



Schwefel(VI)-fluorid-Austausch (SuFEx): Eine weitere gute Anwendung für die Click-Chemie

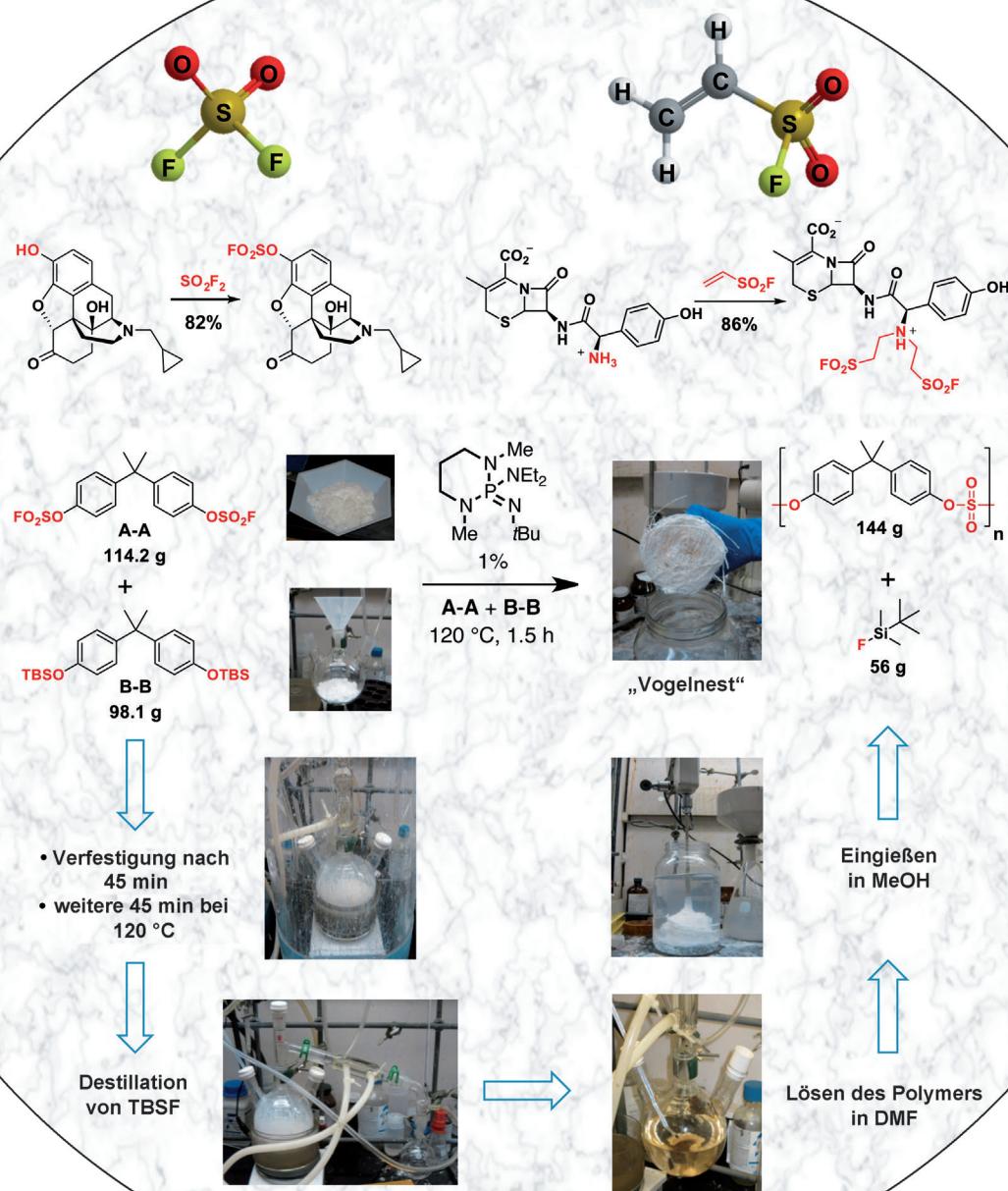
Jiajia Dong, Larissa Krasnova, M. G. Finn und K. Barry Sharpless*

Stichwörter:

Arylfluorsulfat · Click-Chemie ·

Diarylsulfat · SuFEx ·

Sulfurylfluorid



Arylsulfonylchloride (z. B. Ts-Cl) sind die am häufigsten eingesetzten S^{VI} -Elektrophile in der organischen Synthesechemie, und auch die Stammverbindung, das Sulfurylchlorid ($O_2S^{VI}Cl_2$), wurde zur Synthese von Sulfaten und Sulfamiden genutzt. Allerdings wird die gewünschte Halogenidsubstitution oftmals durch die Zersetzung des Schwefelektrophils in S^{IV} -Spezies und Cl^- verhindert, denn die $S^{VI}-Cl$ -Bindung ist äußerst reduktionsanfällig. Mit Schwefel(VI)-fluoriden (z. B. $R-SO_2-F$ und SO_2F_2) verläuft die Umsetzung hingegen ausschließlich über den Substitutionsweg. Wie es bei der Click-Chemie zumeist der Fall ist, wurden viele entscheidende Aspekte der Reaktivität von Schwefel(VI)-fluoriden vor langer Zeit in Deutschland entdeckt.^[6a] Überraschenderweise gerieten diese außerordentlichen Arbeiten in der Mitte des 20. Jahrhunderts ziemlich abrupt aus dem Blickfeld. In diesem Aufsatz versuchen wir, dieser Chemie neues Leben einzuhauchen. Insbesondere stützen wir uns dabei auch auf John Hyatts unbeachtet gebliebene Veröffentlichung über $CH_2=CH-SO_2-F$ aus dem Jahr 1979.^[98] Wir tragen mehrere neue Beobachtungen bei, einschließlich dem Befund, dass das ansonsten sehr stabile Gas SO_2F_2 eine exzellente Reaktivität unter den richtigen Umständen aufweist. Wir zeigen auch, dass Protonen oder Siliciumzentren den Austausch von S-F-Bindungen gegen S-O-Bindungen aktivieren können und dass der Sulfat-Konnektor überraschend hydrolysestabil ist. Anwendungen dieser kontrollierbaren Ligationschemie auf kleine Moleküle, Polymere und Biomoleküle werden diskutiert.

1. Einführung

Die Click-Chemie wurde vor 15 Jahren als ein Konzept zum Aufbau funktioneller Moleküle, insbesondere über die Knüpfung von Kohlenstoff-Heteroatom-Bindungen eingeführt.^[1] Click-Reaktionen zeichnen sich dadurch aus, dass sie unter einfachen Bedingungen durchführbar sind, Sauerstoff und Wasser vertragen und die Produkte mit hohen Ausbeuten und minimalen Erfordernissen an die Produktaufreinigung generieren. Gemeinsam ist diesen Reaktionen, dass sie starke thermodynamische Triebkräfte mit konsistenten, gut kontrollierten Reaktionswegen vereinen, was den Einsatz von sehr unterschiedlichen Substraten in Click-Reaktionen erlaubt.

Die Azid-Alkin-Cycloaddition^[2] ist eine besondere Reaktion, die sich vor allem durch zwei Merkmale auszeichnet: die einfache Art der beteiligten funktionellen Gruppen und die Möglichkeit (in unterschiedlichem Maße und zu unterschiedlichen Zwecken), die Ligationsfähigkeit dieser Gruppen durch Cu^I -Katalysatoren zu aktivieren,^[3] entweder indem sterische Spannung in der Alkinkomponente erzeugt wird^[4] oder indem die Gruppen in enger räumlicher Nähe gehalten werden.^[5] Diese spezielle Click-Reaktion resultierte aus der Suche nach einer Möglichkeit, zwei funktionelle Gruppen reagieren zu lassen, die ansonsten – trotz ihres hochenergetischen Charakters – wenig reaktiv miteinander sind. Für die meisten anderen Click-Reaktionen lässt sich hingegen ein praktikables Reaktionsfenster finden, indem man die Eigen-

Aus dem Inhalt

1. Einführung	9585
2. Sulfonylfluoride und andere Sulfonylhalogenide	9586
3. Organische Sulfonylfluoride und ihre Derivate	9587
4. Synthese von Sulfonylfluoriden aus Chloriden	9589
5. Sulfonylfluoride zur Affinitätsmarkierung und in der Wirkstoffentwicklung	9591
6. Modulare Sulfonylfluoride	9593
7. Sulfonylfluoridgas (SO_2F_2) als Schwefel(VI)-Konnektor	9594
8. Synthese und Reaktivität von Fluorsulfaten ($ROSO_2F$): Wasserstoffbrücken als Mediator	9594
9. Synthese und Reaktivität von Fluorsulfaten ($ROSO_2F$): Silicium als Mediator	9596
10. Synthese und Reaktivität von Sulfamoylfluoriden (R_2NSO_2F)	9598
11. Schlussfolgerungen	9598

schaften mindestens eines hochreaktiven Reaktionspartners anpasst. Wir beschreiben in diesem Aufsatz ein Beispiel des letzteren Typs – bezeichnet als Schwefel(VI)-fluorid-Austausch ($SuFEx$) –, der durch das Zusammenspiel der speziellen Anforderungen des Fluoridions für die Bildung von

[*] Dr. J. Dong,^[+] Dr. L. Krasnova,^[+] Prof. K. B. Sharpless
Department of Chemistry, The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037 (USA)
E-Mail: sharples@scripps.edu

Prof. K. B. Sharpless

The Skaggs Institute for Chemical Biology, The Scripps Research Institute, La Jolla, California 92037 (USA)

Prof. M. G. Finn

School of Chemistry & Biochemistry, Georgia Institute of Technology, Atlanta, GA 30332 (USA)

[+] Diese Autoren hatten gleichen Anteil an dieser Arbeit.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag (Synthesen und Charakterisierungen) sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201309399> zu finden. Neue Verbindungen sind in den Abbildungen nummeriert.

Wasserstoffbrücken und den thermodynamischen und kinetischen Eigenschaften der Fluoridbindung zu Schwefel(VI)- und Siliciumzentren ermöglicht wird.

Die komplexe Natur der Säure-Base-Chemie, die durch den schnellen Austausch von Protonen und konjugierten Basen charakterisiert ist, macht sie normalerweise unbrauchbar für Click-Chemie. SuFEx-Transformationen sind jedoch eine Ausnahme hiervon. Den Schlüssel liefert die besondere Anforderung an das Fluorid, aus einer starken kovalenten Bindung heraus als eine Abgangsgruppe zu fungieren, wobei es der Unterstützung durch „H⁺“ oder „R₃Si⁺“ unter strikten räumlichen und kinetischen Randbedingungen bedarf. Weil es aber schwierig ist, das Fluoridion aus der Bindung mit S^{VI} abzuspalten, ist die SO₂-F-Einheit bemerkenswert stabil unter typischen sauren und basischen Umgebungen. Diese Bindung erfüllt somit ein zentrales Kriterium der Click-Chemie, nämlich unter den meisten Bedingungen „unsichtbar“ zu bleiben und erst auf Wunsch zum Leben erweckt zu werden.

Die Feinheiten der Katalyse, mit der die nahezu inerte S^{VI}-F-Gruppe aktiviert wird, müssen in zukünftigen Studien geklärt werden. Für den Moment wollen wir die vielen praktischen Aspekte der einzigartigen Säure-Base-Abhängigkeit der Reaktivität von Sulfur(VI)-fluorid betrachten. Hierzu gehört die Beobachtung, dass für unterschiedliche Anwendungen unterschiedliche Reaktionsbedingungen günstig sind: Phasentransferreaktionen (wässrig/organisch) sind vorteilhaft, wenn das Fluorid als Nukleophil reagiert, vor allem in Form des Bifluoridanions (FHF⁻); homogene Bedingungen sind günstig, wenn Silylgruppen sehr schnelle Reaktionen von Schwefel(VI)-fluoriden als Elektrophile vermitteln.

Unsere Entwicklung dieser Chemie ist letztlich von dem Bestreben abgeleitet, die besten Verknüpfungsmethoden

aufzufinden, solche also, die unabhängig von der Umgebung nahezu perfekt ablaufen. Der Nutzen einer Verknüpfungsmethode lässt sich an der Leichtigkeit und Allgemeingültigkeit ermessen, mit der die Reaktionspartner zusammengeführt werden, an der Stabilität der Bindung unter praxis-tauglichen Bedingungen und an ihren Konformations- und Polaritätseigenschaften. Zu den wichtigsten Bindegruppen (Konnektoren) in der Natur zählen Amid- und Phosphat-diestergruppen beim Aufbau von Proteinen bzw. Nuklein-säuren. Keine dieser Verknüpfungen kann bislang im Labor durch Click-Chemie erzeugt werden – die Bausteine sind entweder zu unreaktiv oder zu wahllos in ihrer Reaktivität. Stattdessen fokussieren wir auf die S^{VI}-F-Bindungen als sehr anspruchsvolle Elektrophile, die nur dann bereitwillig reagieren, wenn das F⁻-Ion geeignet solvatisiert und aktiviert wird. Die S^{VI}-F-Gruppe kann dabei als Eingangspunkt für Sulfonyl-/Sulfurylbindungen -Z-SO₂-Z' (Z, Z'=C, O, N) dienen, die analog zur Phosphonyl-/Phosphorylbindungen sind, jedoch keine Ladung tragen. Ihre reduzierte Polarität erlaubt es, die Eigenschaften von mittels SO₂-Bindungen aufgebauten Molekülen über die konstituierenden Struktur-motive zu beeinflussen. Die resultierende „Toolbox“ an Konnektoren wird durch eine weitere Click-Reaktion, die konjugierte Addition (Michael-Addition) von Nukleophilen an die besonders elektrophilen Ethensulfonylfluoride, zu-sätzlich erweitert.

