

FLUOROWANE AMINOFOSFONIANY

FLUORINATED AMINOPHOSPHONATES

Tomasz Cytlak*, Marcin Kaźmierczak*

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii,
Zakład Syntezy i Struktury Związków Organicznych,
ul. Uniwersytetu Poznańskiego 8, 61-614 Poznań*

**e-mail: cytlak@amu.edu.pl, marcin.kazmierczak@amu.edu.pl*

Abstract

Wykaz stosowanych skrótów

Wprowadzenie

1. Nukleofilowa addycja fluorowanych pochodnych do imin

2. Reakcja Kabachnika-Fieldsa

3. Reakcje fluorowanych fosfonianowych karbanionów

4. Inne metody otrzymywania fluorowanych aminofosfonianów

Uwagi końcowe

Piśmiennictwo cytowane

Tomasz Cytlak, doktor nauk chemicznych. Po obronie pracy doktorskiej w 2005 roku, realizowanej pod kierunkiem Prof. Henryka Koroniaka, odbył roczny staż podoktorski w grupie Prof. Danièle Bonnet-Delpon w Uniwersytecie Paris-Sud XI. Po powrocie ze stażu podjął się pracy naukowo-dydaktycznej na Wydziale Chemii UAM. Przedmiotem jego zainteresowań jest synteza fosfonianowych pochodnych fluorowanych azyrydyn i β -laktamów.



<https://orcid.org/0000-0002-0019-3215>

Marcin Kaźmierczak, doktor nauk chemicznych. Adiunkt w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych, Wydziału Chemii UAM. Pracę doktorską, realizowaną pod kierunkiem profesora Henryka Koroniaka którą obronił w 2014 roku. Jego zainteresowania naukowe skupiają się na chemii fluorowanych alkilofosfonianów, a także zastosowaniu techniki NMR do ustalania struktur związków organicznych.



<https://orcid.org/0000-0003-0199-9197>

ABSTRACT

Aminophosphonates and aminophosphonic acids are important substrates in the study of biochemical processes. They have found a wide range of applications as enzyme inhibitors, agrochemicals and pharmaceuticals in the areas of biological and medicinal chemistry. Due to the unique properties of fluorine atom, such as high electronegativity and electron density, its presence in aminophosphonates' moiety can influence chemical reactivity, biological activity, metabolic stability, chemical bonding ability and solubility. Recently, special interest has been focused on synthesis of fluorinated aminophosphonates due to their promising applications in the fields of bioorganic chemistry. Many of these compounds exhibit antitumor, antibacterial and antifungal activities [1-3].

Keywords: fluorine, phosphonates, aminophosphonates

Słowa kluczowe: fluor, fosfoniany, aminofosfoniany

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

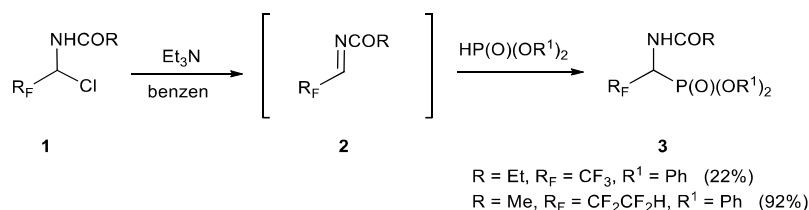
Boc ₂ O	– bezwodnik <i>tert</i> -butoksykarbonylowy
DABCO	– 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktan
DAST	– trifluorek dietyloaminosiarki
DBU	– 1,8-Diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en
DCC	– dicykloheksylokarbodiimid
DDQ	– 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinon
DIAD	– azodikarboksylan diizopropylu
DIPA	– azydek difenylfosforu
DIPEA	– <i>N,N</i> -diizopropyletyloamina
DMAP	– 4-dimetyloaminopirydyna
DMSO	– dimetylosulfotlenek
FAP4	– kwas 1-amino-2-fluoro-2-(fosfonometylo)cyklopropylo-1-karboksylowy
HMPA	– triamid heksametylofosforowy
HOBt	– 1-hydroksybenzotriazol
HWR	– olefinacja Horner'a-Wadsworth'a-Emmons'a
LDA	– diizopropylamidek litowy
LTMP	– 2,2,6,6-tetrametylopiperydynek litu
<i>m</i> -CPBA	– kwas <i>meta</i> -chloroperoksybenzoesowy
<i>N</i> -Boc	– grupa <i>N-tert</i> -butoksykarbonylowa
<i>N</i> -Cbz	– grupa <i>N</i> -benzyloksykarbonylowa
<i>N</i> -Fmoc	– grupa <i>N</i> -9-fluorenylometylokarbonylowa
OMP	– grupa <i>o</i> -metoksyfenylowa
Prod.	– produkt
PyFluor	– fluorek 2-pirydynylosulfonylowy
<i>R</i> -BINOL	– (R)-(+)-1,1'-Bi(2-naftol)
TBAF	– fluorek tetrabutylamoniowy
TBSCl	– chlorek <i>tert</i> -butylodimetylosililowy
Temp. Pok.	– temperatura pokojowa
TFA	– kwas trifluoroctowy
TFE	– trifluoroetanol
THF	– tetrahydrofuran
TMSBr	– trimetylobromosilan
Wyd.	– wydajność

WPROWADZENIE

Chemia fluorowanych alkilofosfonianów jest stosunkowo nowym obszarem badań, intensywnie rozwijanym na przestrzeni ostatnich trzech dekad. Już w latach osiemdziesiątych ubiegłego stulecia naukowcy zasugerowali, iż wprowadzenie atomu halogenu, a w szczególności atomu fluoru, w pozycję alfa w stosunku do atomu fosforu może skutkować utworzeniem mimetyków naturalnie występujących fosforanów [1]. Do dnia dzisiejszego naukowcy opracowali wiele metod syntezy tych związków [1-3]. Unikatowe właściwości fluorowanych aminofosfonianów spowodowały, iż wiele tych pochodnych wykazuje aktywności przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, owadobójcze czy przeciwgrzybicze. Także ich pochodne – fluorowane kwasy aminofosfonowe znalazły zastosowanie jako inhibitory wielu enzymów [2].

1. NUKLEOFILOWA ADDYCJA FLUOROWANYCH POCHODNYCH DO IMIN

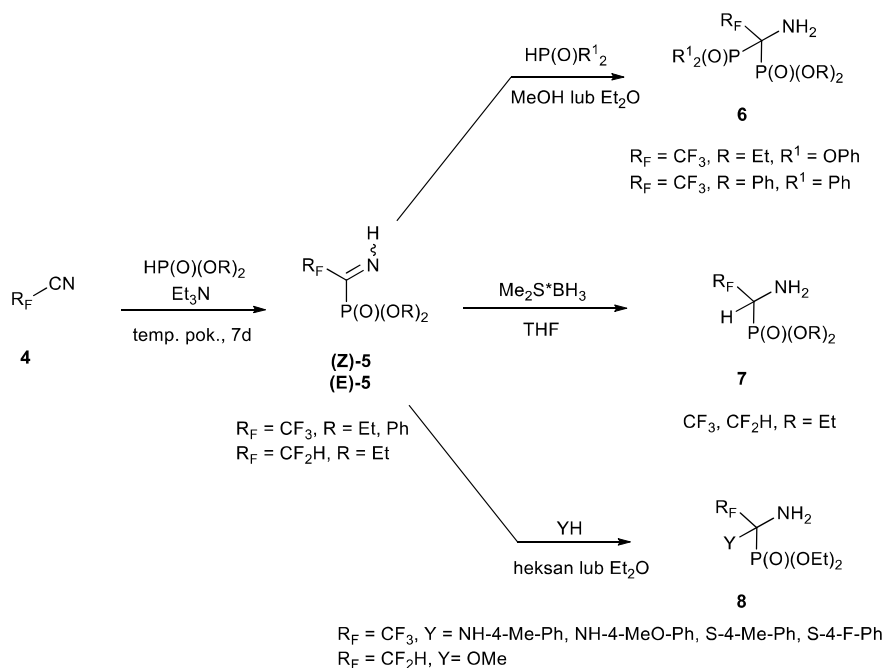
Reakcje nukleofilowej addycji fosfonianów dialkylowych oraz diarylowych do imin jest jedną z metod syntezy fluorowanych aminofosfonianów. Tworzenie wiązania węgiel – fosfor zachodzi pomiędzy substancją o słabym charakterze nukleofilowym oraz związkiem z bardzo reaktywnym wiązaniem C=N. Fluorowane *N*-acyloiminy (**2**) otrzymano w wyniku reakcji trietyloaminy z amidami (**1**). Ze względu na wysoką reaktywność związków tych nie izoluje się z mieszanin reakcyjnych i poddaje od razu reakcji z odpowiednimi fosfonianami (Rys. 1.) [4]. W wyniku omawianej reakcji możliwa jest synteza fluorowanych α -aminofosfonianów (**3**), wydajność procesu w dużej mierze zależy od stabilności produktów pośrednich (**2**).



Rysunek 1. Synteza fluorowanych α -aminofosfonianów (**3**)
 Figure 1. Synthesis of fluorinated α -aminophosphonates (**3**)

Synteza fluorowanych aminofosfonianów (**6-8**) możliwa jest również na drodze reakcji addycji czynników nukleofilowych do fluorowanych iminofosfonianów. Związki te można otrzymać w reakcji pomiędzy fluorowanymi nitrylami (**4**), a pochodnymi fosfonianu dialkilu bądź diarylu, w obecności

trietyloaminy (Rys. 2) [5]. Omawiana reakcja addycji sprzyja tworzeniu się ze względu na warunki termodynamiczne głównie izomerów Z imin (**5**). Związków tych nie izoluje się, tylko od razu poddaje dalszej reakcji z czynnikami nukleofilowymi.

