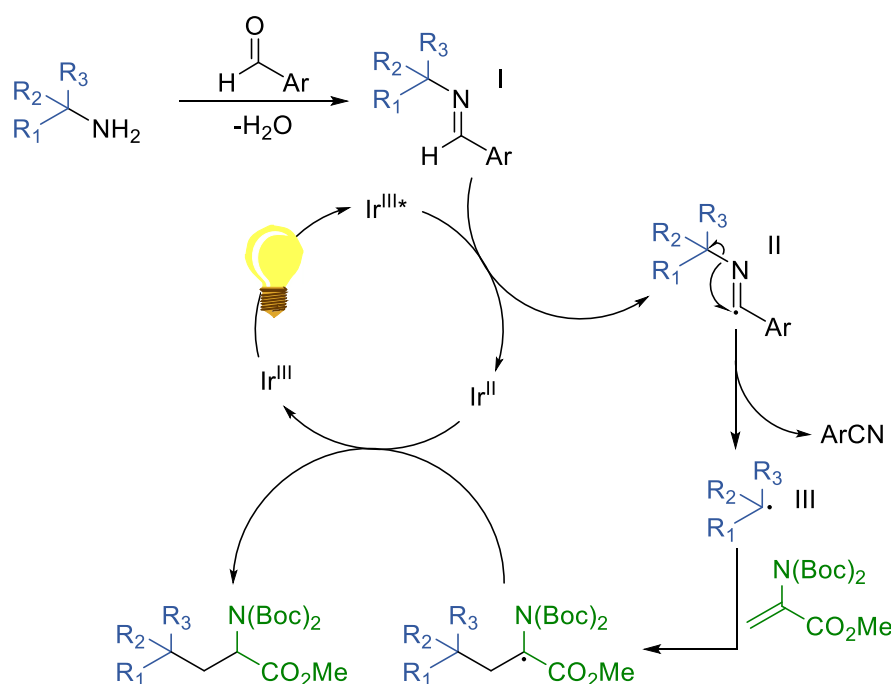
3 Badania własne

Z powodu powszechnego występowania grupy aminowej zarówno w związkach naturalnych, jak i otrzymywanych w wielkotonażowych procesach przemysłu chemicznego, aminy stanowią doskonale substraty w syntezie organicznej. Mimo to, dotąd nie została stworzona fotochemiczna reakcja deaminatywnego fluorowania. Dlatego **celem mojej pracy dyplomowej było opracowanie nowej, fotokatalitycznej metody syntezy fluorków alkilowych z amin.**

3.1 Inspiracja do badań i wstępne eksperymenty

Inspirację do badań laboratoryjnych zaczerpnęłam z publikacji grupy Rovisa, w której opisano wykorzystanie amin jako czynników alkilujących w reakcji z wybranymi elektrofili⁵³. Aktywację związków wyjściowych przeprowadzano poprzez ich konwersję w iminy, które reagowały dalej we właściwym procesie fotoredoks.

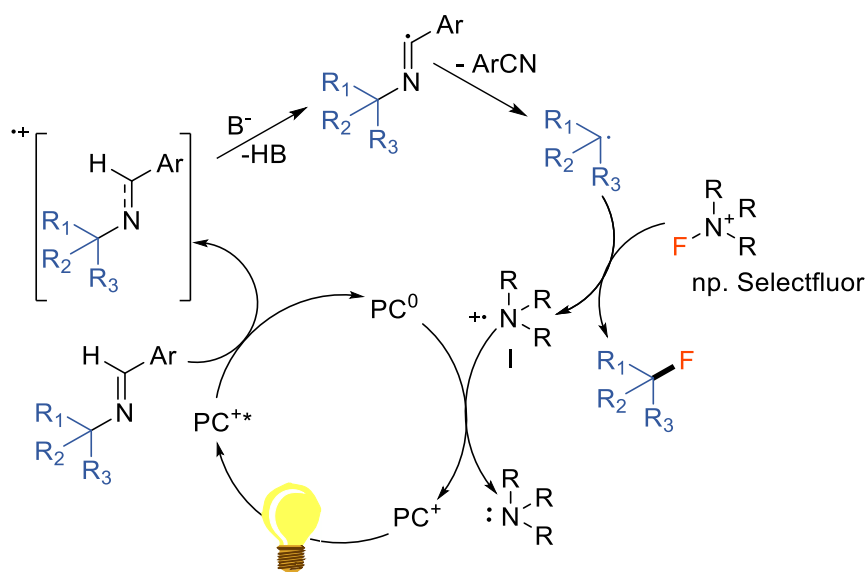
Proponowany mechanizm opracowanej przez Rovisa reakcji zakładał przemianę iminy I w rodnik iminoilowy II pod wpływem wzbudzonego fotokatalizatora (Schemat 3.1). Następnie w procesie β -fragmentacji (org. β -scission) rodnik iminoilowy II ulegał rozpadowi do rodnika alkilowego III z jednoczesnym wydzieleniem nitylu. W kolejnym etapie zachodziła właściwa reakcja ze związkiem elektrofilowym (uboga w elektrony olefina), po czym następowało domknięcie cyklu katalitycznego.



Schemat 3.1. Aktywacja amin i mechanizm reakcji Rovisa.

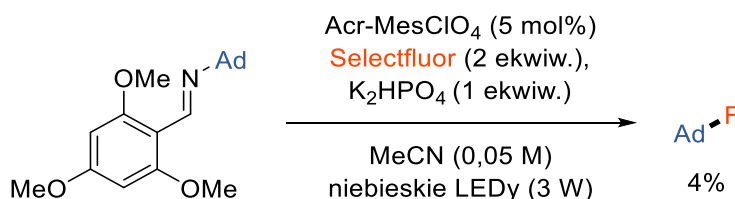
Po analizie mechanizmu reakcji Rovisa założyłam, że gdyby jako partnera w tym procesie użyć elektrofilowego czynnika fluorującego, możliwe byłoby otrzymanie fluorków alkilowych.

Opisana koncepcja wymagałaby, aby czynnik fluorujący wykazywał silne właściwości utleniające – cząstka powstająca po przekazaniu atomu fluoru do rodnika alkilowego, musiałaby sama zregenerować fotokatalizator. Na szczęście wiele związków, wykorzystywanych jako elektrofilowe źródła fluoru jest silnymi utleniaczami. Jednym z najpopularniejszych przykładów jest Selectfluor, który był już stosowany także w reakcjach fotochemicznych⁴⁰. Postanowiłam więc wykorzystać go do wstępnego eksperymentu. Według proponowanego mechanizmu reakcji, po przekazaniu atomu fluoru powstawałby kationorodnik I, który powinien mieć wystarczająco wysoki potencjał redoks, aby utlenić fotokatalizator i domknąć cykl katalityczny (Schemat 3.2).

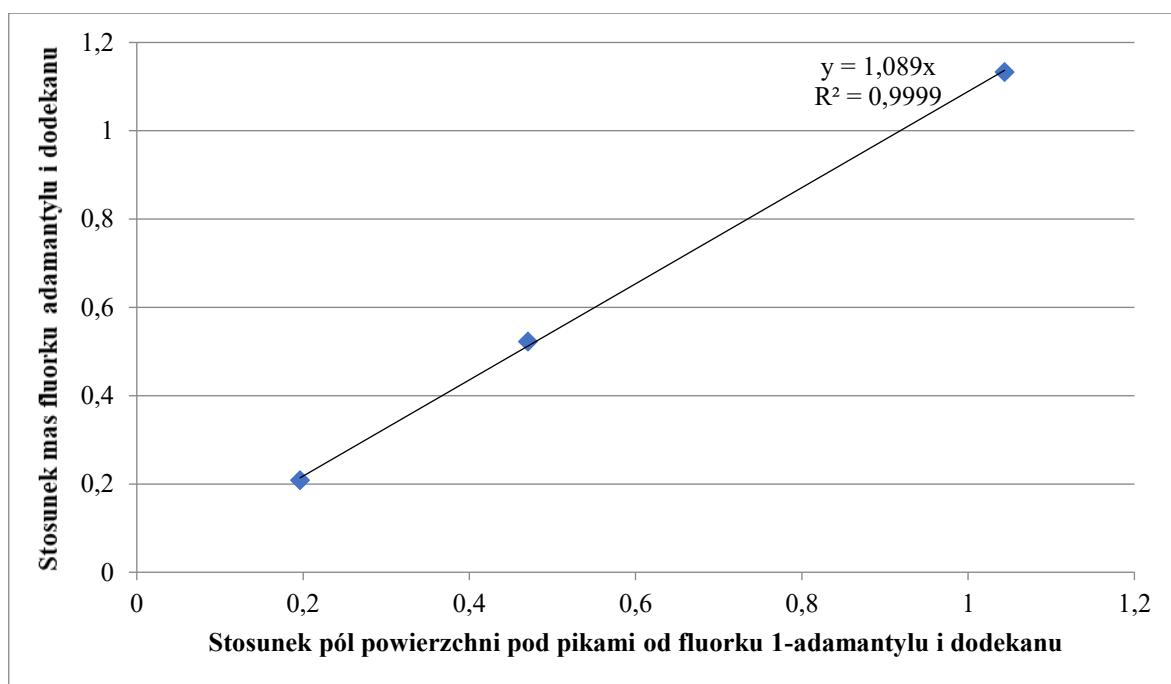


Schemat 3.2. Wstępna koncepcja syntezy fluorków alkilowych z amin.

Wzorem badań Rovisa, do wstępnych eksperymentów wykorzystałam 1-adamantyloaminę. Oprócz tego zastosowałam również stechiometryczny dodatek zasady, chociaż w opisanej reakcji wystarczyła jej katalityczna ilość. W proponowanej przeze mnie przemianie nie występował etap ponownego przeniesienia atomu wodoru, nie mogła więc nastąpić regeneracja czynnika deprotonującego. Po przeprowadzeniu reakcji wykonałam analizę próbki otrzymanej mieszaniny metodą chromatografii gazowej i stwierdziłam obecność śladowych ilości fluorku 1-adamantylu (Schemat 3.3). Wydajność procesu wyznaczyłam na podstawie krzywej kalibracyjnej (Wykres 3.1). Jako wzorca wewnętrznego użyłam dodekanu. Powstanie pożądanego produktu skłoniło mnie do podjęcia dalszej optymalizacji reakcji.



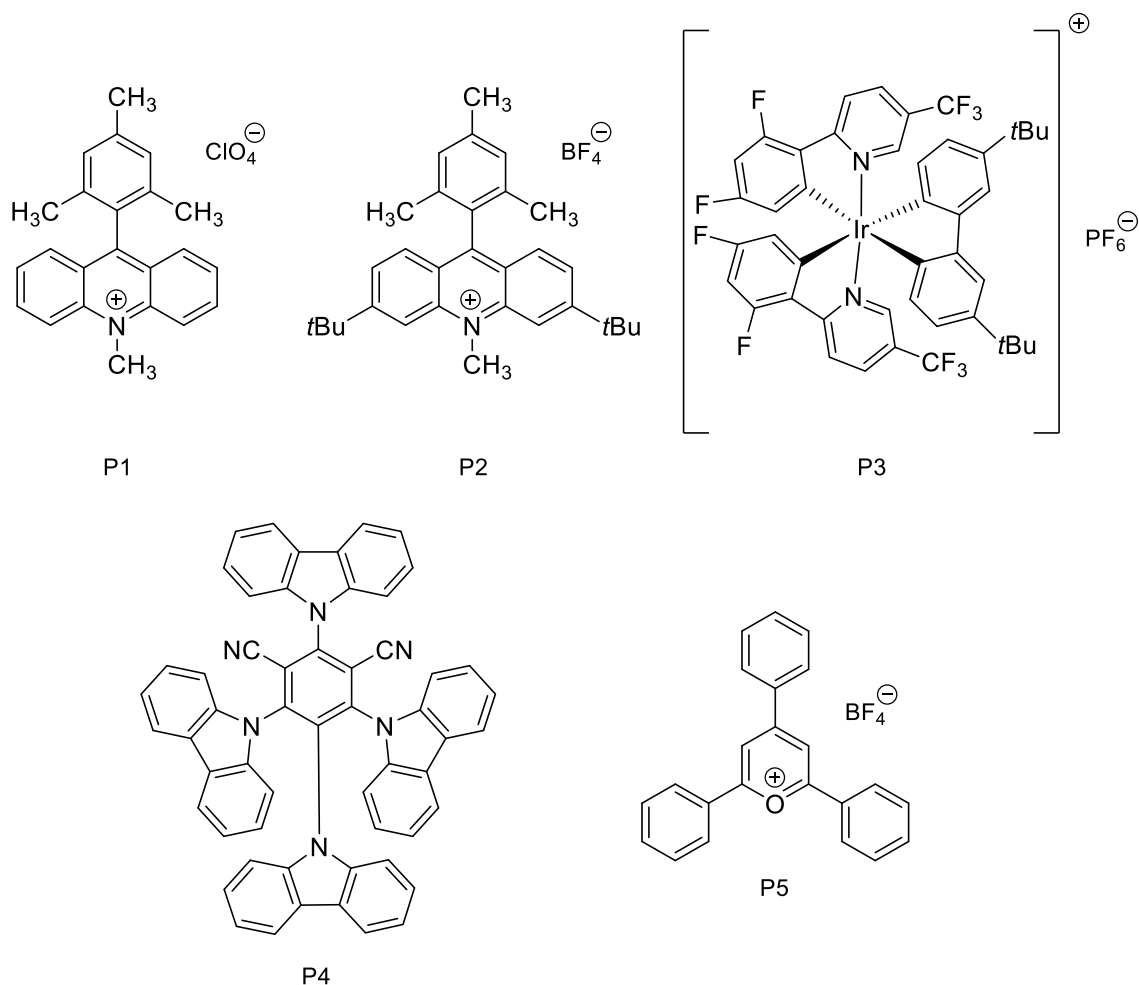
Schemat 3.3. Wstępne eksperymenty.



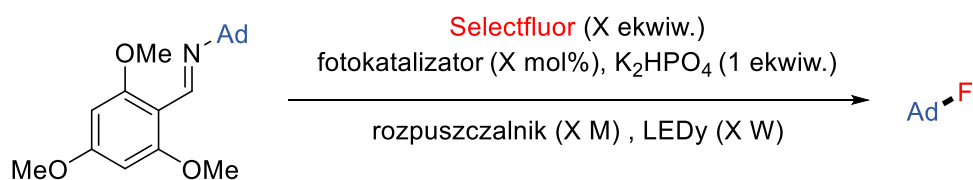
Wykres 3.1. Krzywa kalibracyjna do wyznaczania wydajności reakcji deaminatywnego fluorowania adamantyloaminy.

3.2 Optymalizacja warunków reakcji modelowej

Pierwszą grupę eksperymentów optymalizacyjnych prowadziłam dla iminy otrzymanej z 1-adamantyloaminy oraz 2,4,6-trimetoksybenzaldehydu. W roli czynnika fluorującego zastosowałam Selectfluor. Moim celem było wybranie najlepszego fotokatalizatora (Rysunek 3.1), dobranie odpowiedniej długości fali i mocy światła, a także ustalenie, w jakim rozpuszczalniku najlepiej prowadzić reakcję. Oprócz tego postarałam się też zoptymalizować stechiometrię substratów oraz dobrać czas trwania procesu. W Tabeli 3.1 zebrałam najistotniejsze wyniki tych eksperymentów.



Rysunek 3.1. Struktury analizowanych fotokatalizatorów.



Schemat 3.4. Optymalizacja warunków reakcji.

Tabela 3.1. Wstępna optymalizacja reakcji.