2. Sulfonylfluoride und andere Sulfonylhalogenide

Sulfonylchloride sind die am häufigsten verwendeten S^{VI}-Elektrophile in der organischen Chemie. Das Interesse eines der Autoren dieses Aufsatzes (K.B.S.) an der Chemie von S^{VI} begann vor rund 30 Jahren, als sich RSO₂Cl und ClSO₂Cl



Jiajia Dong wurde in China geboren. Er erhielt seinen BA im Jahr 2000 an der Xiamen University und promovierte 2006 in organischer Chemie bei Prof. Biao Jiang am Shanghai Institute of Organic Chemistry (SIOC). Er forschte bei Egret Pharma, Shanghai, bevor er 2009 ein Postdoktorat bei Prof. K. Barry Sharpless am Scripps Research Institute aufnahm. Zurzeit ist er Research Associate bei Prof. Jeffrey Kelly und bei prof. K. Barry Sharpless am Scripps Research Institute.



M. G. Finn studierte am Caltech (BSc, 1980), am MIT (PhD 1986 bei K.B. Sharpless) und in Stanford (Postdoktorat 1988 bei J. P. Collman) und war Fakultätsmitglied an der University of Virginia (1988–98), am Scripps Research Institute (1998–2013) und am Georgia Institute of Technology (seit 2013). Er ist Chefredakteur von ACS Combinatorial Science.

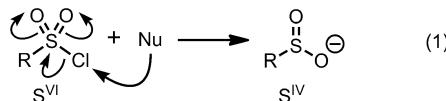


Larissa Krasnova ist Staff Scientist in der Gruppe von Prof. Chi-Huey Wong am Scripps Research Institute, La Jolla. Sie studierte an der Moscow State University, promovierte an der University of Toronto und absolvierte ein Postdoktorat in der Sharpless-Gruppe am Scripps.



Nobel-Preisträger K. Barry Sharpless wurde 1990 W. M. Keck Professor of Chemistry am Scripps Research Institute und am Skaggs Institute of Chemical Biology in 1990. Zuvor hatte er eine Professuren am MIT und in Stanford inne. Seine Ausbildung absolvierte er am Dartmouth College (BA 1963), in Stanford (PhD 1968 bei E. E. van Tamelen; Postdoc 1969 bei J. P. Collman) und in Harvard (Postdoc 1970 bei K. E. Bloch).

aufgrund der einfachen reduktiven Spaltung der Bindung zwischen S^{VI} und Cl als ungeeignete Konnektoren/Verbindungsstücke erwiesen haben [Gl. (1)]. Am ärgerlichsten tritt



dies bei der versuchten Bildung von anorganischen Sulfat-, Sulfamid- und Sulfamatbindungen wie RO-SO₂-OR', RNH-SO₂-NHR' und ArO-SO₂-NRR' auf. Unsere Versuche, schnelle und robuste anorganische Konnektoren für den zügigen Aufbau anspruchsvoller Moleküle zu entwickeln, wurden dadurch empfindlich verzögert. Nachdem wir nun zu diesem Thema zurückgekehrt sind, glauben wir, dass Sulfonylfluoride und verwandte Gruppen Komponenten einer vielfältigen Click-Chemie darstellen, welche sowohl Kohlenstoff- (C-SO₂F) als auch Heteroatom-gebundene (N-SO₂F und O-SO₂F) Spezies umfasst.

Wie bei den meisten Reaktionen der Click-Chemie wurden die essentiellen Eigenschaften der S^{VI}-F-Reaktivität schon vor langer Zeit identifiziert. Tatsächlich erschien zu Beginn des 20. Jahrhunderts in Deutschland eine reichhaltige Literatur zu RSO₂F- und ArSO₂F-Verbindungen, vor allem angetrieben durch die Verfügbarkeit und die Färbeeigenschaften von S^{VI}-Derivaten von Benzolen, Naphthalinen und Anthracenen aus Steinkohleteer.^[6] Wenngleich diese Reaktivität in der Farbstoffherstellung noch immer wichtig ist, verschwand sie in der Mitte des 20. Jahrhunderts recht abrupt aus dem Blickfeld der meisten Organiker, wie sich an den Publikationszahlen belegen lässt. Wir glauben, dass es nun andere überzeugende Gründe gibt, der SO₂F-Gruppe Beachtung zu schenken, vor allem im Einklang mit der Tatsache, dass Click-Reaktionen ihre mühelosesten Anwendungen in der biologischen, medizinischen und Materialchemie finden. Zum Beispiel ist die neutrale Diestersulfatbindung zwischen zwei Phenolen, ArO-SO₂O-Ar', ein Konnektor von geringer Polarität und überraschender Stabilität. Obwohl sie relativ selten im Labor und weitgehend unbekannt in der Biologie ist, lassen ihre Eigenschaften auf eine nützliche Verwendung als einfaches Bindeglied zwischen Strukturmodulen schließen. Darüber hinaus hat sich der SuFEx-Prozess als sehr verlässlich für die Polymersynthese, z. B. für die Herstellung von robusten thermoplastischen Poly(diarylsulfonaten) erwiesen.^[7]

3. Organische Sulfonylfluoride und ihre Derivate

Zu den einzigartigen Stabilitäts- und Reaktivitätseigenschaften der Sulfonylfluoride tragen fünf Faktoren bei, die in den Reaktionen in Abbildung 1 illustriert sind. Weitere Beispiele finden sich in dem frühen und exzellenten Übersichtsartikel von Suter aus dem Jahr 1944.^[6c]

1) *Stabilität gegen Reduktion.* Da Fluor das elektronegativste Element des Periodensystems ist, verläuft die Spaltung

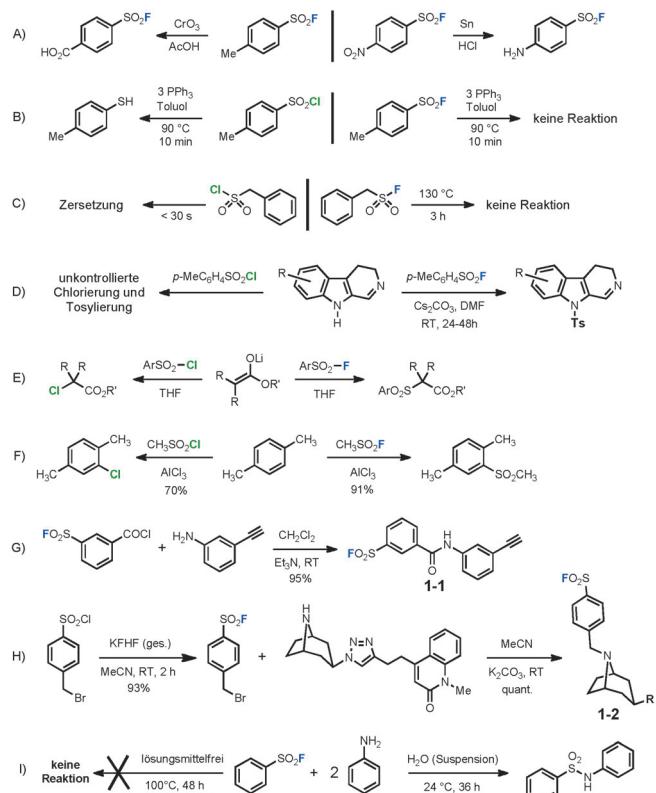


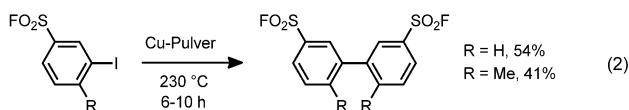
Abbildung 1. Reaktionen, die die Eigenschaften von Sulfonylfluoriden im Vergleich zu anderen Sulfonylhalogeniden aufzeigen. A,B) Stabilität von ArSO₂F gegen Oxidation^[22a] und Reduktion;^[6a] C) sehr viel höhere Stabilität von Sulfonylfluoriden gegen Thermolyse; D–F) Chlorierung oder gewünschte Sulfonylierung in Reaktionen mit Aminen,^[24] Ester-enolaten^[25] und unter Friedel-Crafts-Bedingungen;^[26] G,H) höhere Reaktivität von Acylchloriden und benzylischen Bromiden im Vergleich zu Sulfonylfluoriden unter nicht-aktivierenden Bedingungen; I) die Fähigkeit von Wasser, die Reaktivität von Sulfonylfluoriden zu aktivieren.

der Sulfonyl-Fluor-Bindung ausschließlich heterolytisch unter Bildung des Fluoridions (wenn auch selten, falls überhaupt, als unkomplexiertes F⁻). Im Gegensatz dazu ist die homolytische Spaltung von S-Cl-Bindungen recht häufig.^[8] Irreversible Reduktionen zur Stufe der Sulfinsäure (ArS(O)OR) für ArSO₂Cl gelingen recht leicht mit vielen Nukleophilen, außer Alkoholen und Aminen. Phosphine reduzieren Sulfonylchloride schnell zu den entsprechenden Thiolen.^[9] Sulfonylbromide und -iodide sind sogar anfälliger gegenüber Reduktion und Radikalreaktionen als Sulfonylchloride,^[8,10] was die saubere Reduktion von Sulfonylchloriden, Sulfonaten und Sulfonsäuren ermöglicht, wenn das Iodid in situ gebildet wird.^[11] Ein beeindruckendes Beispiel der Unterschiede zwischen Chlor und Fluor in der Sulfurylchemie liefern die Vorläuferverbindungen: SO₂Cl₂ ist ein starkes Oxidationsmittel, während metallisches Natrium in heißem flüssigem SO₂F₂ (unter Druck) geschmolzen werden kann, ohne dass eine der beiden Spezies chemisch verändert würde.^[12]

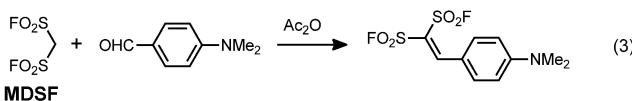
2) *Thermodynamische Stabilität.* Während Spezies mit Oxidationsstufen unter S^{VI} (einschließlich S^{IV}-Oxyhalogeniden, SOF₂ und SOCl₂) an allen Schwefelzentren leicht substituiert werden können,^[13] verlaufen Substitutionen an S^{VI} träge, was solchen Bausteinen bessere Eigenschaften als

Konnektoren verleiht.^[14] Des Weiteren sind Sulfonylfluoride wesentlich stabiler gegen nukleophile Substitution (einschließlich Hydrolyse)^[15] und Thermolyse als Sulfonylhalogenide, was sie zu den Sulfonylreagentien der Wahl unter anspruchsvollen Bedingungen macht. Diese Beobachtungen sind in Übereinstimmung mit den gemessenen Bindungsstärken von SO₂-F im Vergleich zu SO₂-Cl: Die homolytische Bindungsdissoziationsenergie der S-F-Bindung in SO₂F₂ (90.5 ± 4.3 kcal mol⁻¹,^[16] 81 ± 2 kcal mol⁻¹^[17]) ist wesentlich größer als die der S-Cl-Bindung in SO₂Cl₂ (46 ± 4 kcal mol⁻¹).^[17] Der Unterschied ist von ähnlicher Größenordnung (41 kcal mol⁻¹) wie bei den Bindungsstärken der S-F- im Vergleich zur S-Cl-Bindung in SO₂FCl.^[18]

Diese Faktoren verursachen eine überraschende und sehr nützliche Passivität der SO₂F-Gruppe. In einer vergleichenden Studie, die mehr als 40 Jahre zurückliegt, wurde in einer gaschromatographischen Analyse von Sulfonylhalogeniden die thermische und hydrolytische Instabilität von RSO₂Cl im Vergleich zu RSO₂F aufgezeigt.^[19] Eine sogar noch frühere und noch beeindruckendere Arbeit von Steinkopf und Jaeger beschrieb die Ullmann-Kupplung von Iod-3-fluorsulfonylbenzolen über metallischem Kupferpulver bei erhöhter Temperatur ohne Zersetzung der SO₂F-Gruppe [Gl. (2)].^[6b]



Ein aliphatisches Beispiel ist Methanidisulfonylfluorid, (FSO₂)₂CH₂ (MDSF).^[20] Die SO₂F-Gruppen in dieser Verbindung überstehen heftige elektrochemische Oxidationsbedingungen während der Fluorierung der Methylengruppe,^[21] und basevermittelte Alkylierungen und Kondensationsreaktionen laufen bereitwillig ab [Gl. (3)]. Das entsprechende



Chlorid, (ClSO₂)₂CH₂, zersetzt sich unter diesen Bedingungen. Als Strukturbaustein sollte MDSF vor allem wegen seines dualen Potentials nützlich sein: Mit seinem Kohlenstoff kann (FSO₂)₂CH₂ über die konjugierte Base an Elektrophile binden, Verknüpfungen mit Nukleophilen gelingen mit jeder der O₂S-F-Bindungen. Besonders wichtig ist jedoch vor allem die Stabilität der Sulfonylfluoride unter wässrigen Bedingungen, die zuerst von Steinkopf^[6a] sowie Davies und Dick^[22] um 1930 nachgewiesen und später von anderen weiter erforscht wurde.^[23]

3) Ausschließliche Reaktion am Schwefel. Aufgrund seiner Polarisierbarkeit ist das Chlor in -SO₂Cl und verwandten Gruppen anfällig für reduktive Angriffe (sowohl durch Ein- als auch Zwei-Elektronen-Reaktionswege, je nach Nukleophil und Reaktionsbedingungen), weswegen Reak-

tionen mit Kohlenstoffnukleophilen normalerweise Gemische von sowohl Sulfonierungen als auch Chlorierungen ergeben. Literaturbeispiele umfassen Reaktionen mit Organo-lithiumreagentien,^[27] Schwefelylidien,^[28] Phosphorylidien^[29] und elektrophile aromatische Substitutionen.^[26,30] In all diesen Fällen ergeben Sulfonylfluoride nur Sulfonylierungsresultate. Gleiches gilt für die Reaktivität von Sulfoniimidoylfluoriden im Vergleich zu den Chloriden.^[31]

4) Der spezielle Charakter der Fluorid-Proton-Wechselwirkung. Nukleophile Substitutionsreaktionen von Sulfonylfluoriden können über Additions-Eliminierungs-Mechanismen sowie auch über direkte Substitutionen ablaufen.^[15b,32] Die Einzelheiten der Beteiligung des SO₂-Zentrums an dieser Reaktion sind relevant, aber auch unvollkommen verstanden, also wollen wir uns auf die Kerneigenschaft konzentrieren, welche die SuFEx-Chemie so einzigartig macht: Sie hängt in hohem Maße von der Stabilisierung des im Substitutionsprozess entstehenden Fluoridions ab.^[15b,33] Andere Halogenide können ähnlichen Effekten unterworfen sein,^[34] aber Fluoride sind einzigartig im Ausmaß und in der räumlich-zeitlichen Sensitivität dieses Phänomens. Die Reagentien, die unter praktischen Bedingungen Fluoride zu stabilisieren vermögen, sind H⁺ (Abbildung 2) und R₃Si⁺ (in den Abschnitten 5, 8 und 9 diskutiert), was SuFEx in biologischen als auch synthetischen Umfeldern zu einem kontrollierbaren und nutzbaren Prozess macht.