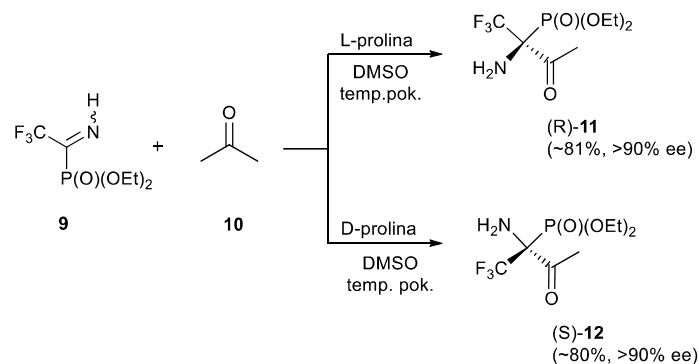


Rysunek 2. Metody syntezy fluorowanych aminofosfonianów (**6-8**)

Figure 2. Methods of synthesis of fluorinated aminophosphonates (**6-8**)

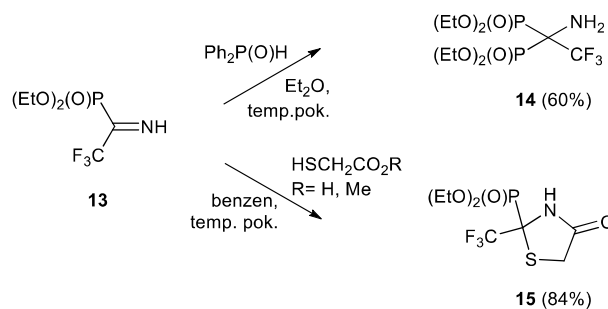
Rassukana zaprezentowała również asymetryczną wersję tej reakcji. W zależności od użytego katalizatora otrzymała pochodne α -amino- α -trifluorometylo- γ -oksobutylofosfonianów (**11**, **12**) z wydajnościami ok. 80% oraz nadmiarami enancjomerycznymi powyżej 90% (Rys. 3) [6].

Innym przykładem tego typu reakcji może być addycja tlenku difenylofosfiny do α -iminofosfonianu (**13**), w wyniku której możliwa jest synteza fluorowanej pochodnej difosfonianowej (**14**) z wydajnością 60%. Reakcja przebiegała w temperaturze pokojowej, eter dietylowy stanowił rozpuszczalnik. Ta sama imina (**13**) poddana reakcji z kwasem tioglikolowym, bądź jego metylowym estrem, zachodzi z wewnątrzcząsteczkową cyklizacją, prowadząc do heterocyklicznej pochodnej (**15**) (Rys. 4.) [7].



Rysunek 3. Asymetryczna synteza α -amino- α -trifluorometylo- γ -oksobutylofosfonianów (**11**, **12**)

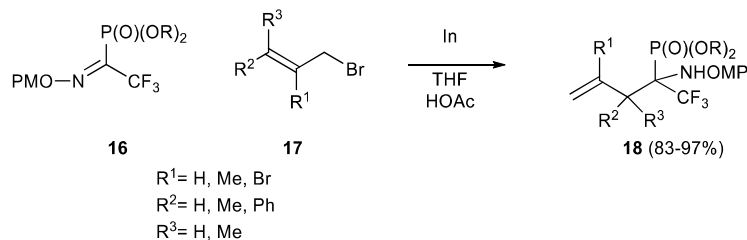
Figure 3. Asymmetric synthesis of α -amino- α -trifluoromethyl- γ -oxobutyl phosphonates (**11**, **12**)



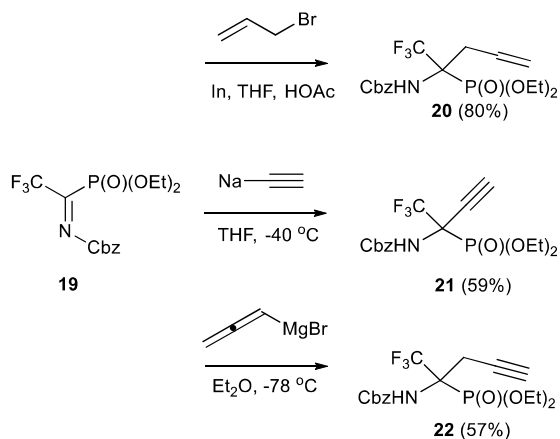
Rysunek 4. Reakcje addycji tlenku difenylofosfiny do α -iminofosfonianu (**13**)

Figure 4. Addition of diphenylphosphine oxide to α -iminophosphonate (**13**)

Wykorzystując reakcję typu Barbiera możliwa jest synteza nienasyconych fluorowanych α -aminofosfonianów (**18**) z wydajnościami dochodzącymi do 97% (Rys. 5.) [8]. Nukleofilowy odczynnik metaloorganiczny został przygotowany *in situ* w obecności bromku allilowego (**17**) oraz indu, medium reakcyjne stanowił THF. Następnie poddano go reakcji z fluorowanym iminofosfonianem (**16**). Zastosowanie w tej reakcji kwasu octowego znacznie przyspieszyło oraz zwiększyło wydajność otrzymanego produktu (**18**) (od 83 do 97%). Zastosowanie natomiast odczynnika inoorganicznego charakteryzowało się znakomitą regioselektywnością, obserwowano wyłącznie produkty C-allilowania, nie obserwowano produktów ubocznych.

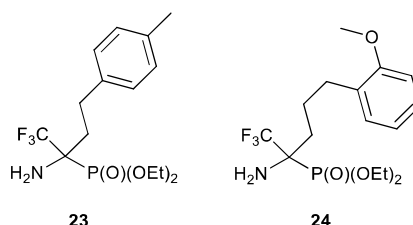
Rysunek 5. Synteza fluorowanych α -aminofosfonianów (**18**)Figure 5. Synthesis of fluorinated α -aminophosphonates (**18**)

Elektrofilowe α -aminofosfoniany zablokowane grupą *N*-Cbz (**19**), mogą również służyć za substraty w syntezie fluorowanych aminofosfonianów z nienasyconymi łańcuchami bocznymi (Rys. 6.) [9]. Analogicznie do powyższej reakcji iminofosfonian (**19**), może reagować z czynnikami nukleofilowymi takimi jak: bromek winyloindowy, acetylenek sodu bądź bromek allenylomagnezowy. W wyniku tej reakcji, możliwa jest synteza szeregu fluorowanych pochodnych α -aminofosfonianów posiadających w swojej strukturze nienasycone łańcuchy boczne (**20-22**). Związki te (**21**, **22**) mogą dalej zostać poddane reakcjom 1,3-dipolarnej cykloaddykcji z różnymi organicznymi azydami prowadząc do triazolowych pochodnych α -aminofosfonianów [9].

Rysunek 6. Reakcje iminofosfonianu (**19**) z czynnikami nukleofilowymiFigure 6. Reactions of imino phosphonate (**19**) with nucleophilic reagents

Z sukcesem przeprowadzono również katalizowane palladem reakcje sprzężania krzyżowego pochodnych (**21**, **22**) z jodkami aryłowymi. Otrzymane

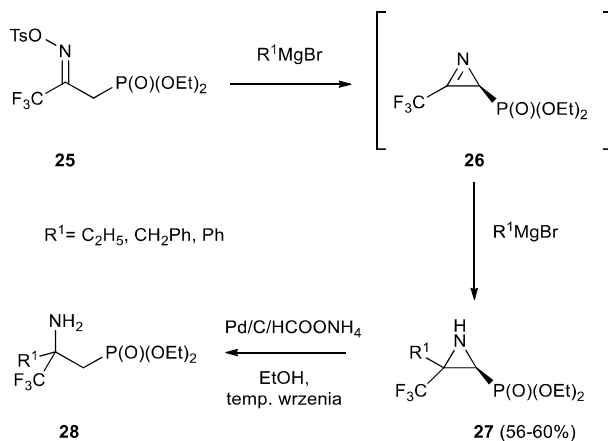
w tej reakcji związki posłużyły do syntezy arylowych pochodnych α -trifluorometylo- α -aminofosfonianów (**23**, **24**). (Rys. 7) [10].



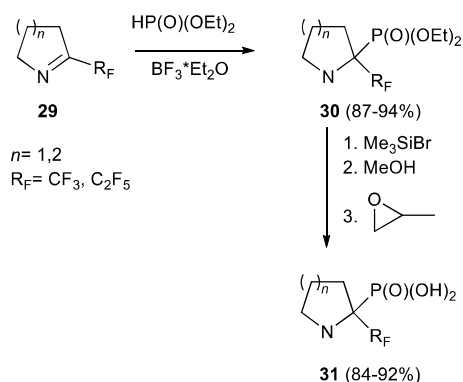
Rysunek 7. Wzory α -trifluorometylo- α -aminofosfonianów (**23**, **24**)
Figure 7. Chemical formulas of α -trifluoromethyl- α -aminophosphonates (**23**, **24**)

W literaturze, znane są również przykłady syntezy fluorowanych β -alkilofosfonianów (**28**) (Rys. 8.) [11]. Reakcja trzech ekwiwalentów związku Grignarda z tosyłową pochodną β -oksymu (**25**) prowadzi do mieszaniny azyrydyn (**27**) (*cis:trans* od 55:45 do 100:0). Preferowanym produktem tej reakcji jest *cis*-azyrydyna (**27**). Diastereoselektywność tego przekształcenia autorzy wytłumaczyli poprzez reakcję zamknięcia pierścienia substratu (**25**) do reaktywnej pochodnej (**26**), która to natychmiast ulega reakcji z drugim ekwiwalentem związku Grignarda. Reakcja czynnika nukleofilowego zachodziła od mniej stłoczonej strony pochodnej (**26**). Mieszaninę *cis*- oraz *trans*-azyrydyn (**27**) poddano następnie reakcji katalitycznej hydrogenolizy w atmosferze wodoru na katalizatorze palladowym osadzonym na węglu aktywnym. Reakcję prowadzono z dodatkiem mrówczanu amonu we wrzącym etanolu. Przekształcenie to doprowadziło do regioselektywnego otwarcia azyrydyn (**27**), w wyniku którego otrzymano β -aminofosfonian (**28**) (mieszanina izomerów *syn/anti* 1:1).

W ostatnich latach Odinets opisał syntezę nasyconych cyklicznych α -amino- α -perfluoroalkilofosfonianów (**30**) (Rys. 9.) [12]. Substratami w reakcji były odpowiednie cykliczne α -perfluoroalkiliminy (**29**), reakcja przebiegała w obecności fosfonianu dietylu oraz eteratu trifluorku boru, który stanowił katalizator tego przekształcenia. W obecności $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ reakcja przebiegała już w temperaturze pokojowej z bardzo dobrymi wydajnościami (87-94%). Reakcję również próbowano przeprowadzić w obecności *R*-BINOLu, niestety z bardzo niską enancjoselektywnością (e.e. 11%). Autorzy w swojej pracy również poddali hydrolizie otrzymane fosfoniany (**30**), otrzymując serię cyklicznych fluorowanych pochodnych kwasów α -aminofosfonowych (**31**).