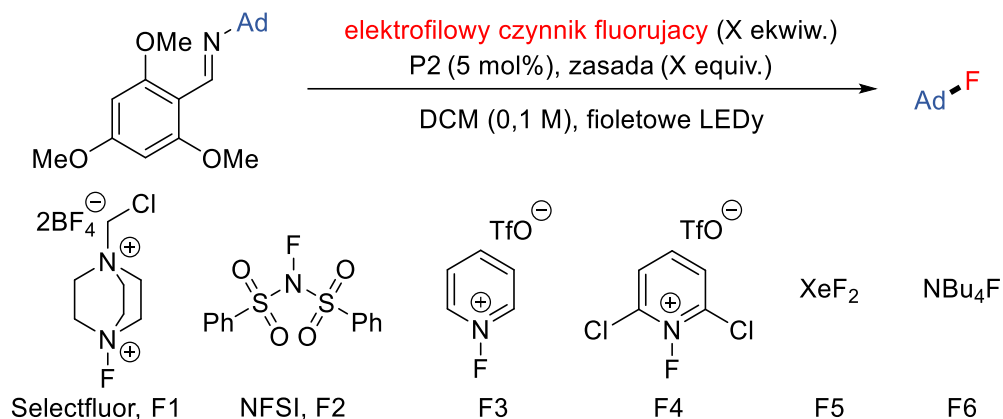
Nr	Selectfluor, ilość [ekwiw.]	Katalizator, ilość [mol%]	Rozpuszczalnik, stężenie [M]	Kolor światła, moc [W]	Czas [h]	Wydajność [%]
1	2	P1, 5	MeCN, 0,05	niebieskie, 3	16	4
2	2	P1, 5	DCM, 0,05	niebieskie, 3	16	7
3	2	P1, 5	DCM, 0,05	niebieskie, 7	16	13
4	2	P1, 5	DMF 0,05	niebieskie, 25	1	8
5	2	P1, 5	Toluen 0,05	niebieskie, 25	1	5
6	2	P1, 5	DCM, 0,05	niebieskie, 25	1	17
7	2	P2, 5	DCM, 0,05	niebieskie, 25	1	21
8	2	P3, 3	DCM, 0,05	niebieskie, 25	1	8
9	2	P4, 5	DCM, 0,05	niebieskie, 25	1	7
10	2	P5, 5	DCM, 0,05	niebieskie, 25	1	7
11	1	P1, 5	DCM, 0,10	niebieskie, 25	1	18
12	1	P1, 5	DCM, 0,10	fioletowe, 25	1	20
13	1	P1, 5	DCM, 0,10	UV, 25	1	18
14 ^a	1	P1, 5	DCM, 0,10	fioletowe, 25	1	18
15	1	P2, 5	DCM, 0,10	fioletowe, 25	1	23

a – reakcja prowadzona bez dodatku zasady

Wstępne eksperymenty optymalizacyjne pozwoliły na podniesienie wydajności do 23% (Tabela 3.1, wiersz 15). Warunki tej reakcji wykorzystywały maksymalną dostępną moc fotoreaktora – 25 W i naświetlanie mieszaniny światłem fioletowym. Najwyższą wydajność otrzymałam prowadząc proces w dichlorometanie. W roli fotokatalizatora najlepsze okazały się pochodne akrydyny. Związek P2 jest znacznie droższy od P1, a ich struktury są podobne. Dlatego mimo uzyskania wyższej wydajności dla fenylovej pochodnej akrydyny, większość dalszych eksperymentów prowadziłam z pochodną metylową. Kiedy ustaliłam już optymalne warunki, przeprowadzałam jedną reakcję z wykorzystaniem P2, co pozwalało sprawdzić, jaka jest najwyższa wydajność, a jednocześnie zapewnić rozsądne gospodarowanie cennym związkiem.

Wydajność 23% nie była satysfakcjonująca, kontynuowałam więc optymalizację. Zaczęłam rozważać, jakie procesy uboczne mogłyby iść w warunkach reakcji. W tym kontekście szczególnie interesujący wydał się być wynik reakcji przeprowadzonej bez dodatku zasady (Tabela 3.1, wiersz 14). Otrzymałam w niej 18% wydajności, podczas gdy proponowany mechanizm zakładał, że etap deprotonowania iminy będzie niezbędny do powstania fluorku alkilowego.

W następnych eksperymentach postanowiłam sprawdzić, czy obniżona wydajność nie jest spowodowana wyborem czynnika fluorującego. Przeprowadziłam więc reakcje, w których zastosowałam związki inne niż Selectfluor (Schemat 3.5). Reakcje prowadziłam zarówno stosując dodatek zasady, jak i bez jej obecności w mieszaninie. Wyniki eksperymentów przedstawiłam w Tabeli 3.2.



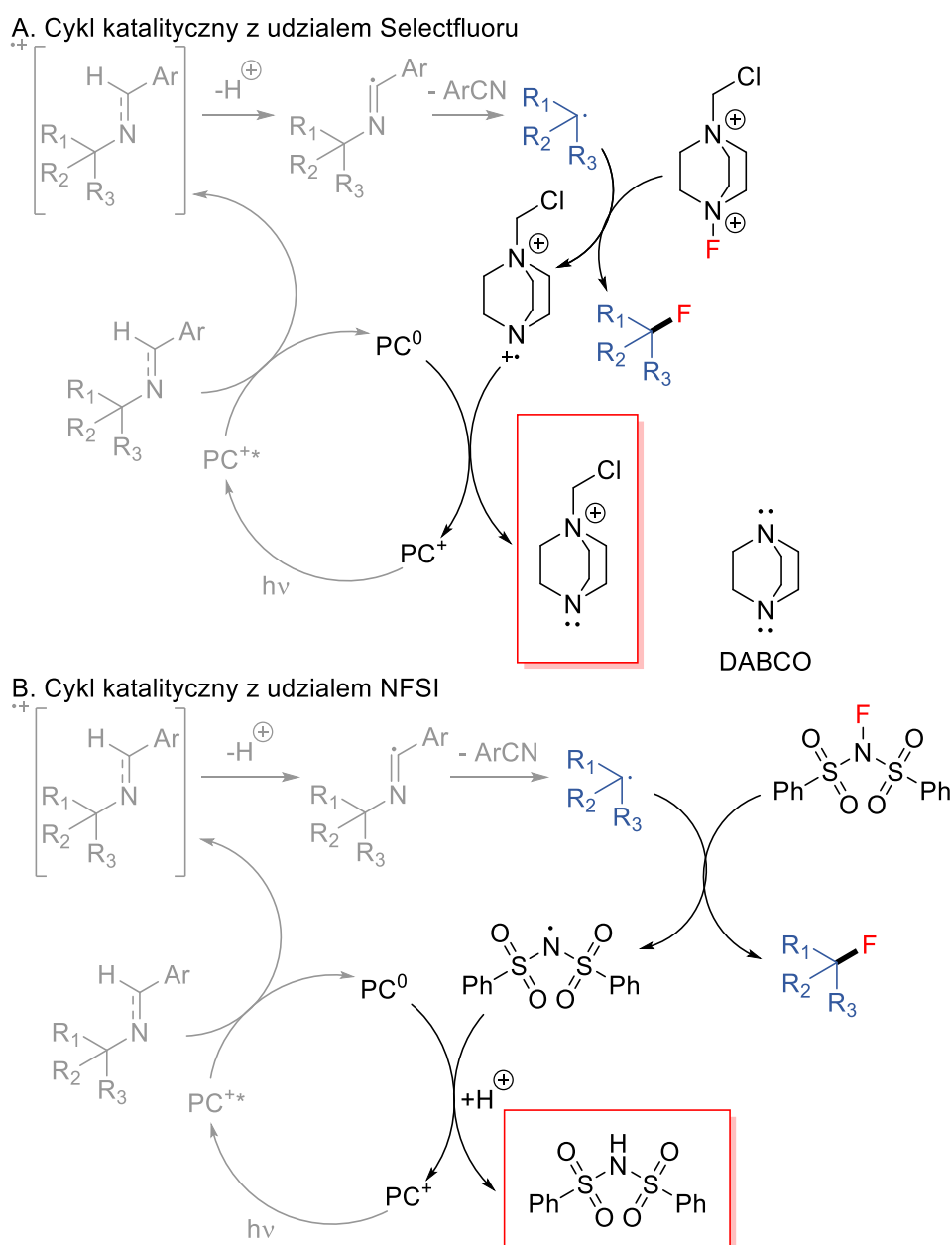
Schemat 3.5. Wybór czynnika fluorującego.

Tabela 3.2. Wybór czynnika fluorującego.

Nr	Czynnik fluorujący, ilość [ekwiw.]	Zasada, ilość [ekwiw.]	Wydajność [%]
1	F1, 1	K ₂ HPO ₄ , 1	23
2	F2, 1	-	35
3	F3, 1	-	6
4	F4, 1	-	2
5	F5, 1	-	25
6	F5, 1	Py, 2	21
7	F5, 1	TMG, 2	0
8	F2, 2	-	34
9	F2, 1	TMG, 1	0
10	F6, 1	-	0

Z otrzymanych wydajności jednoznacznie wynika, że NFSI jest lepszym czynnikiem fluorującym niż Selectfluor (Tabela 3.2, wiersze 1, 2). Taki wynik jest zaskakujący, ponieważ proponowany mechanizm zakłada, że donor fluoru powinien jednocześnie być silnym utleniaczem. Potencjały redoks tych dwóch związków, zmierzone w acetonitrylu względem standardowej elektrody kalomelowej, wynoszą odpowiednio -0,04 V dla Selectfluoru oraz -0,78 V dla NFSI⁵⁴. Wynika stąd, że pierwszy z tych związków będzie wykazywał znacznie silniejsze właściwości utleniające, więc powinien prowadzić do otrzymania wyższych wydajności badanej reakcji. Tymczasem wynik eksperymentu sugeruje całkowicie odwrotne zachowanie reagentów.

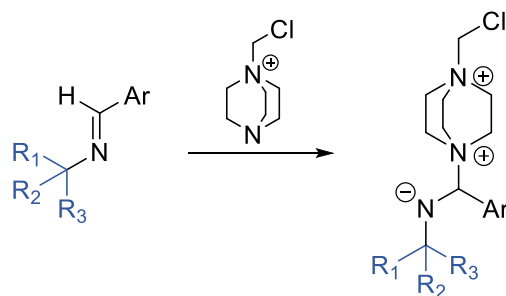
Pozornie niezgodne z właściwościami zachowanie substratów jest bezpośrednio związane z produktami powstającymi z Selectfluoru i NFSI po domknięciu cyklu katalitycznego. W przypadku pierwszego z tych związków, w ostatnim etapie reakcji powstały po transferze atomu fluoru kationorodnik utlenia fotokatalizator z powrotem do formy wyjściowej, jednocześnie zaś sam ulega przemianie do trzeciorzędowej aminy (Schemat 3.6A). Ma ona strukturę zbliżoną do DABCO – związku o bardzo silnym charakterze nukleofilowym oraz zasadowym⁵⁵. Zatem powstawanie tej aminy może również tłumaczyć, dlaczego możliwe było przeprowadzenie reakcji fluorowania bez dodatku zasady. W przypadku eksperymentu z wykorzystaniem NFSI po utlenieniu fotokatalizatora powstaje sulfonimid – NHSI (Schemat 3.6B). Związek ten jest znacznie słabszym nukleofilem niż powstająca z Selectfluoru amina, zatem jego obecność nie powinna mieć wpływu na przebieg reakcji.



Schemat 3.6. Przemiany Selectfluoru i NFSI podczas reakcji fluorowania.

Substratem badanej reakcji fluorowania jest imina, która wykazuje charakter elektrofilowy. Obecność silnego nukleofila może więc prowadzić do wiązania substratu i hamowania całego procesu (Schemat 3.7). Prawdopodobnie jest to przyczyna tak niskiej wydajności eksperymentów prowadzonych z wykorzystaniem Selectfluoru jako czynnika fluorującego. Oczywistym rozwiązaniem wydaje się być zastąpienie Selectfluoru przez NFSI, skoro powstający z niego sulfonimid nie będzie wiązał substratu. Należy jednak zwrócić uwagę na jeszcze jeden proces uboczny, który może obniżać wydajność reakcji i sprawiać, że zachodzi ona bez dodatku zasady. Imina, będąca substratem reakcji, zawiera w swojej strukturze atom azotu, na którym znajduje się wolna para elektronowa. Zatem bez obecności dodatkowego związku o właściwościach zasadowych, mogłoby nastąpić protonowanie substratu (Schemat 3.8). Wydajność reakcji nie mogłaby w takim przypadku przekroczyć 50%. Zatem dodanie zasady do mieszaniny reakcyjnej jest niezbędne, aby umożliwić przemianę całego substratu we fluorek alkilowy.

Konieczność dodania do reakcji związku o charakterze zasadowym powoduje, że nie można jej prowadzić stosując NFSI jako źródło fluoru. Eksperyment z udziałem tego związku i dodatkiem tetrametyloguanidyny zakończył się niepowodzeniem (Tabela 3.2, wiersz 9). Prawdopodobnie jest to spowodowane deprotonowaniem powstającego w reakcji NHSI, który wykazuje silne właściwości kwasowe ($pK_a = 1,4$ w wodzie²⁵).

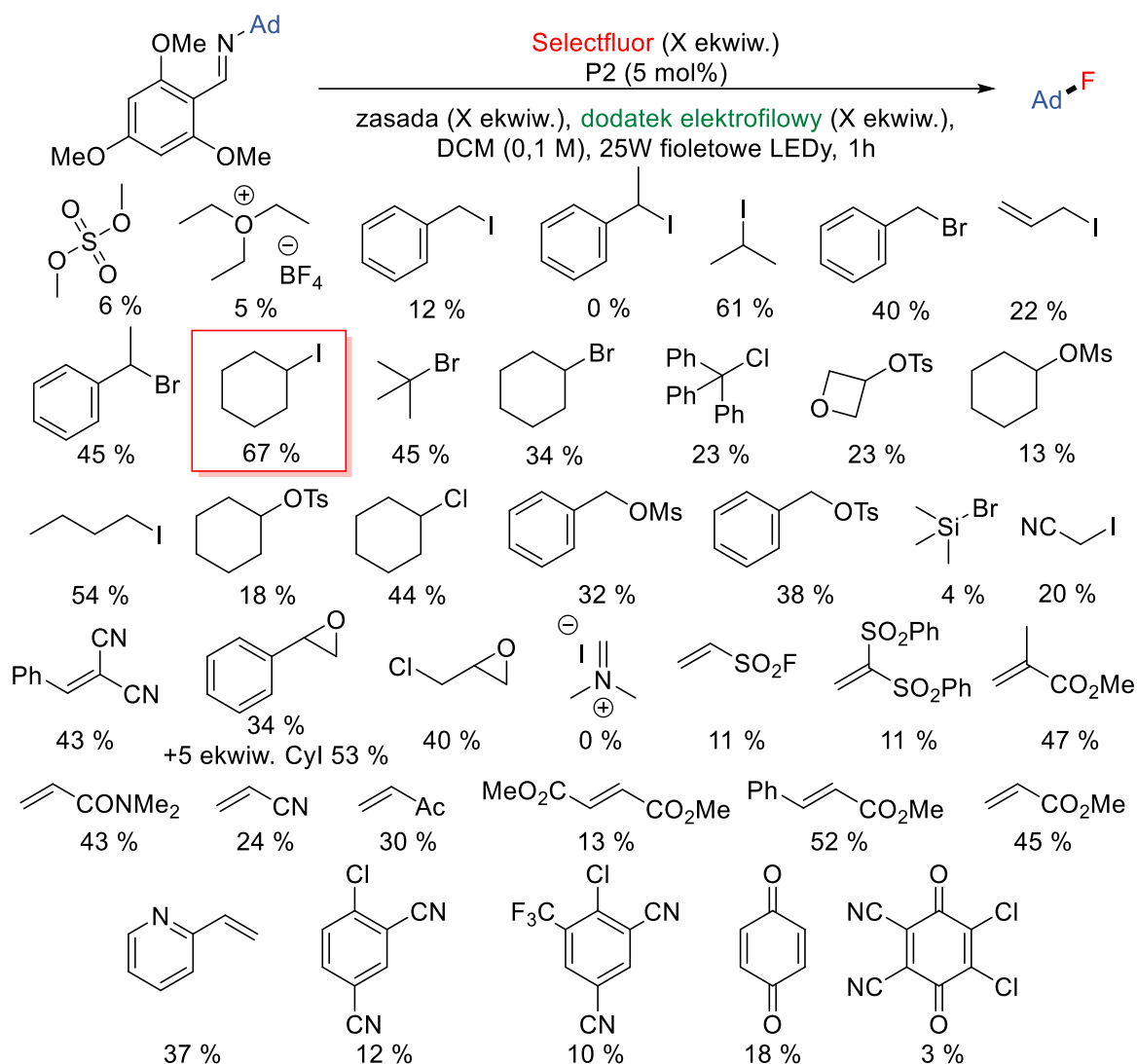


Schemat 3.7. Wiązanie substratu przez aminę trzeciorzędową powstającą z Selectfluoru.