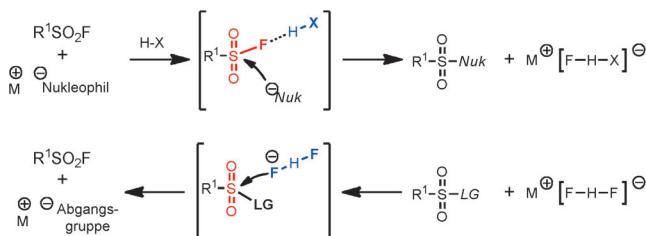


Abbildung 2. Die entscheidenden Rollen von Fluoridstabilisierung und Bifluoridangriff in der SuFEx-Chemie.

Der besondere Charakter des Fluoridions in Wasser ist seit langem bekannt,^[35] wurde aber für die Synthese nicht sonderlich häufig genutzt.^[36] Tatsächlich verwenden die gut bekannten Halex-Prozesse (Halogen austausch), die aromatische Fluoride aus Chloriden erzeugen, normalerweise basisches F⁻ als Fluoridquelle. In Abbildung 2 ist gezeigt, wie „HX“ das Fluorid stabilisiert. Die Darstellung verdeutlicht die potentielle Fähigkeit spezifischer protischer Zentren, Reaktionen von -SO₂F-Elektrophilen zu beschleunigen (z.B. in Reaktionen mit Proteinen, siehe Abschnitt 5), sowie das Vermögen wässriger Umgebungen, acidische Stabilisierung auf das Fluoridzentrum zu übertragen. Um die einzigartigen Eigenschaften von Fluoriden als Base und Abgangsgruppe zu verstehen, muss man das Bifluoridion (HF₂)⁻ betrachten.^[37] Die [F-H-F]⁻-Bindung, die beeindruckende 40 kcal mol⁻¹ stabil ist,^[38] wird gebildet, wenn Fluoride mit irgendeiner wässrigen Säure zusammentreffen; höhere Addukte wie z.B. [F-H-F-H-F]⁻ können im Gleichgewicht auch vorkommen. In anderen Worten stellt F⁻ eine einzigartige Base dar: Sie ge-

winnt starke Stabilisierung in wässriger Umgebung, indem sie ein Proton zwischen zwei F^- einfängt und dabei eine zentrosymmetrische 4-Elektronen-3-Zentren-Bindung erzeugt. Das Proton ist daher ohnegleichen effektiv darin, Fluoride als Abgangsgruppe zu stabilisieren. In der Chemie der Sulfonylfluoride in protischen Lösungsmitteln ist die Reaktivität des Bifluoridnukleophils das Gegenstück zur Wasserstoffbrücke.

5) *Eng miteinander verwandte funktionelle Gruppen.* **Aliphatische Sulfonylfluoride.** Arylsulfonylfluoride sind wesentlich widerstandsfähiger gegen Hydrolyse als Alkylderivate mit α -Wasserstoffen. Elektronenziehende Substituenten am aromatischen Ring erhöhen den elektrophilen Charakter des S^{VI} und damit dessen Reaktivität.^[23] Sulfonylhalogenide (einschließlich Sulfonylfluoride), die ein azides Proton in der α -Position aufweisen, durchlaufen Reaktionen (häufig über Eliminierungen), um sulfenartige Intermediate ($RR'C=SO_2$) zu bilden.^[39] Ein gutes Beispiel ist Phenylmethylsulfonylfluorid (PMSF), ein Serinproteaseinhibitor, der bei der Herstellung von Zelllysaten verwendet wird.^[40] Dieser Reaktionsweg ist allerdings nur in Gegenwart einer Base schnell, die dafür sorgt, dass PMSF und andere aliphatische Sulfonylfluoride stabilisiert werden und dann selektiv Proteine in wässriger Umgebung bei mittlerem pH modifizieren können.^[41] Die wesentlich bessere $AlCl_3$ -vermittelte Friedel-Crafts-Reaktivität von Alkyl- SO_2F -Verbindungen im Vergleich zu Alkyl- SO_2Cl ist ebenfalls erwähnenswert.^[26] Während wir im weiteren Verlauf unser Augenmerk vor allem auf Arylsulfonyle legen, so profitieren doch aliphatische Derivate ebenso von der einzigartigen Chemie der SO_2F -Gruppe.

Sulfonimidoylfluoride. Obwohl sie insgesamt weniger gut untersucht sind, zeigen Sulfonimidoylfluoride generell die gleichen vorteilhaften Eigenschaften wie Sulfonylfluoride, und Vergleiche der Reaktivität mit Sulfonimidoylchloriden sind ähnlich aufschlussreich. Allerdings verleiht der Stickstoffsubstituent den Sulfonimidoylfluoriden zusätzliche Möglichkeiten für Modifikationen, und ihre Reaktivität gegenüber Nukleophilen kann über die Art dieses Substituenten drastisch verändert werden. Elektronenziehende Gruppen wie Acylreste, Carbonate und Sulfonylreste erhöhen die Elektrophilie des Schwefelzentrums, wodurch diese Verbindungsklassen in ihrer Reaktivität den Sulfonylfluoriden sehr ähnlich werden. Im Gegensatz dazu sind Sulfonimidoylfluoride mit Alkyl- und Arylgruppen am N selbst unter basischen Bedingungen bemerkenswert stabil (siehe Hintergrundinformationen). Wir haben die weitere Erwähnung von Sulfonimidoylektrophilen hier ausgespart, aber sie stellen sicherlich potentiell hilfreiche Konnektoren dar.

4. Synthese von Sulfonylfluoriden aus Chloriden

Die häufigsten Sulfonylierungsprozesse von aromatischen und aliphatischen Molekülen sind in Abbildung 3 zusammengefasst. Die meisten dieser Reaktionen ergeben Sulfonylchloride, was diese zu den günstigsten und am besten verfügbaren Substraten macht.^[42] Der Austausch von Chloriden durch Fluoride in diesen Systemen scheint eine einfache Angelegenheit zu sein, jedoch ist die Geschichte dieser Umsetzung auf viele aufschlussreiche Weisen ungewöhnlich.

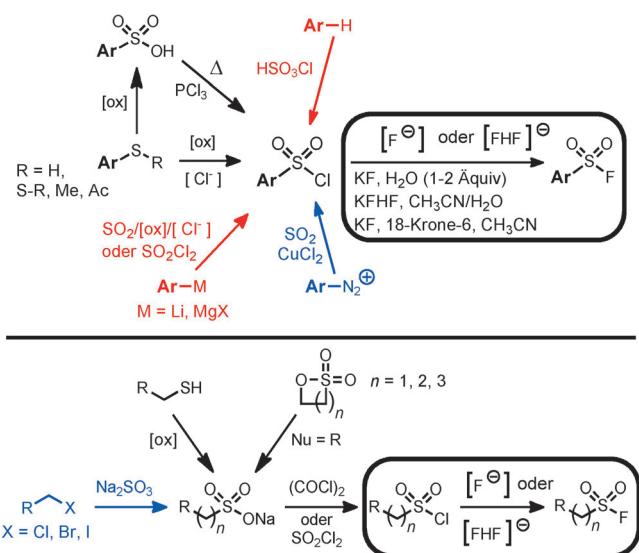


Abbildung 3. Gebräuchliche Methoden zur Synthese von Aryl- und Alkylsulfonylchloriden und -fluoriden. Die C-S-Bindungen dieser Derivate können durch nukleophilen Angriff von S^{VI} an organische Elektrophile (blau) oder Angriff von organischen Nukleophilen an elektrophile S^{VI} -Zentren gebildet werden (rot).

Die ersten Reagentien, die, vor über 80 Jahren,^[43] für die Umsetzung von Sulfonylchloriden zu -fluoriden beschrieben wurden und heute immer noch zum Einsatz kommen,^[44] waren die Fluoridsalze von Kalium, Natrium, Ammonium und Zink. Es wurde gefunden, dass die Gegenwart von Wasser vorteilhaft ist, und typische Reaktionsbedingungen umfassten Sieden am Rückfluss von zweiphasigen Gemischen aus Wasser und einem organischen Lösungsmittel.^[45] Die Ausbeuten überschritten jedoch selten 80 %. Der Einsatz von „nacktem“ Fluorid (KF, wasserfreies Acetonitril, 18-Krone-6) erwies sich als vorteilhaft und wurde das am häufigsten genutzte Verfahren zur Herstellung von Sulfonylfluoriden, was jedoch einen falschen Fokus auf die Basizität des Fluoridions als Schlüssel zur erfolgreichen Substitution an S^{VI} legte.^[46] Dies hat vielleicht dazu geführt, dass man Nebenreaktionen, die durch die starke Basizität von „nacktem“ Fluorid hervorgerufen werden, als unvermeidlich akzeptierte.^[47] Zum Beispiel wurde gezeigt, dass die Zugabe von Kaliumfluorid die Hydrolyse von Alkylsulfonylfluoriden in der Gegenwart von Spuren von Wasser unterstützt.^[48] Die Lösung für dieses Problem gibt es seit 1949, als Pound und Saunders^[50] in einem Patent die Reaktion von Sulfonylchloriden mit Kaliumbifluorid (einem Reagens, das unseres Wissens 1863 von Borodin in die organische Chemie eingeführt wurde)^[49] beschrieben. In der Literatur finden sich jedoch nur sehr wenige Berichte, in denen diese „saure“, aber nukleophilere Form von Fluoridionen für die Herstellung von Sulfonylfluoriden eingesetzt wurde.

Es ist nahezu unmöglich, das Bifluoridanion (F^-H-F) zu vermeiden, wenn Fluoride eingesetzt werden,^[51] da diese H-F-Wasserstoffbrücken außerordentlich stark sind.^[38] Wir fanden, dass Kaliumbifluorid anderen Reagentien beim Sulfonylchlorid/fluorid-Austausch beträchtlich überlegen ist. Die Verwendung von Kaliumbifluorid erlaubt milde Reak-

bedingungen, ein breites Substratspektrum, einen einfachen Reaktionsaufbau, mühelose Produktisolierungen und einfache Maßstabsvergrößerungen. Bifluorid scheint vor allem dann besonders effektiv zu sein, wenn es „an Wasser“ verwendet werden kann, d. h. in Reaktionen, die unter heftigem Röhren oder Schütteln eines Zweiphasengemischs aus Wasser und organischem Lösungsmittel durchgeführt werden.^[52] Die ersten solcher Reaktionen wurden vor mehr als 80 Jahren in den Arbeiten von Steinkopf^[6a,b] sowie Davis und Dick^[22b,43] beschrieben, die Kaliumfluorid unter wässrigen Bedingungen einsetzten und Bifluorid erhielten. Da die Solvatisierung und die H-Brückebildung so entscheidend für den Zustand und die Reaktivität von Fluorid ist, vermuten wir, dass $[FHF]^-$ an Grenzflächen von Wasser und organischen Lösungsmitteln ein destabilisiertes und nukleophiles F⁻-Atom für Elektrophile in der organischen Phase darstellt (Abbildung 4). Das gleiche Phänomen wurde als Ursache für

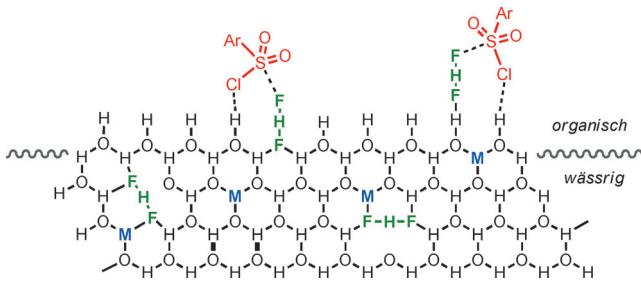


Abbildung 4. Ein Vorschlag zur Erklärung der besonderen Reaktivität von Bifluoridionen an der Grenzfläche von Wasser und organischem Lösungsmittel. $[FHF]^-$ -Moleküle an der Oberfläche verlieren die entscheidende Wasserstoffbrückenwechselwirkung mit Wasser, die diese Spezies in der reinen Wasserphase stabilisiert. Als Folge davon wird Bifluorid an der Oberfläche oder Grenzfläche wesentlich nukleophil. Gezeigt sind mögliche Wechselwirkungen mit $ArSO_2Cl$, die zu einer Substitution führen können. M = Gegenion des Bifluorids, üblicherweise K^+ . Nicht gezeigt ist das gekrümmte $[H_2F_3]^-$ -Ion,^[55] das bei Überschuss von HF in signifikanten Mengen neben Bifluorid vorhanden ist. Diese Abbildung ist rein schematisch und repräsentiert nicht alle Strukturen, Orientierungen oder Wasserstoffbrücken, die bei diesen Spezies vorkommen können.