Rysunek 8. Synteza fluorowanych β -alkilofosfonianów (**28**)
 Figure 8. Synthesis of fluorinated β -alkylphosphonates (**28**)

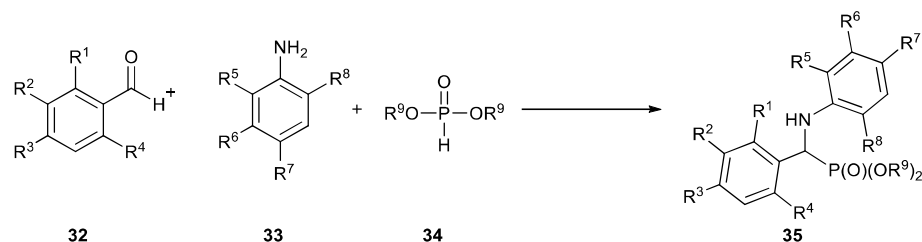


Rysunek 9. Metoda otrzymywania amino- α -perfluoroalkilofosfonianów (**30**)
 Figure 9. Synthesis of amino- α -perfluoroalkyl phosphonates (**30**)

2. REAKCJA KABACHNIKA-FIELDSA

Reakcja Kabachnika-Fieldsa jest przykładem reakcji wieloskładnikowej (*ang.* MCR) wykorzystywanej w syntezie α -aminofosfonianów. Substraty tej reakcji stanowią związki karbonylowe (**32**), pierwszorzędowe aminy (**33**) oraz fosfoniany di- lub trialkilu (Rys. 10.). Zarówno cząsteczki aldehydów jak i amin mogą zawierać w swojej strukturze atom bądź atomy fluoru, co stanowi o dużej wszechstronności oraz szerokim zastosowaniu tej reakcji (Tabela 1.). Cai wraz ze współpracownikami zaprezentowali możliwość wykorzystania w reakcji Kabachnika-Fieldsa fluorowanych ligandów bisoksazolidynowych (**36**) (Rys. 11.)

[13]. Reakcja przebiegała z wykorzystaniem fluorowanych benzaldehydów (**32**), aniliny (**33**) oraz fosfonianu dietylu już w temperaturze pokojowej przy udziale kwasu Lewsia. W wyniku przeprowadzonej reakcji otrzymano produkty (**35a-d**) z bardzo dobrymi wydajnościami dochodzącymi do 92%.



Rysunek 10. Reakcja Kabachnika-Fieldsa

Figure 10. Kabachnik-Fields reaction

Tabela 1. Reakcja Kabachnika-Fieldsa

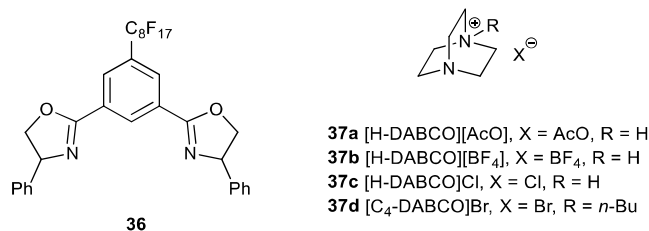
Table 1. Kabachnik-Fields reaction

Aldehyd ^a	Amina ^a	Fosfonian	Prod.	Wyd.
R ³ = F	-	R ⁹ = Et	35a	92 %
R ³ = CF ₃	-	R ⁹ = Et	35b	92 %
R ² = CF ₃	-	R ⁹ = Et	35c	90 %
R ¹ = CF ₃	-	R ⁹ = Et	35d	73 %
-	R ⁷ = F	R ⁹ = Et	35e	91 %
R ³ = F	R ⁶ , R ⁷ = (CH ₂) ₃	R ⁹ = Me	35f	96 %
R ² = F	R ⁶ , R ⁷ = (CH ₂) ₃	R ⁹ = Me	35g	94 %
R ¹ = F	R ⁶ , R ⁷ = (CH ₂) ₃	R ⁹ = Me	35h	94 %
R ¹ = F, R ⁴ = Cl	R ⁶ , R ⁷ = (CH ₂) ₃	R ⁹ = Me	35i	91 %
R ³ = F	-	R ⁹ = Et	35j	87 %
R ³ = Me	R ⁶ = F	R ⁹ = Et	35k	91 %
R ² , R ³ = OCH ₂ O	R ⁶ = F	R ⁹ = <i>n</i> -Bu	35l	90 %
R ² , R ³ = OCH ₂ O	R ⁶ = F	R ⁹ = Ph	35m	88 %
R ³ = F, R ² = Br	R ⁷ = O-(4-Cl-Ph)	R ⁹ = Et	35n	98 %
R ¹ = F, R ⁴ = Cl	R ⁷ = O-(4-Cl-Ph)	R ⁹ = Et	35o	95 %
R ³ = F	R ⁵ = R ⁸ = CH(CH ₃) ₂	R ⁹ = Me, Et	35p	97 %
R ² = F	R ⁵ = R ⁸ = CH(CH ₃) ₂	R ⁹ = Me, Et	35r	96 %
R ¹ = F	R ⁵ = R ⁸ = CH(CH ₃) ₂	R ⁹ = Me, Et	35s	95 %
R ⁴ = F, R ¹ = Cl	R ⁵ = R ⁸ = CH(CH ₃) ₂	R ⁹ = Me, Et	35t	96 %
R ³ = F	R ⁶ , R ⁷ = (CH ₂) ₃	R ⁹ = Me, Et	35u	96 %
R ² = F	R ⁶ , R ⁷ = (CH ₂) ₃	R ⁹ = Me, Et	35w	96 %
R ¹ = F	R ⁶ , R ⁷ = (CH ₂) ₃	R ⁹ = Me, Et	35x	95 %
R ⁴ = F, R ¹ = Cl	R ⁶ , R ⁷ = (CH ₂) ₃	R ⁹ = Me, Et	35y	92 %
R ³ = F	-	R ⁹ = Et	35z	97 %
R ² = F	-	R ⁹ = Et	35aa	95 %

R ¹ = F	-	R ⁹ = Et	35ab	96 %
R ⁴ = F, R ¹ = Cl	-	R ⁹ = Et	35ac	95 %
R ¹ = F	-	R ⁹ = Et	35ad	92 %
R ² = CF ₃	-	R ⁹ = Et	35ae	96 %
R ³ = CF ₃	-	R ⁹ = Et	35af	98 %
-	R ⁷ = CF ₃	R ⁹ = Et	35ag	87 %
R ¹ = CF ₃	-	R ⁹ = Me	35ah	88 %
R ¹ = CF ₃	-	R ⁹ = Et	35ai	80 %
R ¹ = F	-	R ⁹ = Me	35aj	91 %

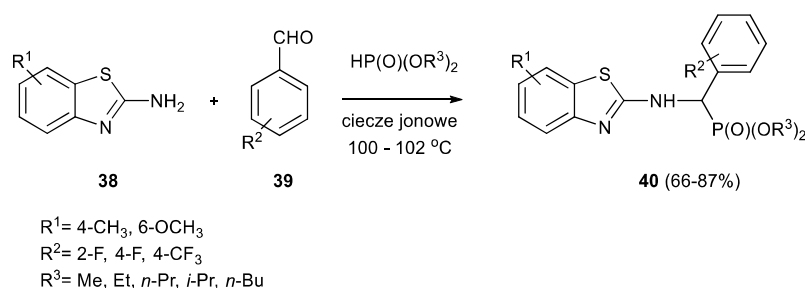
Xu natomiast wykazał użyteczność czwartorzędowych soli DABCO (**37**) (Rys. 11.) jako medium reakcyjnego w reakcji Kabachnika-Fieldsa. Omawiana reakcja pomiędzy benzaldehydem, 4-fluoroaniliną oraz fosfonianem dietylu przebiegała z wydajnością niemalże ilościową (91%), prowadząc do produktu (**35e**) [14]. Reakcja Kabachnika-Fieldsa może być również przeprowadzona pod wpływem promieniowania mikrofalowego oraz heterogenicznego kwasowego katalizatora. Jeong wykorzystując te warunki otrzymał serię fluorowanych aminofosfonianów (**35f-i**) z bardzo dobrymi wydajnościami (do 96%) [15]. Substraty w tej reakcji stanowiły pochodne benzaldehydu (**32**) (R¹ = F, lub R⁴ = Cl, lub R¹ = F, lub R² = F, lub R³ = F), indenu (R⁶, R⁷ = CH₂CH₂CH₂), oraz fosfonian dietylu. Bhattacharya wraz ze współpracownikami prowadzili natomiast reakcję Kabachnika-Fieldsa bez użycia rozpuszczalnika, pod wpływem promieniowania mikrofalowego oraz z udziałem kwasowej żywicy Amberlite-IR 120 [16]. Otrzymali w ten sposób fluorowane aminofosfoniany (**35j-m**). Omawiana wieloskładnikowa reakcja może również z sukcesem przebiegać w obecności katalizatora SiO₂-ZnBr₂ [17]. Co więcej, otrzymując pochodne (**35n-o**) autorzy zauważyli, że pod wpływem promieniowania mikrofalowego bądź ultrasonikacji, reakcja ta zachodzi znacznie szybciej niż w warunkach klasycznych. Jeong optymalizował również warunki reakcji Kabachnika-Fieldsa w obecności kwasu fosforofluorowego, prowadząc proces bez udziału rozpuszczalnika. Jako substratów używał *orto*-, *meta*-, oraz *para*-podstawione atomem fluoru pochodne benzaldehydu, aminy oraz fosfonian dimetylu [18]. W optymalnych warunkach możliwa była synteza oczekiwanych α -aminofosfonianów (**35p-ac**) z wydajnościami dochodzącymi do 96% oraz krótkim czasem reakcji (15 min.). Fluorowane α -aminofosfoniany (**35ad-ag**) również zostały otrzymane z wydajnościami dochodzącymi do 98% w reakcji katalizowanej bis(perfluorobutanosulfonianem) cyrkonocenu [19]. Khan wraz ze współpracownikami zaprezentowali metodę syntezy α -aminofosfonianów (**35ah-ai**) zawierających w swojej strukturze grupę -CF₃ [20]. Na uwagę zasługuje, fakt iż reakcja Kabachnika-Fieldsa zachodziła bez rozpuszczalnika z udziałem kwasu fosforowolframowego osadzonego na pokrytych krzemionką magnetycznych nanocząstkach, zbudowanych z Fe₃O₄. Po zakończeniu reakcji katalizator może zostać usunięty poprzez przyłożenie magnezu i użyty do kolejnej reakcji bez

znaczącego spadku aktywności. Chakraborti w swojej pracy wykazał również, że reakcja Kabachnika-Fieldsa może zachodzić zarówno bez rozpuszczalnika jak i katalizatora [21]. W wyniku reakcji otrzymano pochodną (**35aj**) z wydajnością (91%).



