



Sveučilište u Zagrebu
PRIRODOSLOVNO-MATEMATIČKI FAKULTET
Kemijski odsjek

Mia Bušljeta

Poslijediplomski sveučilišni studij Kemija (smjer Organska kemija)

SULFINATI I NJIHOVA PRIMJENA U ORGANSKOJ SINTEZI

Kemijski seminar 1

Izrađen prema:

J. Aziz, S. Messaoudi, M. Alami, A. Hamze, *Org. Biomol. Chem.* **12** (2014) 9743–9759.

Zagreb, 2024. godina

Sadržaj

§ 1. UVOD.....	1
1.1. Sulfinati općenito.....	1
1.1.1. Sulfonil-kloridi.....	1
1.1.2. Sulfinske kiseline.....	2
1.1.3. Sulfinatne soli.....	3
1.1.4. Izvori SO ₂	4
§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME	6
2.1. Reakcije sulfinata u kojima dolazi do nastanka C-N ili C-S veza.....	6
2.1.1. Sinteze sulfonamida.....	8
2.1.2. Uvođenje sulfonske skupine na (hetero)aromatske spojeve.....	9
2.1.3. Sulfoniranje alkena i alkina.....	10
2.2. Reakcije sulfinata u kojima dolazi do pucanja C-S veze i stvaranja C-C veze	12
2.2.1. Mizoroki – Heckova reakcija.....	12
2.2.1.1. Sinteza stilbena uz posredovanje natrijevog sulfinata	13
2.2.1.2. Desulfativne naspram dekarboksilativnih arilacija	14
2.2.2. Suzukijeva reakcija.....	15
2.2.3. Funkcionalizacija C-H veze	16
2.2.3.1 Fluoriranje heterocikličkih spojeva	16
2.2.3.2. Regioselektivna C-H arilacija.....	17
2.2.4. Budućnost i unaprjeđenje desulfitacijskih reakcija.....	18
§ 3. ZAKLJUČAK	19
§ 4. LITERATURNI IZVORI.....	XX

§ 1. UVOD

1.1. Sulfinati općenito

Organosumporovi spojevi, molekule koje sadrže jednu ili više sumpor-ugljik veza, posebna su klasa organskih spojeva koji su široko prisutni u prirodnom okolišu, živim organizmima, funkcionalnim materijalima, lijekovima i agrokemikalijama. Upravo zbog svojstva sumpora da postoji u više različitih oksidacijskih stanja postoji velik broj njegovih spojeva, a njihova primjena je još poprilično neistražena, ali isto tako obećavajuća. Jedni od organosumporovih spojeva čija je primjena i razvoj u zadnjih par desetaka godina u visokom porastu su i sulfinati.

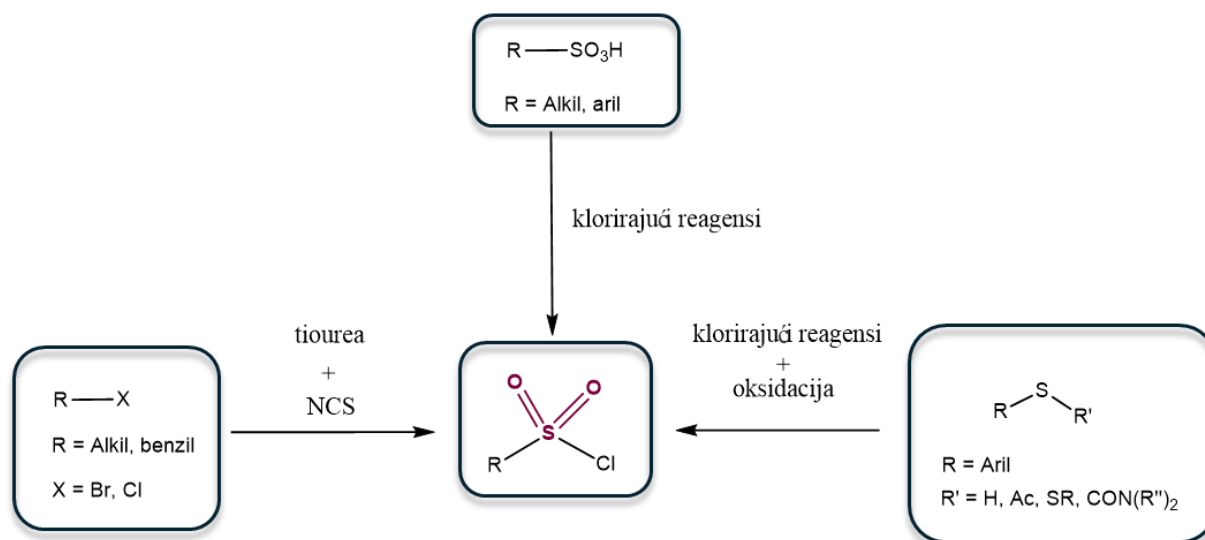
Sulfinati su soli ili esteri sulfinske kiseline, ali se navedeni pojam vrlo često odnosi na sve organske spojevi koji sadrže funkcijsku skupinu sumpor-kisik, a mogu se označiti kraticom RSO_2X , gdje X može biti različiti atom ili skupina atoma. Najvažniji sulfinati čija će sinteza i primjena biti pobliže opisana su sulfonil-kloridi, sulfinatne soli i sulfinske kiseline.¹⁻³

1.1.1. Sulfonil-kloridi

Sulfonil-kloridi su komercijalno najdostupniji sulfinatni derivati. Sulfonil-kloridi se ne koriste samo u reakcijama sulfonilacije i desulfitacije, već se također koriste kao prekursori u sintezi drugih sulfinatnih derivata. Komercijalno nedostupni sulfonil-kloridi se u pravilu mogu jednostavno prirediti. Najjednostavniji način njihove pripreme je uz pomoć klorirajućih reagenasa kao što su tionil-klorid te fosforov tri i pentaklorid. No, toksičnost navedenih reagenasa kao i nastanak mnogih nepoželjnih međuprodukata (klorovodična kiselina i sumporov(IV) oksid) doveo je do potrebe za razvojem alternativnih metoda pripreme sulfonil-klorida. Tako je primjerice drugi način pripreme sulfoni-klorida oksidacijom i kloriranjem tiola ili njegovih derivata (tioacetati, tiosemikarbamati).³

Također, moguća je i priprava iz odgovarajućih alkil ili benzil halogenida i tiouree. U navedenoj metodi dolazi do *in situ* generiranja *S*-alkilizotiouree koja je daljnjom oksidacijom uz *N*-kloroskcinimid (NCS) prevodi u željeni sulfonil-klorid. Navedena metoda je možda i

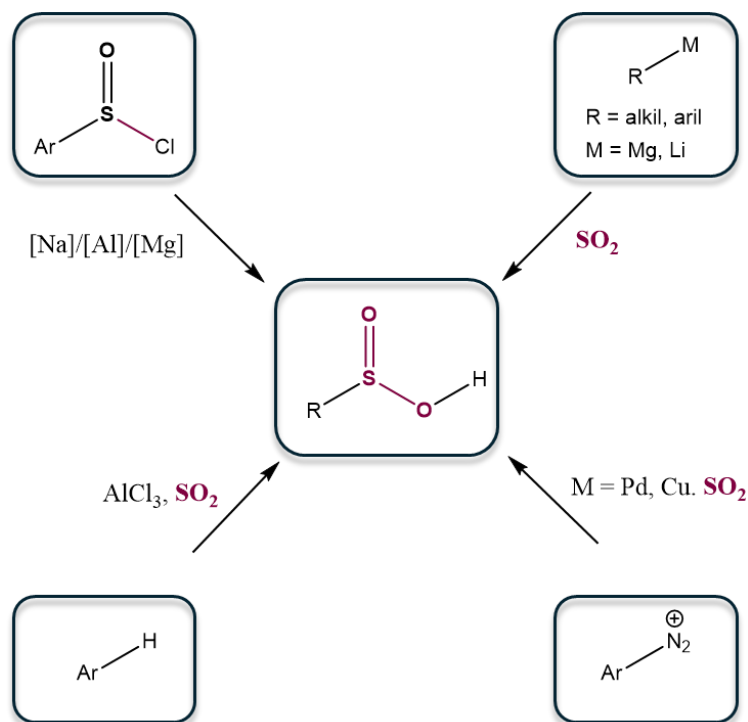
najblaža vod navedenih, kao i visoko primjenjiva na većoj skali. No, glavni nedostatak sulfonil-klorida je njihova visoka reaktivnost i neotpornost na vlagu.³