die hohe Reaktivität anderer Spezies vorgeschlagen, die im Wassernetzwerk stabilisiert werden, wenn sie an Defektstellen (Grenzflächen) eben dieses Wassernetzwerks dargeboten werden.^[53] Eine starke Säure (HX) hat daher den kontraintuitiven Effekt, die Nützlichkeit von Fluoriden als Nukleophil, nicht jedoch als Base zu erhöhen, indem sie eine Art von Anion (Bifluorid) bildet, das an einer Wassergrenzfläche wirkungsvoller dargeboten werden kann.^[54]

Beispiele für Sulfonylfluoride, welche auf diese Art aus den entsprechenden Chloriden hergestellt wurden, sind in Abbildung 5 dargestellt. Wenn Ausgangsmaterial technischer Qualität verwendet wird, ist in manchen Fällen die Aufreinigung des Sulfonylfluoridprodukts durch Waschen mit wässriger Base und/oder durch Chromatographie über eine kurze Kieselgelsäule erforderlich. Nach unserer Erfahrung ist das Rohprodukt jedoch nahezu frei von Verunreinigungen. Flüssige Sulfonylchloride werden einfach heftig mit gesättigter wässriger KFHF-Lösung gerührt.^[52] Ansonsten ist

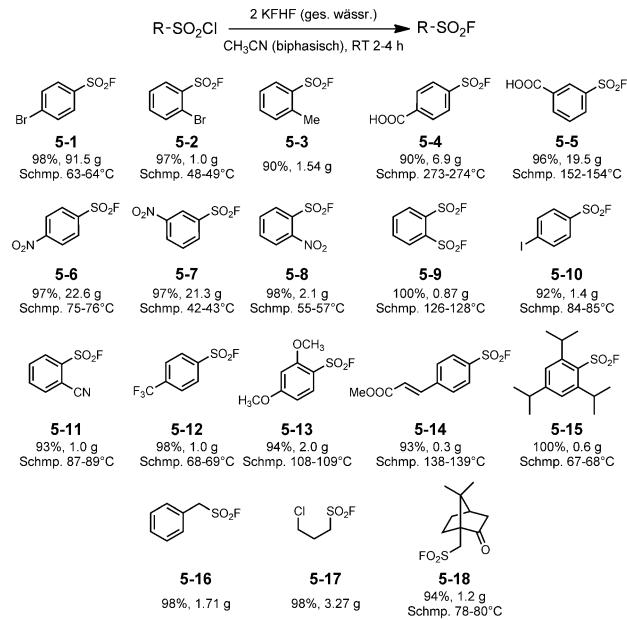


Abbildung 5. Sulfonylfluoride, die mit Kaliumbifluorid hergestellt wurden.

Acetonitril das Cosolvans der Wahl; THF oder CH_2Cl_2 können verwendet werden, um hydrophobe Substrate in Lösung zu bringen und der wässrigen Grenzfläche darzubieten, wo wahrscheinlich die Reaktion mit Bifluoriden abläuft. Vollständiger Umsatz wird meistens innerhalb einiger Stunden erreicht.^[56] Falls, wie es häufig geschieht, das Chloridedukt und Fluoridprodukt im Dünnschichtchromatogramm (DC) überlappen, kann der Reaktionsverlauf mittels Gaschromatographie (GC), Flüssigchromatographie mit Massenspektrometrie (LC-MS) oder ¹⁹F-NMR-Spektroskopie verfolgt werden.

Beispiele aus unserem Labor für die einfache Einführung von Alkyl-^[57] und Arylsulfonylgruppen durch die allgemeinen, in Abbildung 3 dargestellten Methoden sind in Abbildung 6 gezeigt. In allen Fällen wurde das intermediär gebildete Sulfonylchlorid ohne weitere Aufreinigung einer gesättigten wässrigen Phase von KFHF ausgesetzt. Falls notwendig, konnten die gewünschten Fluoridprodukte einfach durch Waschen, Umkristallisation, Destillation oder Säulenchromatographie aufgereinigt werden. Solche In-situ-Umsetzungen zu Fluoriden sind insbesondere bei bestimmten heterocyclischen Sulfonylchloriden von Vorteil, welche oft durch Oxidation von instabilen Thiolen wie z. B. 6-Mercaptopurin gebildet werden (Abbildung 6). KFHF wirkt in diesem Fall sowohl als Nukleophil als auch als Puffer, wodurch es den nukleophilen Austausch der gesamten Sulfonylgruppe verhindert.^[58]

Sulfonimidoylchloride und Sulfamoylchloride^[59] mit elektronenziehenden Substituenten am Stickstoff^[60] sind in ihrer Reaktivität den Sulfonylchloriden sehr ähnlich (siehe oben) und können mit gesättigtem wässrigem KFHF in die entsprechenden Fluoride überführt werden (Abbildung 7 A,B). Falls elektronenschiebende Gruppen am Stickstoff vorhanden sind, ist Bifluorid nicht reaktiv genug, und man erhält unter Standardbedingungen niedrige Ausbeuten.

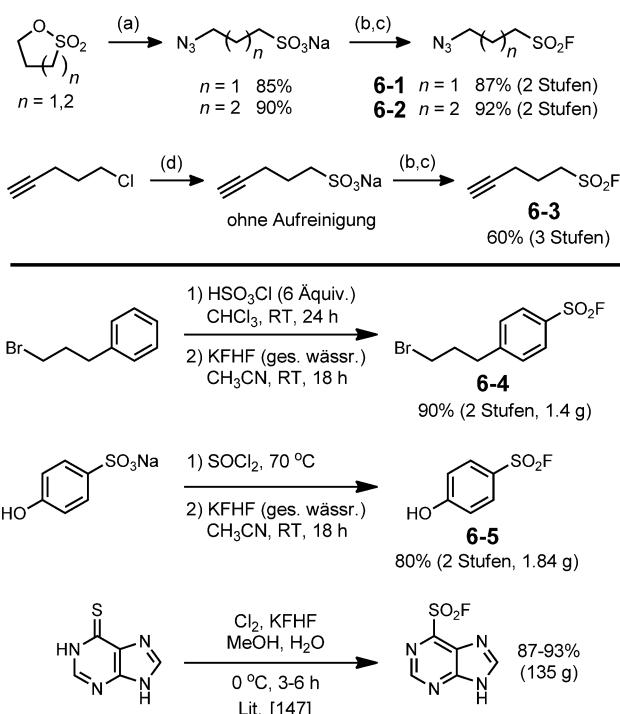


Abbildung 6. Alkyl- (oben) und Arylsulfonylfluoride (unten), welche aus Sulfonsäuren hergestellt wurden. a) NaN_3 , Aceton, H_2O , Rückfluss, 8 h; b) $(\text{COCl})_2$, CH_2Cl_2 , DMF (kat.), RT, 18 h; c) KFHF (gesättigt), CH_3CN , RT, 6 h. d) Na_2SO_3 (1 Äquiv.), H_2O , 95°C , 16 h.

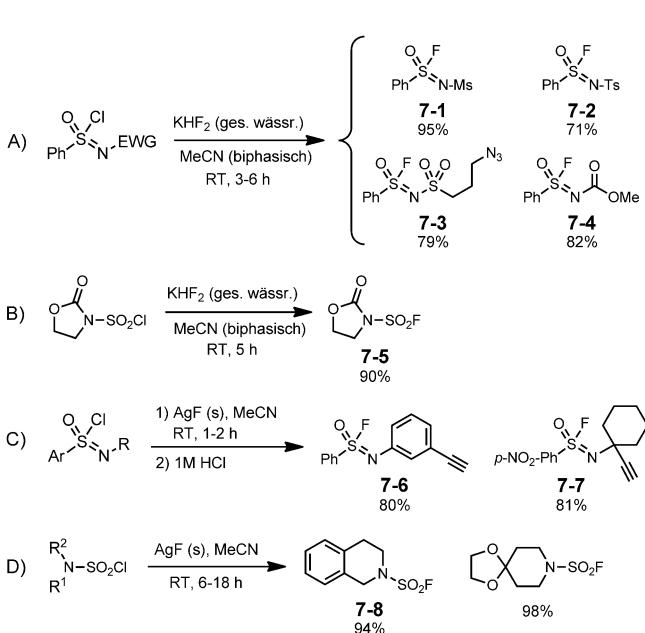


Abbildung 7. Sulfonimidoyl- und Sulfamoylfluoride, die aus den entsprechenden Chloriden hergestellt wurden. Die saure Aufarbeitung in Reaktion (C) wird benötigt, um das unter diesen Bedingungen gebildete Silberacetylid zu hydrolysieren.

In diesen Fällen wird das Verfahren von Bolm verwendet, das Silberfluorid in Acetonitril einsetzt, um Sulfonylfluoride im präparativen Maßstab zu erzeugen (Abbildung 7 C,D).^[31c]

5. Sulfonylfluoride zur Affinitätsmarkierung und in der Wirkstoffentwicklung

Kleine, Sulfonylfluorid-enthaltende Moleküle sind seit nahezu 100 Jahren als Insektizide bekannt. Die ersten Berichte über den Wirkmechanismus (Inhibierung von Esterasen) stammen aus den 1960er Jahren von Gold und Fahrney an der Columbia University.^[41] Die Kombination aus einer hohen kinetischen Barriere sowie einer starken thermodynamischen Triebkraft für die Reaktion mit Nukleophilen ist außergewöhnlich. Ihre umfängliche Bedeutung für die Wirkstoffentwicklung wurde erstmals in der aufschlussreichen Arbeit von Bernard R. Baker erfasst: „[Die] SO_2F -Gruppe reagiert langsam, wenn überhaupt, mit Proteinen, die nicht reversibel mit der die SO_2F -Gruppe tragenden Einheit komplexiert sind. Im Gegensatz dazu kann die Bildung von kovalenten Bindungen schnell erfolgen, wenn eine die SO_2F -Gruppe tragende Verbindung mit einem Makromolekül wie einem Enzym oder Cellulose komplexiert ist.“^[61]

Ein Überblick über die umfangreichen biomolekularen Daten, die von der Baker-Gruppe erhoben wurden, ist an anderer Stelle zu finden.^[62] Einige der von Baker und anderen entwickelten Verbindungen, welche die affinitätsgeführte Aktivierung von Sulfonylfluoriden zum Aufbau von kovalenten Bindungen mit Aminosäureresten von Proteinbindungsstellen ausnutzen, sind in Abbildung 8 dargestellt.

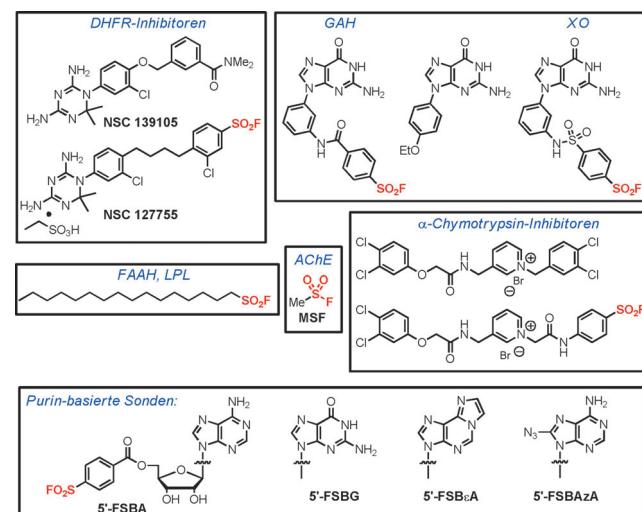


Abbildung 8. Beispiele von nicht-kovalenten Inhibitoren und SO_2F -modifizierten Analoga, die sich im Blutserum als stabil erwiesen haben oder eine biologische Aktivität gegen die blau gekennzeichneten Zielmoleküle aufweisen.

Hierzu gehören Inhibitoren der Dihydrofolat-Reduktase (DHFR),^[63] der Guanin-Deaminase (GAH),^[64] der Xanthin-Oxidase (XO),^[65] von α -Chymotrypsin,^[66] der Estradiol-Dehydrogenase,^[67] der Fettsäureamid-Hydrolase (FAAH)^[68] und der Lipoprotein-Lipase (LPL).^[69] Der kleinste Vertreter dieser Familie, Methylsulfonylfluorid (MSF), wurde erfolgreich als Wirkstoff zur Gedächtnisverbesserung von Alzheimer-Patienten als ein selektiver und irreversibler Inhibitor

der Acetylcholinesterase (AChE) getestet.^[70] Bei dem bekanntesten der Baker-Sulfonylfluoridinhibitoren, NSC 127755, wurde später herausgefunden, dass er spezifisch das Tyrosin-31 der DHFR in Hühnerleber modifiziert.^[71] Die relative Reaktionsträgheit von Sulfonylfluoriden wurde kürzlich zur Synthese von ¹⁸F-radiomarkierten Tracerverbindungen genutzt.^[72]

Weitere zentrale Beiträge auf diesem Gebiet stammen von Roberta F. Colman an der University of Delaware, die in ihrer Arbeitsgruppe Fluorsulfonylbenzoylnukleoside wie in Abbildung 8 unten dargestellt entwickelte.^[73] Es konnte gezeigt werden, dass 5'-p-Fluorsulfonylbenzoyladenosin (5'-FSBA) spezifisch NAD- und ATP-Bindungsstellen in über 50 Proteinen markiert,^[74] und dass 5'-p-Fluorsulfonylbenzoyl-1,N⁶-ethenadenosin (5'-FSBεA) ein wertvoller Fluoreszenzaffinitätsmarker zur Messung von Kinaseaktivitäten ist.^[75] Andere nutzten diese Strategie für die Inhibition von Adenosinrezeptoren^[76] und Tyrosinkinasen der Src-Familie^[77] basierend auf nichtkovalenten Inhibitormotiven. Als unsere erste biologische Anwendung berichteten wir kürzlich mit Kollegen vom Scripps Research Institute über die Verwendung von Arylsulfonylfluoriden als Reagens zum kinetischen Auffang des Proteins Transthyretin in nicht-aggregierenden Formen.^[78]