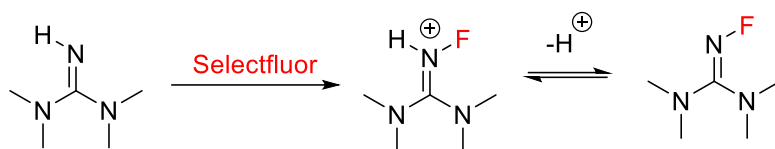
Schemat 3.8. Protonowanie substratu w reakcjach bez dodatku zasady.

Nie mogąc wykorzystać NFSI, postanowiłam więc kontynuować optymalizację z Selectfluorem, który był najlepszym z pozostałych testowanych czynników fluorujących. Po postawieniu hipotezy wyjaśniającej, co może hamować reakcję z jego udziałem, postanowiłam wprowadzić do mieszaniny reakcyjnej dodatkowy czynnik elektrofilowy, który wiązałby się z powstającą aminą trzeciorzędową, co powinno powstrzymać dezaktywację substratu. Przetestowałam około 40 związków o właściwościach elektrofilowych, które dodawałam do środowiska reakcji (Schemat 3.9). Początkowo wzrost wydajności był niewielki.



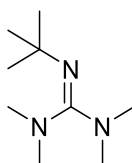
Schemat 3.9. Wybór elektrofilowego dodatku do reakcji.

Równolegle zaczęłam więc analizować inne parametry procesu i postanowiłam sprawdzić możliwość zastosowania zasady organicznej. Do tej pory zbadałam przebieg reakcji z dodatkiem 1,1,3,3-tetrametyloguanidyny (TMG, $pK_a = 23,35$, zmierzone w acetonitrylu) i pirydyny ($pK_a = 12,53$, zmierzone w acetonitrylu)⁵⁶ i w obu eksperymentach uzyskałam niższe wydajności niż w procesach, w których używałam K_2HPO_4 . Jednocześnie wydaje się, że zasady organiczne powinny prowadzić do poprawy otrzymywanych wyników, ponieważ w ich przypadku nie powinien występować problem z rozpuszczalnością w mało polarnych rozpuszczalnikach. Przypuszczałam, że właściwości zasadowe pirydyny mogą być zbyt słabe, aby skutecznie deprotonowała iminę. Przyczyną niskich wydajności reakcji z TMG może być natomiast obecność wolnej pary elektronowej na atomie azotu z wiązania podwójnego, która występuje nawet w sprotonowanej formie zasady. Czyni to ją podatną na reakcje z elektrofilami, które są obecne w mieszaninie reakcyjnej. Przykładowo, może przyłączać atom fluoru z Selectfluoru zamiast rodnika alkilowego (Schemat 3.10), co w konsekwencji prowadzi do zużycia czynnika fluorującego i niskiej wydajności procesu.



Schemat 3.10. Fluorowanie TMG.

Rozwiązaniem wydaje się więc zastosowanie silnej zasady organicznej, która nie będzie chętnie reagowała z elektrofilami. Przełomowe okazało się wprowadzenie do TMG zawady sterycznej w postaci grupy *tert*-butylowej przyłączonej do atomu azotu z wiązaniem podwójnym (Rysunek 2.2). Wówczas, przy jednoczesnym wykorzystaniu jodku *n*-butylu jako dodatku elektrofilowego, nastąpił oczekiwany wzrost wydajności (do 54%, Tabela 3.3, wiersz 9). W reakcjach z dodatkiem *t*BuTMG najlepszymi czynnikami elektrofilowymi do wiązania powstającej aminy trzeciorzędowej okazały się jodki alkilowe. Spośród nich najwyższą wydajność, 67%, uzyskałam stosując jodek cykloheksylu (Tabela 3.3, wiersz 11).

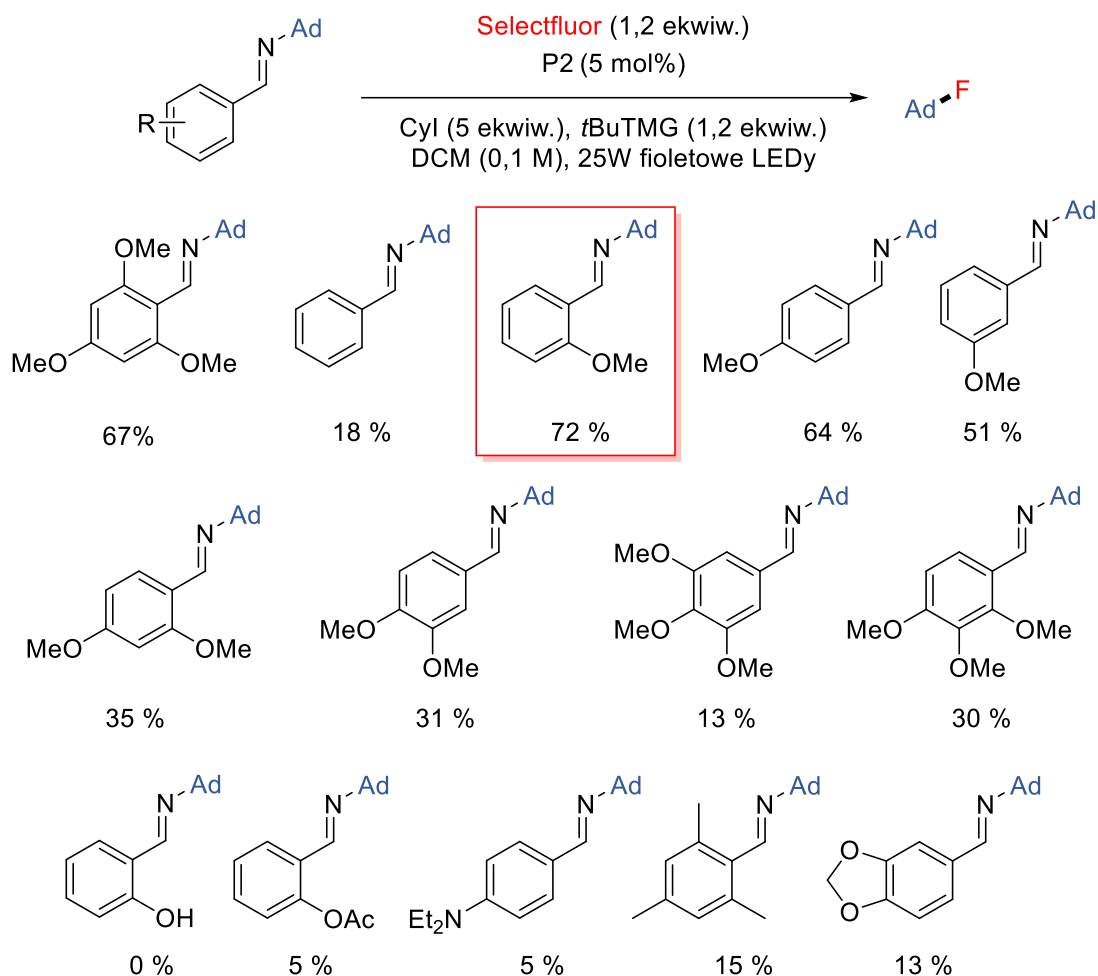


Rysunek 3.2. Struktura 2-*tert*-butyl-1,1,3,3-tetrametyloguanidyny.

Tabela 3.3. Optymalizacja zasady i czynnika elektrofilowego – wybrane przykłady.

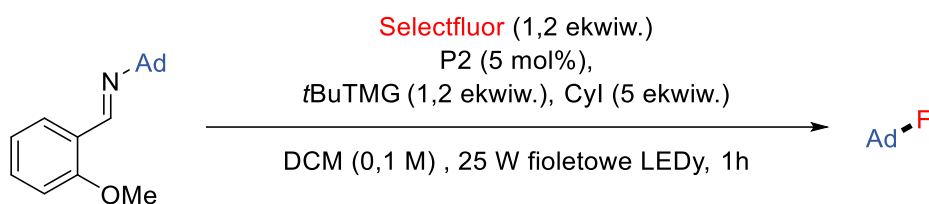
Nr	Selectfluor, ilość [ekwiw.]	Rozpuszczalnik	Zasada, ilość [ekwiw.]	Elektrofil, ilość [ekwiw.]	Wydajność [%]
1	1,0	DCM	K ₂ HPO ₄ , 1,0	-	23
2	1,2	DCM	-	Et ₂ CO, 1	26
3	1,2	DCM	-	Et ₂ CO, 5	20
4	1,2	DCM	<i>t</i> BuTMG, 1,2	Et ₂ CO, 5	24
5	1,2	DCM	-	PhCOCF ₃ , 5	28
6	1,2	DCM	-	<i>n</i> Bul, 5	33
7	1,2	DCM	-	<i>n</i> Bul, 1	32
8	2,4	DCM	-	<i>n</i> Bul, 10	36
9	1,2	DCM	<i>t</i> BuTMG, 1,2	<i>n</i> Bul, 5	54
10	1,2	DCM	<i>t</i> BuTMG, 1,2	<i>i</i> PrI, 5	61
11	1,2	DCM	<i>t</i>BuTMG, 1,2	Cyl, 5	67
12	2,4	DCM	<i>t</i> BuTMG, 1,2	Cyl, 10	67
13	1,2	DCM	<i>t</i> BuTMG, 1,2	Cyl, 1,5	63
14	1,2	DCM	TMG, 1,2	Cyl, 5	23

W następnym etapie postanowiłam sprawdzić, czy można uzyskać wyższą wydajność, zmieniając strukturę iminy. Ustaliłam, że pierścień aromatyczny musi zawierać grupy elektronodonorowe. Najwyższe wydajności uzyskiwałam, gdy substraty zawierały grupę metoksyową w pozycji *orto*- do grupy iminowej. Dla monopodstawionej pochodnej zanotowałam wzrost wydajności o 5 punktów procentowych względem poprzednio stosowanej 2,4,6-trimetoksybenzylidenu (Schemat 3.11).



Schemat 3.11. Wybór optymalnej struktury iminy.

Wydajność 72% była zadowalająca, jednak postanowiłam sprawdzić, czy jest możliwe uzyskanie jeszcze wyższej. Nadzieję na sukces dawała obserwowana za pomocą chromatografii gazowej niepełna konwersja substratu. Przeprowadziłam więc kolejną serię eksperymentów, w których modyfikowałam opracowane dotąd warunki na różne sposoby, żeby sprawdzić, czy zmiana stosowanej iminy nie wymusza jednocześnie dostosowania na nowo zoptymalizowanych już parametrów reakcji (Tabela 3.4). Standardowe podejście, takie jak rozcieńczenie mieszaniny reakcyjnej, ponowna optymalizacja stechiometrii reakcji czy zmniejszenie mocy światła (wiersze 2 – 6) nie doprowadziło do podwyższenia wydajności. Zatem przyczyna niepełnej konwersji substratu znowu wydawała być związana z mechanizmem reakcji.



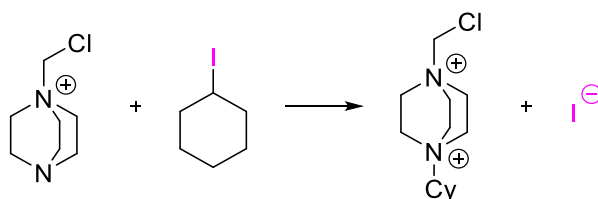
Schemat 3.12. Warunki reakcji po wyborze optymalnej iminy.

Tabela 3.4. Optymalizacja warunków reakcji z nową iminą.

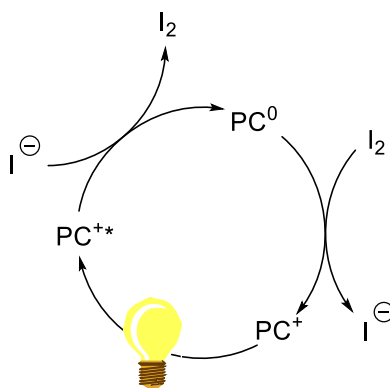
Nr	Zmiana warunków reakcji	Wydajność [%]
1	-	72
2	2,4 ekwiw. Selectfluoru, 10 ekwiw Cyl	72
3	1,5 ekwiw. of Cyl	70
4	c = 0,025 M	58
5	Reakcja przeprowadzona w skali 0,5 mmol zamiast 0,1 mmol	71
6	Moc światła 20 W	72
7	Dodanie drugiej porcji fotokatalizatora po upływie godziny	72
8	+ 2 ekwiw. AgBF ₄	9
9	+ 2 ekwiw. Pb(AcO) ₂ ·3H ₂ O	45
10	CyCl zamiast Cyl + 0,25 ekwiw. <i>n</i> Bu ₄ NI	83
11	CyCl zamiast Cyl + 0,1 ekwiw. <i>n</i> Bu ₄ NI	69
12	CyBr zamiast Cyl + 0,25 ekwiw. <i>n</i> Bu ₄ NI	73
13	CyBr zamiast Cyl + 0,1 ekwiw. <i>n</i> Bu ₄ NI	79
14	<i>n</i> BuCl zamiast Cyl + 0,15 ekwiw. <i>n</i> Bu ₄ NI	79
15	<i>n</i>BuBr zamiast Cyl + 0,15 ekwiw. <i>n</i>Bu₄NI	83
16	<i>n</i> BuBr zamiast Cyl + 0,15 ekwiw. <i>n</i> Bu ₄ NI, reakcja przeprowadzona w skali 0,2 mmol	78
17	<i>n</i> BuBr (2 ekwiw.) zamiast Cyl + 0,15 ekwiw. <i>n</i> Bu ₄ NI, reakcja przeprowadzona w skali 0,2 mmol	78

Najpierw postanowiłam sprawdzić, czy przyczyną obniżonej wydajności nie jest degradacja fotokatalizatora podczas reakcji. W tym celu po godzinie dodałam do fiołki drugą porcję związku P2 (Tabela 3.4, wiersz 7). Nie spowodowało to jednak zmiany

wydajności. Dlatego ponownie zwróciłam uwagę na dodatek elektrofilowy. Chociaż wcześniejsze eksperymenty wykazały, że najlepiej w tej funkcji sprawdzał się jodek cykloheksylu, jednocześnie produkty powstające z niego po spełnieniu zakładanej roli, mogły być odpowiedzialne za hamowanie konwersji substratu w dalszej części procesu. Przy alkilowaniu aminy powstałej z Selectfluoru musiał bowiem powstawać anion jodkowy (Schemat 3.13), który jest silnym reduktorem. Biorąc pod uwagę silne właściwości utleniające fotokatalizatora akrydynowego, zaczęłam podejrzewać, że anion jodkowy mógłby pod jego wpływem utlenić się do cząsteczki jodu. Potem mógłby następować proces odwrotny, z udziałem zredukowanej formy katalizatora. Reakcja zamieniłaby się więc w prosty cykl redoks z udziałem jodu, całkowicie blokując możliwość interakcji światłoczułej pochodnej akrydyny z iminą (Schemat 3.14). W konsekwencji następowałoby całkowite wstrzymanie procesu fluorowania.