Slika 1. Reakcije dobivanja sulfonil-klorida

1.1.2. Sulfinske kiseline

Sulfinske kiseline u usporedbi s ostalim sulfinatnim derivatima poprilično nestabilne i podliježu disproporcioniranju na tiosulfonate i sulfonske kiseline. Aromatske sulfinske kiseline su djelomično stabilnije od alifatskih te se kao takve ipak primjenjuju organskoj sintezi. Sulfinske kiseline se mogu dobiti redukcijom iz sulfonil-klorida uz zakiseljavanje takve reakcijske smjese kao i protoniranjem sulfinatnih soli. Osim navedene metode, moguća je i njihova priprava sulfiniranjem iz odgovarajućih organometalnih spojeva, Friedel-Craftsovim sulfiniranjem aromatskih spojeva te sulfiniranjem diazonijevih soli radikalskim mehanizmom. Međutim, navedene metode uključuju rad sa sumporovim(IV) oksidom te se u pravilu nastoje izbjeći.³



Slika 2. Reakcije dobivanja sulfinskih kiselina

1.1.3. Sulfinatne soli

Za razliku od ranije navedenih sulfonil-klorida i sulfinskih kiselina, sulfinatne soli se u pravilu odlikuju stabilnošću i neosjetljivosti na vlagu što ih čini vrlo jednostavnim za rukovanje. Samim time, predstavljaju najčešće korištene sulfinatne derivate u organskoj sintezi.

Najčešće korištene sulfinatne soli su natrijevi sulfinati. Iako je broj komercijalno dostupnih natrijevih sulfinata vrlo mali, njihova priprava je jednostavna. Najjednostavniji način priprave je redukcijom odgovarajućih sulfonil-klorida uz pomoć natrijevog hidrogenkarbonata i natrijevog sulfita kao reducensa. U određenim slučajevima umjesto natrijevog sulfita, koristi se cink. Također, kroz povijest su navedene soli najčešće priređivane sulfiniranjem iz odgovarajućih organometalnih spojeva.³⁻⁵

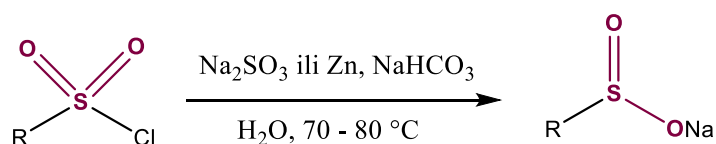
Sulfinatne soli mogu se prevesti u kiselinu zakiseljavanjem. No, kao što je ranije navedeno, nastala kiselina je sklona disproporcioniranju, što na određeni način ograničava uporabu sulfinatnih soli u kiselom mediju. To se ujedno može smatrati i jednim od najvećih nedostataka sulfinata. Drugi nedostatak sulfinata je u pravilu loša topljivost u organskim otapalima.^{3,6-8}

Osim natrijevih soli, svoju su ulogu u organskoj sintezi pronašli i cinkovi sulfinati iako je njihova uporaba u odnosu na natrijeve sulfinate poprilično manja. Organocinkovi spojevi u pravilu slabije reaktivniji od ostalih organometalnih spojeva, pri čemu njihova primjena u

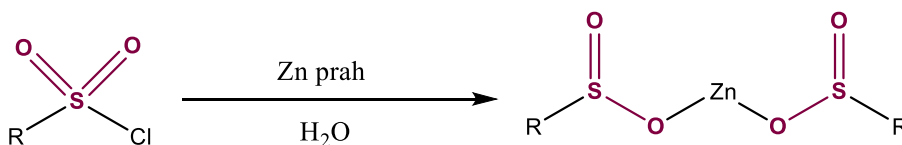
pravilu rezultira manjim brojem nusprodukata i većom tolerancijom prema ostalim funkcijskim skupinama. Osim što su komercijalno dostupni, njihova je sinteza moguća reakcijom odgovarajućih sulfonyl-klorida s elementarnim cinkom i vodom.

Također, bitno je spomenuti metodu u kojoj se organocinkovi spojevi priređuju *in situ* iz organometalnih reagenasa te DABSO-a kao izvora SO₂. Nastali organocinkovi reagensi odmah reagiraju s odgovarajućim elektrofilima dajući sulfone. Navedena reakcija se može provesti u blagim reakcijskim uvjetima te se u pravilu može provoditi u prisustvu drugih funkcijskih skupina.³

Natrijeve soli:



Cinkove soli:



Slika 3. Reakcije dobivanja sulfinatnih soli

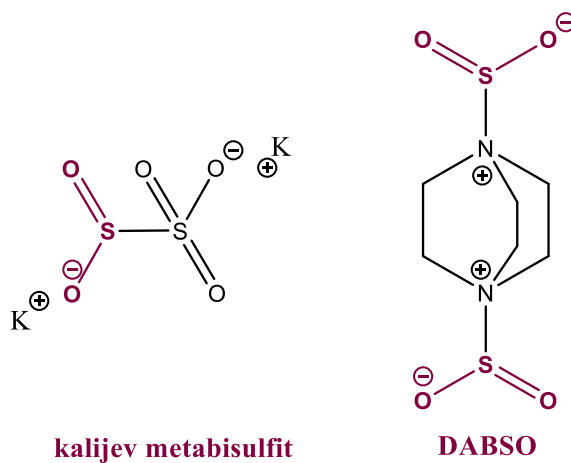
1.1.4. Izvori SO₂

Sunporov(IV) oksid neupitno jako dobar izvor SO₂ molekulskog fragmenta. Međutim, on je toksičan, otrovan plin visoke korozivnosti zbog čega je rad s njim, naročito na većim i industrijskim skalama poprilično otežan. Upravo zbog toga, sve se više pažnje usmjerava prema metodama u kojima bi došlo do *in situ* generacije sulfinatnih aniona. Dodatno, uporaba ovih reagensa povećava mogućnost kontrole stehiometrije reakcije koja je u određenim slučajevima vrlo bitna, a kod korištenja plinovitog sumporovog(IV) oksida njena kontrola i nije moguća. Razvoj navedenih reagenasa je upravo ono što je pogodno utjecalo na razvoj i primjenu sulfinata u zadnjih desetak godina.^{3,5}

Kao dva najvažnija izvora SO₂ koriste se kalijev metabisulfit te DABSO. DABSO je bijela krutina stabilna na zraku nastala kondenzacijom SO₂ preko svježeg sublimiranog 1,4-diazabicyklo[2.2.2]oktana (DABCO).

DABSO je prvi puta korišten za *in situ* pripravu metalnih sulfinata. Metalni sulfinati, tako nastali iz Grignardovih ili organolitijevih reagensa i DABSO-a trenutno reagiraju s velikim brojem elektrofila tvoreći sulfone.