Eine Durchsicht der oben aufgeführten Arbeiten ergibt die folgenden allgemeinen Erkenntnisse, die die wichtige potenzielle Rolle von Sulfonylfluoriden in der medizinischen Chemie untermauern:

- Wie bereits früher bemerkt, ist es unwahrscheinlich, dass eine Sulfonylfluoridgruppe in einem kleinen Molekül ein Protein sulfonylieren wird, es sei denn, dass seine Verweildauer am Protein^[79] durch substantielle, nicht-kovalente Wechselwirkungen verlängert wird. Nichtkovalente Liganden können somit durch Einführung der SO₂F-Einheit in einen irreversiblen Inhibitor umgewandelt werden.^[80] In einer unglücklichen Namensgebung bezeichnete Baker diese Inhibitionen als „endo-artig“, wenn das Sulfonylfluorid durch eine Aminosäure in der aktiven Tasche des Enzyms gebunden wird, und als „exo-artig“, wenn sich das nukleophile Zentrum benachbart zur aktiven Tasche befindet.^[15c,63–66] Aber das Konzept ist leistungsfähiger als die Sprache – so ermöglicht diese Strategie die selektive kovalente Modifikation von Struktureinheiten, wie z. B. allosterischen Stellen von Enzymen, Ionenkanälen und strukturellen Proteinen, fast so gut wie durch mechanismusbasierte Bindungsbildung in aktiven Taschen.
- Die Position der Bindung und die Verweildauer sind wichtige Faktoren für die Regioselektivität der kovalenten Modifikation durch Sulfonylfluoridreagentien, ebenso essenziell ist aber die Stabilisierung der Fluoridabgangsgruppe, wie bereits oben angemerkt wurde (Abbildung 2). In Anbetracht der Tatsache, dass Polypeptide befähigt sind, Wasserstoffbrückendonoren auf eine bestimmte orientierte Art zu präsentieren (Proteine sind weitgehend aufgerollte, gekrümmte organisch-wässrige Grenzflächen), und dass Wasserstoffbrücken die Reaktivität von Fluoriden stärker beeinflussen als die jeder anderen Abgangsgruppe, glauben wir, dass *Proteinoberflächen über mole-*

kulare Informationen verfügen, welche Sulfonylfluoride besonders gut „lesen“ können. Deswegen ist es wahrscheinlich, dass die Bildung von kovalenten Bindungen an Enzyme mit solchen Reagentien wesentlich selektiver ist als mit anderen Elektrophilen, welche beim Aktivitätsbasierten Proteinprofiling (ABPP) und verwandten Methoden eingesetzt werden.^[81]

- Proteinbindungsstellen können auch die Hydrolyse der Sulfonylfluoridgruppe unterstützen, und die entstehende Sulfonsäure kann dann als nicht-kovalenter Konnektor fungieren.^[82] Dies kann als ein Prodrug-Ansatz angesehen werden, da die R-O-SO₃⁻- oder R-SO₃⁻-Gruppe deutlich andere Eigenschaften als die Ausgangsverbindung, R-O-SO₂F bzw. R-SO₂F, haben wird, darunter die Eigenschaft, *in vivo* durch renale Ausscheidung bestätigt zu werden.
- Wenn Fluoridaktivierung und -stabilisierung nicht ermöglicht sind, können Sulfonylfluoride unmodifiziert an Biomoleküle binden und sollten in diesen Fällen als eine große Trifluormethylgruppe aufgefasst werden. Somit ist mit Sulfonylfluoriden auch eine nichtkovalente (reversible) Enzyminhibition möglich. Ein frühes Beispiel von Baker waren reversible SO₂F-Inhibitoren von Meerschweinchen-Komplement und von Phosphorylase in einem Rattentumormodell.^[83] Es sollte betont werden, dass der aryatische SF₅-Substituent auf gleiche Weise verwendet werden kann und kürzliche Fortschritte die Synthese dieser Moleküle sehr gut zugänglich gemacht haben.^[84]

Sulfonylfluoride wurden als schlechte Sondenmoleküle für ABPP angesehen, wobei sich dies zumindest für Serinproteasen zu ändern scheint.^[85] Gründe für ihre seltene Anwendung waren sicher ihre relativ geringe Reaktivität (welche wir eher als Vorteil denn als Nachteil ansehen) und die herrschende Auffassung, dass Moleküle, die sowohl ein Sulfonylfluorid als auch eine Reportergruppe enthalten, nicht leicht synthetisierbar sind. Unter den wenigen beschriebenen Beispielen sind ein Sulfonylfluoridinhibitor von α-Thrombin mit einer ankonjugierten Nitroxid-Spinmarkierung,^[86] biotinylierte^[87] und alkintragende^[77] FSBA-Analoga zum Kinaseprofiling, ein biotinyliertes Sulfonylfluorid-Sensormolekül für Triglycerollipasen^[88] und ein ¹⁵³Eu-isotopenmarkiertes Molekül zur Quantifizierung von Serinproteasen.^[89] Kürzlich wurden mehrere Beispiele von fokussierten Bibliotheken von Sulfonylfluoridanalogen biologisch aktiver Verbindungen beschrieben, darunter Arylsulfonylfluoride^[91] als Serinproteaseinhibitoren, eine kleine Anzahl von Aminoarylsulfonylverbindungen als NADPH-Oxidaseinhibitoren,^[92] langketige Alkylsulfonylfluoride als Phospholipase-A-Inhibitoren^[93] und unsymmetrische Harnstoffderivate als antimikrobielle und antifungale Wirkstoffe.^[94] Alle obigen Faktoren, unterfüttert durch unsere jüngsten Arbeiten auf diesem Gebiet,^[78] geben uns die Überzeugung, dass viele weitere interessante Anwendungen für das Wechselspiel von Proteinen und Sulfonylfluoriden vor uns liegen.

6. Modulare Sulfonylfluoride

Viele Anwendungen der Click-Chemie in der Wirkstoffforschung und der biologischen Chemie werden durch die Anknüpfung von gewünschten funktionellen Einheiten an ein interessierendes Grundgerüst mittels eines modularen Konnektors ermöglicht. Die SO₂F-Gruppe ist für diesen Ansatz bestens geeignet. Mehrere modulare, difunktionelle Reagentien mit reaktiven elektrophilen Gruppen wie Benzylbromid,^[95] Phenacylbromid,^[96] Acylhalogenid,^[96] Isocyanat und Iodid sind in Abbildung 9 dargestellt. Die schwache Reaktivität der SO₂F-Gruppe ermöglicht es, eine selektive Verknüpfung über die andere elektrophile Gruppe zu erreichen, wodurch das anhängende Schwefel(VI)-fluorid für nachfolgende Reaktionen verfügbar bleibt. Azid- und alkin-modifizierte Sulfonylfluoride sind ebenfalls nützlich, da die SO₂F-Gruppe keinerlei katalytische oder spannungsvermittelte Azid-Alkin-Ligationsmethoden stören wird.^[97]

Das beste Reagens zur Einführung einer SO₂F-Gruppe ist Ethensulfonylfluorid (ESF), ein starker Michael-Akzeptor sowie auch ein Diels-Alder-Dienophil.^[98] ESF kann durch Eliminierung aus 2-Chlorethylsulfonylfluorid erhalten werden, wie 1932 erstmals ausgehend von Sulfonylchlorid^[22b] und 1979 im Großmaßstab mit der Eliminierung als Nebenreaktion beschrieben wurde.^[98] Durch die Optimierung der Sulfonylfluorid-Gewinnung mit Kaliumbifluorid konnten wir ESF in großen Mengen generieren (Abbildung 10). Die entsprechende Herstellung von ESF im Großmaßstab aus Ethenylsulfonylchlorid (ESCI) wurde 1950 von Hedrick (Dow Chemical) patentiert, jedoch mit KF als Nukleophil statt KFHF, was zu relativ niedrigen Ausbeuten (75%) führt.^[99]

Krutak, Hyatt und andere haben viele Fälle für die glatte Reaktion von ESF mit primären und sekundären Aminen, Anilinen, N-Heterocyclen und Thiolen beschrieben.^[98,100] Zu dieser beeindruckenden Liste fügen wir einige zusätzliche Beispiele hinzu, welche in Abbildung 10 gezeigt werden. Reaktionen mit reaktiven Aminen sind normalerweise innerhalb weniger Minuten bei Raumtemperatur abgeschlossen. Die Beteiligung von Amin-enthaltenden Zwitterionen, wie z.B. Aminosäuren, erfüllt den vollen Grad an Universalität und Bequemlichkeit, wie er für Click-Reaktionen benötigt wird (Abbildung 10 A). Man röhrt einfach eine Suspension von Zwitterionen in wässrigem Ethanol, gibt die erforderliche Menge an ESF hinzu (ein Moläquivalent für sekundäre Amine wie Prolin, zwei Äquivalente für primäre Amine) und überwacht den Umsatz der gerührten Suspension hin zum neuen Zwitterion. Nach Beendigung der Reaktion wird das Produkt

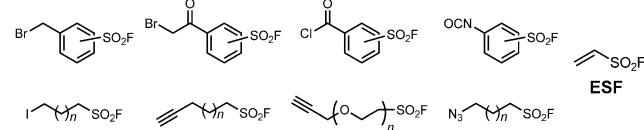


Abbildung 9. Kleine modulare Moleküle, die die Einführung von Sulfonylfluoriden in andere funktionelle Strukturen ermöglichen.

durch Einengen und Filtrieren erhalten. Für die meisten konjugierten ESF-Amin-Additionen ist tatsächlich nur selten eine Aufreinigung nötig. Einzelheiten zum verbesserten präparativen Verfahren für ESF (Abbildung 10) können in den Hintergrundinformationen gefunden werden. In der Literatur sind auch fluorierte Derivate von ESF beschrieben,^[101] welche

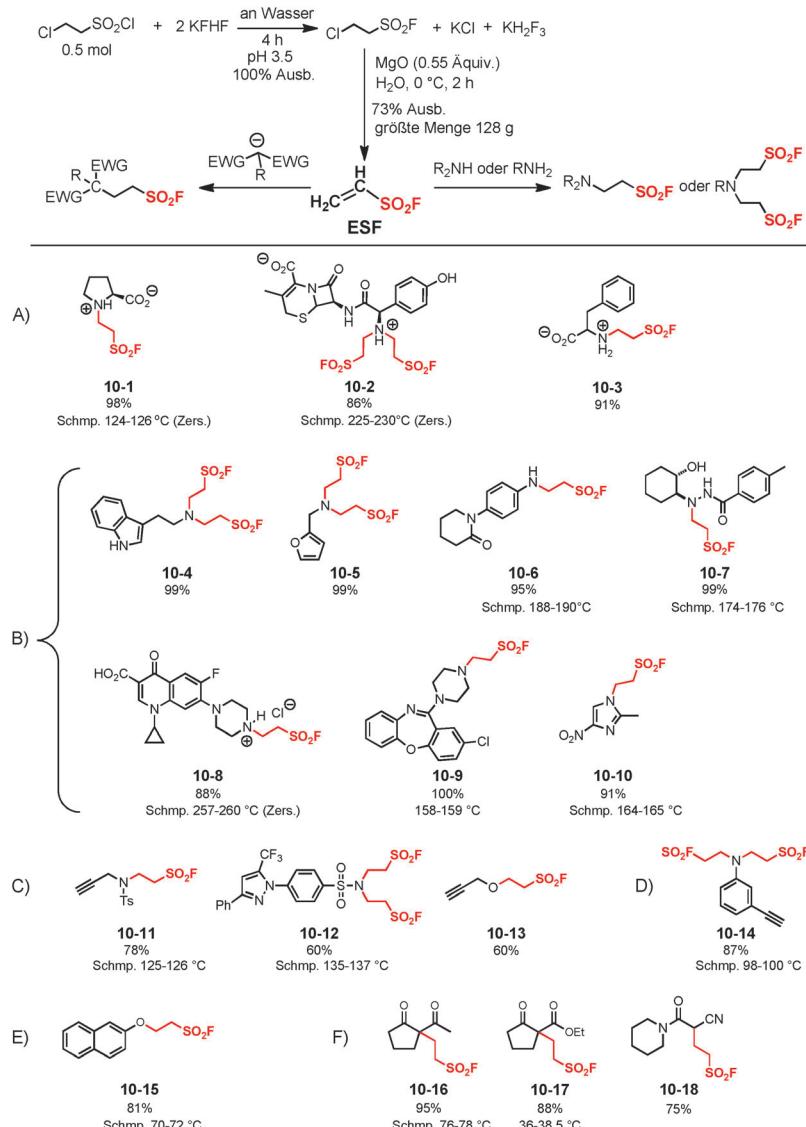


Abbildung 10. Synthese (oben) und Anwendung (unten) von ESF bei der Umsetzung mit Stickstoff-, Sauerstoff- und Kohlenstoffnukleophilen. Reaktionsbedingungen: A) ESF, 95:5 EtOH/H₂O, 5 min bis Stunden; B) ESF, Lösungsmittel (üblicherweise CH₂Cl₂ or THF), 5 min bis Stunden; C) ESF, PR₃ (10 Mol-%), CH₂Cl₂, 24 h; D) ESF, AcOH, Rückfluss, 2 h; E) ESF, Bu₄NF (10 Mol-%), THF; F) ESF, Chinin (10 Mol-%), CH₂Cl₂.

ähnlich hilfreich sein sollten. **Achtung!** ESF ist ein giftiges Molekül,^[98] weshalb die strikte Beachtung der korrekten Handhabung dieser flüchtigen Verbindung (Siedepunkt 119 °C) empfohlen wird.