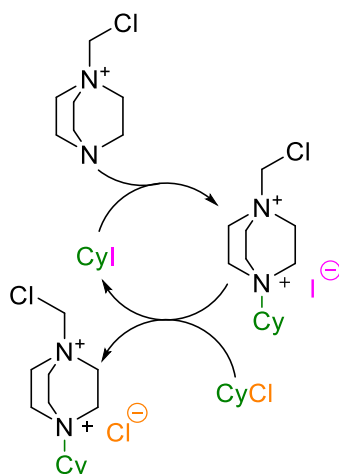
Schemat 3.13. Alkilowanie aminy utworzonej z Selectfluoru z wydzieleniem anionu jodkowego.



Schemat 3.14. Inhibicja reakcji fluorowania przez aniony jodkowe.

Zaczęłam testować różne rozwiązania tego potencjalnego problemu. Początkowo chciałam usunąć aniony jodkowe ze środowiska reakcji poprzez wytrącenie ich nierozpuszczalnych soli. W tym celu dodawałam związki zawierające kationy srebra i ołowiu, jednak skutek był odwrotny od zamierzonego – wydajność reakcji uległa znacznemu pogorszeniu (Tabela 3.4, wiersze 8 – 9). Kolejnym nasuwającym się rozwiązaniem byłaby wymiana jodków na inne halogenki alkilowe. Jednak część z nich testowałam już we wcześniejszych próbach z dodatkami elektrofilowymi (Schemat 3.9) i żaden nie prowadził do uzyskania zadowalających wyników. Postanowiłam jednak jeszcze raz rozważyć możliwość wykorzystania ich w tej roli, nie rezygnując całkiem z korzyści, jakie dawało zastosowanie jodków alkilowych. Dodałam więc do reakcji mieszaninę chlorku cykloheksylu i katalitycznej ilości jodku tetrabutylamoniumowego. Liczyłam, że w takim układzie zajdzie reakcja substytucji nukleofilowej, co pozwoli otrzymać Cyl. Jednocześnie, z uwagi na niewielką zawartość

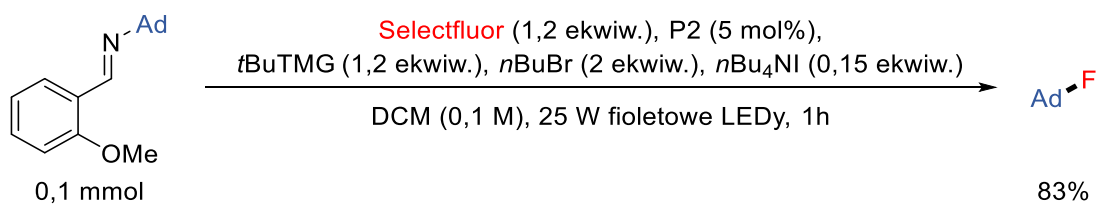
anionów jodkowych w tak przygotowanej mieszaninie, pozwoliłoby to ograniczyć niekorzystny cykl redoks – po alkilowaniu raczej następowałaby regeneracja jodku cykloheksylu (Schemat 3.15).



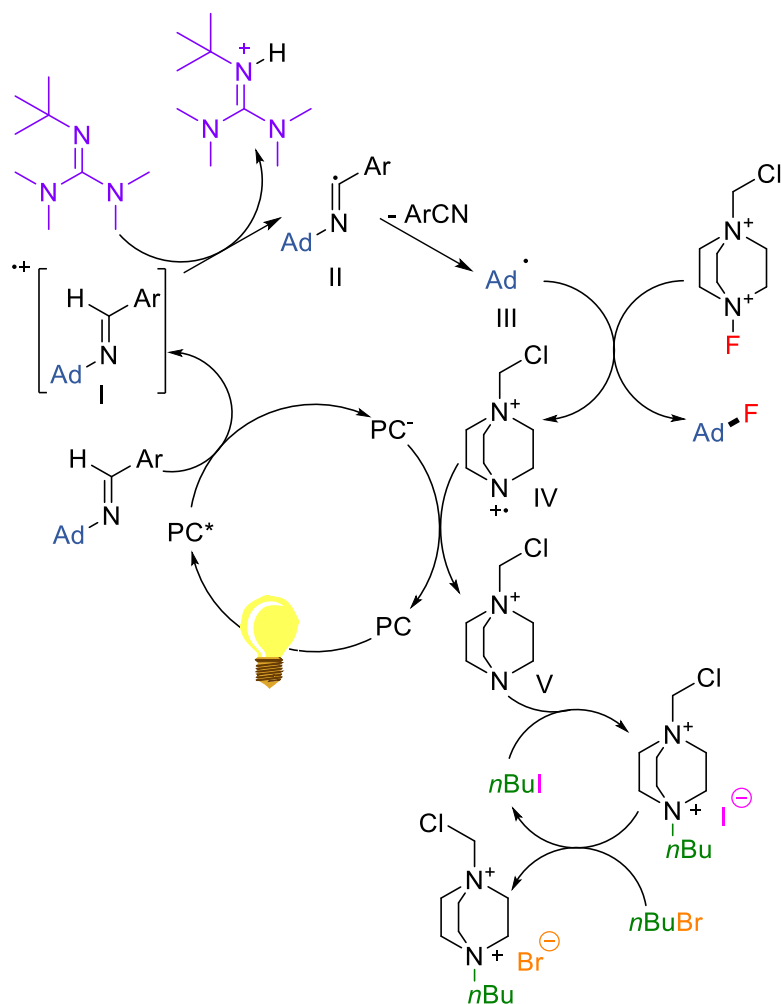
Schemat 3.15. Wiązanie aminy powstającej z Selectfluoru przez tworzony *in situ* jodek cykloheksylu.

Zastosowanie układu pozwalającego otrzymać *in situ* jodek cykloheksylu okazało się bardzo dobrym rozwiązaniem – wydajność reakcji wzrosła do 83% (Tabela 3.4, wiersz 10). Niestety, okazało się, że uzyskiwane wyniki są niepowtarzalne – eksperymenty prowadzone w takich samych warunkach prowadziły do uzyskania innych wyników. Postanowiłam więc sprawdzić, czy stosując inne halogenki alkilowe, uda mi się otrzymać bardziej powtarzalne rezultaty. Ostatecznie zdecydowałam się na wykorzystanie bromku *n*-butylu – w reakcji z nim uzyskiwałam taką samą wydajność jak z chlorkiem cykloheksylu i nie zaobserwowałam tak dużych problemów z powtarzalnością eksperymentów. Dodatkową zaletą była możliwość stosowania mniejszej ilości halogenku alkilowego – 2 ekwiwalenty zamiast uprzednio dodawanych pięciu. Na tym etapie zakończyłam optymalizację, uznając otrzymaną wydajność 83% za satysfakcjonującą.

Na Schemacie 3.16 przedstawiłam zoptymalizowane warunki reakcji, zaś Schemat 3.17 obrazuje proponowany mechanizm przemiany, uwzględniający etap dezaktywacji nukleofilowej aminy trzeciorzędowej. Imina, w kontakcie ze wzbudzoną formą katalizatora, ulega przemianie w kationorodnik I, który po deprotonowaniu przechodzi w rodnik iminoilowy II. Następnie w procesie β -fragmentacji powstaje rodnik alkilowy III, który ulega fluorowaniu, prowadząc do utworzenia docelowego produktu. Powstający z Selectfluoru kationorodnik IV domyka cykl katalityczny, redukując się do kationu V, który następnie ulega alkilowaniu jodkiem *n*-butylu. Powstający anion jodkowy atakuje cząsteczkę bromku *n*-butylu, regenerując czynnik alkilujący.



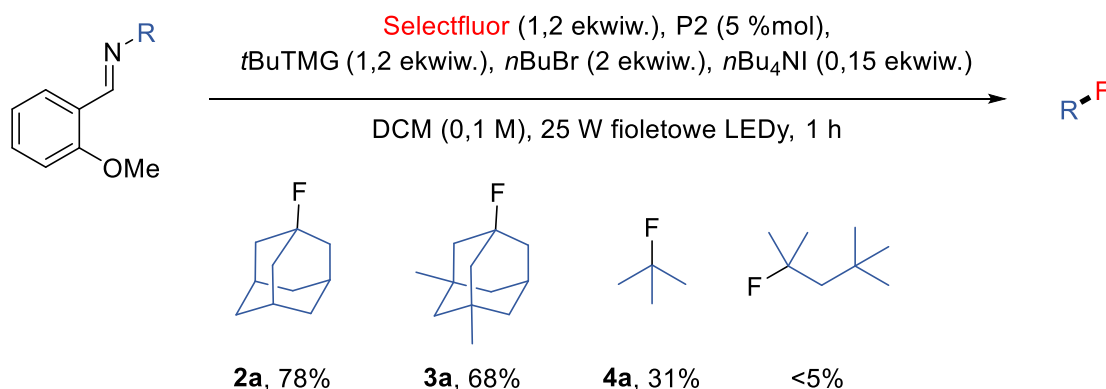
Schemat 3.16. Zoptymalizowane warunki reakcji.



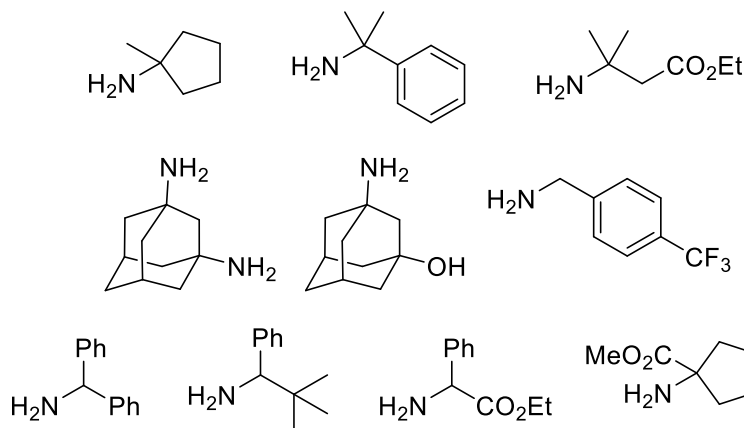
Schemat 3.17. Proponowany mechanizm opracowanej reakcji fluorowania.

3.3 Badanie zakresu stosowalności reakcji.

Po zoptymalizowaniu warunków reakcji modelowej, postanowiłam zbadać, jak szerokie spektrum substratów można w niej zastosować. Ponieważ proces wzorowałam na przemianie amin, w których grupa -NH_2 jest połączona z trzeciorzędowym atomem węgla, eksperymenty rozpocząłam od tej grupy związków. Chcąc otrzymać większą ilość produktu do analiz, powiększyłam skalę reakcji do 0,2 mmol, co zaowocowało spadkiem wydajności reakcji o kilka punktów procentowych w stosunku do uzyskanej podczas optymalizacji. Okazało się, że tylko niewielka część substratów ulegała w opracowanych warunkach przemianie we fluorki alkilowe – udało mi się zsyntezować pochodne adamantylu, 3,5-dimetyloadamantylu oraz *tert*-butylu. Po otrzymaniu niezadowalających wyników dla amin α -trzeciorzędowych postanowiłam rozszerzyć zakres badań o przykładowe związki benzytowe, żeby sprawdzić, czy w ich przypadku uda mi się otrzymać fluorki alkilowe, jednak także i te próby zakończyły się niepowodzeniem. Struktury zbadanych związków przedstawiłam na Schemacie 3.18. Z powodu dużej lotności produktów, które udało mi się otrzymać, nie izolowałam ich, a wydajności wyznaczyłam na podstawie widm ^{19}F NMR mieszanin poreakcyjnych, stosując 4-trifluorometylobenzoesan metylu jako wzorzec wewnętrzny.



Nieudane przykłady:

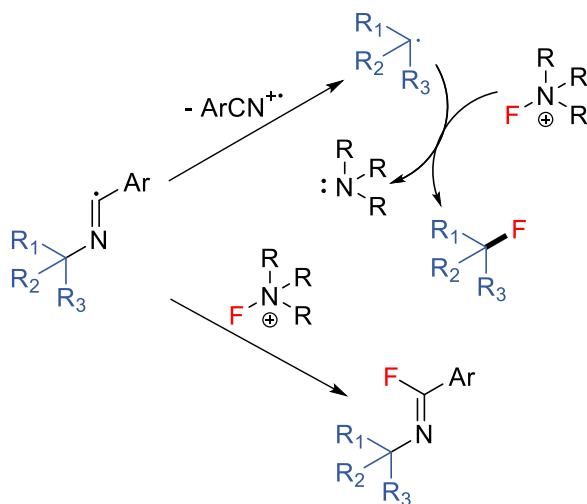


Schemat 3.18. Badanie zakresu stosowalności fotokatalitycznej reakcji deaminatywnego fluorowania. Wydajności wyznaczone przy pomocy spektroskopii ^{19}F NMR.

Mimo że nie udało mi się otrzymać fluorków alkilowych, analiza mieszanin poreakcyjnych za pomocą chromatografii gazowej wykazała, że w większości eksperymentów nastąpiła konwersja substratu. Na niektórych chromatogramach był widoczny także pik pochodzący od *o*-metoksybenzonitrylu, który powinien powstawać w wyniku β -fragmentacji rodnika iminoilowego. Sugerowało to, że reakcja zachodzi, jednak z jakiegoś powodu nie kończy się etapem fluorowania.

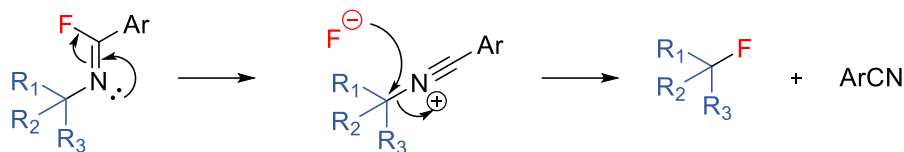
Szukając wytłumaczenia takiego zachowania substratów, postanowiłam ponownie przeanalizować mechanizm reakcji. Pierwotnie założyłam, że, podobnie jak w pracy Rovisa, po utworzeniu rodnika iminoilowego, rozpadnie się on do nitrylu i rodnika alkilowego, który następnie będzie ulegał fluorowaniu. Nie jest to jednak jedyna możliwa ścieżka. Sam rodnik iminoilowy również ma właściwości nukleofilowe, może więc przereagować z Selectfluorem, zanim nastąpi rozpad do rodnika alkilowego (Schemat 3.19). Produktem takiej reakcji jest fluorek iminoilowy, który jest analogiem fluorku kwasowego. Znane są procesy, w których związki tego typu są produktami pośrednimi⁵⁷, jednak w tych reakcjach również powstają fluorki alkilowe i nitryle (Schemat 3.20A), co oznacza że wybór ścieżki reakcyjnej przez rodnik iminoilowy nie powinien mieć wpływu na końcowy produkt.