S druge strane, uporaba natrijev metabisulfita je prvi puta uvedena 2012. godine kada je uz prisustvo paladijevog katalizatora provedena kondenzacija aril-halogenida i hidrazina u odgovarajući *N*-aminosulfonamid.³

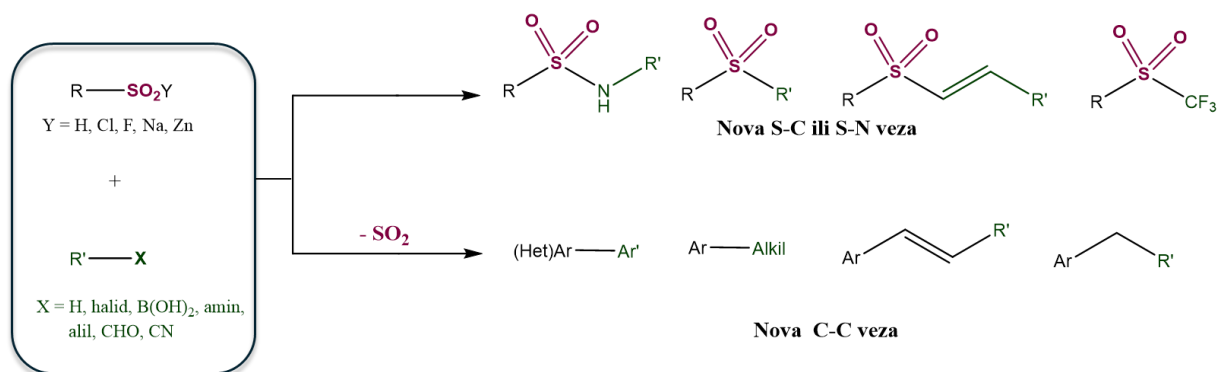


Slika 4. Strukture spojeva s mogućnosti *in situ* generiranja SO₂^{3,9}

§ 2. PRIKAZ ODABRANE TEME

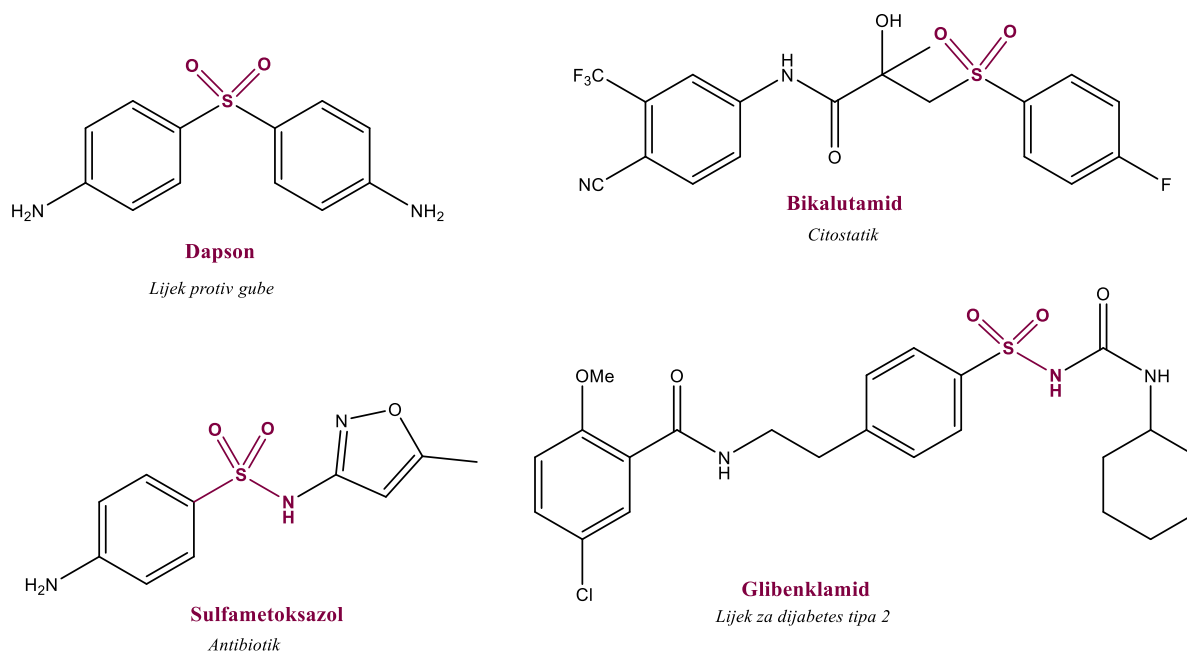
2.1. Reakcije sulfinata u kojima dolazi do nastanka C-N ili C-S veza

U pravilu se reakcije sulfinata mogu podijeliti u dvije u grupe. Na reakcije pri kojima dolazi odnosno ne dolazi do oslobađanja sumporovog(IV) oksida pri čemu konačni produkti sadrže odnosno ne sadrže SO_2 fragment u svojoj strukturi.³



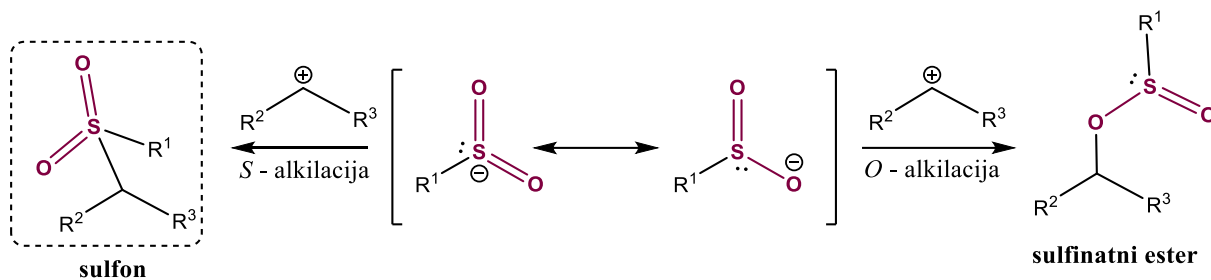
Slika 5: Opći prikaz reakcija sulfinata³

U reakcijama stvaranja C-N ili C-S dolazi do stvaranja sulfona odnosno sulfonamida – funkcijskih skupina prisutnih u velikom broju biološki aktivnih molekula. Tako se sulfonamidna skupina nalazi u strukturi sulfametoksazola, jednog od prvog antibiotika uopće, kao i u strukturi glibenklamida – molekule koja je svoju primjenu našla u liječenju dijabetesa tipa 2. Sulfonska skupina se s druge strane nalazi u strukturi bikalutamida, citostatika koji se koristi u liječenju raka prostate kao i u strukturi dapsona, prvog odobrenog lijeka protiv gube.^{3,10}

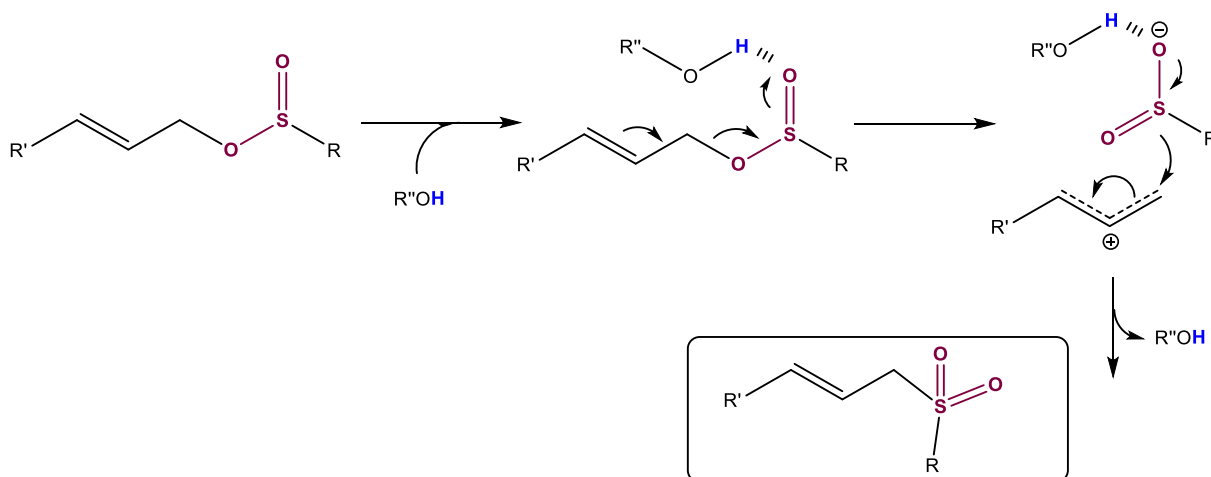
Slika 6: Strukture lijekova sa sulfonskim i sulfonamidnim funkcijskim skupinama³

Osim medicinske primjene, sulfonske funkcijske skupine se često koriste kao substrati u raznim organskim reakcijama. Tako se sulfonilbenzotiazoli koriste kao substrati u Julia-Kocienski olefinaciji dok su β -ketosulfoni su vrlo važni međuprodukti prilikom sinteze kinolina. Upravo zbog visoke primjene spojeve sa sulfonskim i sulfonamidnim podjedinicama, raste i potreba za razvojem metoda za njihove sinteze. Budući da su navedene funkcijske skupine vrlo česti gradivni blok u medicinskoj i organskoj kemiji raste potreba za unaprjeđenjem navedenih metoda odnosno za pronalaskom boljih, ekonomičnijih i ekološki prihvatljivijih reagenasa za njihovu sintezu.