7. Sulfurylfluoridgas (SO_2F_2) als Schwefel(VI)-Konkurrenz

Es scheint verlockend, Sulfurylchlorid (SO_2Cl_2) als Schwefelanalogon zu Phosgen einzusetzen, allerdings ist die Substitutionschemie des SO_2Cl_2 , wie oben beschrieben, von Komplikationen erfüllt. Daher sind wenige praktische Methoden in der Literatur vorhanden, um Heteroatomverknüpfungen an beiden Seiten der Sulfonylgruppe zu erhalten. Im Unterschied zu den wenigen beschriebenen Diarylsulfaten ist die Literatur reich an Triarylphosphaten, von denen einige in jährlich Tausenden von Tonnen als Feuerschutzmittel produziert werden. Diese Phosphate entstehen in exzellenten Ausbeuten durch Phenoxid-Substitutionen der drei Chloridatome von $\text{O}=\text{PCl}_3$, was die Tatsache unterstreicht, dass die reduktive Spaltung, anders als bei $\text{S}^{\text{VI}}\text{-Cl}$ -Bindungen, nicht mit Substitutionen der $\text{P}^{\text{V}}\text{-Cl}$ -Bindungen konkurriert. Die Fähigkeit von Fluor, die Chemie des S^{VI} -Zentrums zu modifizieren, zeigt sich am klarsten in der Chemie des Stammreagens Sulfurylfluorid.

Das kleinste Mitglied der Familie der Schwefel(VI)-oxyfluoride, SO_2F_2 , wurde zum ersten Mal 1901 von Moissan beschrieben.^[102] Es wurde von Dow Chemical in den 1950er Jahren zum Schädlingsbekämpfungsmittel Vikane entwickelt. Bei normaler Temperatur und Druck ist SO_2F_2 ein farbloses und geruchloses Gas, welches 3.5-mal schwerer als Luft ist (Tabelle 1).^[103] Diese Eigenschaften, zusammen mit seinem hohen Dampfdruck und der Fähigkeit, Luft mit Konzentrationen zu sättigen, die für Schädlinge tödlich sind, machen SO_2F_2 zu einem effektiven Räuchermittel, das gegenwärtig gegen Insekten und Nagetiere eingesetzt wird. Die weltweite Produktion von SO_2F_2 liegt bei ungefähr 3 Millionen Kilogramm pro Jahr (seit 2000).^[104] In Anbetracht des industriellen Maßstabs der SO_2F_2 -Produktion und -Anwendung sind einige Studien zur Evaluierung der physiologischen Toxizität und der Auswirkung von SO_2F_2 auf die Umwelt erschienen.^[105]

SO_2F_2 ist im gasförmigen Zustand relativ inert und unter trockenen Bedingungen stabil bis 400 °C.^[105a] Es wird in

Wasser unter neutralen Bedingungen langsam und unter basischen Bedingungen schneller hydrolysiert, wobei Fluorsulfat und Fluoridionen gebildet werden.^[106] SO_2F_2 unterliegt keiner Photolyse im Spektralbereich der Sonnenstrahlung und ist inert gegen Ozon und aktive Radikale der Atmosphäre (Cl^\cdot , OH^\cdot). Ein Vergleich mit Sulfurylchlorid ist wieder aufschlussreich: SO_2Cl_2 ist thermisch weniger stabil (es zersetzt sich bei 100 °C in einem offenen System zu Chlor und Schwefeldioxid) und generiert leicht Chlorradikale.^[108]

Die Aufnahme von SO_2F_2 in die Ozeane beträgt nur einen sehr geringen Prozentsatz der jährlichen Emissionen.^[109] Entsprechend wurde spekuliert, dass alternative Mechanismen der SO_2F_2 -Dissipation biologischen Ursprungs sein könnten. Chemische Stabilität gekoppelt mit biologischer Aktivität wurde bei Schwefel(VI)-oxyfluoriden häufig beobachtet, und Sulfurylfluorid ist hier keine Ausnahme. Obwohl es farb- und geruchlos ist und keine unmittelbaren Augen- und Hautreizungen verursacht, ist SO_2F_2 bei längeren Kontaktzeiten und hohen Konzentrationen ein Breitbandpestizid und sollte deswegen nur bei adäquater Belüftung gehandhabt werden. Symptome von andauernder SO_2F_2 -Exposition umfassen Reizungen der Nase, der Augen, des Rachens und der Atemwege sowie Übelkeit, Unterleibsschmerzen, Keuchen, Erbrechen, Muskelzucken, Krämpfe und Lungenödeme. Wiederholte Exposition gegen hohe Konzentrationen von SO_2F_2 könnte Schädigungen der Lunge und der Nieren hervorrufen.^[105b] Schwerwiegende mutagene, karzinogene und teratogene Wirkungen von SO_2F_2 wurden nicht identifiziert. Umfassende Daten zur physiologischen Toxizität von SO_2F_2 in verschiedenen Tiermodellen können an anderer Stelle gefunden werden.^[105c] Aus Studien an Insekten^[110] und Ratten^[111] wird vermutet, dass das Fluoridion aus der SO_2F_2 -Hydrolyse das primäre Toxin ist. Nach unserer Meinung ist es jedoch wahrscheinlich, dass Proteinsulfatierung eine wichtige Rolle spielt. Fluorsulfatierung von Proteinen durch SO_2F_2 wurde in Studien von Lebensmittelbegasungen aufgezeigt.^[112] So zeigten z.B. Lebensmittel, die dem Radioisotop $^{35}\text{SO}_2\text{F}_2$ ausgesetzt waren, nur sehr geringen Einbau der Radiomarkierung, mit Ausnahme jedoch von proteinogenen Nahrungsmitteln wie Rindfleisch und Milch.^[112a] Frühe Experimente, bei denen Weizenmehl dem Räuchermittel ausgesetzt wurde, ließen auf eine Fluorsulfatierung von N-terminalen Phenylalanin-, Histidin- und Lysinaminosäureresten schließen.^[112b]

8. Synthese und Reaktivität von Fluorsulfaten (ROSO_2F): Wasserstoffbrücken als Mediator

Früh veröffentlichte Synthesen von Fluorsulfaten (auch Sulfoxylfluoride oder Sulfurofluoride genannt; Fluorsulfonat wird ebenfalls verwendet, obwohl diese Bezeichnung für Verbindungen mit wenigstens einer Kohlenstoff-Schwefel-Bindung reserviert sein sollte) aus Phenolen setzten ClSO_2F + SOF_4 oder SO_2F_2 bei hohen Temperaturen ein und lieferten relativ schlechte Ergebnisse.^[113] Chlorsulfate (ROSO_2Cl) sprechen nur schlecht auf versuchte Substitution mit KF an^[114] und sind ohnehin unangenehme Ausgangsverbindungen, da sie schon bei niedriger Temperatur anfällig für Selbstchlor-

Tabelle 1: Physikalische Eigenschaften von SO_2F_2 .

CAS-Number	2699-79-8
Molekulargewicht	102.1 g mol ⁻¹
Dichte (25 °C, 1 atm)	4.18 mg mL ⁻¹ (Luft: 1.18 mg mL ⁻¹)
Siedepunkt	-55 °C
Dampfdruck	1611.47 kPa bei 20 °C
Geruch	geruchlos
Erscheinung	farbloses Gas
Brennbarkeit	nicht brennbar
Löslichkeit	Wasser: 0.75, 1-Octanol: 14, Heptan: 22, 1,2-Dichloroethan: 25, MeOH: 33, EtOAc: 59, Aceton: 71
(25 °C, g L ⁻¹)	

rierung und weitere radikalische Zersetzungsprozesse sind.^[113b] Wir waren daher der Meinung, dass sich die Fluorsulfonateinheit zur weiteren Erforschung lohnen könnte, ähnlich wie William Firth bei seinen Pionierarbeiten im Bereich der Polymerchemie.^[113b,115] Verbesserte Syntheseansätze waren nötig, weswegen wir uns dem Sulfurylfluorid als dem offensichtlichen Schlüsselreagens zuwenden. Für die Reaktion von SO_2F_2 mit vorab gebildeten Natrium-^[13,114b] und Lithiumphenolaten^[116] war zuvor gezeigt worden, dass sie bessere Ausbeuten an Fluorsulfaten liefern, aber diese Verfahren haben sich nicht durchgesetzt. SO_2F_2 stellt daher eine sonderbare Kombination aus einer im Tonnenmaßstab produzierten und eingesetzten Chemikalie mit andererseits geringer Wertschätzung im Labor dar.

Reaktionen von SO_2F_2 mit Sauerstoffnukleophilen in Gegenwart von Base ergeben Fluorsulfate (Abbildung 11), von denen seit langem bekannt ist, dass sie stabil gegen Hydrolyse unter neutralen oder sauren Bedingungen sind.^[117] Je

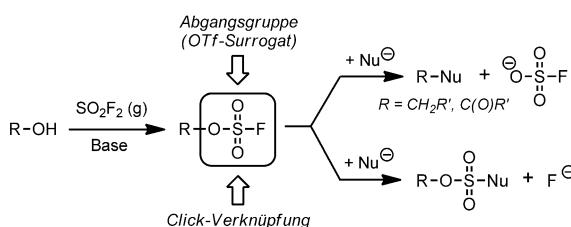


Abbildung 11. Zwei Reaktionsweisen von Fluorsulfaten.

nach Art des Substituenten R kann die OSO_2F -Einheit eine gute Abgangsgruppe oder eine stabile Verbrückung sein. In ersterem Fall gelingen Umsetzungen mit Carbonsäuren und primären Alkoholen zu acylischen^[118] oder aliphatischen Fluoriden, wenn SO_2F_2 in Gegenwart einer Base eingesetzt wird.^[119] Sekundäre Fluorsulfate können hergestellt und isoliert werden, wenn das Carbinolzentrum im Molekül zwischen elektronenziehenden Substituenten eingebettet ist, die sowohl $\text{S}_{\text{N}}1$ - als auch $\text{S}_{\text{N}}2$ -Substitutionen erschweren, wie es bei dem an C6 fluorsulfatierten Penicillinanalogen der Fall ist, welches als kovalenter Inhibitor der Elastase aus boviner Bauchspeicheldrüse getestet wurde.^[120] Auch perfluorierte aliphatische Fluorsulfate wurden isoliert, für die gezeigt wurde, dass sie stabile Sulfat- und Sulfamatbindungen bilden.^[121]

Die einfache Reaktion von SO_2F_2 mit Alkoholen erreicht ihren Zenit bei aromatischen Substraten, da die so erhaltenen Aryloxyfluorsulfate sehr stabil sind. Noch wichtiger für biologische Anwendungen ist, dass *aromatische Alkohole eine selektive Modifikation mit SO_2F_2 -Gas durchlaufen, wobei aliphatische Alkohole, aliphatische und aromatische Amine und Carboxylate unberührt bleiben*. Wir fanden, dass aromatische Fluorsulfate in neutralen Puffern über Monate und in Phosphatpuffer bei pH 10 bis zu zwei Wochen stabil sind. Sie sind unreaktiv gegenüber allen natürlichen Aminosäureseitenketten und den funktionellen Gruppen der allermeisten Naturstoffe.

Wir haben eine große Anzahl von Phenolen mit quantitativen Ausbeuten durch Kontakt mit gasförmigem SO_2F_2 und

Triethylamin zu Fluorsulfaten umgesetzt (Abbildung 12). Beim Schreiben dieses Aufsatzes sind wir auf die neuen Patente von Ishii und Mitarbeitern (Central Glass Company, Japan) für den gleichen Prozess gestoßen.^[122] Bei unseren Reaktionen im Labormaßstab wurde SO_2F_2 mittels eines Ballons zugeführt, nachdem das Reaktionsgefäß mit einem Septum versiegelt wurde, und die Reaktionen wurden unter kräftigem Rühren der Flüssigkeit durchgeführt, um die Lösung des Gases in der kondensierten Phase zu befördern. Die Produkte wurden durch Verdampfen des Lösungsmittels isoliert, gefolgt von acidischer wässriger Extraktion, um Spuren der Base zu entfernen. Es konnte gezeigt werden, dass wässrig-organische Zweiphasenbedingungen konkurrierende Fluorsulfonierungen von anderen Gruppen als Phenol in Molekülen wie z.B. Vancomycin nahezu komplett unterdrückten. Diese Selektivität für phenolische Hydroxygruppen ist bemerkenswert (siehe Abbildung 12B). Sterisch gehinderte Substrate reagierten am besten, wenn die Phenolat-Ionen vorab gebildet wurden. Cyclische Sulfate waren die ausschließlichen Produkte bei der Umsetzung von 1,2-Catecholen unter Standardreaktionsbedingungen^[114b,123] und wurden in wesentlich größeren Ausbeuten erhalten als mit Sulfurylchloriden.^[124]