Rysunek 11. Wzór ligandu bisoksazolidynowego (**36**) oraz wzory soli DABCO (**37**)
 Figure 11. Bisoxazolidine ligand formula (**36**) and DABCO salt formulas (**37**)

Jak wynika z doniesień literaturowych reakcja Kabachnika-Fieldsa pomiędzy aminami (**38**) oraz aldehydami (**39**) może zostać przyspieszona poprzez dodatek cieczy jonowych (Rys. 12.) [22]. Fluorowane α -aminofosfoniany (**40**) zostały otrzymane z wydajnościami do 87%. Co więcej, autorzy po przeprowadzeniu tej trzykomponentowej reakcji nie obserwowali pojawienia się żadnych produktów ubocznych, co dodatkowo świadczy o atrakcyjności tej metody.

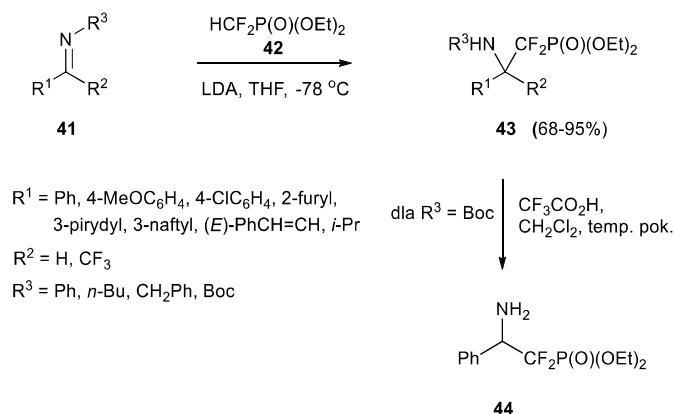


Rysunek 12. Przykład reakcja Kabachnika-Fieldsa w obecności cieczy jonowych
 Figure 12. Example of Kabachnik-Fields reaction in the presence of ionic liquids

3. REAKCJE FLUOROWANYCH FOSFONANOWYCH KARBANIONÓW

Synteza α,α -difluorowanych aminofosfonianów rozważana jest często w kontekście uzyskania izopolarnych analogów odpowiednich estrów fosforanowych, odpornych na działanie rozszczepiające fosfataz. Najczęściej stosowane podejście syntetyczne opiera się na reakcjach addycji nukleofilowej

i substytucji nukleofilowej metalopochodnych difluorometylofosfonianów [23]. Takim przykładem jest addycja litowej pochodnej difluorometylofosfonianu dietylu (otrzymywanego przez deprotonowanie difluorometylofosfonianu dietylu (**42**) w obecności LDA w -78°C) do *N*-podstawionej iminy (**41**). Reakcja ta doprowadziła do uzyskania *N*-podstawionych α,α -difluoro- β -aminofosfonianów (**43**) z dobrymi i bardzo dobrymi wydajnościami (68-95 %) (Rys. 13.) [24]. Pomimo relatywnie słabej nukleofilowości i ograniczonej stabilności termicznej litowych pochodnych difluorometylofosfonianów, produkty addycji (**43**) zostały otrzymane z zastosowaniem różnych iminowych pochodnych: aromatycznych, heteroaromatycznych, alkenylowych czy aldehydowych. Jednakże *N*-podstawione iminowe pochodne ketonów, takich jak: acetofenon, benzofenon czy cykloheksanon były kompletnie niereaktywne, z wyjątkiem aktywowanej *N*-fenyloiminy, pochodnej trifluoroacetofenonu. Usunięcie grupy *N*-Boc ze związku (**43**) zostało przeprowadzone z użyciem nadmiaru kwasu trifluorooctowego i doprowadziło do otrzymania α,α -difluoro- β -aminofosfonianu (**44**).

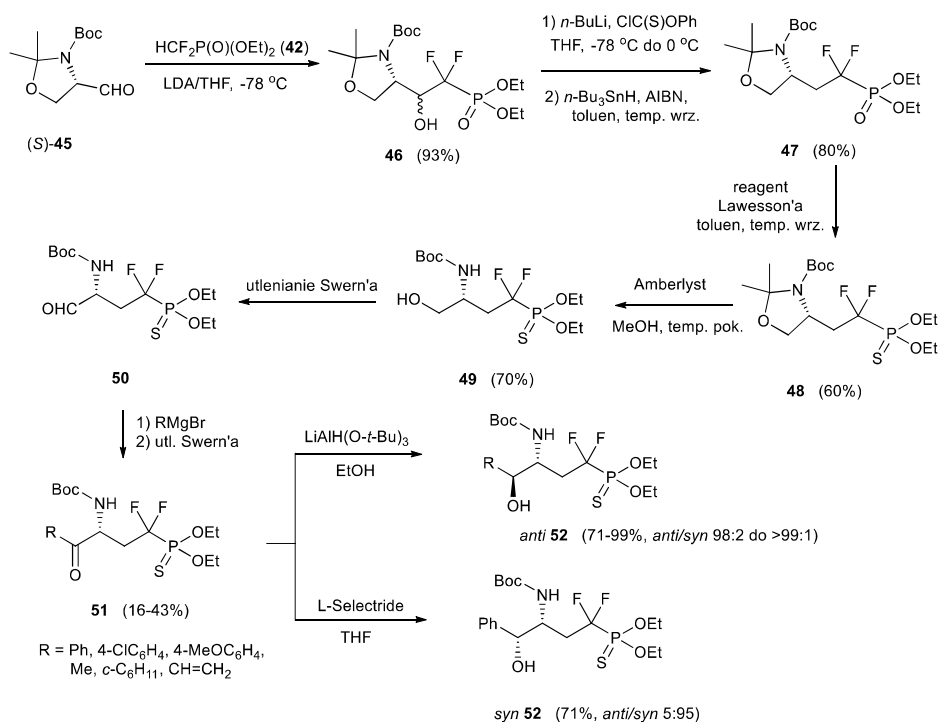


Rysunek 13. Synteza α,α -difluoro- β -aminofosfonianów (**43**, **44**)

Figure 13. Synthesis of α,α -difluoro- β -aminophosphonates (**43**, **44**)

Podczas badań nad syntezą nowych inhibitorów sfingomielinaz, została zbadana modyfikacja sfingomielin w wyniku zastąpienia ugrupowania fosfocholinowego, stabilnym metabolicznie ugrupowaniem difluorometylenofosfonianowym. Opisano wysoce diastereoselektywną redukcję α -aminoketonu (**51**) [25], do którego syntezy Otake i Berkowitz, użyli aldehydu (*S*)-Garner'a (**45**) [26], w reakcji z litową pochodną difluorometylofosfonianu dietylu (**42**), która doprowadziła do powstania adduktu (**46**), który następnie poddano deoksygenacji uzyskując produkt (**47**) (Rys. 14.). Związek ten następnie przekształcono w fosfoniolany analog (**48**), z użyciem odczynnika Lawesson'a

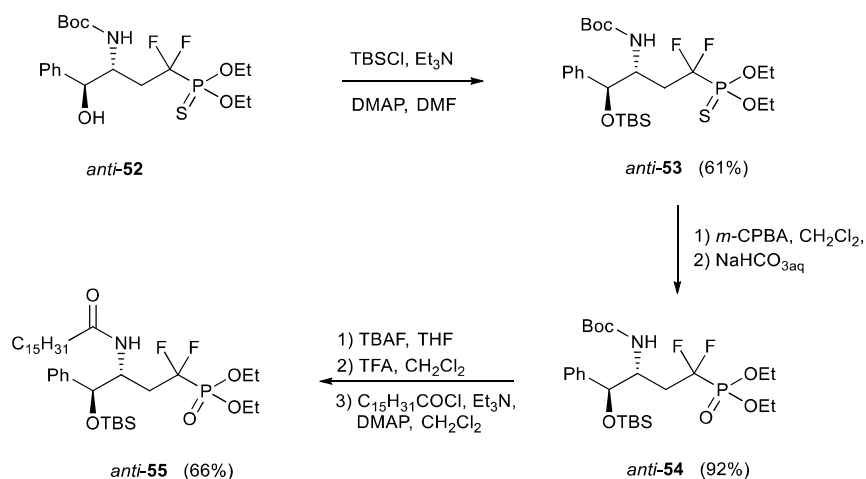
w standardowych warunkach. W kolejnym etapie dokonano rozszczepienia wiązania *N,O*-acetylowego, z użyciem żywicy o nazwie Amberlyst, a w kolejnym kroku przeprowadzono utlenianie Swern'a otrzymując aldehyd (**50**), który wykorzystano w następnych etapach bez oczyszczania. Kiedy związek (**50**) poddano reakcjom z bromkami arylo- oraz alkylomagnezowymi i następnie poddano utlenianiu Swern'a, otrzymano odpowiednie α -aminoketony (**51**). Co ciekawe, reakcje alkilowania pochodnych α -aminoaldehydów zawierających ugrupowanie difluorometylofosfonianowe zachodziły bardzo wolno i z małymi wydajnościami (16-43 %). Podczas gdy diastereoselektywność addycji Grignard'a do aldehydu (**50**) była dość niska, to reakcja redukcji związku (**51**) wykazała bardzo wysoką *anti*-selektywność w kierunku tworzenia (*anti*-**52**), niezależnie od wcześniej wprowadzonego podstawnika. Użycie etanolu jako rozpuszczalnika miało istotny wpływ na wysoką diastereoselektywność reakcji, podczas gdy użycie tetrahydrofuranu znacznie ją obniżało. Redukcja związku (**51**) z użyciem L-Selectride powodowała otrzymanie (*syn*-**52**) jako głównego produktu.



Rysunek 14. Synteza difluorometylofosfotiolanowych pochodnych (**52**) z wykorzystaniem aldehydu (*S*)-Garner'a (**45**)

Figure 14. Synthesis of difluoromethylphosphothiolate derivatives (**52**) starting from (*S*)-Garner's aldehyde (**45**)

W kolejnym etapie przeprowadzono zablokowanie grupy hydroksylowej związku (*anti*-**52**), a następnie w łatwy sposób przekształcono ugrupowanie fosfotiolanowe pochodnej (*anti*-**53**) w fosfonianowe w związku (*anti*-**54**), stosując utlenienie z użyciem *m*-CPBA (Rys. 15.). Odblokowanie grupy aminowej związku (*anti*-**54**) doprowadziło do uzyskania w dwuetapowej reakcji produktu (*anti*-**55**).