Iako se zbog negativnog naboja na kisikovom atomu sulfinati mogu uspoređivati s karboksilatima njihovo je kemijsko ponašanje poprilično različito. Kod sulfinata su i sumporni i kisikovi centri snažno nukleofilni. Ova ambidentna priroda sulfinata teoretski uvodi probleme selektivnosti u reakcijama. No, u praksi većina ugljikovih elektrofila se selektivno podvrgava *S*-alkilaciji, što rezultira stvaranjem sulfona, za razliku od sulfinatnih estera koji bi bili rezultat *O*-alkilacije.^{3,5}

Slika 7. Ambidentno ponašanje sulfinata¹¹

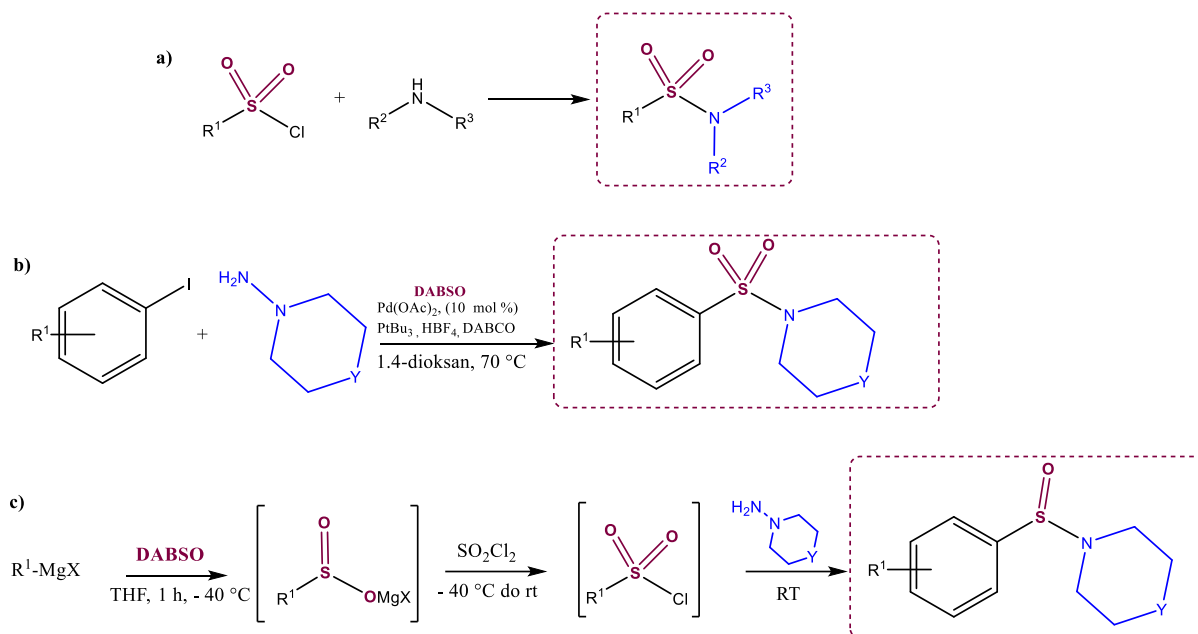
Dodatno, čak i ukoliko prilikom sinteze dođe do *O*-alkilacije, velik broj sulfinatnih estera, naročito onih koji mogu tvoriti stabilizirajući karbokation u djelu molekule vezanom na kisik pokazuje sklonost pregradnji u sulfon, naročito u protičnim otapalima. Iz navedenih razloga nije začuđujuće da većina publikacija vezanih za pripravu sulfinata prikazuje njihovu kasniju primjenu u sintezi sulfona.^{5,12}

Slika 8. Mehanizam pregradnje sulfinatnog estera u sulfon¹³

2.1.1. Sinteze sulfonamida

Najjednostavnija metoda pripreve C-N veze tj sinteze sulfonamidne podjedinice je reakcijom sulfonil-klorida i odgovarajućeg amina uz prisustvo baze. No, oslobađanje nukleofilnog kloridnog aniona kao i potreba za uporabom baze u određenoj mjeri ograničava navedenu metodu. Također, zbog ponekad niske stabilnosti sulfonil-klorida, u određenim slučajevima ih je potrebno generirati *in situ* primjerice oksidacijom iz tiola. Zanimljiv pristup je i paladijem katalizirana trokomponentna reakcija aril-jodida i hidrazina uz DABSO kao izvor SO₂. Navedenu metodu također karakterizira tolerancija na prisustvo drugih funkcijskih skupina

poput hidroksilne i esterske. Također moguća je i sinteza uz pomoć organometalnih spojeva uz DABSO i sulfuril-klorida.³



Slika 9. Načini sinteze sulfonamidne funkcijske skupine³

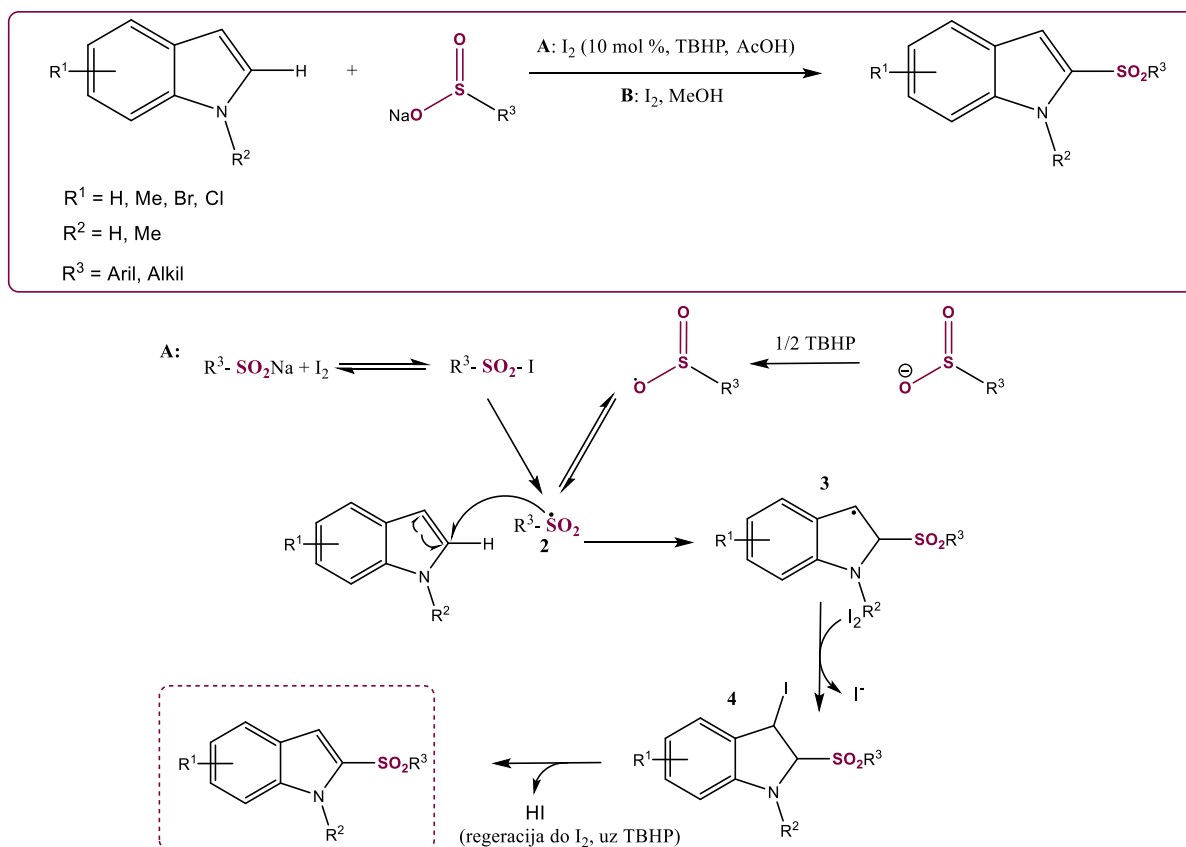
2.1.2. Uvođenje sulfonske skupine na (hetero)aromatske spojeve