Wspomniane reakcje biegnące przez stadium fluorku iminoilowego są jednak zwykle prowadzone w warunkach silnie kwasowych lub odwadniających. W moim procesie przeważają związki o charakterze zasadowym. Zakładam więc, że w tym przypadku bardziej prawdopodobna będzie reakcja eliminacji (Schemat 3.20 B), której produktem byłby alken, anion fluorkowy oraz nitryl, którego obecność wykrywałam za pomocą chromatografii gazowej.

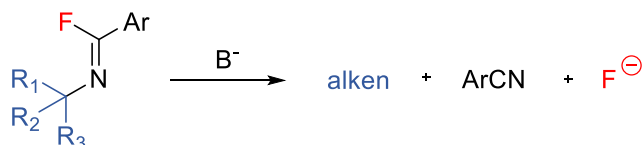


Schemat 3.19. Fluorowanie rodnika iminoilowego.

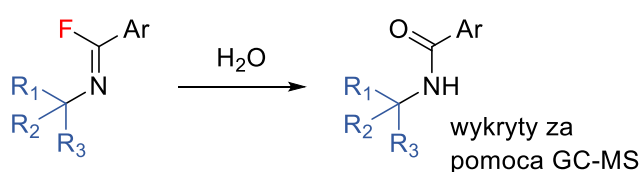
A. Rozkład fluorku iminoilowego do fluorku alkilowego



B. Rozkład fluorku iminoilowego w reakcji eliminacji



C. Hydroliza fluorku iminoilowego z utworzeniem amidu



Schemat 3.20. Możliwe drogi rozkładu fluorku iminoilowego.

Zużywanie się substratu właśnie w reakcji eliminacji może też tłumaczyć, dlaczego jest możliwe otrzymanie z wysoką wydajnością 1-fluoroadamantanu. Gdyby w tym procesie miał nastąpić rozkład fluorku iminoilowego, musiałby powstać adamanten (Rysunek 3.3), który jest alkenem o strukturze niezgodnej z regułą Bredta⁵⁸, mówiącą o tym, że w związkach bicyklicznych wiązania podwójne nie mogą występować w pozycjach mostkowych. Chociaż adamanten istnieje, jest bardzo reaktywny, nie wydaje się więc możliwe, żeby mając do wyboru dwie ścieżki reakcyjne, rodnik iminoilowy ulegał procesowi prowadzącemu do tak niestabilnej cząsteczki. Reakcja fluorowania powinna być więc zdecydowanie faworyzowana.



Rysunek 3.3. Struktura adamantenu.

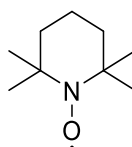
Jednak nawet w przypadku stosowania związków, które z różnych powodów nie mogą ulegać eliminacji, może wystąpić zmiana mechanizmu reakcji z rodnikowego na jonowy. Wówczas proces zachodziłby w sposób taki, jak przedstawiałam wcześniej na Schemacie 3.20A. Taka zmiana będzie negatywnie wpływać na wydajność reakcji fluorowania, ponieważ jednym z etapów tego mechanizmu jest atak anionu fluorkowego na atom węgla połączony z atomem azotu. F^- jest bardzo słabym nukleofilem, co sprawia, że takie zachowanie jest dla niego mało prawdopodobne.

Drugą alternatywną ścieżką rozpadu fluorku iminoilowego jest jego hydroliza z wydzieleniem amidu (Schemat 3.20C). Chociaż proces prowadziłam w suchym rozpuszczalniku, nigdy nie jest możliwe całkowite usunięcie wody ze środowiska reakcji. W tym przypadku nie mógłby powstawać nityrl, którego obecności rzeczywiście

nie udało mi się wykryć w mieszaninie poreakcyjnej w niektórych eksperymentach. Jednocześnie powstające amidy są dużo mniej lotne od alkenów, co pozwalało sądzić, że będzie możliwe udowodnienie ich obecności za pomocą chromatografii gazowej. Rzeczywiście, podczas analizy z wykorzystaniem aparatu sprzężonego z detektorem spektrometrii mas otrzymałam na chromatogramie piki pochodzące od związków o masach zgodnych z masami odpowiednich amidów.

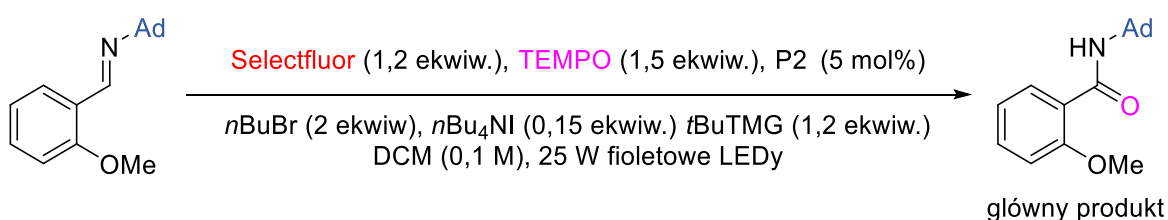
W reakcji opisanej przez Rovisa, na której wzorowałam się podczas moich badań, autorzy nie opisywali takich problemów z reaktywnością substratów, mieli też znacznie szerszy zakres stosowalności reakcji. Używali oni jednak mniej aktywnych elektrofilów niż Selectfluor, więc prawdopodobnie nie były one zdolne do reakcji z rodnikiem iminoilowym.

Wobec nasuwających się wątpliwości dotyczących mechanizmu reakcji – czy jest w całości rodnikowy, jak postulowałam po zakończeniu optymalizacji, czy częściowo jonowy – najpierw tworzony jest fluorek iminoilowy, który następnie zgodnie z procesem zilustrowanym na Schemacie 3.20A jest przekształcany we właściwy produkt, postanowiłam przeprowadzić eksperyment z dodatkiem TEMPO (Rysunek 3.4). Związek ten jest powszechnie stosowany do wychwytywania rodników. Otrzymanie w mieszaninie poreakcyjnej produktu jego alkilowania wskazywałoby więc na przebieg procesu według pierwotnie zakładanego mechanizmu, czyli β -fragmentacji rodnika iminoilowego.

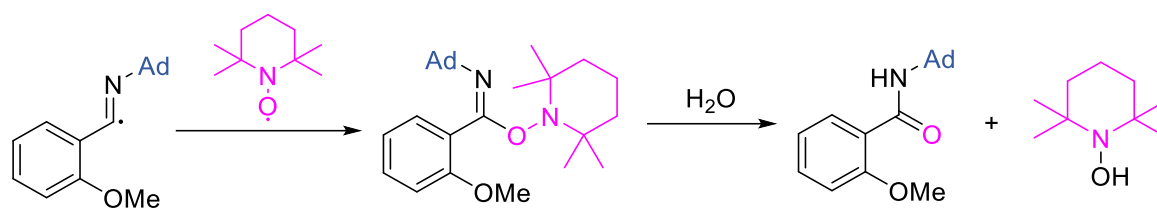


Rysunek 3.4. Struktura TEMPO.

Do reakcji prowadzonej zgodnie ze zoptymalizowanymi warunkami, dodałam 1,5 ekwiwalenta TEMPO (Schemat 3.21). Co ciekawe, głównym produktem tej reakcji był ten sam amid, który może powstawać w wyniku hydrolizy fluorku iminoilowego. Nie udało mi się zaobserwować adduktu TEMPO z żadnym z rodników, które mogły powstawać w środowisku reakcji. Mimo to otrzymany wynik pozwala wyciągnąć wnioski dotyczące przebiegu procesu. Wskazuje on na to, że TEMPO pierwotnie utworzyło addukt właśnie z rodnikiem iminoilowym, jednak obecność resztkowej wody w mieszaninie reakcyjnej doprowadziła do jego hydrolizy i otrzymania amidu (Schemat 3.22).



Schemat 3.21. Badania mechanistyczne - eksperyment z dodatkiem TEMPO.



Schemat 3.22. Prawdopodobny przebieg eksperymentu z TEMPO.

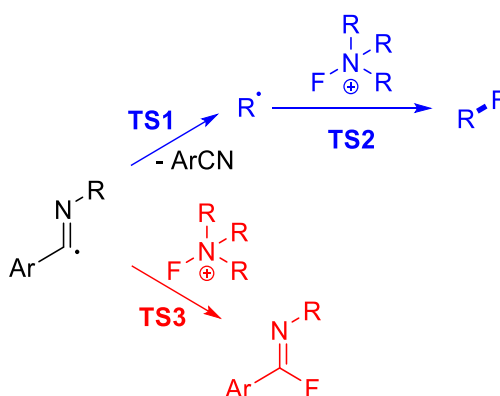
Na podstawie otrzymanych wyników można by wysnuć wniosek, że należałoby zastąpić Selectfluor mniej aktywnym źródłem fluoru. Jednak w trakcie optymalizacji podejmowałam takie próby, stosując NFSI w charakterze czynnika fluorującego, i otrzymywałam niskie wydajności reakcji. W dodatku zastosowanie tego związku wykluczało prowadzenie reakcji w warunkach silnie zasadowych, co było niezbędne do jej przebiegu.

Na tym etapie zdecydowałam się zakończyć badania doświadczalne, nie widząc sposobów pozwalających na poszerzenie zakresu stosowalności reakcji. Postanowiłam jednak sprawdzić hipotezę o przechwytywaniu rodnika iminoilowego przez Selectfluor, zanim ulegnie on pożądanej ścieżce reakcji, tj. rozpadowi do rodnika alkilowego i arylnitrylu. W tym celu zdecydowałam się na przeprowadzenie obliczeń kwantowo-mechanicznych.

3.4 Obliczenia teoretyczne

Aby ustalić, czy procesem hamującym powstawanie fluorków alkilowych jest reakcja Selectfluoru z rodnikiem iminoilowym, przeprowadziłam analizę barier energetycznych dla dwóch możliwych ścieżek reakcji (Schemat 3.23). Jeśli energia stanu przejściowego procesu z wychwyceniem rodnika iminoilowego przez Selectfluor (TS3) byłaby porównywalna lub niższa od energii stanu przejściowego dla rozpadu do nitrylu i rodnika alkilowego (TS1), byłoby to potwierdzeniem, że powstawanie fluorku iminoilowego jest procesem utrudniającym lub blokującym tworzenie pożądanego produktu.

Używając metod opartych na teorii funkcjonalów gęstości elektronowej (ang. *Density Functional Theory, DFT*) przeprowadziłam obliczenia dla trzech imin, wykazujących duże różnice w wydajnościach fluorowania (Tabela 3.5).



Schemat 3.23. Możliwe konkurencyjne ścieżki w mechanizmie reakcji zbadane obliczeniowo.

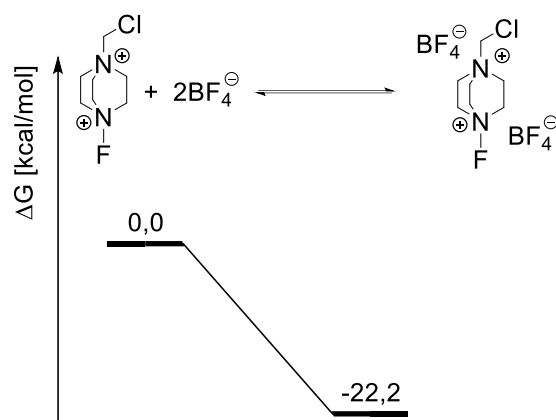
Tabela 3.5. Doświadczalne wydajności reakcji dla imin wybranych do badań teoretycznych.

R	Wydajność [%]
Ad	78
<i>t</i> Bu	31
1,1-dimetylobenzyl	0

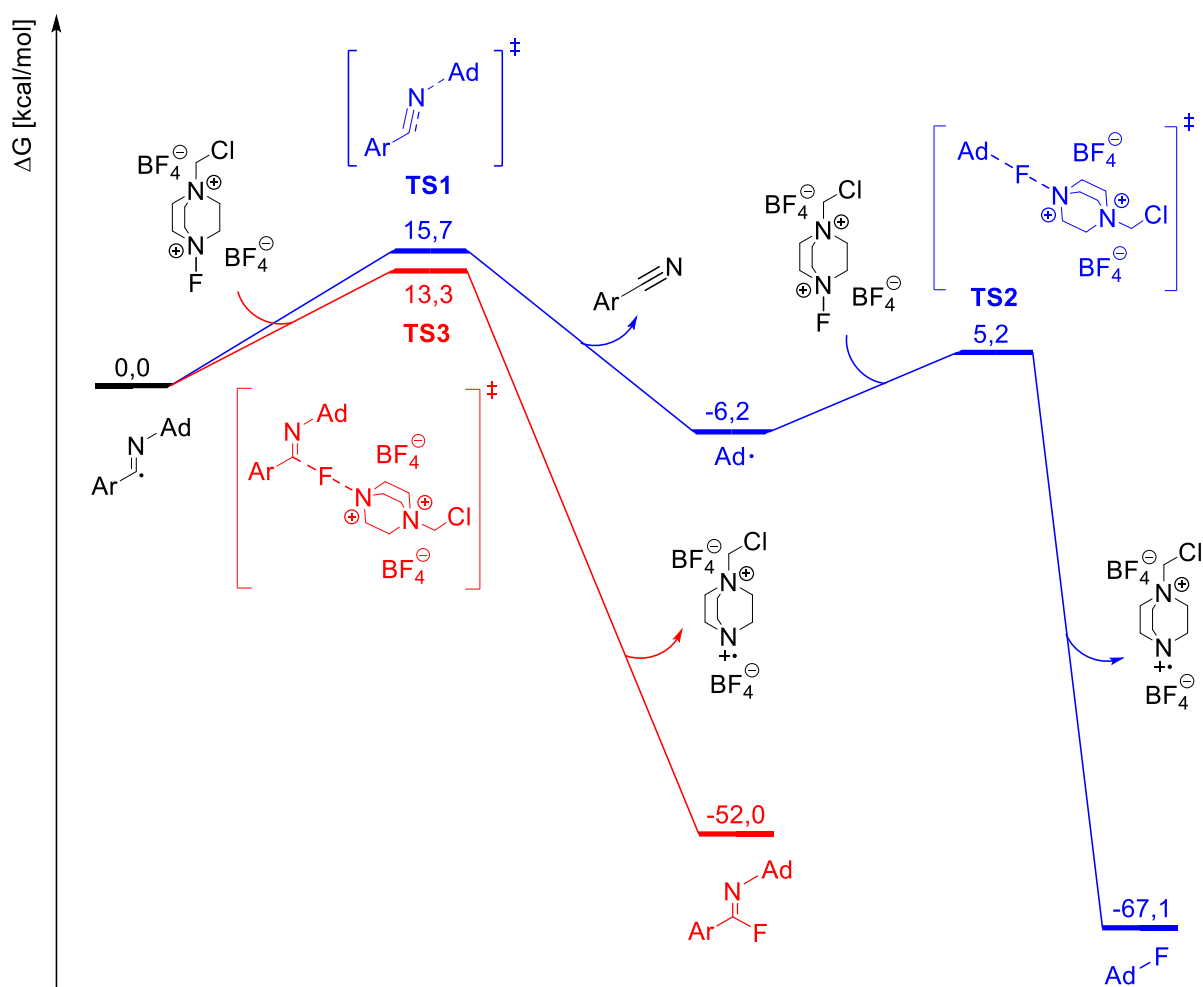
W pierwszym kroku sprawdziłam jaką formą Selectfluoru będzie preferowana w roztworze w dichlorometanie: zdysocjowana, czy ściśle związana para jonowa z dwoma anionami tetrafluoroborowymi. Ze względu na bardzo dużą różnicę energii na korzyść związanej pary jonowej (Schemat 3.24), dalsze obliczenia prowadziłam uwzględniając aniony BF_4^- w modelach wszystkich indywiduów jonowych występujących w mechanizmie reakcji.