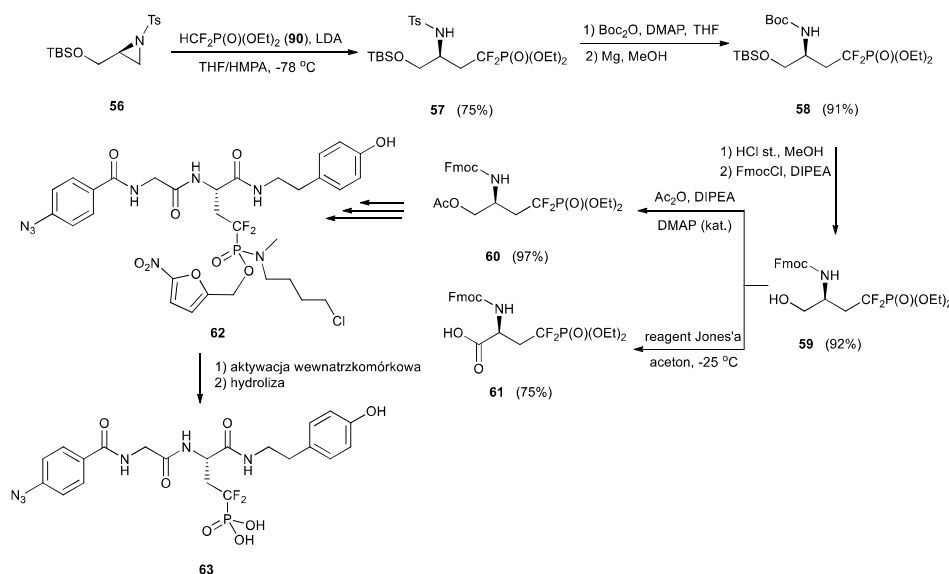


Rysunek 15. Synteza difluorometylofosfonianowych pochodnych (**54**, **55**) z wykorzystaniem fosfotiolanowego substratu (**52**)

Figure 15. Synthesis of difluoromethylphosphonate derivatives (**54**, **55**) starting from phosphothiolate (**52**)

Opublikowana została również procedura syntezy fosfonianowych mimetyków odpornych na działanie fosfataz, z wykorzystaniem chiralnych azyrydyn, jako związków wyjściowych [27]. Otwarcie, aktywowanej grupą tosylową, chiralnej azyrydyny (**56**) litową pochodną difluorometylofosfonianu dietylu (**42**) doprowadziło do otrzymania γ -amino- α,α -difluorometylenofosfonianu (**57**) (Rys. 16.). Warto dodać, że zastosowanie HMPA jako korozpuszczalnika pozwoliło zdecydowanie zwiększyć wydajność reakcji otrzymywania związku (**57**). Przekształcenie grup blokujących doprowadziło do otrzymania *N*-Boc pochodnej (**58**), która następnie została przekształcona w *N*-Fmoc pochodną (**59**). Używając tego związku jako substratu w dwóch niezależnych reakcjach otrzymano acetylo pochodną (**60**) oraz α,α -difluorometylenofosfoserynową (**61**). Następnie opisano wykorzystanie α,α -difluorometylenofosfonianu (**60**) do otrzymania prekursora (**62**) fosfoserynowego związku (**63**). Autorzy sugerują, iż jednostka difluorometylenofosfoserynowa mogłaby być wykorzystana do badania oddziaływań białek, które rozpoznają i wiążą się do motywu zawierającego

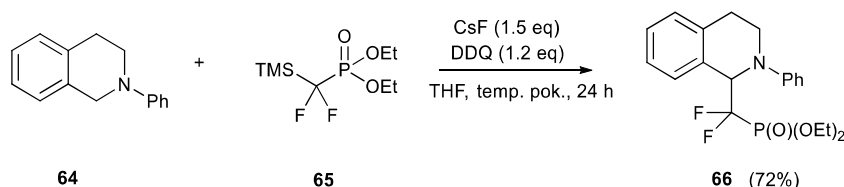
fosfoserynę. W tym celu pCF₂-Ser mogłaby być wbudowywana zarówno do natywnych białek, jak i peptydomimetyków będących uproszczonymi modelami takich białek. W wyniku kilku reakcji otrzymano prekursor (**62**) fosfoserynowego związku (**63**), który odgrywa rolę wewnątrzkomórkowego transportera wysoce naładowanej jednostki fosfoserynowej i jest efektywnym inhibitorem białek 14-3-3. W stężeniu mikromolowym blokował oddziaływanie białka 14-3-3 z czynnikiem transkrypcyjnym FOXO, przez co okazał się być cytotoksyczny dla komórek rakowych. Mechanizm aktywacji związku (**62**) obejmuje usunięcie nitrofurfurylowej grupy w warunkach fizjologicznych z wykorzystaniem redukcji enzymatycznej, następnie wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji i hydrolizy do pochodnej kwasu fosfonowego (**63**).



Rysunek 16. Synteza difluorometylofosfoserynowych pochodnych z wykorzystaniem azyrydyny (**56**)
Figure 16. Synthesis of difluoromethylphosphoserine derivatives starting from aziridine (**56**)

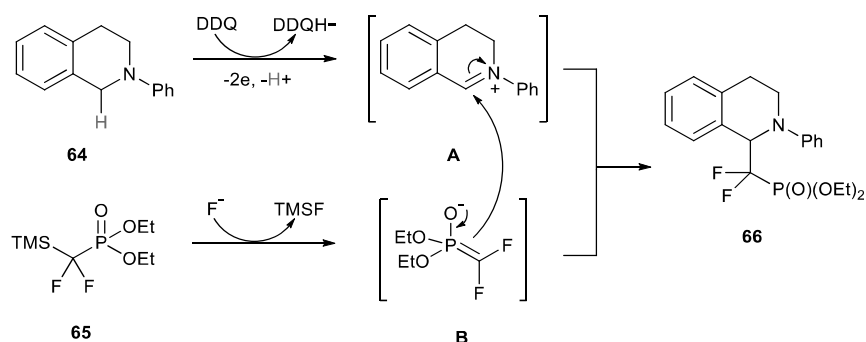
Niedawno opublikowana została metoda wykorzystująca difluorofosforylację opartą na reakcji 2-fenyltetrahydroizochinoliny (**64**) z α,α -difluoro- α -TMS-fosfonianem (**65**) w łagodnych warunkach [28]. Autorzy początkowo przeprowadzili badania testowe różnych czynników utleniających do sprzężenia 2-fenyltetrahydroizochinoliny (**64**) z trimetylosililową pochodną w obecności CsF, w różnych rozpuszczalnikach, w temperaturze pokojowej. Ostatecznie, najlepsze rezultaty otrzymano dla 2,3-dichloro-5,6-dicyjano-1,4-benzochinonu (DDQ) w tetrahydrofuranie. Autorzy skupili się na przeprowadzeniu reakcji difluoroamidacji i jej optymalizacji, a następnie poszerzyli spectrum swoich badań

do reakcji difluorokarboksylacji i difluorofosforylacji prowadzącej do związku (**66**) (Rys. 17.).



Rysunek 17. Synteza difluorometylofosfonianowej pochodnej chinoliny (**66**)
 Figure 17. Synthesis of difluoromethylphosphonate derivative of quinoline (**66**)

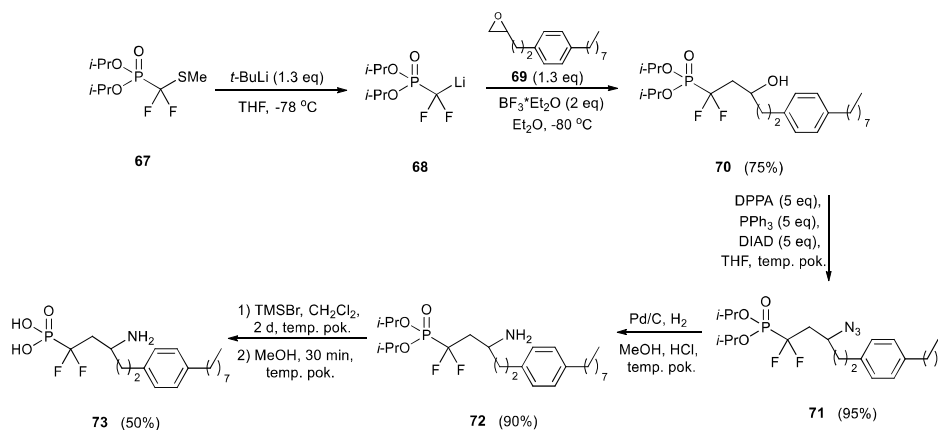
W oparciu o dane eksperymentalne i wcześniejsze doniesienia literaturowe [29], autorzy zaproponowali mechanizm reakcji, w której po utlenieniu z udziałem DDQ związek (**64**) przekształcany jest w pośredni kation iminiowy (**A**) poprzez transfer jednego elektronu i jednoczesne oderwanie protonu (Rys. 18.). Difluoroenolan (**B**) był generowany *in situ* w wyniku desililacji związku (**65**) wywołanej jonami F^- . Addycja nukleofilowa difluoroenolanu (**B**) do kationu iminiowego (**A**) doprowadziła do α,α -difluorowanego- β -aminofosfonianu (**66**).



Rysunek 18. Mechanizm reakcji syntezy difluorometylofosfonianowej pochodnej chinoliny (**66**)
 Figure 18. Reaction mechanism for synthesis of difluoromethylphosphonate derivative of quinoline (**66**)

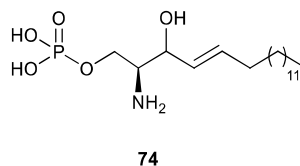
Kolejnym przykładem wykorzystującym litową pochodną difluorometylofosfonianu (**68**), wygenerowaną z odpowiedniego difluorosulfidu (**67**), jest reakcja tej pochodnej (**68**), z wcześniej przygotowanym epoksydem (**69**) prowadząca do γ -hydroksy- α,α -difluorofosfonianu (**70**) (Rys. 19.) [30]. Związek (**70**) następnie został przekształcony w odpowiedni azydek (**71**) w warunkach reakcji Mitsunobu [31]. Redukcja wodorem w obecności katalizatora palladowego doprowadziła do γ -amino- α,α -difluorofosfonianu (**72**), który uległ hydrolizie, dając

produkt (**73**), będący difluorowanym analogiem sfingozyno-1-fosfatu (S1P) (**74**) (Rys. 20.), agonisty receptorowego. Wyniki testów *in vitro* dotyczących jego aktywności zostały zaprezentowane w tym samym artykule.