Tradicionalni postupak sinteze (hetero)arilnih sulfona sastoji se od kondenzacije aril-halogenida s tiolnim derivatima te njihovom naknadnom oksidacijom. Ipak, zbog neugodnog mirisa tiola, oksidativnih uvjeta i opasnih međuprodukata došlo je do razvoja alternativnih sintetskih puteva. Jedna od takvih metoda je i Friedel–Craftsovo sulfoniranje arena uz pomoć sulfonil-klorida uz prisustvo jakih kiselina kao katalizatora.³

Veliku pažnju je pritom privukla izravna sulfonilacija koje ne zahtjeva prethodnu funkcionalizaciju aromatskog prstena. Na primjer, indolna skupina je podvrgnuta izravnoj sulfonilaciji na C2 položaju uporabom sulfinata. Ova transformacija je posebno zanimljiva budući da je položaj C2 indolnog prstena manje aktivan od položaja C3.³

Dvije odvojene grupe zasebno su izvijestile o regioselektivnoj 2-sulfonilaciji indola pomoću joda. U prvoj metodi korištena je katalitička količina joda u prisutnosti *tert*-butil hidroperoksida (TBHP) kao oksidansa i octene kiseline kao otapala. U međuvremenu, je isti postupak proveden uz istu regioselektivnost sa stehiometrijskim količinama joda, ali bez potrebe za oksidansom. U oba slučaja, velik broj različito supstituiranih indola i natrijevih sulfinata reagirao je dajući željene 2-sulfonilindole. U oba slučaja reakcija se može objasniti

radikalnim mehanizmom pri čemu u prvoj metodi dolazi do generacije sulfonil-radikala uz pomoć TBHP-a. U slučaju dodatka stehiometrijske količine joda radikal nastaje homolitičkim cijepanjem novoformiranog sulfonil-jodida (RSO_2I). Sulfonil radikal 2 može reagirati s indolom dajući međuprodukt 3, koji s jodom daje međuprodukt 4. Eliminacijom jodovodika dolazi do nastanka željenih sulfona.³



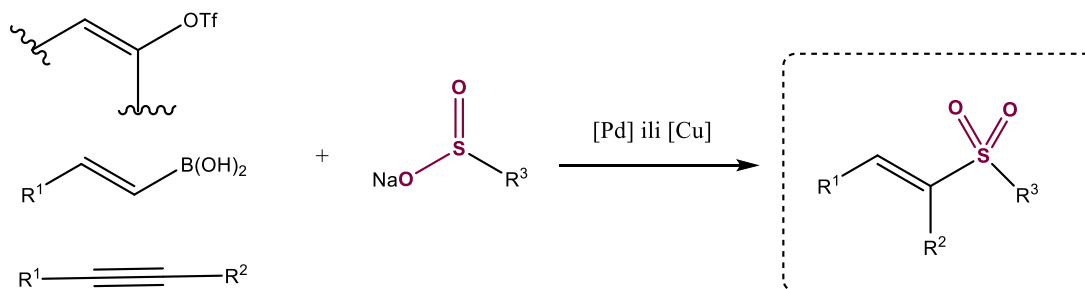
Slika 10. Mehanizam radikalne sulfonilacije heteroaromatskih spojeva uz jod³

2.1.3. Sulfoniranje alkena i alkina

Sulfonirani alkeni i alkini vrlo su važni međuprodukti u medicinskoj kemiji. Mogu se pripremiti Michaelovom adicijom ili Horner-Emmonsovom reakcijom iz vrlo često teško dostupnih reaktanata.

Alternativna sinteza ovakvih spojeva moguća je iz odgovarajućih vinil-halogenida/borata sa sulfinatnim derivatima uz bakar kao katalizator. Produkt u navedenim reakcijama je u pravilu *trans* konfiguracije. Nadalje, uvođenjem soli kao što su litijev klorid ili kalijev jodid dolazi do nastanka *trans*- β -halo-vinil-sulfona, spojeva koji mogu poslužiti kao prekursori u Suzukijevoj reakciji.

Opći postupci:

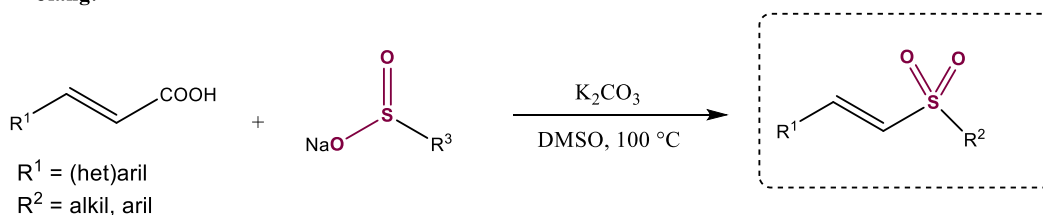


Slika 11. Opći postupci sinteze alil-sulfona³

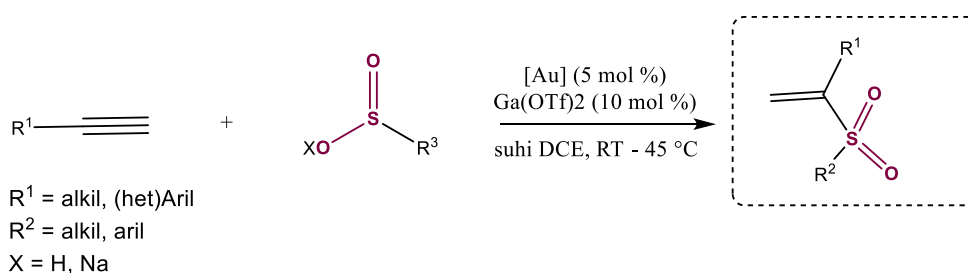
Nadalje, Jiangov tim razvio je ekološki prihvatljivu sintezu β -supstituiranih vinil-sulfona bez uporabe metala. U navedenom reakciji sudjeluju dva lako dostupna reaktanta - natrijev sulfinat i cimetne kiseline. DMSO se pritom koristi kao oksidans i otapalo. Ovi blagi uvjeti omogućuju širok izbor vinil-sulfona bez obzira na elektronski učinak supstituenata, uz dobru toleranciju različitih funkcijskih skupina.³

Od iznimnog interesa u organskoj sintezi su i α -supstituirani vinil-sulfoni. Tako su Shi i suradnici proveli Markovnikovljevu adiciju sulfinske kiseline na terminalne alkine, pri čemu dolazi do nastanka isključivo α -supstituiranih vinil-sulfona. Navedena transformacija je katalizirana kompleksom triazol zlata koji je ne gubi aktivnost u prisustvu sulfinske kiseline i aktiviranog alkina, favorizirajući Markovnikovljevu adiciju. Na navedeni način, autori su sintetizirali različite elektron-deficijentne alkil i aril α -supstituirane vinil-sulfone.³

Jiang:



Shi:



Slika 12. Jiangov i Shiev način sinteze alilnih i arilnih sulfona³

2.2. Reakcije sulfinata u kojima dolazi do pucanja C-S veze i stvaranja C-C veze

Reakcije unakrsnog povezivanja katalizirane metalima sve su popularnije u organskoj sintezi. Navedenim se reakcijama omogućuje nastanak ugljik-ugljik veze koji je uvijek jedna od izazovnijih stvari u organskoj sintezi.