Da früher keine verlässlichen Methoden zur Synthese von Fluorsulfaten vorhanden waren, blieb ihre Chemie weitestgehend unerschlossen. Nach unserer Auffassung ist die Arylsulfatbindung (Ar-O-SO_2) gewaltig unterschätzt worden, aber sie kann nun mit ausreichender Verlässlichkeit gebildet werden, um auf eine große Bandbreite von Zielstrukturen in der Biologie und den Materialwissenschaften angewendet zu werden.^[113b,125] Zum Beispiel sind Sulfate isoster zu Phosphaten, und mehrere Mitglieder der alkalischen Phosphatasen können sowohl den Phosphoryl- als auch den Sulfuryltransfer katalysieren.^[126] Die Reaktivität von Arylfluorsulfaten gegenüber Nukleophilen, inklusive Hydroxiden, ist wesentlich niedriger im Vergleich zu den analogen Sulfonylfluoriden.^[6a] Daher benötigt die Reaktion von Fluorsulfaten mit sekundären Aminen ohne fremde Hilfe in organischen Lösungsmitteln erhöhte Temperatur.^[127] Die beste Art, die Reagentien für die Synthesechemie zu aktivieren, ist mit nukleophilen Katalysatoren wie DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-en) oder BEMP (2-*tert*-Butylimino-2-diethylamino-1,3-dimethylperhydro-1,3,2-diazaphosphorin), aber wir haben festgestellt, dass der Prozess auch durch heftiges Rühren mit einer nicht mischbaren wässrigen Pufferphase gefördert werden kann. Das Vermischen von Wasser mit mischbaren Cosolventien wie THF oder Acetonitril wird dem Prozess auch helfen, jedoch mit längerer Reaktionszeit bis zur vollständigen Umsetzung. Ein Vorteil des Zweiphasenprozesses, welcher zuvor schon beschrieben,^[52a] aber nicht sehr gewürdigt wurde, besteht darin, dass interphasenkontrollierte, zweiphasige Reaktionen normalerweise sauberer als die homogenen Reaktionen sind, auch wenn die Reaktionsgeschwindigkeiten gleich sein sollten. Wasserverträgliche oder wasservermittelte Reaktionen wie die Addition von Nukleophilen an Arylfluorsulfate sollten daher immer zuerst im Zweiphasenformat mit organischem Lösungsmittel versucht werden.^[52b] Aufgrund des ertragreichen Zusammenspiels zwischen $\text{O}_2\text{S}-\text{F}^-$ und $\text{F}^-\text{-H}^+$ -Wechselwirkungen gilt dies ins-

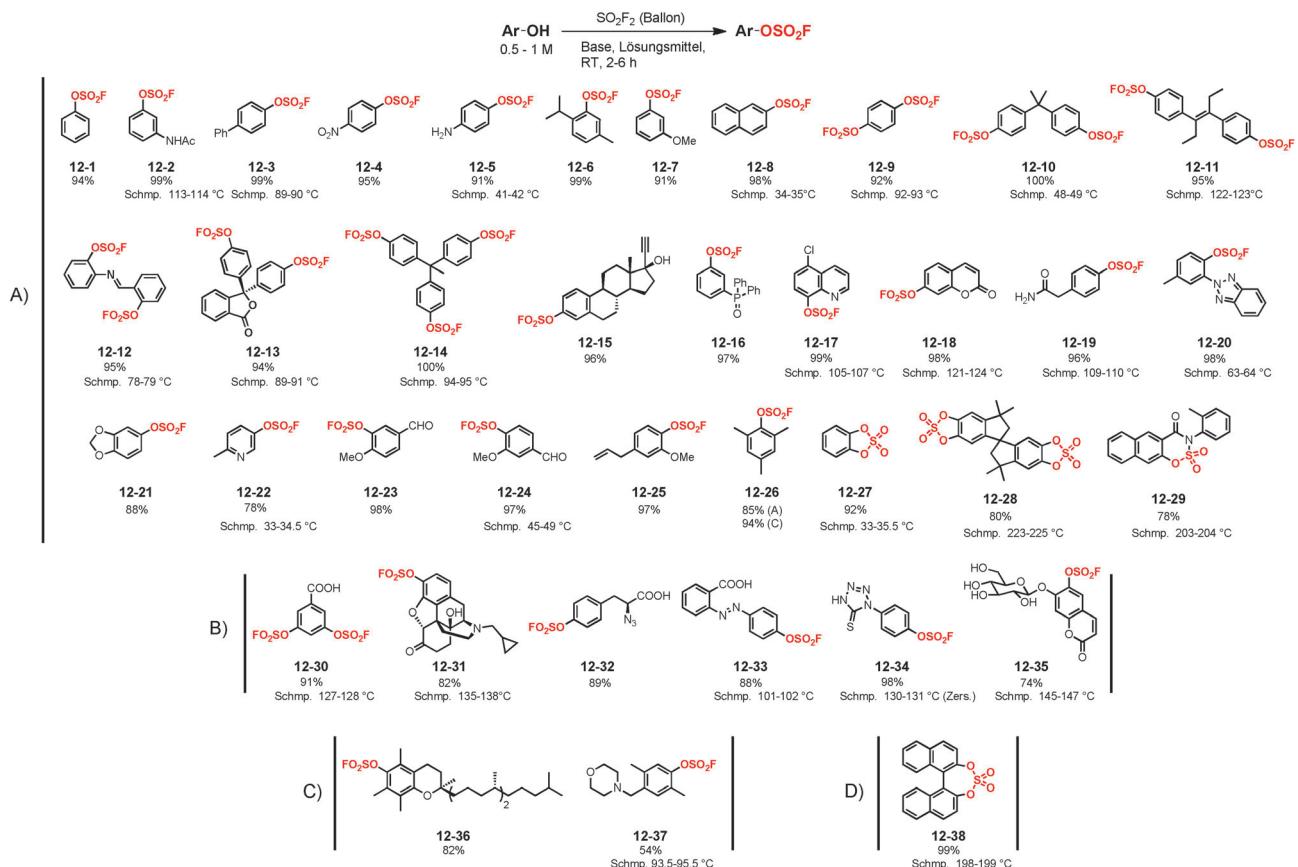


Abbildung 12. Arylfluorosulfate, die in unserem Labor durch ein bequemes Verfahren mit gasförmigem SO_2F_2 in Gegenwart der folgenden Basen hergestellt wurden: A) Et_3N in CH_2Cl_2 , B) Et_3N oder $i\text{Pr}_2\text{NEt}$ in einem Zweiphasengemisch ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{Wasser}$), C) NaH in THF, D) DBU in MeCN.

besondere für die SuFEx-Chemie, wie oben hervorgehoben wurde (Abbildung 2).

9. Synthese und Reaktivität von Fluorsulfaten (ROSO_2F): Silicium als Mediator

Die Synthese und Nutzung von Arylfluorosulfaten findet weitere Anwendungsbereiche, wenn Silicium ins Spiel kommt. Frühe Beispiele dieser gelungenen Kombination beinhalten die Arylsulfonylierung von tertiären Silylethern mit Arylsulfonylfluorid^[128] und die Perfluoralkylsulfonylierung von Arylsilylethern,^[129] beide durch Fluoridionen katalysiert. Wir finden, dass Arylsilylether exzellente Substrate für die Umsetzung mit Sulfurylfluoridgas zu Fluorsulfaten in Gegenwart von katalytischen Mengen an DBU sind (Abbildung 13, Reaktion A). Dieses Reaktivitätsmuster beruht auf der zuvor beschriebenen Fähigkeit von organischen Basen, sowohl Sulfonylfluoride als auch Silylgruppen bei Transformationen wie der Umsetzung von Hydroxygruppen zu Fluoriden,^[130] Silylethern zu Tosylaten^[131] und Silyletherhydrolyse zu aktivieren.^[131a] Wir haben beobachtet, dass Trimethylsilylether sofort Fluorsulfate ergeben, während die sperrigere *tert*-Butyldimethylsilylgruppe mehrere Stunden bis zur Vollständigung der Reaktion erfordert.

Auf eine ähnliche Weise vermitteln bestimmte Lewis-Basen die Kupplung zwischen Silylethern und Fluorsulfaten, und diese Umsetzung liefert die beste Synthese von stabilen Sulfatbindungen (Abbildung 13B). Die Reaktion wurde erstmals vor ein paar Jahren von Gembus und Mitarbeitern beschrieben,^[131b] die Tosylfluorid verwendeten und damit eine große Verbesserung der bisherigen Syntheseroute zu Diarylsulfaten (Angriff eines Aryloxids an einer Chlorsulfatzwischenstufe) erlangten.^[125a] Arylsulfate werden in hohen Ausbeuten mit lediglich inerten (und manchmal flüchtigen) Silylfluoriden als Nebenprodukten gebildet. Eine große Anzahl von funktionellen Gruppen wird toleriert (Abbildung 13B) – die einzigen Limitierungen ergeben sich durch sterische Hinderung am Silicium und die Gegenwart von aziden Protonen, die den basischen Katalysator abfangen können. Dieser Prozess hat deswegen viele Eigenschaften einer Click-Reaktion und ist daher für die Synthese von polymeren Materialien, wie z.B. dem Sulfatanalogon^[7,115] des sehr bekannten Poly(bisphenol-A-carbonats) (Lexan) anwendbar (Abbildung 13C). Weitere Iterationen dieses neuen Polymerisationsprozesses werden in einer aktuellen Arbeit von Dong et al. beschrieben.^[7]

Diese Umsetzung von aromatischen Silylethern zu Fluorsulfaten und Diarylsulfaten ist sehr verschieden von der normalen Verwendung von Silylsulfonaten (normalerweise Triflaten) als Katalysatoren in Prozessen wie Acetylierun-

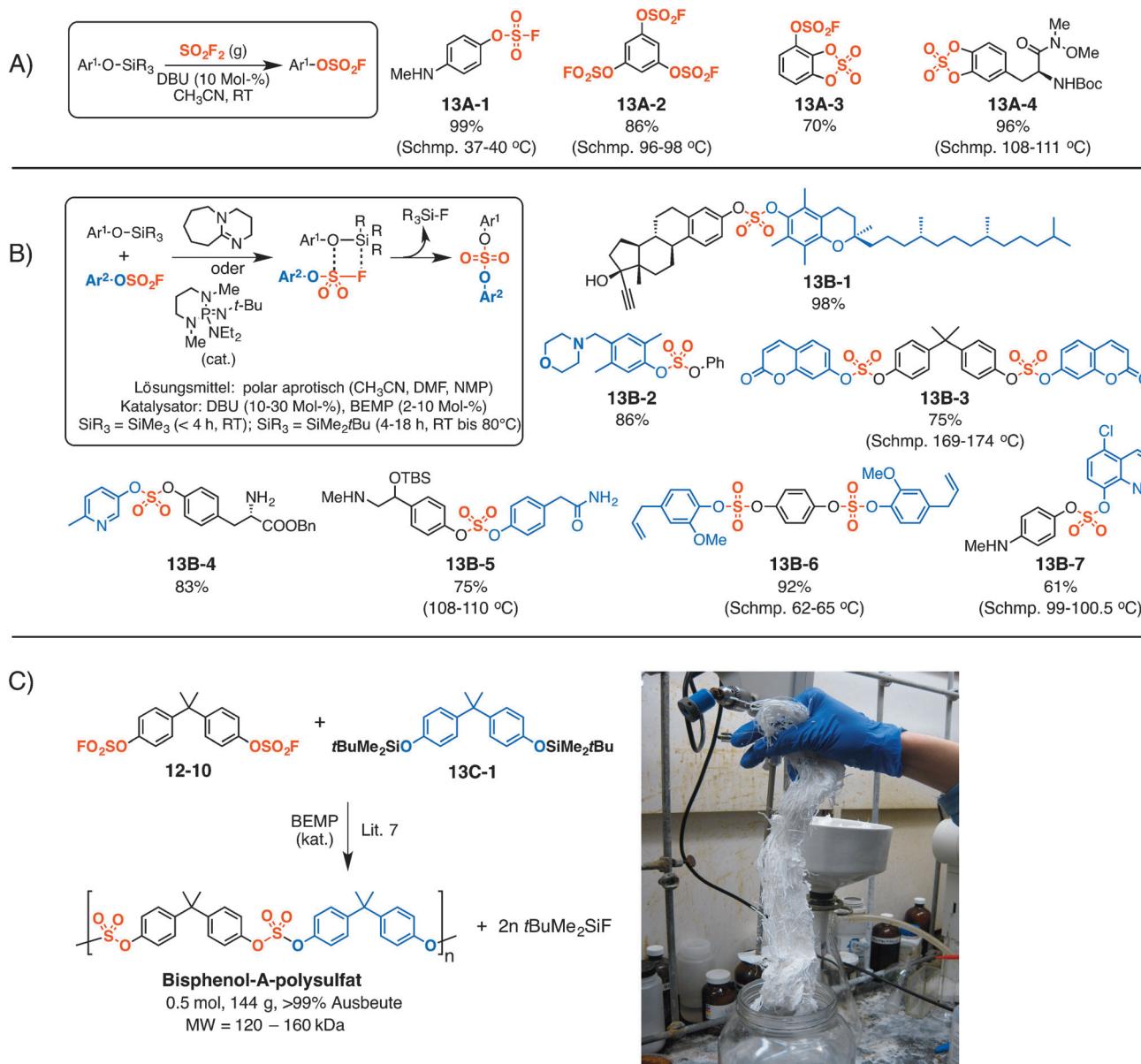


Abbildung 13. Umsetzung von Arylsilylethern zu Fluorsulfaten und Diarylsulfaten, mit Beispielen aus diesem Aufsatz. Die gepunkteten Linien in Reaktion (B) zeigen Konnektivitäten, nicht Mechanismen. Das Foto in Teil (C) zeigt das erhaltene Polymer aus der links davon beschriebenen Reaktion nach Fällung in warmem DMF (siehe Hintergrundinformationen).

gen,^[132] Aldolreaktionen und Allylierungen.^[133] In diesen und vielen weiteren Fällen werden die Silicium-Sauerstoff-Bindungen ausgetauscht, oder aber Si-C wird gegen Si-O ausgetauscht. In unserem Fall ist die Schwefel-Fluor-Bindung stabil genug, um ungewollte Nebenreaktionen zu verhindern, während es dem Fluor ermöglicht wird, über einen kontrollierten Reaktionsweg an das Silicium als sein thermodynamisch bevorzugtes Ziel übermittelt zu werden.