Następnie zoptymalizowałam i obliczyłam energie wszystkich indywiduów, w tym stanów przejściowych, występujących w mechanizmie ze Schematu 3.23. Otrzymane

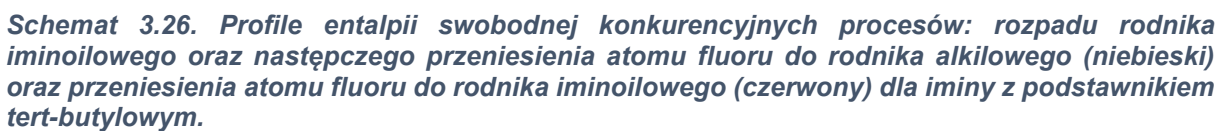
w wyniku obliczeń profile entalpii swobodnej przedstawiłam na Schematach 3.25, 3.26 i 3.27.

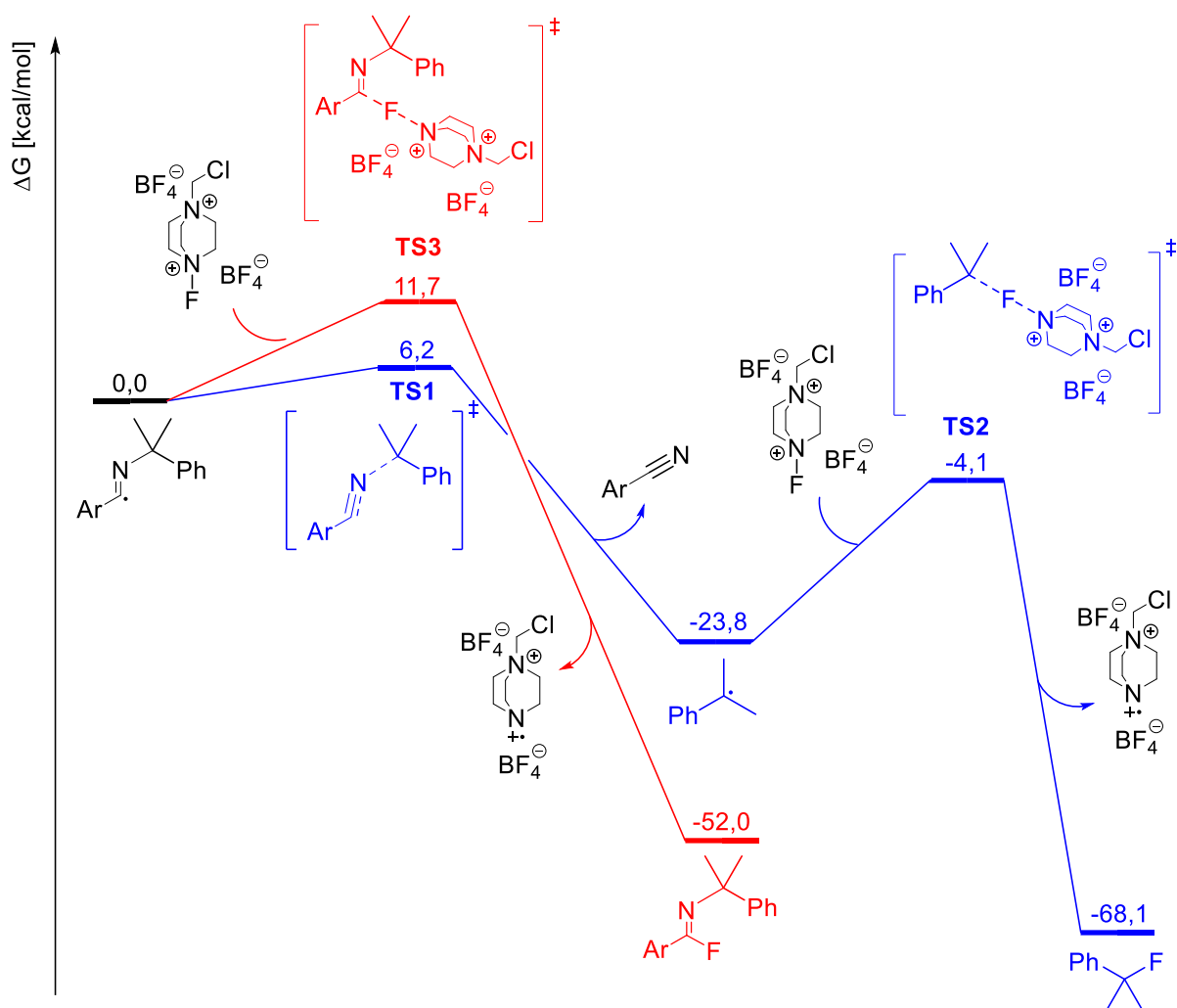


Schemat 3.24. Różnica entalpii swobodnej dla zdysocjowanej i niezdisocjowanej formy Selectfluoru.



Schemat 3.25. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych procesów: rozpadu rodnika iminoilowego oraz następczego przeniesienia atomu fluoru do rodnika alkilowego (niebieski) oraz przeniesienia atomu fluoru do rodnika iminoilowego (czerwony) dla iminy z podstawnikiem adamantylowym.





Schemat 3.27. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych procesów: rozpadu rodnika iminoilowego oraz następczego przeniesienia atomu fluoru do rodnika alkilowego (niebieski) oraz przeniesienia atomu fluoru do rodnika iminoilowego (czerwony) dla iminy z podstawnikiem 1,1-dimetylobenzylowym.

Dla pochodnych adamantylowej i *tert*-butylowej obliczenia wykazały, że bariery energetyczne dwóch konkurencyjnych procesów są bardzo zbliżone. Uzyskane różnice energii są w granicach błędu spodziewanego dla użytych metod teoretycznych (± 3 kcal/mol), stąd z otrzymanych wyników można wnioskować, że przeniesienie fluoru do rodnika iminoilowego (TS3) rzeczywiście może współzawodniczyć z jego fragmentacją (TS1), przyczyniając się do obniżenia wydajności pożądanej reakcji.

Z kolei dla reakcji z udziałem pochodnej 1,1-dimetylobenzylowej, zgodnie z wynikami obliczeń wyraźnie preferowana powinna być ścieżka β -fragmentacji rodnika iminoilowego. Mimo to doświadczalnie fluorek 1,1-dimetylobenzylu nie powstawał. W tym wypadku więc negatywny wynik eksperymentu nie jest spowodowany wiązaniem rodnika iminoilowego przez Selectfluor, a wynika z innej przyczyny. Należy zauważyć, że dla silnie stabilizowanego rodnika 1,1-dimetylobenzylowego, jego reakcja z Selectfluorem (TS2) ma znacznie wyższą barierę (ok. 20 kcal/mol) niż dla niestabilizowanych rodników alkilowych (ok. 5-10 kcal/mol). Mimo, że bariera tej wysokości jest możliwa do pokonania w temperaturze reakcji, to być może dość

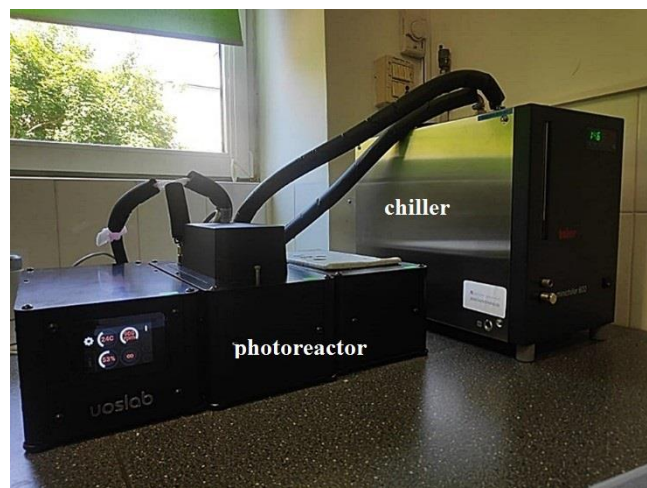
powolne przeniesienie fluoru na rodnik 1,1-dimetylobenzylowy powoduje, że preferencyjnie reaguje on inną, nieustaloną ścieżką.

4 Część eksperymentalna

4.1 Uwagi ogólne

Podczas syntez wykorzystano następujący sprzęt i aparaturę pomiarową:

- Standardowy sprzęt szklany i metalowy, stanowiący wyposażenie laboratorium;
- Fotoreaktor UOSlab Miniphoto, o maksymalnej mocy światła 25 W, zaopatrzony w LEDy w kolorach niebieskim (długość fali 450 nm), fioletowym (405 nm) i ultrafioletowym (365 nm). Zdjęcie fotoreaktora zamieściłam na Rysunku 4.1;
- Huber MiniChiller 300, do zapewnienia stałej temperatury we wnętrzu fotoreaktora;
- Aparaty Bruker 400 MHz oraz Varian 500 MHz, wykorzystywane do rejestracji widm ^1H NMR, ^{13}C NMR i ^{19}F NMR. Widma NMR rejestrowane były w temperaturze pokojowej;
- Aparaty GC–MS Shimadzu oraz GC 2010 Plus Shimadzu, stosowane do analizy składu mieszaniny reakcyjnej za pomocą chromatografii gazowej.
- Aparaty Mariner PerSeptive Biosystem oraz Shimadzu do rejestracji widm spektrometrii mas.



Rysunek 4.1. Fotoreaktor UOSlab Miniphoto oraz Huber MiniChiller.

Przygotowanie odczynników chemicznych:

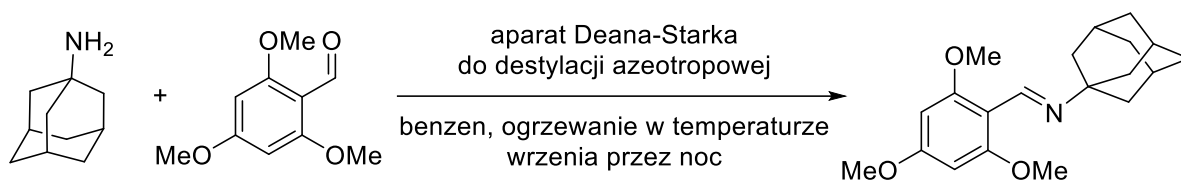
- Odczynników chemicznych oznaczonych jako cz.d.a. używano bez dodatkowego oczyszczania
- Rozpuszczalniki do reakcji fotochemicznych były przygotowywane za pomocą aparatu SPS (Solvent Purification System).

Przygotowanie środowiska reakcji

- Reakcje fotochemiczne były prowadzone w atmosferze argonu wprowadzanej poprzez trzykrotne odessanie powietrza z zamkniętej fiołki i przedmuchiwanie jej strumieniem argonu.

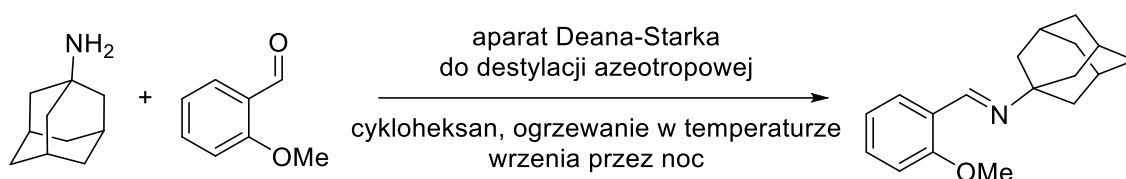
4.2 Synteza substratów

N-(adamantan-1-ylo)-1-(2,4,6-trimetoksyfenylo)metanoimina (1)



Syntezę tego związku przeprowadziłam zgodnie z procedurą opisaną przez Rovisa. Widma NMR otrzymanego związku są zgodne z przedstawionymi w publikacji⁵³.

N-(adamantan-1-ylo)-1-(2-metoksyfenylo)metanoimina (2)



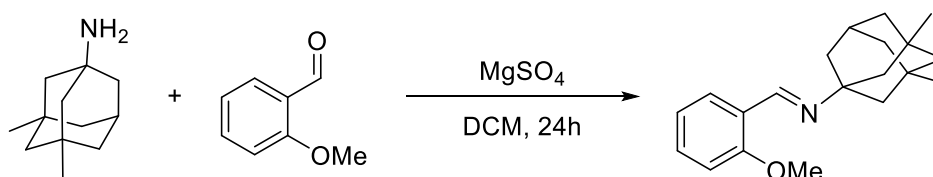
Do kolby okrągłodennej o pojemności 150 ml, zaopatrzonej w magnetyczny element mieszający, odważyłam 1-adamantyloaminę (11,0 mmol, 1,66 g), 2-metoksybenzaldehyd (10,0 mmol, 1,36 g) oraz wlałam cykloheksan (80,0 ml). Mieszaninę ogrzewałam przez noc w temperaturze wrzenia w aparacie Deana-Starka do destylacji azeotropowej. Po zakończeniu grzania odparowałam pozostały w kolbie rozpuszczalnik, dodałam heksan (2 ml) i pozostawiłam mieszaninę do krystalizacji. Powstałe kryształy odfiltrowałam, przemyłam heksanem i wysuszyłam pod zmniejszonym ciśnieniem. Produkt otrzymałam z wydajnością **81%**, w postaci białego ciała stałego.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,97 (dd, *J* = 7,6, 1,5 Hz, 1H), 7,38 – 7,29 (m, 1H), 6,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,16 (s, 3H), 1,82 (d, *J* = 2,3 Hz, 6H), 1,77 – 1,68 (m, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158,6, 151,0, 131,2, 127,0, 125,8, 120,8, 110,8, 57,7, 55,5, 43,3, 36,7, 29,7. **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)** δ 158,7, 151,0, 131,2, 127,0, 125,8, 120,8, 110,8, 57,8, 55,5, 43,3, 36,7, 29,7.

HRMS (*m/z*) (APCI) [*M*+*H*]⁺ obliczone dla C₁₈H₂₄NO: 270,1858, wykryte: 270,1859.

N-(3,5-dimetyloadamantan-1-ylo)-1-(2-metoksyfenylo)metanonimina (3)



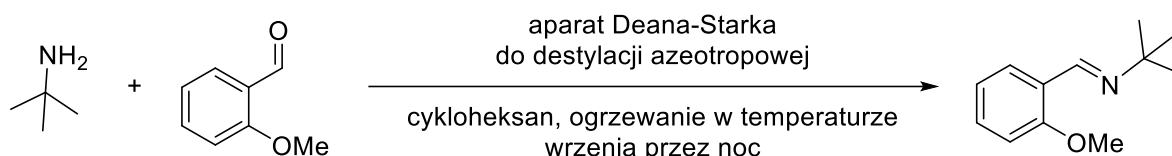
Do kolby okrągłodennej o pojemności 150 ml, zaopatrzonej w magnetyczny element mieszający, odważyłam chlorowodorek 3,5-dimetyloadamantyloaminy (5,50 mmol, 1,19 g), wodorotlenek potasu (6,50 mmol, 3,65 g) i wlałam dichlorometan (50.0 mL). Neutralizację prowadziłam przez 15 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodałam wodę i rozdzieliłam fazy. Fazę wodną ekstrahowałam trzykrotnie za pomocą dichlorometanu. Następnie połączyłam uzyskane fazy organiczne, odparowałam nadmiar rozpuszczalnika i dodałam odważony uprzednio 2-metoksybenzaldehyd (5,00 mmol, 0,678 g) oraz 5 g MgSO₄. Reakcję prowadziłam w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Następnie trzykrotnie przefiltrowałam mieszaninę, aby usunąć środek suszący (drobnokrystaliczny MgSO₄ przenikał przez bibułę filtracyjną). Przesącz odparowałam i otrzymałam produkt z wydajnością **82%** w postaci żółtawego oleju.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,70 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,7, 1,7 Hz, 1H), 7,34 (ddd, *J* = 8,3, 7,4, 1,8 Hz, 1H), 6,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,66 (m, 2H), 1,50 – 1,33 (m, 9H), 1,20 (s, 2H), 0,90 (s, 6H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158,6, 151,1, 131,2, 127,0, 125,8, 120,8, 110,8, 59,7, 55,5, 50,9, 49,5, 43,0, 41,8, 32,5, 30,4, 30,4.