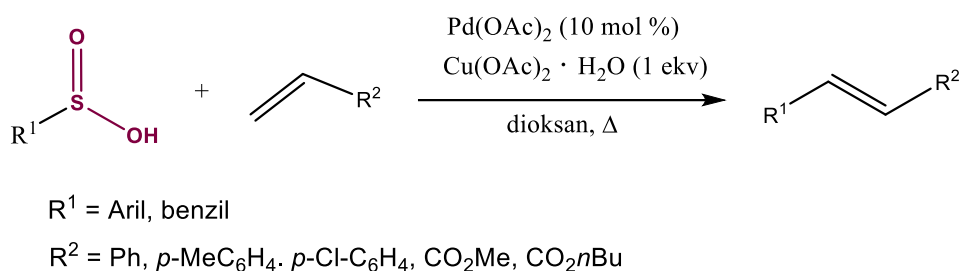
Razvoj reakcije unakrsnog povezivanja uz desulfinaciju (gubitak SO_2) započeo je 1966. godine kada su Collman i Roper priređivali komplekse iridijevog sulfinata i uočili eliminaciju SO_2 uslijed zagrijavanja iznad $100\text{ }^\circ\text{C}$. Poznato je da u reakcijama unakrsnog povezivanja ulogu elektrofila u pravilu imaju organski halogenidi, a budući da se jačina C-S veze može usporediti s jačinom C-I i C-Br veza, njezina primjena u navedenim reakcijama i nije neobična. Također, treba napomenuti da pri navedenim reakcijama, ukoliko se provode u bezvodnim uvjetima, dolazi do otpuštanja plinovitog sumporovog(IV) oksida što se može smatrati pogonskom silom ovakvih reakcija.^{2,3,7}

Također, sulfinati mogu zamijeniti i organometalni spoj u reakcijama unakrsnog povezivanja odnosno imati ulogu nukleofila. Sulfinati su daleko stabilniji od organometalnih spojeva te u određenim slučajevima, omogućuju i provođenje reakcije u vodenom mediju što s organometalnim spojevima nije slučaj. Također, treba se istaknuti i niža cijena sulfinatnih spojeva naspram organometalnih.²

U daljnjem dijelu će biti navedeni primjeri reakcija unakrsnog povezivanja u kojima sulfinati sudjeluju kao supstrati.

2.2.1. Mizoroki – Heckova reakcija

Mizoroki – Heckova reakcija je reakcija u kojoj dolazi do nastanka ugljik-ugljik dvostruke veze između aril-halogenida i terminalne dvostruke veze. Zamjena aril-halogenida sulfinatima dovela je do mogućnosti provedbe reakcije uz blaže reakcijske uvjete te mogućnost provedbe reakcije bez prisustva baze i liganda. Nadalje, 2011. godine razvijen je sustav u kojem bakrov(II) acetat ima ulogu oksidansa odnosno regenerira paladij(II) potreban za odvijanje katalitičkog ciklusa te se pokazalo se da su navedeni uvjeti vrlo pogodni za kondenzaciju različitih aril sulfinskih kiselina s akrilnim esterima i stirenima neovisno o tome jesu li stireni obogaćeni ili osiromašeni elektronima.

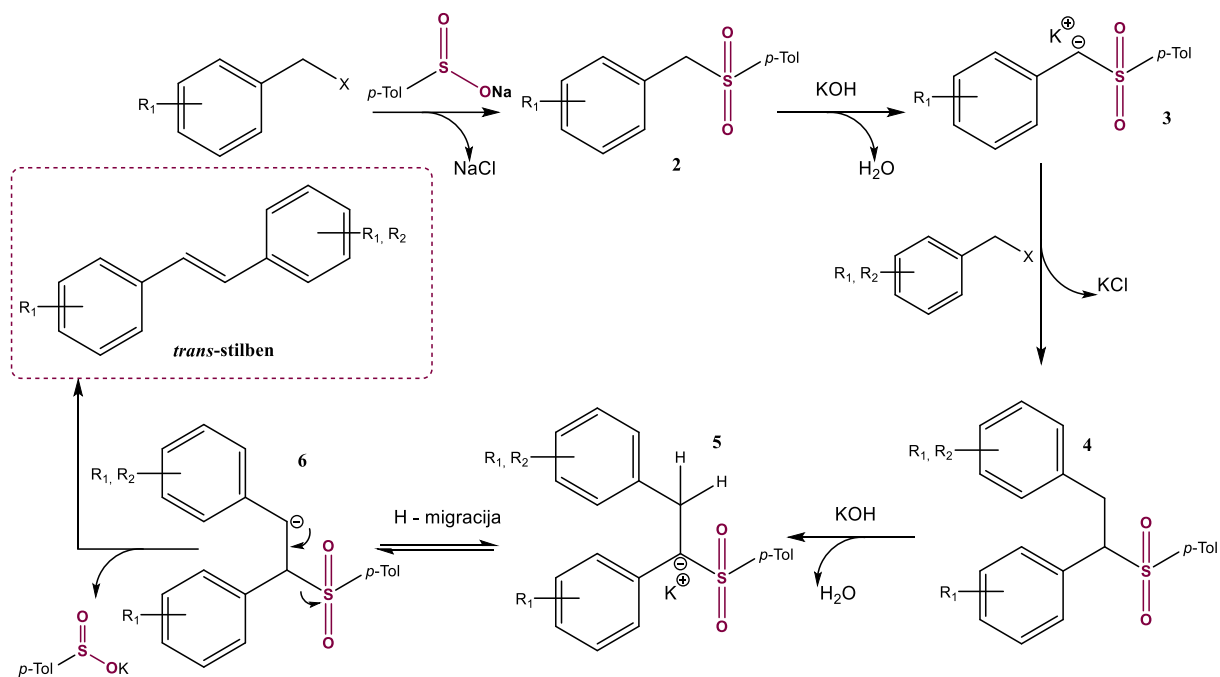
Slika 13. Mizoroki-Heckova reakcija uz sulfinat³

Također, sulfinatne soli mogu zamijeniti alkeni supstrat u navedenoj reakciji odnosno imati ulogu nukleofila. Tako je sintetiziran niz heteroaromatskih spojeva bez potrebe za uporabom baze ili kokatalizatora.^{3,14}

2.2.1.1. Sinteza stilbena uz posredovanje natrijevog sulfinata

Natrijev *p*-toluensulfinat koristio je Dengov tim kao prijelazni reagens prilikom sinteze simetričnih i nesimetričnih *trans*-stilbena iz benzilnih-halogenida. Navedena metoda predstavlja dobru alternativu Wittig-Hornerovoj reakciji za sintezu stilbena.³

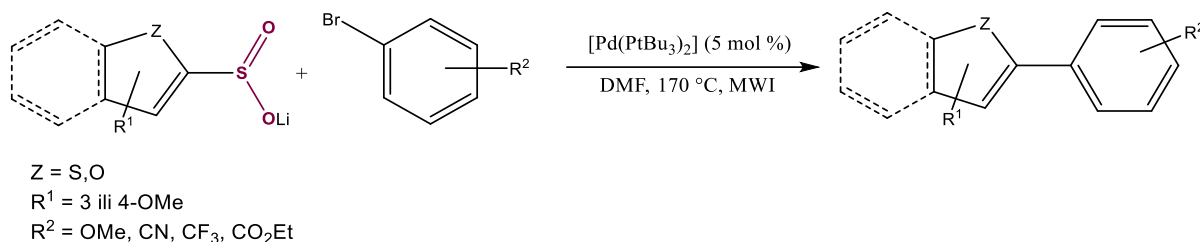
U navedenoj reakciji benzilni-halogenid reagira s natrijevim *p*-toluensulfinom tvoreći odgovarajući sulfon što je ujedno i pokretačka sila ove reakcije. Nastali sulfon se deprotonira dajući međuprodukt 3. U prisutnosti drugog ekvivalenta benzil-halogenida, stvara benzil sulfon 4 koji deprotonacijom daje međuprodukt 5. Konačno, migracijom vodika i kasnijom reaktivnom eliminacijom dolazi do nastanka *trans*-stilbena.³

Slika 14. Mehanizam sulfinomom posredovane sinteze *trans* stilbene³

2.2.1.2. Desulfativne naspram dekarboksilativnih arilacija

Reakcije unakrsnog povezivanja u dekarboksilaciju predstavljaju vrlo čestu skupinu reakcija u organskoj sintezi. 2013. godine razvijeno je desulfativno unakrsno spajanje litijevih heteroaromatskih sulfinata i aril bromida. Time je prikazana mogućnost zamjene karboksilnih kiselina sulfinskimama pri čemu je posebnu pažnju usmjerila regioselektivnost na položaju 2 aromatskog prstena. Pretpostavlja se da je povećana π -nukleofilnost i neplanaran položaj hidroksilne skupine u sulfinskoj kiselinama odgovoran za bolju selektivnost prema C2 aktivaciji heteroarila.³