Rysunek 19. Synteza difluorowanego analogu sfingozyno-1-fosfatu (**73**)

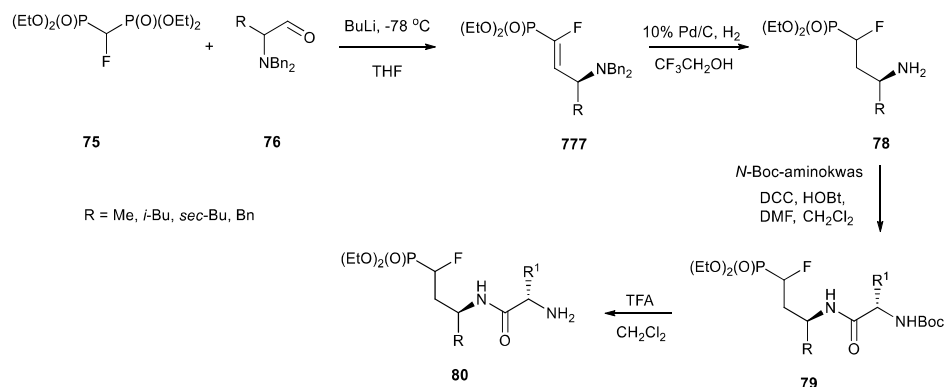
Figure 19. Synthesis of difluorinated analogues of sphingosine-1-phosphate (**73**)



Rysunek 20. Sfingozyno-1-fosfat (S1P) (**74**)

Figure 20. Sphingosine-1-phosphate (S1P) (**74**)

Metoda olefinacji Horner'a-Wadsworth'a-Emmons'a (HWE) aldehydów (**76a-d**) z wykorzystaniem tetraalkilowych pochodnych fluorometylenobisfosfonianu (**75**) oparta jest na interakcji pomiędzy fluorowanym karboanionem a związkem karbonylowym w kierunku uzyskania α -fluorowanych aminofosfonianów [32]. Otrzymane α -fluorowinylofosfoniany (**77**) zostały następnie poddane uwodornieniu w trifluoroetanolu (TFE) prowadząc do α -fluorowanych γ -aminofosfonianów (**78**), które mogą być wykorzystywane jako cenne bloki budulcowe w syntezie biologicznie ważnych związków, np. analogów peptydów (**79**, **80**) (Rys. 21.) [33].



Rysunek 21. Synteza peptydowych analogów α -fluorowanych γ -aminofosfonianów (**79**, **80**)
 Figure 21. Synthesis of peptidic analogues of α -fluorinated γ -aminophosphonates (**79**, **80**)

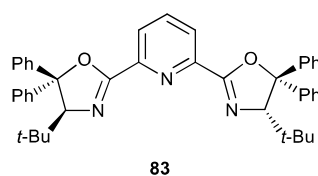
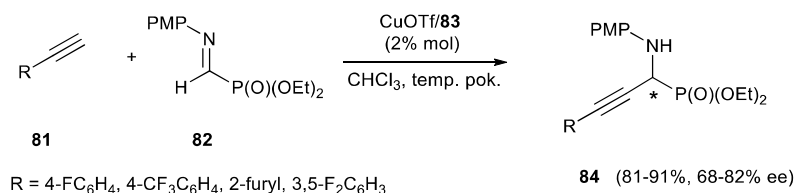
4. INNE METODY OTRZYMYWANIA FLUOROWANYCH AMINOFOSFONIANÓW

W tym rozdziale zostaną przedstawione metody prowadzące do fluorowanych aminofosfonianów, których nie można zakwalifikować do metod opisanych wcześniej.

Jednym z przykładów jest enancjoselektywna alkinyłacja α -iminofosfonianu (**82**) z użyciem triflanu miedzi(I) i ligandu bisoksazolinowego (**83**), jako katalizatora pozwalającego na otrzymanie enancjowzbogaconych fluorowanych α -alkinylo- α -aminofosfonianów (**84**) (Rys. 22.) [34]. Kombinacja triflanu miedzi(I) i ligandu (**83**) rozpuszczonych w chloroformie została wybrana do optymalizacji warunków reakcji, zarówno pod względem reaktywności jak i enancjoselektywności. Użyta została mała ilość katalizatora (2 mol %). W przypadku pochodnych fenyloacetylenowych (**81**) najwyższa enancjoselektywność (82 % ee) została osiągnięta dla difluorowanych substratów. Pochodne (**81**), które zawierały jeden atom fluoru lub grupę trifluorometylową w pozycji C4 pierścienia fenyłowego również ulegały reakcji w kierunku produktu (**84**), z enancjoselektywnością rzędu 69 % i 75 %.

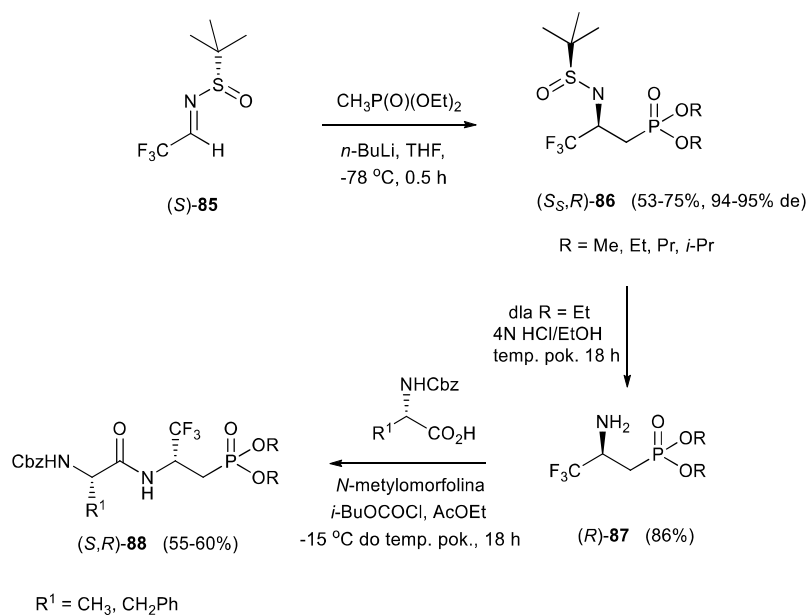
Opisana również została wysoce diastereoselektywna addycja anionu metylofosfonianu dialkylu do *N*-*tert*-butanosulfinylo-(3,3,3)-trifluoroacetaldiminy ((*S*)-**85**), prowadząca do trifluorometylowanych β -aminofosfonianów (**86**) (Rys. 23.) [35]. Wyjściowa imina ((*S*)-**85**), okazała się efektywnym pomocnikiem chiralnym, otrzymano addukty ((*Ss,R*)-**86**) z średnimi i dobrymi wydajnościami (53-75 %) oraz bardzo dobrą diastereoselektywnością (94-95 %). Następnie usunięto grupę *N*-sulfinylową, otrzymując trifluorometylową pochodną β -aminofosfonianu ((*R*)-**87**) z wysoką wydajnością (86 %). Został również otrzymany

odpowiedni dipeptyd (**88**) zawierający ester β -trifluorometylo- β -aminofosfonianowy w celu zbadania wpływu podstawnika β -CF₃ na sprzężenie.



Rysunek 22. Synteza enancjowzbożonych fluorowanych α -alkynylo- α -aminofosfonianów (**84**)

Figure 22. Synthesis of enantioenriched fluorinated α -alkynyl- α -aminophosphonates (**84**)

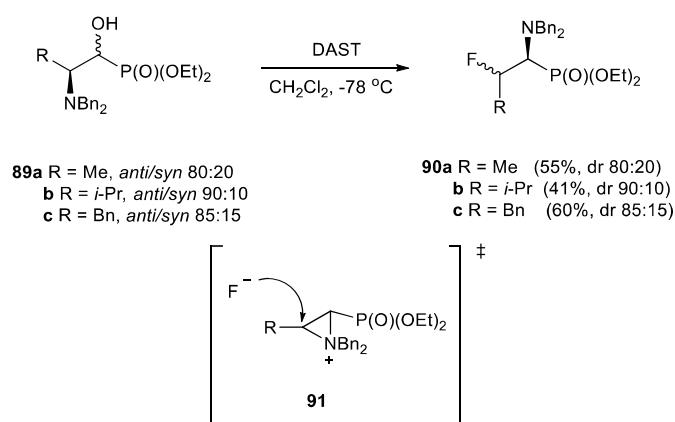


Rysunek 23. Synteza dipeptydu zawierającego trifluorometylowany ester β -aminofosfonianowy (**88**)

Figure 23. Synthesis of dipeptide bearing trifluoromethylated β -aminophosphonate ester (**88**)

Kontrolowana reakcja deoksofluorowania β -amino- α -hydroksyfosfonianów w łagodnych warunkach z użyciem reagentów nukleofilowych, takich jak trifluorek dietyloaminosiarki (DAST), który nie wpływa na inne grupy funkcyjne czy