HRMS (*m/z*) (APCI) [M+H]⁺ obliczone dla C₂₀H₂₈NO: 298.2171, wykryte: 298.2173.

N-tert-butylo-1-(2-metoksyfenylo)metanoimina (4)



Do kolby okrągłodennej o pojemności 150 ml, zaopatrzonej w magnetyczny element mieszający, wprowadziłam za pomocą strzykawki *tert*-butyloaminę (50,0 mmol, 3,66 g, 5,30 ml), 2-metoksybenzaldehyd (10,0 mmol, 1,36 g) oraz wlałam cycloheksan (80,0 ml). Mieszaninę ogrzewałam przez noc w temperaturze wrzenia w aparacie Deana-Starka do destylacji azeotropowej. Po zakończeniu grzania odparowałam pozostały w kolbie rozpuszczalnik. Zawartość kolby osuszyłam pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymałam produkt z **ilościową wydajnością**, w postaci żółtego oleju.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8,71 (s, 1H), 7,96 (dd, *J* = 7,6, 1,7 Hz, 1H), 7,35 (ddd, *J* = 8,4, 7,5, 1,8 Hz, 1H), 6,97 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,89 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H), 3,87 (s, 3H), 1,30 (s, 9H).

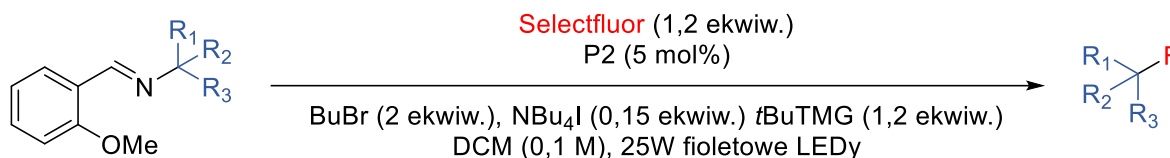
¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 158,6, 151,3, 131,3, 127,1, 125,7, 120,8, 110,8, 57,5, 55,5, 29,9.

HRMS (*m/z*) (APCI) [M+H]⁺ calculated for C₁₂H₁₈NO: 192.1388, found: 192.1389.

Dane analityczne są zgodne z opublikowanymi w literaturze⁵⁹

4.3 Fotokatalityczna synteza fluorków alkilowych

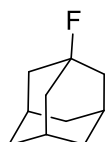
Generalna procedura A fotokatalitycznej syntezy fluorków alkilowych



Do szklanej fiolki o pojemności 10 ml, zaopatrzonej w mieszadło magnetyczne odważałam iminę (0,2 mmol lub 0,1 mmol, 1,00 ekwiw.), Selectfluor (1,20 ekwiw.), fotokatalizator P2 (5 mol%) i jodek tetrabutylamoniowy (0,15 ekwiw.). Następnie zatykałam fiolkę aluminiowym kapslem z gumowym septum i przedmuchiwałam argonem. Po zapewnieniu atmosfery gazu obojętnego wprowadzałam do reakcji dichlorometan (odpowiednio 2 ml lub 1 ml), 1-bromobutan (2,00 ekwiw.) i tBuTMG (1,00 ekwiw.). Następnie fiolkę z mieszaniną reakcyjną umieszczałam w fotoreaktorze i przez godzinę naświetlałam światłem fioletowym o mocy 25 W. Po tym czasie wprowadzałam do fiolki znaną ilość 4-(trifluorometylo)benzoesu metylu, który pełnił rolę wzorca wewnętrznego podczas analiz ¹⁹F NMR. Aby obliczyć wydajność, pobierałam za pomocą pipety automatycznej 400 µl mieszaniny poreakcyjnej z dodatkiem wzorca i wprowadzałam ją do rurki NMR. Następnie dodawałam 300 µl deuterowanego chloroformu i rejestrowałam widmo ¹⁹F NMR.

4.3.1 Synteza i dane analityczne otrzymanych związków

1-Fluoroadamantan (2a)

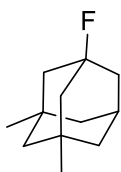


Związek otrzymałam zgodnie z generalną procedurą A, wykorzystując iminę 2 (53,8 mg, 0,20 mmol). Po zakończeniu reakcji dodałam 4-(trifluorometylo)benzoesu metylu (20,11 mg). Przeprowadziłam analizę ¹⁹F NMR i na jej podstawie wyznaczyłam wydajność – **78%**.

¹⁹F NMR (470 MHz, CDCl₃) -128.14 – -128.39 (m, 1F).

Dane analityczne są zgodne z opublikowanymi w literaturze⁶⁰

1-Fluoro-3,5-dimetyloadamantan (3a)



Związek otrzymałam zgodnie z generalną procedurą A, wykorzystując iminę 3 (29,8 mg, 0,10 mmol). Po zakończeniu reakcji dodałam 4-(trifluorometylo)benzoesanu metylu (20,16 mg). Przeprowadziłam analizę ^{19}F NMR i na jej podstawie wyznaczyłam wydajność – **68%**.

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -133,48 (s, 1F).

Dane analityczne są zgodne z opublikowanymi w literaturze⁶¹

Fluorek *tert*-butylu (4a)



Związek otrzymałam zgodnie z generalną procedurą A, wykorzystując iminę 4 (38,2 mg, 0,20 mmol). Po zakończeniu reakcji dodałam 4-(trifluorometylo)benzoesanu metylu (20,22 mg). Przeprowadziłam analizę ^{19}F NMR i na jej podstawie wyznaczyłam wydajność – **31%**.

^{19}F NMR (470 MHz, CDCl_3) δ -130.34 – -130.82 (m, 1F).

Dane analityczne są zgodne z opublikowanymi w literaturze⁶²

4.4 Obliczenia DFT

Obliczenia zostały przeprowadzone za pomocą pakietu oprogramowania Gaussian 16⁶³, z wykorzystaniem funkcjonału M06-2X⁶⁴. Geometrie zostały zoptymalizowane z użyciem modelu solwatacji SMD (w dichlorometanie)⁶⁵, przy użyciu zestawu funkcji bazy Def2-SVP⁶⁶.

Dla zoptymalizowanych geometrii obliczone zostały analitycznie częstości drgań normalnych, aby potwierdzić tożsamość każdego z indywiduów jako minimum (brak częstości urojonych) lub jako stan przejściowy (pojedyncza częstość urojona). Ostateczne entalpie swobodne uzyskano poprzez obliczenie energii w pojedynczym punkcie, z wykorzystaniem większego zestawu funkcji bazy Def2-TZVPP⁶⁶ (z solwatacją SMD), które następnie skorygowano o efekty termodynamiczne w temperaturze 0 °C, przy użyciu przybliżenia *quasi*-harmonicznego (odcięcie 100 cm⁻¹)⁶⁷, zaimplementowanego w programie GoodVibes⁶⁸.

5 Podsumowanie i wnioski

Celem mojej pracy dyplomowej było opracowanie nowej, fotokatalitycznej metody syntezy fluorków alkilowych z amin. Ze względu na opisaną w literaturze reakcję imin z elektrofilami postanowiłam sprawdzić możliwość zrealizowania założeń pracy poprzez opracowanie analogicznego procesu, z wykorzystaniem elektrofilowego czynnika fluorującego.

Dokonałam przeglądu literaturowego fotochemicznych metod otrzymywania fluorków alkilowych i ustaliłam, że nie zostały opracowane procesy, które wykorzystywałyby aminy alifatyczne w roli substratów. Reakcji, w których ta przemiana zachodziłaby wskutek termicznej aktywacji substratów również było niewiele. Chcąc uzupełnić tę lukę w metodach syntezy fluorków alkilowych, przystąpiłam do badań laboratoryjnych.

W wyniku wyczerpującej optymalizacji udało mi się opracować metodę, która pozwalała na otrzymanie fluorku 1-adamantylu z wydajnością 83%. Proces wymagał zastosowania stechiometrycznej ilości zatłoczonej sterycznie zasady organicznej. Niezbędny był także dodatek zewnętrznego czynnika elektrofilowego, aby uniemożliwić zajście reakcji ubocznych, które obniżały wydajność całej syntezy.

Po ustaleniu optymalnych warunków reakcji, zbadalam zakres jej stosowalności. Niestety był on bardzo wąski – udało mi się otrzymać oczekiwane produkty jedynie dla trzech spośród kilkunastu sprawdzonych substratów. Mogło to być spowodowane występowaniem konkurencyjnej reakcji fluorowania rodnika iminoilowego, który tworzył fluorek, przekształcający się następnie w alken lub ulegający hydrolizie do amidu. Aby potwierdzić tę hipotezę, przeprowadziłam obliczenia kwantowo-mechaniczne dla reakcji z trzema wybranymi iminami. Otrzymane wyniki pokazały, że rzeczywiście fluorowanie rodnika iminowego może stanowić alternatywną ścieżkę reakcji. Mianowicie, obliczone energie stanów przejściowych decydujących o selektywności reakcji dla obu mechanizmów były bardzo podobne.

Biorąc pod uwagę otrzymane wyniki muszę stwierdzić, że opracowanej przeze mnie reakcji nie można zastosować jako uniwersalnej metody syntezy fluorków alkilowych. Prezentuje ona jednak nieznaną dotąd reaktywność i może być wstępem do dalszych badań nad fotokatalitycznymi reakcjami deaminatywnego fluorowania związków organicznych.

6 Bibliografia

1. Hagmann, W. K. *J. Med. Chem.* **2008**, 51 (15), 4359–4369.
2. Tsui, G. C., Hu, J. *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8 (5), 566–567.
3. Bui, T. T., Hong, W. P., Kim, H.-K. *J. Fluor. Chem.* **2021**, 247, 109794.
4. Ritter, T., Furuya, T., Klein, J. *Synthesis* **2010**, 2010 (11), 1804–1821.
5. McMurry, J. E. Rozdział 24. Aminy w *Chemia Organiczna* Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa **2012**.
6. Olah, G. A., Welch, J. T., Vankar, Y. D., Nojima, M., Kerekes, I., Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44 (22), 3872–3881.
7. Katritzky, A. R., Chermprapai, A., Patel, R. C. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1980**, 2901.
8. Prier, C. K., Rankic, D. A., MacMillan, D. W. C., *Chem. Rev.* **2013**, 113 (7), 5322–5363.
9. Wang, C. M., Mallouk, T. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112 (5), 2016–2018.
10. Xia, J.-B., Zhu, C., Chen, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135 (46), 17494–17500.
11. Xia, J.-B., Zhu, C., Chen, C. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (79), 11701–11704.
12. Hioe, J., Zipse, H. *Biomol. Chem.* **2010**, 8 (16), 3609.
13. Bloom, S., McCann, M., Lectka, *Org. Lett.* **2014**, 16 (24), 6338–6341.
14. Baciocchi, E., D'Acunzo, F., Galli, C., Lanzalunga, O. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1996**, No. 2, 133–140.
15. Bloom, S., Knippel, J. L., Lectka, T. *Chem. Sci.* **2014**, 5 (3), 1175–1178.
16. Bume, D. D., Pitts, C. R., Ghorbani, F., Harry, S. A., Capilato, J. N., Siegler, M. A., Lectka, T. *Chem. Sci.* **2017**, 8 (10), 6918–6923.
17. Kee, C. W., Chin, K. F., Wong, M. W., Tan, C.-H. *Chem. Commun.* **2014**, 50 (60), 8211–8214.
18. Egami, H., Masuda, S., Kawato, Y., Hamashima, Y. *Org. Lett.* **2018**, 20 (5), 1367–1370.
19. Gawronski, J., Kazmierczak, F., Gawronska, K., Rychlewska, U., Nordén, B., Holmén, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120 (46), 12083–12091.
20. Xiang, M., Xin, Z.-K., Chen, B., Tung, C.-H., Wu, L.-Z. *Org. Lett.* **2017**, 19 (11), 3009–3012.
21. Halperin, S. D., Fan, H., Chang, S., Martin, R. E., Britton, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 126 (18), 4778–47811.
22. Hill, C. L. *Synlett* **1995**, 1995 (02), 127–132.
23. Nodwell, M. B., Bagai, A., Halperin, S. D., Martin, R. E., Knust, H., Britton, R. *Chem. Commun.* **2015**, 51 (59), 11783–11786.
24. Li, J. J. *Name reactions*, Springer International Publishing 2021.
25. Foropoulos, J., DesMarteau, D. D. *Inorg. Chem.* **1984**, 23 (23), 3720–3723.
26. Champagne, P. A., Pomarole, J., Thérien, M.-È., Benhassine, Y., Beaulieu, S., Legault, C. Y., Paquin, J.-F. *Org. Lett.* **2013**, 15 (9), 2210–2213.

27. Halperin, S. D., Kwon, D., Holmes, M., Regalado, E. L., Campeau, L.-C., DiRocco, D. A., Britton, R. *Org. Lett.* **2015**, *17* (21), 5200–5203.
28. West, J. G., Bedell, T. A., Sorensen, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (31), 8923–8927.
29. Mao, Y., Bakac, A. Photocatalytic *J. Phys. Chem.* **1996**, *100* (10), 4219–4223.
30. Rios, D., Schoendorff, G., Van Stipdonk, M. J., Gordon, M. S., Windus, T. L., Gibson, J. K., De Jong, W. A. *Inorg. Chem.* **2012**, *51* (23), 12768–12775.
31. Wilger, D. J., Grandjean, J.-M. M., Lammert, T. R., Nicewicz, D. A. *Nat. Chem.* **2014**, *6* (8), 720–726.
32. Gassman, P. G., Bottorff, K. J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28* (45), 5449–5452.
33. Pitts, C. R., Bloom, M. S., Bume, D. D., Zhang, Q. A., Lectka, T. *Chem. Sci.* **2015**, *6* (9), 5225–5229.
34. Bloom, S., Bume, D. D., Pitts, C. R., Lectka, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21* (22), 8060–8063.
35. Dauncey, E. M., Morcillo, S. P., Douglas, J. J., Sheikh, N. S., Leonori, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *57* (3), 744–748.
36. Wang, M., Waser, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (38), 16420–16424.
37. Leung, J. C. T., Chatalova-Sazepin, C., West, J. G., Rueda-Becerril, M., Paquin, J., Sammis, G. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (43), 10804–10807.
38. Rueda-Becerril, M., Mahé, O., Drouin, M., Majewski, M. B., West, J. G., Wolf, M. O., Sammis, G. M., Paquin, J.-F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (6), 2637–2641.
39. Leung, J. C. T., Sammis, G. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (10), 2197–2204.
40. Ventre, S., Petronijevic, F. R., MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137* (17), 5654–5657.
41. Yu, S., Zhao, J.-J. *Synlett* **2020**, *32* (04), 391–394.
42. Chen, Y., McDaid, P., Deng, L. *Chem. Rev.* **2003**, *103* (8), 2965–2984.
43. Wu, X., Meng, C., Yuan, X., Jia, X., Qian, X., Ye, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51* (59), 11864–11867.
44. Tarantino, G., Hammond, C. *ACS Catal.* **2018**, *8* (11), 10321–10330.
45. Webb, E. W., Park, J. B., Cole, E. L., Donnelly, D. J., Bonacorsi, S. J., Ewing, W. R., Doyle, A. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (20), 9493–9500.
46. McTeague, T. A., Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (48), 15072–15075.
47. Giacomello, P., Pepi, F. *J. Phys. Chem* **1993**, *97* (17), 4421–4426.
48. Ni, C., Hu, M., Hu, J. *Chem. Rev.* **2014**, *115* (2), 765–825.
49. Brioché, J. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (50), 4387–4391.
50. González-Esguevillas, M., Miró, J., Jeffrey, J. L., MacMillan, D. W. C. *Tetrahedron* **2019**, *75* (32), 4222–4227.
51. Lovett, G. H., Chen, S., Xue, X.-S., Houk, K. N., MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (51), 20031–20036.
52. Chatgililoglu, C. *Organosilanes in radical chemistry*, Wiley 2004.
53. Ashley, M. A., Rovis, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142* (43), 18310–18316.