Nadalje, prethodna računalna studija pokazala je da je gubitak SO₂ iz molekula lakši od CO₂. Na navedeni način različiti 2-sulfinilirani heteroarili (tiofen, furan i benzofuran) regioselektivno su povezani s aril-bromidima pri čemu su elektron-deficijentni i neutralni bromidi bili su aktivniji od elektron-donirajućih.³

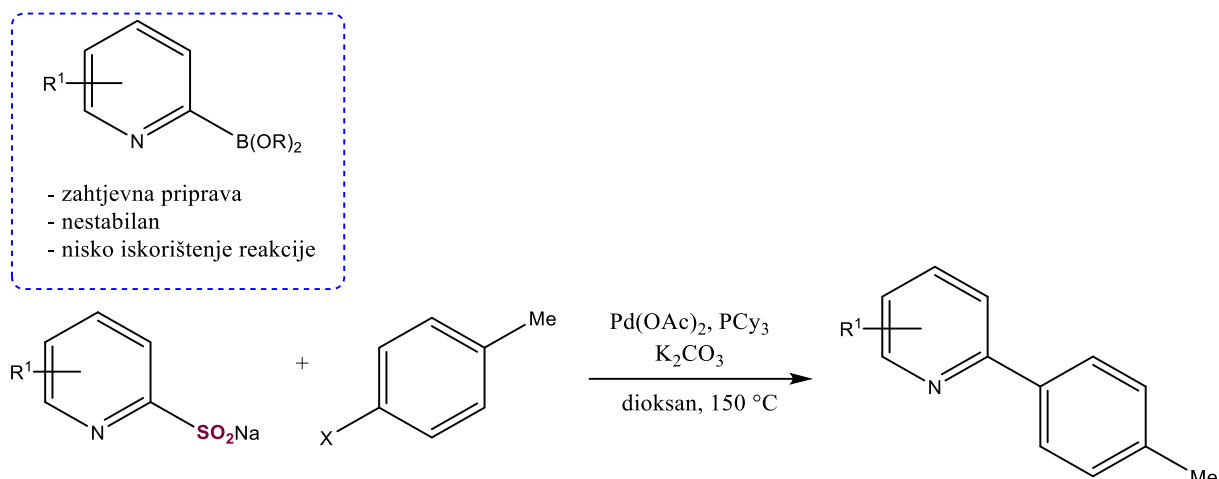
Slika 15. Prikaz kondenzacije heteroaromatskog sulfinate s aril-bromidom³

2.2.2. Suzukijeva reakcija

Suzuki-Miyaurina reakcija paladijem katalizirana reakcija nastanka ugljik-ugljik nezasićene veze između aril, alil ili vinil-halogenida i aril, alil ili vinil organoborovog spoja. Kao i u Heckovoj reakciji, sulfinati mogu zamijeniti alil odnosno aril-halogenide pri čemu su sulfinati reaktivniji supstrati i od bromida i klorida.^{3,15}

Osim organohalogenida, sulfinatni derivat u Suzukijevoj reakciji može zamijeniti i organoborov spoj. U takvim reakcijama sulfinat ima ulogu nukleofila. Natrijeve soli su u pravilu stabilniji supstrati od organoborovih spojeva. No ponekad, ta razlika u stabilnosti nije prevelika i ključna za odvijanje reakcije što je razlog da soli ipak nisu istisnule primjenu organoborovih spojeva.^{5,8,16}

Međutim, navedena metoda se pokazala iznimno korisna kod sinteze ugljik-ugljik veze s položajem 2 na piridinu. Piridin-2-borolat je nestabilna molekula koja se teško priređuje te je Suzukijeva reakcija s njim u pravilu davala produkte uz nisko iskorištenje. Tako je od primjerice 360 analognih reakcija provedenih u Pfizerovom laboratoriju, samo njih nešto više od dvadeset provedeno uz iskorištenje veće od 20 %. Zamjena organoborovih spojeva sa sulfinatnim solima omogućila je provođenje navedenih reakcija uz vrlo visoka iskorištenja. Budući da je piridin građevna jedinica mnogih bioaktivnih molekula, navedena reakcija je od velikog značaja.¹⁶

Slika 16. Suzukijeva reakcija uz pomoć aril-sulfinata¹⁶

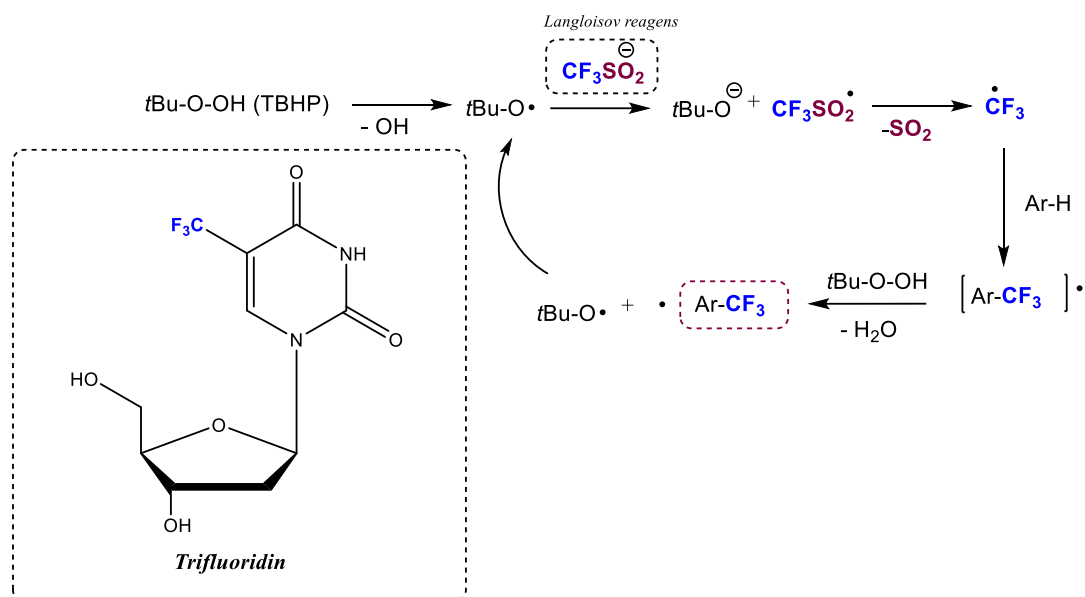
2.2.3. Funkcionalizacija C-H veze

Danas je razvoj metoda za izravnu pretvorbu inertnih C–H veza (hetero)arena ili alkilnih lanaca u nove ugljik-ugljik veze i ugljik–heteroatom veze jedan od glavnih izazova u organskoj sintezi. Sulfinati su našli svoju primjenu i u takvim transformacijama.^{3,17}

2.2.3.1 Fluoriranje heterocikličkih spojeva

CF₃ funkcijska skupina se pojavljuje kao česti molekularni fragment u biološki važnim spojevima. Naime, CF₃ funkcijska skupina je u pravilu po veličini slična metilnoj, ali je zbog elektron odvlačećih svojstva fluora i visoke lipofilnosti ključna za određene proteinske interakcije. Za uvođenje fluora u organske molekule obično je potrebna uporaba toksičnih i korozivnih reagenasa čija uporaba ponekad zbog osjetljivosti drugih molekularnih fragmenata i ne može biti opcija.^{3,17}

2011. godine započela je uporaba natrijevog trifluorometansulfinata, komercijalno dostupnog spoja poznatijeg pod imenom Langloisov reagens. On radikalskim mehanizmom uvodi CF₃ funkcijsku skupinu na aromatski prsten. U navedenim reakcijama *tert*-butil hidroperoksid (TBHP) služi kao radikalski inicijator. On jednoelektronskom oksidacijom, dovodi do stvaranja sulfonilnog radikala koji se lako raspada u trifluorometilni radikal uz gubitak SO₂. Tako je CF₃ uspješno uveden na brojne aromatske heterocikličke spojeve kao što su ksantini, piridini, indoli i imidazoli. Također, navedena metoda može se koristiti i za pripravu trifluoridina – komercijalno dostupnog antivirusnog lijeka.^{3,5}