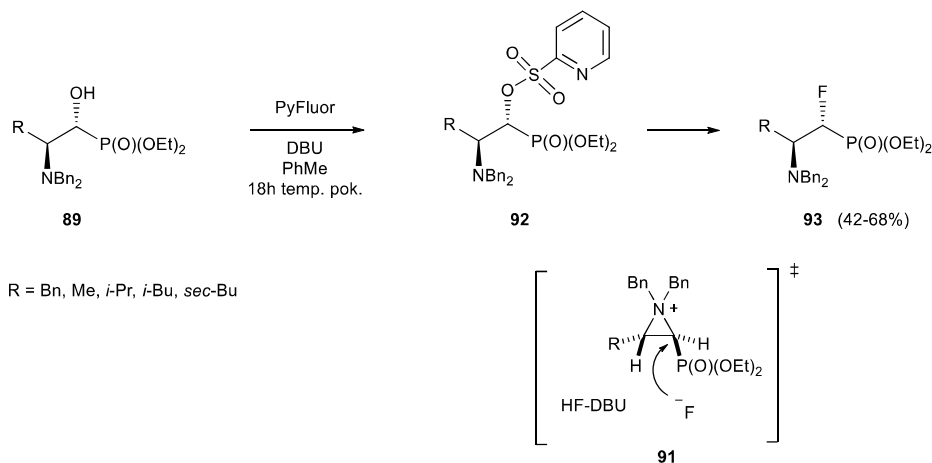
blokujące obecne w substracie, są bardzo ciekawą strategią syntetyczną prowadząca do otrzymania β -fluoro- α -aminofosfonianów [36]. Grupa aminowa w cząsteczkach substratów została przekształcona w grupę *N,N*-dibenzyloaminową. Po przeprowadzonych przekształceniach grupy te mogą być w łatwy sposób usunięte, prowadząc do odpowiednich β -amino- α -aminofosfonianów. Do reakcji fluorodehydroksylowania została użyta niemożliwa do rozseparowania mieszanina diastereoizomerycznych β -amino- α -hydroksyfosfonianów (**89**). Zastosowano mały nadmiar odczynnika fluorującego DAST, a reakcja doprowadziła do uzyskania β -fluoro- α -amino fosfonianów (**90**), z dobrymi wydajnościami (Rys. 24.). Analiza NMR surowej mieszaniny reakcyjnej wykazała, że reakcja zachodzi stereoselektywnie i stosunek diastereoizomeryczny β -fluoro- α -aminofosfonianów (**90**) odpowiada stosunkowi diastereoizomerów wyjściowych β -amino- α -hydroksyfosfonianów (**89**). Reakcja rozpoczyna się od ataku grupy hydroksylowej na DAST, następnie zachodzi cyklizacja pośredniego dialkiloaminodifluorosulfanu prowadząca do jonu azyrydyniowego (**91**). Fakt ten wyjaśnia stereochemię otrzymywanych w reakcji produktów (**90**), powstających w wyniku regioselektywnego ataku jonu fluorkowego na atom węgla w pozycji β jonu (**91**), skutkującego otwarciem pierścienia azyrydyniowego.



Rysunek 24. Fluorowanie β -amino- α -hydroksyfosfonianów (**89a-c**) z wykorzystaniem DAST
 Figure 24. Fluorination of β -amino- α -hydroxyphosphonates (**89a-c**) using DAST

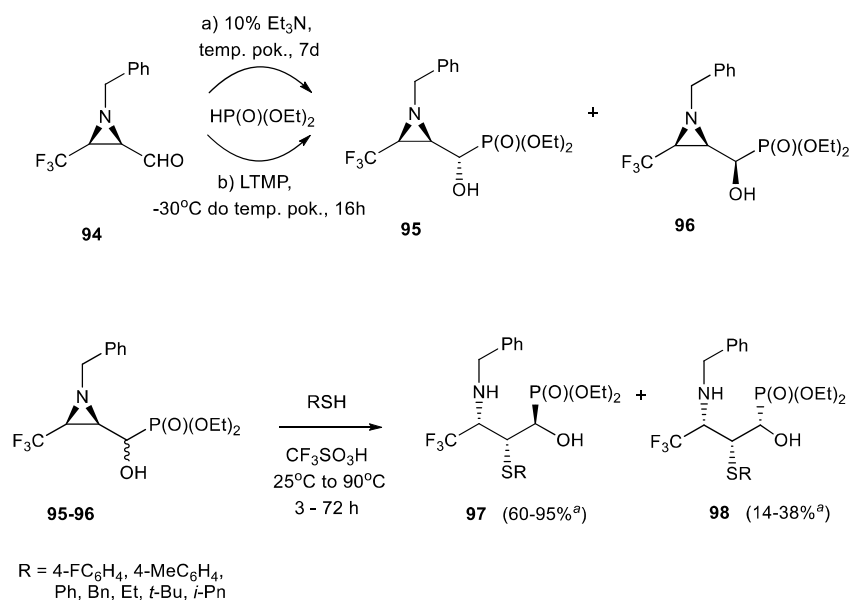
Wykorzystanie alternatywnego czynnika fluorującego, fluorku 2-pirydynylosulfonylowego (PyFluor), do fluorowania analogicznych β -amino- α -hydroksyfosfonianów (**89**), prowadzi do regioselektywnego otrzymania α -fluoro- β -aminofosfonianów (**93**) (Rys. 25.) [37]. Mechanizm reakcji przebiega również przez jon azyrydyniowy (**91**), który ulega regioselektywnemu otwarciu przez anion

fluorkowy, atakujący atom węgla w pozycji α , w przeciwieństwie do reakcji z użyciem odczynnika DAST.



Rysunek 25. Fluorowanie β -amino- α -hydroksyfosfonianów (**89**) z wykorzystaniem PyFluor
 Figure 25. Fluorination of β -amino- α -hydroxyphosphonates (**89**) using PyFluor

Przykładem otrzymywania γ -amino- γ -trifluorometylowanych fosfonianów (**97-98**) jest wysoce regio- i diastereoselektywne otwarcie pierścienia azyrydynowego (**95-96**), w wyniku reakcji z szeregiem tioli (Rys. 26.) [38]. Substraty wykorzystane do wspomnianej reakcji zostały otrzymane w wyniku dwóch różnych metod, z bardzo dobrymi wydajnościami, lecz z różną diastereoselektywnością, określoną na podstawie analizy ^{19}F i ^{31}P NMR. Pierwsza metoda opierała się na addycji litowej pochodnej fosforynu dietylu do aldehydu (**94**), prowadząc do mieszaniny diastereoizomerów (**95-96**) w stosunku 1:1. Druga metoda katalizowana była przez Et_3N (10 mol %) i polegała również na addycji fosfonianu dietylu do tego samego aldehydu (**94**), prowadząc do otrzymania tych samych diastereoizomerów (**95-96**), jednak w stosunku 20:1. Reaktywność zsyntetyzowanych azyrydino-2-fosfonianów (**95-96**) została sprawdzona w reakcji nukleofilowego otwarcia pierścienia z użyciem szerokiej gamy alifatycznych i aromatycznych tioli, w warunkach kwasowych. Otwarcie pierścienia azyrydynowego α -hydroksyfosfonianów (**95-96**) zachodziło z użyciem katalitycznych ilości kwasu trifluorometanosulfonowego, które prowadziło do otrzymania odpowiednich γ -amino- γ -trifluorometylowanych fosfonianów (**97-98**) z wysoką regio- i diastereoselektywnością.

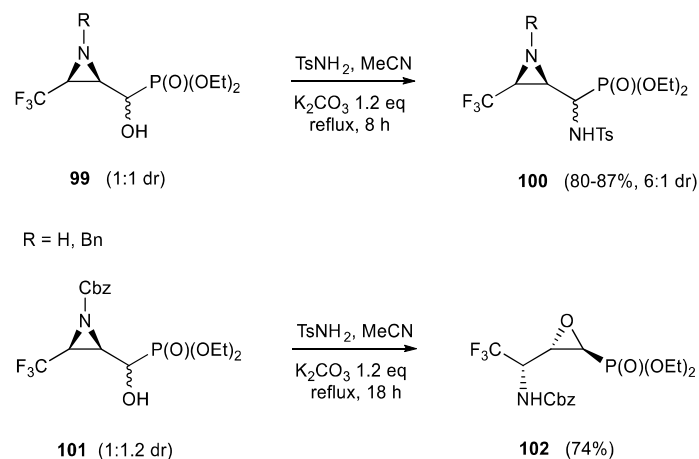


^aWydajności wyziolowanych produktów **97** zostały obliczone w stosunku do **95** i produktów **98** w stosunku do **96**.

Rysunek 26. Nukleofilowe otwieranie pierścienia azyrydynowego w celu otrzymania γ -amino- γ -trifluorometylowanych fosfonianów (**97-98**)

Figure 26. Nucleophilic aziridine ring-opening towards γ -amino- γ -trifluoromethylated phosphonates (**97-98**)

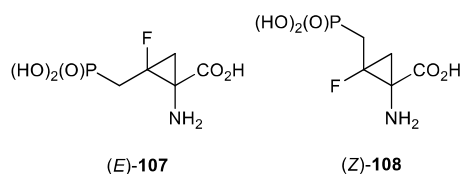
Analogiczne azyrydynowe pochodne α -hydroksyfosfonianów (**99**), zawierające różne podstawniki połączone z atomem azotu azyrydyny, zostały poddane reakcji z tosylamidem w warunkach zasadowych (Rys. 27.) [39]. Okazało się, że zarówno grupa *N*-benzylowa jak i brak podstawnika blokującego atom azotu powoduje, że zachodzi reakcja retro-Abramova, prowadząca do powstania odpowiednich azyrydynowych α -aminofosfonianów (**100**), z wysoką diastereoselektywnością. Zmiana grupy blokującej na grupę aktywującą pierścień azyrydynowy (Cbz, Boc), powodowała, że reakcja retro-Abramova nie zachodziła. W przypadku substratu (**101**) z grupą *N*-Cbz, zachodziło oderwanie protonu grupy hydroksylowej, a następnie cyklizacja do utworzenia pierścienia oksiranowego, z jednoczesnym otwarciem pierścienia azyrydynowego, dając produkt (**102**). W przypadku grupy *N*-Boc, obserwowano wyłącznie nieprzereagowane substraty, prawdopodobnie ze względów sterycznych.