54. Gilicinski, A. G., Pez, G. P., Syvret, R. G., Lal, G. S. *J. Fluor. Chem.* **1992**, 59 (1), 157–162.
55. Chakraborty, N., Mitra, A. K. *Org. Biomol. Chem.* **2023**, 21 (34), 6830–6880.
56. Tshepelevitsh, S., Kütt, A., Lõkov, M., Kaljurand, I., Saame, J., Heering, A., Plieger, P. G., Vianello, R., Leito, I. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2019 (40), 6735–6748.
57. Phillips, B. A., Fodor, G., Gal, J., Letourneau, F., Ryan, J. *J. Tetrahedron* **1973**, 29 (21), 3309–3327.
58. Bian, N., Jones, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117 (35), 8957–8961.
59. Cong, X., Tang, H., Zeng, X. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137 (45), 14367–14372.
60. Leech, M. C., Nagornii, D., Walsh, J. M., Kiaku, C., Poole, D. L., Mason, J., Goodall, I. C. A., Devo, P., Lam, K. *Org. Lett.* **2023**, 25 (9), 1353–1358.
61. Wahl, G. H., Peterson, M. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, 92 (24), 7238–7239.
62. Koroniak, H., Walkowiak, J. Grys, K., Rajchel, A., Alty, A., Du Boisson, R. *J. Fluor. Chem.* **2006**, 127, 1245–1251.
63. Gaussian 16, Revision C.02; M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, D. Williams-Young, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2019**.
64. Zhao, Y., Truhlar, D. G. *Theor. Chem. Acc.* **2008**, 120, 215–241.
65. Marenich, A. V., Cramer, C. J., Truhlar, D. G. *J. Phys. Chem. B* **2009**, 113, 6378–6396.
66. Weigend, F., Ahlrichs, R. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, 7, 3297–3305.
67. Grimme, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 9955–9964.
68. GoodVibes version 3.2; G. Luchini, J. V. Alegre-Requena, I. Funes-Ardoiz, R. S. Paton, *F1000Research* **2020**, 9, 291.

7 Wykaz skrótów i symboli

Ac	acetyl
Acr+-Mes	kation 10-metylo-9-mezytyloakrydynowy
Ad	adamantyl
APCI	chemiczna jonizacja pod ciśnieniem atmosferycznym
AQN	antrachinon
Ar	grupa arylowa
Boc	<i>tert</i> -butoksykarbonyl
Bpin	reszta pinakoloboranowa
bpy	bipirydył
Bz	benzyl
CFL	Compact Fluorescent Lamp
Cy	cykloheksyl
DABCO	1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DCM	dichlorometan
dF(CF ₃)ppy	2-(1,3-difluoro)fenylo-5-trifluorometylopirydył
dF-ppy	2-(1,3-difluoro)fenylopirydył
DIPEA	<i>N,N</i> -diizopropylamina
DMF	dimetyloformamid
dtbbpy	4,4'-di <i>tert</i> -butylobipirydył
Et	etyl
GC	chromatografia gazowa
h	stała Plancka
<i>HAT</i>	transfer atomu wodoru
HRMS	spektrometria mas wysokiej rozdzielczości
<i>i</i> Pr	<i>izo</i> -propyl
LED	dioda elektroluminescencyjna
Me	metyl
Ms	mesyl
MS	spektrometria mas
MTBE	Eter metylowo- <i>tert</i> -butylowy
<i>n</i> Bu	<i>n</i> -butyl
NFSI	<i>N</i> -fluorobenzenosulfonimid
NHSI	Benzenosulfonimid

NMR	magnetyczny rezonans jądrowy
Pht	ftalimid
Nu	nukleofil
PC	fotokatalizator
Ph	fenyl
ppy	2-fenylopirydyl
Py	pirydyna
R	reszta alkilowa lub arylowa
<i>SET</i>	transfer elektronu
TBADT	Dekawolframian tetrabutylamonowy
<i>t</i> Bu	<i>tert</i> -butyl
<i>t</i> BuTMG	2- <i>tert</i> -butylo-1,1,3,3-tetrametyloguanidyna
TEMPO	2,2,6,6-tetrametylo-1-oksopiperydyna
Tf	grupa triflowa
THF	tetrahydrofuran
TMG	1,1,3,3-tetrametyloguanidyna
TMS	tetrametylosilan
Tos	tosylan
Ts	tosyl
UV	światło ultrafioletowe
ν	częstotliwość
Vis	światło widzialne

8 Spis rysunków i schematów

Rysunek 1.1. Przykłady leków zawierających fluor.	11
Rysunek 2.1. Przykładowe widmo UV-Vis.	13
Rysunek 2.2. Struktura Ru(bpy) ₃ Cl ₂	36
Rysunek 3.1. Struktury analizowanych fotokatalizatorów.	50
Rysunek 3.2. Struktura 2-tert-butylo-1,1,3,3-tetrametyloguanidyny.	56
Rysunek 3.3. Struktura adamantenu.	64
Rysunek 3.4. Struktura TEMPO.	65
Rysunek 4.1. Fotoreaktor UOSlab Miniphot oraz Huber MiniChiller.	72
Schemat 1.1. Otrzymywanie fluorków arylowych w reakcji Balza–Schiemanna. ...	11
Schemat 1.2. Metody deaminatywnego otrzymywania fluorków alkilowych.	12
Schemat 2.1. Cykl katalityczny z udziałem fotokatalizatora.	14
Schemat 2.2. Synteza fluorków alkilowych opracowana przez Mallouka.	15
Schemat 2.3. Monofluorowanie związków benzylowych.	16
Schemat 2.4. Difluorowanie związków benzylowych.	16
Schemat 2.5. Mechanizm fluorowania związków benzylowych.	17
Schemat 2.6. Otrzymywanie fluorków alkilowych w pozycji niebenzylowej; a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ¹⁹ F NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.	18
Schemat 2.7. Fluorowanie związków benzylowych. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ¹⁹ F NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.	19
Schemat 2.8. Fluorowanie związków alkilowych metodą Lectki. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ¹⁹ F NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego, b – sumaryczna wydajność wszystkich produktów fluorowania.	19
Schemat 2.9. Reakcja fluorowania w pozycji β lub γ do grupy karbonylowej. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ¹⁹ F NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego. Przedstawiono struktury diastereoizomerów występujące w nadmiarze.	20
Schemat 2.10. Fluorowanie drugorzędowych atomów węgla.	21
Schemat 2.11. Proponowany mechanizm reakcji Tana. AQN – antrachinon.	21
Schemat 2.12. Fluorowanie pochodnych ftalimidu. a – oprócz izomeru δ powstaje 16% izomeru γ.	22
Schemat 2.13. Fotokatalityczne fluorowanie związków benzylowych. a – wydajność NMR.	23
Schemat 2.14. Mechanizm reakcji Wu.	23
Schemat 2.15. Fluorowanie z wykorzystaniem NFSI i TBADT. a – wydajność reakcji po uwzględnieniu produktów fluorowania w innych pozycjach.	24
Schemat 2.16. Reakcja fluorowania związków benzylowych - dobór warunków. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ¹ H NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.	25
Schemat 2.17. Mechanizm reakcji Rittera.	25

Schemat 2.18. Zakres stosowalności fluorowania związków benzytowych.....	26
Schemat 2.19. Synteza γ -fluoroleucyny według Brittona. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ^1H NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.	26
Schemat 2.20. Fluorowanie węglowodorów katalizowane przez kation uranylowy. Wydajności zostały wyznaczone na podstawie analizy widm ^1H NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego.	27
Schemat 2.21. Formalna addycja fluorowodoru do wiązania podwójnego w pochodnych styrenu. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ^1H NMR z dodatkiem wzorca wewnętrznego, b – wydajność izolowana.	28
Schemat 2.22. Mechanizm addycji fluorowodoru do pochodnych styrenu.	29
Schemat 2.23. Fluorowanie z otwarciem pierścienia.	30
Schemat 2.24. Otrzymywanie β -fluoroketonów poprzez otwarcie pierścienia cyklopropanolu. a – wydajność po redukcji in-situ za pomocą LiAlH_4	31
Schemat 2.25. Mechanizm rozpadu rodnika iminoilowego do alkilowego.	31
Schemat 2.26. Otrzymywanie fluorków alkilowych przez fragmentację pierścienia w oksymach.	32
Schemat 2.27. Modyfikacja (+)-kamfory i estronu.	32
Schemat 2.28. Otrzymywanie fluorków alkilowych przez fragmentację cyklopropylo- lub cyklobutyloamidów.	33
Schemat 2.29. Mechanizm otrzymywania fluorków alkilowych przez fragmentację cyklopropyloamidów.	33
Schemat 2.30. Dekarboksylacyjne fluorowanie Mallouka.	34
Schemat 2.31. Mechanizm dekarboksylacyjnego fluorowania kwasów 2-aryloksyoctowych.	35
Schemat 2.32. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania kwasów 2-aryloksyoctowych. a – wydajność wyznaczona na podstawie analizy widm NMR.	35
Schemat 2.33. Fotokatalityczna reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania kwasów 2-aryloksyoctowych. a – wydajność wyznaczona na podstawie analizy widm NMR.	36
Schemat 2.34. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania kwasów 2-aryloksyoctowych z wykorzystaniem NFSI jako czynnika fluorującego. a – wydajność wyznaczona na podstawie analizy widm NMR.	36
Schemat 2.35. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania opracowana przez MacMillana.	37
Schemat 2.36. Enancjoselektywna synteza fluorków alkilowych poprzez desymetryzację i fluorowanie fotochemiczne „one-pot”.	38
Schemat 2.37. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania opracowana przez Ye.	39
Schemat 2.38. Reakcja dekarboksylacyjnego fluorowania katalizowana dwutlenkiem tytanu. a – wydajność obliczona na podstawie analizy widm ^{19}F NMR.	39
Schemat 2.39. Fluorowanie estrów acetoksyftalimidowych.	40
Schemat 2.40. Mechanizm reakcji fluorowania estrów acetyloksyftalimidowych.	40
Schemat 2.41. Przewidywany mechanizm fotokatalitycznej aktywacji SF_6	41
Schemat 2.42. Reakcja fluorowania alkoholi alilowych.	42
Schemat 2.43. Reakcja otrzymywania fluorków alkilowych z estrów szczawianowych.	42

Schemat 2.44. Fluorowanie estrów monoszczawianowych.....	43
Schemat 2.45. Mechanizm reakcji fluorowania estrów monoszczawianowych.....	44
Schemat 2.46. Mechanizm reakcji wymiany atomu bromu na atom fluoru.	45
Schemat 2.47. Zakres stosowalności reakcji wymiany atomu bromu na atom fluoru.	45
Schemat 3.1. Aktywacja amin i mechanizm reakcji Rovisa.....	47
Schemat 3.2. Wstępna koncepcja syntezy fluorków alkilowych z amin.	48
Schemat 3.3. Wstępne eksperymenty.	48
Schemat 3.4. Optymalizacja warunków reakcji.....	50
Schemat 3.5. Wybór czynnika fluorującego.....	52
Schemat 3.6. Przemiany Selectfluoru i NFSI podczas reakcji fluorowania.	53
Schemat 3.7. Wiązanie substratu przez aminę trzeciorzędową powstającą z Selectfluoru.	54
Schemat 3.8. Protonowanie substratu w reakcjach bez dodatku zasady.....	54
Schemat 3.9. Wybór elektrofilowego dodatku do reakcji.	55
Schemat 3.10. Fluorowanie TMG.	56
Schemat 3.11. Wybór optymalnej struktury iminy.	57
Schemat 3.12. Warunki reakcji po wyborze optymalnej iminy.....	58
Schemat 3.13. Alkilowanie aminy utworzonej z Selectfluoru z wydzieleniem anionu jodkowego.....	59
Schemat 3.14. Inhibicja reakcji fluorowania przez aniony jodkowe.	59
Schemat 3.15. Wiązanie aminy powstającej z Selectfluoru przez tworzony in situ jodek cykloheksylu.....	60
Schemat 3.16. Zoptymalizowane warunki reakcji.	61
Schemat 3.17. Proponowany mechanizm opracowanej reakcji fluorowania.....	61
Schemat 3.18. Badanie zakresu stosowalności fotokatalitycznej reakcji deaminatywnego fluorowania. Wydajności wyznaczono przy pomocy spektroskopii ¹⁹ F NMR.....	62
Schemat 3.19. Fluorowanie rodnika iminoilowego.....	63
Schemat 3.20. Możliwe drogi rozkładu fluorku iminoilowego.....	64
Schemat 3.21. Badania mechanistyczne - eksperyment z dodatkiem TEMPO. ...	65
Schemat 3.22. Prawdopodobny przebieg eksperymentu z TEMPO.	66
Schemat 3.23. Możliwe konkurencyjne ścieżki w mechanizmie reakcji zbadane obliczeniowo.	67
Schemat 3.24. Różnica entalpii swobodnej dla zdysocjowanej i niezdisocjowanej formy Selectfluoru.....	68
Schemat 3.25. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych procesów: rozpadu rodnika iminoilowego oraz następczego przeniesienia atomu fluoru do rodnika alkilowego (niebieski) oraz przeniesienia atomu fluoru do rodnika iminoilowego (czerwony) dla iminy z podstawnikiem adamantylowym.....	68
Schemat 3.26. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych procesów: rozpadu rodnika iminoilowego oraz następczego przeniesienia atomu fluoru do rodnika alkilowego (niebieski) oraz przeniesienia atomu fluoru do rodnika iminoilowego (czerwony) dla iminy z podstawnikiem tert-butyłowym.....	69

Schemat 3.27. Profile entalpii swobodnej konkurencyjnych procesów: rozpadu rodnika iminoilowego oraz następczego przeniesienia atomu fluoru do rodnika alkilowego (niebieski) oraz przeniesienia atomu fluoru do rodnika iminoilowego (czerwony) dla iminy z podstawnikiem 1,1-dimetylobenzylowym.70

9 Spis tabel i wykresów

Tabela 3.1. Wstępna optymalizacja reakcji.	51
Tabela 3.2. Wybór czynnika fluorującego.....	52
Tabela 3.3. Optymalizacja zasady i czynnika elektrofilowego – wybrane przykłady..	56
Tabela 3.4. Optymalizacja warunków reakcji z nową iminą.....	58
Tabela 3.5. Doświadczalne wydajności reakcji dla imin wybranych do badań teoretycznych.....	67
Wykres 3.1. Krzywa kalibracyjna do wyznaczania wydajności reakcji deaminatywnego fluorowania adamantyloaminy.....	49