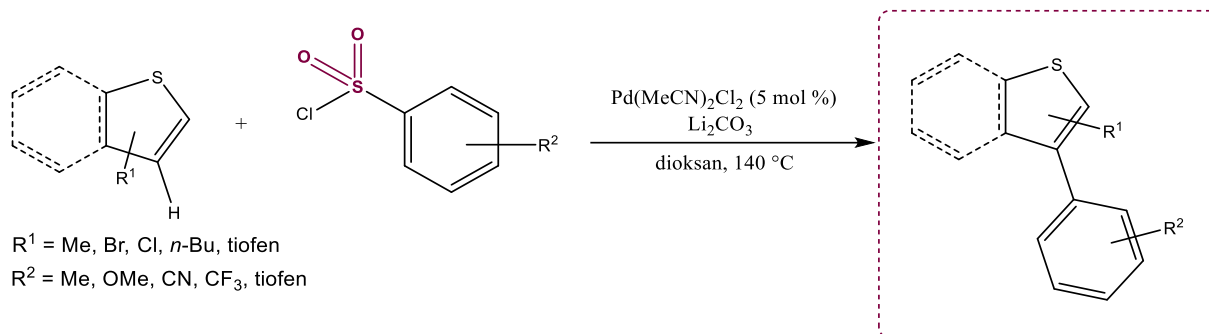
Slika 17. Mehanizam uvođenja CF_3 funkcijske skupine na heterocikličke spojeve i struktura trifluoridina^{3,18}

Isti tim je napravio i druga dva fluorirajuća reagensa – natrijev 1,1-difluoroetansulfinat (DFES-Na) i cinkov difluorometansulfinat (DFMS). Tako su fluoroalkilne skupine uvedene u mnoge biološki aktivne heterocikle poput melatonina, alopurinola i teofilina.³

2.2.3.2. Regioselektivna C-H arilacija

Osim funkcionalizacije C-H veze uvođenjem CF_3 fragmenta, moguća je i funkcionalizacija aromatskog prstena i to regioselektivno usprkos vrlo sličnoj reaktivnosti navedenih C-H veza. Tako je moguće provesti arilaciju aromatskog prstena uz pomoć arilsulfonil-klorida i paladij kao katalizator.

Također, uz paladij kao katalizator uspješno provedena kondenzacija arilnog prstena i tiofena na položaju C3 iako je C2 reaktivniji. Navedena reakcija je uspješno provedena bez prisustva oksidansa, liganda ili druge usmjeravajuće funkcijske skupine na aromatskom prstenu. Također su zabilježene druge regioselektivne direktne C–H arilacije nekoliko različitih heteroarilnih prstenova kao što su furani, azoli, indoli i polifluoroareni. Zabilježeno je da je navedena reakcija pogodnija u slučaju elektron-deficijentnih aromata.³

Slika 18. Regioselektivna C-H arilacija³

2.2.4. Budućnost i unaprjeđenje desulfatacijskih reakcija

Kao što je ranije navedeno, u reakcijama unakrsnog povezivanja uz desulfitaciju dolazi do oslobađanja sumporov(IV) oksida. U novije vrijeme sve se više radi na razvoju metoda u kojima bi se sumporov(IV) oksid mogao „sakupiti“ te ponovno regenerirati. Tako se u bazičnom vodenom mediju SO_2 može prevesti u sulfitne (SO_3^{2-}) anione. Oni se uz prisustvo lako oksidiraju do sulfata koji se može istaložiti s kalcijevim ionima. Navedeni proces dodatno pomiče reakciju u smjeru produkata. Također, postoje i primjeri gdje se SO_2 prevodi u DABSO koji se onda dalje može koristiti u novim reakcija sulfonilacije.

Iako je su organometalni spojevi u pravilu veće cijene od sulfinatnih spojeva, sama priprava sulfinatnih soli koja se jako često i provodi iz organometalnih spojeva je ono što u pravilu poskupljuje dani proces pa isto tako i koči primjenu sulfinata.²

§ 3. ZAKLJUČAK

Primjena sulfinata spojeva u zadnjih nekoliko godina doživjela je značajan napredak, osobito s razvojem novih reagenasa za *in situ* generiranje SO₂ - molekuskog fragmenta. Sulfinatne soli uglavnom su lako dostupni i stabilni spojevi, jednostavni za rukovanje. Oni su ključni prekursori u sintezi sulfona i sulfonamida, strukturnih jedinica prisutnih u mnogim biološki aktivnim spojevima. Primjena sulfinata primijećena je i u kondenzacijskim reakcijama u kojima dolazi do nastanka ugljik-ugljik veze, gdje mogu djelovati kao i nukleofili i elektrofilni. U obje primjene, postoji mogućnost provođenja reakcija u ekološki prihvatljivim uvjetima. S obzirom na sve navedeno, sulfinati predstavljaju izuzetno korisnu skupinu spojeva u organskoj sintezi koja još uvijek nije u potpunosti istražena, ali pokazuje veliki potencijal kao alternativa tradicionalnijim metodama sinteze.

§ 4. LITERATURNI IZVORI

1. O. Pournalimardan, H. Bahir, A. H. Adhab, S. M. Saeed, R. Sadeghzadeh, *Chem. Rev. Lett.* **6** (2023) 2645–4947.
2. D. H. Ortgies, A. Hassanpour, F. Chen, S. Woo, P. Forgione, *Eur. J. Org. Chem.* **3** (2016) 408–425.
3. J. Aziz, S. Messaoudi, M. Alami, A. Hamze, *Org. Biomol. Chem.* **12** (2014) 9743–9759.
4. S. Liang, K. Hofman, M. Friedrich, G. Manolikakes, *Eur. J. Org. Chem.* **30** (2020) 4664–4676.
5. D. Kaiser, I. Klose, R. Oost, J. Neuhaus, N. Maulide, *Chem Rev*, **119** (2019) 8701–8780.
6. R. J. Reddy, A. H. Kumari *RSC Adv.* **11** (2021) 9130–9221
7. F. Chen, *Pyridine as a Removable Directing Group for Facile Access to ortho-Functionalized Sulfinate Salts*, Doktorski rad, Concordia University Montréal, Québec, 2019, str 1.
8. X. A. F. Cook, L. R. E. Pantaine, D.C. Blakemore, I.B. Moses, N.W. Sach, A. Shawnya, M.C. Willis *Angew. Chem. Int. Ed.* **60**, (2021), 22461.
9. https://en.wikipedia.org/wiki/Potassium_metabisulfite (datum pristupa 14. travanj 2024)
10. <https://en.wikipedia.org/wiki/Dapsone> (datum pristupa 14. travanj 2024)
11. M. Huang, L. Hu, H. Shen, Q. Liu, M.I. Hussain, J. Pan, Y. Xiong, *Green Chem.* **18** (2016) 1874–1879.
12. *Organic Chemistry of Sulfur*, Plenum Press, New York, 1977 str. 639
13. Y. Wang, G. Wu, K. Yan, J. Qin, R. Liu, N. Rong, Y. Tang, T. Loh, P. Yie *Org. Lett.* **25** (2023), 8895–8900.
14. S. Sévigny, P. Forgione, *Chem. Eur. J.* **19** (2013) 2256–2260.
15. M. Bušljeta, *Suzukijeva reakcija*, Završni rad, Prirodoslovno-matematički fakultet, Sveučilište u Zagrebu, 2019, str 4–5.
16. T. Markovic, B. N. Rocke, D. C. Blakemore, V. Mascitti, M. C. Willis, *Chem. Sci* **8** (2017) 4437–4442.
17. A. Abula, Z. Xu, Z. Zhu, C. Peng, Z. Chen, W. Zhu, H.A. Aisa *J. Chem. Inf. Model.* **60** (2020) 6242–6250.
18. <https://en.wikipedia.org/wiki/Trifluridine> (Datum pristupa 15. travanj 2024)