Rysunek 27. Reakcje otrzymywania azyrydynowych γ - CF_3 - α -aminofosfonianów (**100**) oraz oksiranowego γ - CF_3 - γ -aminofosfonianu (**102**)

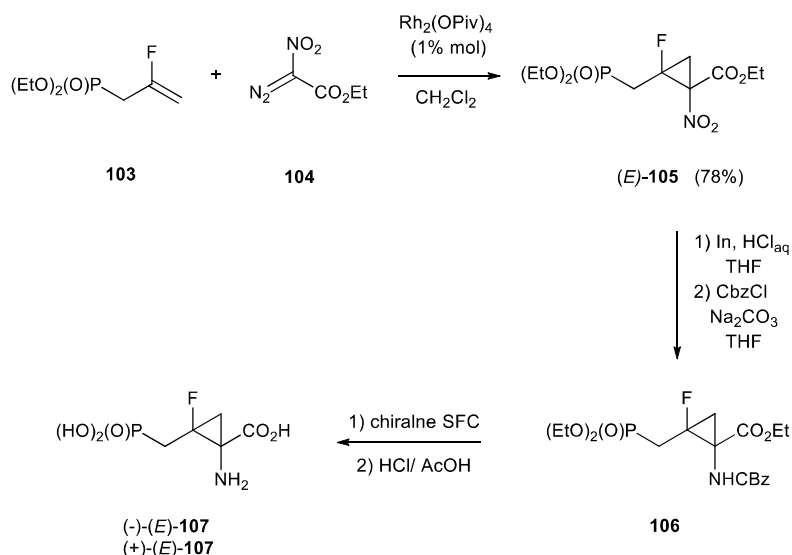
Figure 27. Preparation of aziridine γ - CF_3 - α -aminophosphonates (**100**) and oxirane γ - CF_3 - γ -aminophosphonate (**102**)

Opisana została również diastereoselektywna, katalizowana $\text{Rh}_2(\text{OPiv})_4$, cyklopropanacja fluoroalkenów, która pozwoliła otrzymać cztery stereoizomery kwasu 1-amino-2-fluoro-2-(fosfonometylo)cyklopropylo-1-karboksyowego FAP4 ((*E*)-**107**), ((*Z*)-**108**) (Rys. 28.) [40]. Synteza (+)-(*E*)-FAP4 (**107**) i (-)-(*E*)-FAP4 (**107**) rozpoczynała się reakcją fosfonianu (**103**) z nitrodiazoocetanem etylu (**104**) (Rys. 29.). Zaobserwowano bardzo wysoką diastereoselektywność cyklopropanacji, z wykorzystaniem wcześniej zoptymalizowanych warunków reakcji. Następnie grupa nitrowa została zredukowana do grupy aminowej a w kolejnym kroku przekształcona w *N*-Cbz pochodną (**106**). Mieszanina racemiczna związku (**106**) została poddana rozdzielowi z użyciem nadkrytycznej chromatografii cieczowej (SFC), prowadząc do rozseparowania enancjomerów. Po reakcji hydrolizy i odblokowaniu atomu azotu uzyskano analogi FAP4, (-)-(*E*)-(**107**) i (+)-(*E*)-**107**. Używając podobnej procedury, stosując jako substrat analogiczny (*Z*)-nitroester, otrzymano enancjomerycznie czyste (+)-(*Z*)-FAP4 (**108**) i (-)-*Z*-FAP4 (**108**).



Rysunek 28. Stereoizomery *E* i *Z* FAP4

Figure 28. FAP4 *E* and *Z* stereoisomers



Rysunek 29. Synteza analogów FAP4
 Figure 29. Synthesis of FAP4 analogues

UWAGI KOŃCOWE

Biorąc pod uwagę ilość oraz jakość artykułów z ostatnich lat, prezentujących rezultaty badań dotyczących fluorowanych aminofosfonianów oraz kwasów aminofosfonianowych, założyć można, że tematyka ta będzie ulegała dalszemu rozwojowi. Szczególnie może to dotyczyć zastosowania badanych związków w chemii bioorganicznej i chemii medycznej, np. jako izosterycznych analogów produktów naturalnych, inhibitorów enzymów czy jako bloków budulcowych w syntezie bardziej skomplikowanych biocząsteczek.

PIŚMIENNICTWO CYTOWANE

- [1] V.D. Romanenko, V.P. Kukhar, Chem. Rev., 2006, **106**, 3868.
- [2] K.V. Turcheniuk, V.P. Kukhar, G.V. Rösenthaler, J. L.Aceña, V.A. Soloshonok, A.E. Sorochinsky, RSC Advances, 2013, **3**, 6693.
- [3] T. Cytłak, M. Kaźmierczak, M. Skibińska, H. Koroniak, Phosphorus Sulfur Silicon Relat Elem, 2017, **192**, 602.
- [4] (a) P.P. Onys'ko, K.A. Zamulko, O.I. Kyselyova, Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., 2016, **191**, 274; (b) P.P. Onys'ko, K.A. Zamulko, O.I. Kyselyova, I.P. Yelenich, Y.V. Rassukana, J. Fluorine Chem., 2016, **185**, 191
- [5] (a) Y.V. Rassukana, I.P. Yelenich, A.D. Synytsya, P.P. Onys'ko, Tetrahedron, 2014, **70**, 2928; (b) Z.H. Kudzin, M.W. Majchrzak, J. Organomet. Chem., 1989, **376**, 245; (c) P. de Medina, L.S. Ingrassia, M.E. Mulliez, J. Org. Chem., 2003, **68**, 8424.

- [6] Y.V. Rassukana, I.P. Yelenich, Y.G. Vlasenko, P.P. Onys'ko, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2014, **25**, 1234.
- [7] Yu. V. Rassukana, M.V. Kolotylo, O.A. Sinita, V.V. Pirozhenko, P.P. Onys'ko, *Synthesis*, 2007, **17**, 2627.
- [8] K.H. Suh, D.Y. Young Kim, *Synth. Commun.*, 2009, **39**, 792.
- [9] D.V. Vorobyeva, N.M. Karimova, T.P. Vasilyeva, S.N. Osipov, G.T. Shchetnikov, I.L. Odinets, G.V. Roeschenthaler, *J. Fluorine Chem.*, 2010, **131**, 378.
- [10] M.A. Zotova, T.P. Vasilyeva, A.S. Peregudov, S.N. Osipov, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **135**, 33.
- [11] F. Palacios, A.M. Ochoa de Retana, J.M. Alonso, *J. Org. Chem.*, 2006, **71**, 6141.
- [12] I.L. Odinets, O.I. Artyushin, K.A. Lyssenko, N.E. Shevchenko, V.G. Nenajdenko, G.V. Roeschenthaler, *J. Fluorine Chem.*, 2009, **130**, 662.
- [13] H. Wang, T. Deng, C. Cai, *J. Fluorine Chem.*, 2014, **168**, 144.
- [14] Y.Q. Yu, D.Z. Xu, *Synthesis*, 2015, **47**, 1869.
- [15] M.V. Reddy, G.Ch.S. Reddy, Y.T. Jeong, *RSC Adv.* 2014, **4**, 24089.
- [16] A.K. Bhattacharya, D.S. Raut, K.C. Rana, I.K. Polanki, M.S. Khan, S. Iram, *Eur. J. Med. Chem.*, 2013, **66**, 146.
- [17] M.R. Sivala, S.R. Devineni, M. Golla, V. Medarametla, G.K. Pothuru, N.R. Chamarthi, *J. Chem. Sci.*, 2016, **128**, 1303.
- [18] A.B. Atar, J. Oh, J.T. Kim, Y.T. Jeong, *Monatsh. Chem.*, 2014, **145**, 329.
- [19] N. Li, X. Wang, R. Qiu, X. Xu, J. Chen, X. Zhang, S. Chen, S. Yin, *Catal. Commun.*, 2014, **43**, 184.
- [20] M. Nazish, S. Saravanan, N.H. Khan, P. Kumari, R.I. Kureshy, S.H.R. Abdi, H.C. Bajaj, *ChemPlusChem.*, 2014, **79**, 1753.
- [21] S. Bhagat, P. Shah, S.K. Garg, S. Mishra, S. P.K. Kaur, S. Singh, A.K. Chakraborti, *Med. Chem. Commun.*, 2014, **5**, 665.
- [22] L. Jin, B. Song, G. Zhang, R. Xu, S. Zhang, X. Gao, D. Hu, S. Yang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 1537.
- [23] K.V. Turcheniuk, V.P. Kukhar, G.V. Röschenthaler, J.L. Aceña, V.A. Soloshonok, A.E. Sorochinsky, *RSC Adv.* 2013, **3**, 6693.
- [24] P. Cherkupally, P. Beier, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **141**, 76.
- [25] T. Yamagishi, S. Muronoi, S. Hikishima, H. Shimeno, S. Soeda, T. Yokomatsu, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 6350.
- [26] (a) A. Otake, K. Miyoshi, T.R. Burke, Jr., P.P. Roller, H. Kurobe, H. Tamamura, N. Fujii, *Tetrahedron Lett.*, 1995, **36**, 927; (b) D. B. Berkowitz, M. Eggen, Q. Shen, R. K. Shoemaker, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 4666.
- [27] A. Arrendale, K. Kim, J.Y. Choi, W. Li, R.L. Geahlen, R.F. Borch, *Chem. Biol.*, 2012, **19**, 764.
- [28] C. Qiao, J. Zhou, Y. Wang, C. Wang, X. Liu, Z. Xu, Li. Lin, R.; Wang, *Org. Lett.*, 2015, **17**, 4212.
- [29] (a) W. Muramatsu, K. Nakano, C.J. Li, *Org. Lett.*, 2013, **15**, 3650; (b) A.S.K. Tsang, P. Jensen, J.M. Hook, A.S.K. Hashmi, M.H. Todd, *Pure Appl. Chem.*, 2011, **83**, 655.
- [30] L. Aliouane, S. Chao, L. Brizuela, E. Pfund, O. Cuvillier, L. Jean, P.Y. Renard, T. Lequeux, *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, **22**, 4955.
- [31] S. Hanessian, D.K. Maji, S. Govindan, R. Matera, M. Tintelnot-Blomley, *J. Org. Chem.*, 2010, **75**, 2861.
- [32] M. Kaźmierczak, M. Kubicki, H. Koroniak, *J. Fluor. Chem.*, 2014, **167**, 128.
- [33] M. Kaźmierczak, M. Kubicki, H. Koroniak, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2016, **191**, 459.
- [34] R. Dodda, C.G. Zhao, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 4339.

- [35] K.V. Turcheniuk, K.O. Poliashko, V.P. Kukhar, A.B. Rozhenko, V.A. Soloshonok, A.E. Sorochinsky, *Chem. Comm.*, 2012, **48**, 11519.
- [36] M. Kaźmierczak, H. Koroniak, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **139**, 23.
- [37] M. Kaźmierczak, M. Kubicki, H. Koroniak, *Eur. J. Org. Chem.*, 2018, 3844.
- [38] T. Cytłak, M. Saweliew, M. Kubicki, H. Koroniak, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 10050.
- [39] T. Cytłak, M. Skibińska, P. Kaczmarek, M. Kaźmierczak, M. Rapp, M. Kubicki, H. Koroniak, *RSC Adv.*, 2018, **8**, 11957.
- [40] P. Ivashkin, G. Lemonnier, A.S. Tora, J.P. Pin, C. Goudet, P. Jubault, X. Pannecoucke, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2015, **25**, 2523.

Praca wpłynęła do Redakcji 13 lutego 2020 r.