Eine weitere wichtige Eigenschaft von aromatischen Fluorsulfaten ist ihre Fähigkeit, an Übergangsmetallkatalysierten Kupplungsreaktionen teilzunehmen (Abbildung 14). Die Teilnahme von Fluorsulfaten als elektrophile Komponenten in Negishi- und Stille-Kreuzkupplungen^[134] sowie in Palladium-katalysierten Alkoxy carbonylierungen^[135] wurde

ursprünglich bei Bristol-Myers Squibb untersucht. Kompetitionsstudien zwischen Phenylfluorsulfaten und Phenyltrifla-

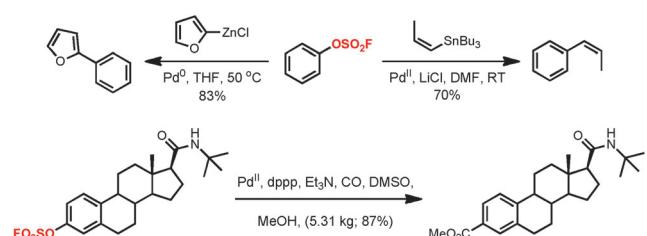


Abbildung 14. Arylfluorsulfate in Pd-katalysierten Kupplungsreaktionen (Bristol-Myers Squibb).

ten zeigten, dass diese Gruppen vergleichbare Kupplungsgeschwindigkeiten mit einem Organozinnreagens aufwiesen.^[134] Eine eindrucksvolle Demonstration der Anwendung von Fluorsulfaten als günstige Triflat-Alternativen lieferte später ein bei SmithKline Beecham entwickelter Prozess.^[136] Fluorsulfat, das aus dem entsprechenden Phenol und Fluorsulfonsäureanhydrid hergestellt wurde (dem gebräuchlichsten Weg zu dieser Zeit), wurde in einer effizienten Palladium-katalysierten Methoxycarbonylierung im 50-Gallonen-Maßstab eingesetzt.

Der Ersatz von Triflat (OTf) durch Fluorsulfat (OSO_2F) erwies sich auch bei Enolethern als praktikabel. Demzufolge nehmen Fluorsulfonylenolate auch an Stille-^[135b] und Suzuki-Kreuzkupplungen^[137] teil und können auch als Vorläufer für Allene^[138] und Alkine^[139] verwendet werden. Wir haben entdeckt, dass SO_2F_2 ein wirksames Reagens für die Synthese von Fluorsulfonylenolethern aus den verwandten Lithium-enolaten oder Silylethern ist (Abbildung 15).

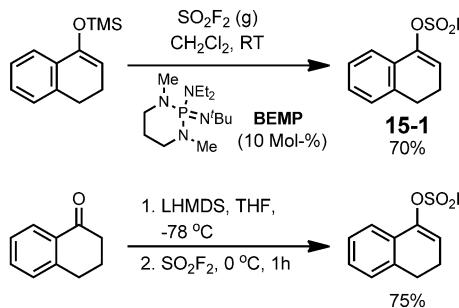


Abbildung 15. Herstellung von Fluorsulfaten.

10. Synthese und Reaktivität von Sulfamoylfluoriden ($\text{R}_2\text{NSO}_2\text{F}$)

Sulfamatester ($\text{R}^1\text{OSO}_2\text{NR}^2\text{R}^3$) werden seit langer Zeit als leicht elektrophile (und häufig kovalente) Inhibitoren von Sulfataseenzymen eingesetzt, und Sulfamate (üblicherweise $\text{R}^1\text{OSO}_2\text{NH}_2$) und Sulfamide wurden als nichtkovalente Inhibitoren vieler anderer Enzymklassen entwickelt.^[140] Für die Synthese dieser Moleküle ging man nur in seltenen Fällen von Sulfonylfluorid-Zwischenstufen aus.

Primäre Amine werden durch SO_2F_2 -Gas schnell fluorsulfatiert, allerdings durchlaufen die entstehenden Addukte wegen des sauren Charakters des N-Sulfamoylwasserstoffs leicht Eliminierungen zu Azasulfen-Zwischenstufen.^[141] Das Abfangen mit Aminen führt zu symmetrisch substituierten Sulfamiden (Abbildung 16 A).^[142] Einige wenige Berichte über andere Wege zur Synthese von monosubstituierten Sulfamoylfluoriden sind vorhanden, darunter Hofmann-Umlagerung von Arylsulfonamiden (Abbildung 16 B),^[143] Halogen austausch von Alkylsulfamoylchloriden (Abbildung 16 C)^[144] und Ringöffnung eines Aziridins unter fluoriierenden Bedingungen (Abbildung 16 D).^[145] All diese Prozesse werden unter aziden oder neutralen Bedingungen durchgeführt, um die zuvor erwähnte Eliminierung von HF aus dem Produkt zu vermeiden.

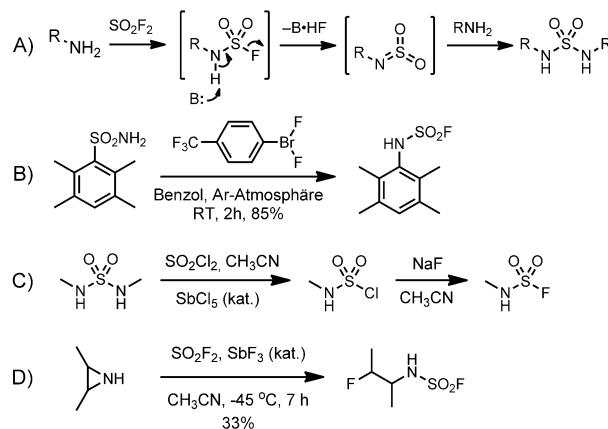


Abbildung 16. A) Versuche und B–D) bekannte Synthesen von N-monosubstituierten Sulfamoylfluoriden.

Im Unterschied dazu reagieren sekundäre Amine mit SO_2F_2 problemlos zu N-disubstituierten Sulfamoylfluoriden als bemerkenswert stabilen Verbindungen, die wesentlich robuster als die entsprechenden Chloride sind (Abbildung 17). Üblicherweise wird ein Aktivierungsreagens wie DMAP oder DABCO benötigt, dessen Konzentration von 0.5 Äquivalenten für cyclische Amine (exotherme Reaktion) bis hin zu einem ganzen Äquivalent für acyclische Amine variieren kann. Viele Lösungsmittel können eingesetzt werden, wobei CH_2Cl_2 oder THF die besten Reaktionsgeschwindigkeiten liefern und der Reaktionsaufbau identisch zu dem oben beschriebenen zur Synthese von Fluorsulfaten ist (Abbildung 12). Die entstehenden Sulfamoylfluoride werden durch einfaches Waschen mit Säure gereinigt. Schwache Nukleophile wie disubstituierte Aniline reagieren unter diesen Bedingungen nicht oder nur sehr langsam mit SO_2F_2 .

Wir fanden, dass N-disubstituierte Sulfamoylfluoride über eine Woche resistent gegen Hydrolyse unter basischen Bedingungen bei Raumtemperatur sind. Der nukleophile Austausch von Fluor erfordert in diesen Systemen Wärmezufuhr und eine gewisse Unterstützung durch ein Wasserstoffbrücke bildendes Lösungsmittel: Eine separate Wasserphase ist normalerweise am besten (Abbildung 18, oben). Ferner ist diese Art von Sulfamoylfluorid bei Raumtemperatur in organischen Lösungsmitteln bemerkenswert inert gegen eine lange Reihe von Nukleophilen, inklusive Aminen, Phosphinen, Thiolen, Organolithium- und Grignard-Reagentien, Hydriden, Phenoxiden und Hydroxiden. Abbildung 18 zeigt die Ergebnisse unserer Studien zur Kompatibilität der $\text{R}_2\text{NSO}_2\text{F}$ -Gruppe mit einer Reihe von präparativen Transformationen, darunter mit starken Nukleophilen, Reduktionsmitteln, Oxidantien, Radikalen und starken Säuren und Basen.

11. Schlussfolgerungen

Wir haben in diesem Aufsatz die grundlegenden Prinzipien der Reaktivität von Schwefel(VI)-fluoriden zusammengefasst, mit dem Ziel, das Potenzial dieser Stoffklasse

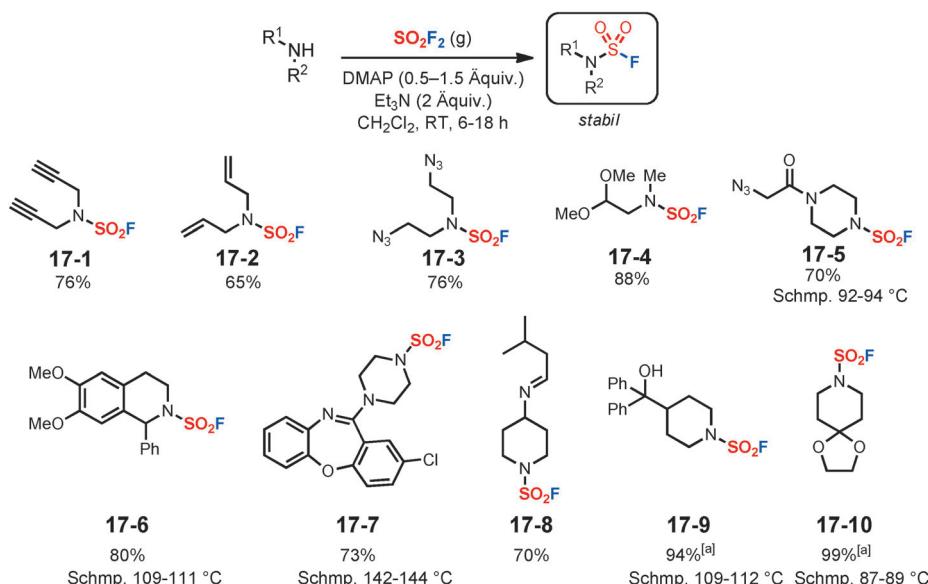


Abbildung 17. Bildung von N-disubstituierten Sulfamoylfluoriden mit ausgewählten Beispielen aus unserem Labor. Die Ausbeuten beziehen sich auf analytisch reine Verbindungen, welche nach Extraktion isoliert wurden. a) DMAP (30 Mol-%), MgO (5 Äquiv.), 4:1 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$, RT, 18 h.

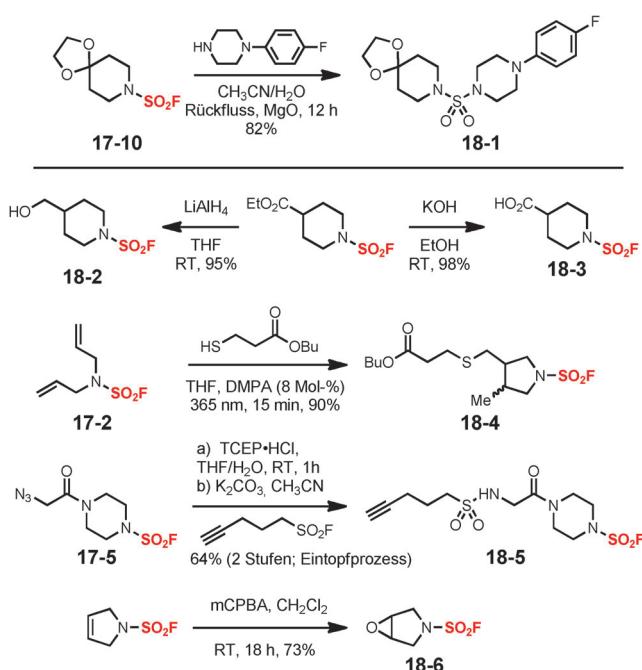


Abbildung 18. Oben: Beispiel einer Sulfamoylfluoridsubstitution durch sekundäre Amine. Unten: Beispiele von Transformationen, welche in Gegenwart der Sulfamoylfluorideinheit durchgeführt wurden.

(wieder) in das Bewusstsein der Chemiker zu bringen. Wie bei den meisten Click-Reaktionen wurden die grundlegenden Entdeckungen von anderen gemacht, meist schon vor langer Zeit. Wir glauben, dass zwei Fehleinschätzungen die verbreitete Anwendung dieser Verbindungen behindert haben: Zuerst die gängige Ansicht, Fluorchemie sei extrem, indem sie entweder äußerst reaktive Reagentien (F^- -Äquivalente zur elektrophilen Fluorierung) oder äußerst unreaktive (Halogenidkohlenstoffe, solvatisierte Fluoridionen) aufbietet.

Mittlere Reaktivitäten, die zur Entwicklung von nützlichen Transformationen genutzt werden könnten, schienen zu fehlen. Wir zeigen hier, dass Wasserstoff- und Silylfragmente sowohl die kinetischen als auch thermodynamischen Eigenschaften besitzen, um die Fluoridchemie in den Bereich einer beträchtlichen, aber dennoch kontrollierbaren Reaktivität zu verlagern. Die zweite Fehleinschätzung bestand darin, dass Schwefel-Sauerstoff-Bindungen (so wie in einem Sulfatdiester, $\text{RO}-\text{SO}_2-\text{OR}'$) z.B. im Vergleich zu den Bindungen in einem Phosphoryltriester ($\text{O}=\text{P}(\text{OR})_3$) hydrolytisch instabil seien. Dies stimmt nicht generell: Stabile OSO_2O -Gruppen können sich als sehr nützliche Verknüpfungsstücke erweisen.

In unserer ursprünglichen Beschreibung der Click-Chemie^[1] hatten wir die Bildung von Sulfonamiden aus Sulfonylhalogeniden und Aminen als Reaktion identifiziert, welche die Anforderungen einer Click-Reaktion erfüllt. Allerdings hatten wir es versäumt, die besonderen Qualitäten der Sulfonylfluoride zu würdigen, die eine Anwendung dieser Verbindungsklasse in diversen Synthesezusammenhängen ermöglichen, und somit die beeindruckenden Eigenschaften dieser SuFEx-Reaktion vernachlässigt. Drei entscheidende Lektionen haben sich aus der Literatur und unseren eigenen Experimenten herauskristallisiert: Erstens, dass die SO_2F -Bindung außergewöhnlich stark ist, wodurch unerwünschte Substitutionen (wie Hydrolyse) minimiert werden. Dies ermöglicht präzise Modifikationen komplexer Strukturen wie von Biopolymeren. Zweitens, dass das Fluoridradikal energetisch unzugänglich ist und somit radikalische Reaktionswege, die die Chemie der anderen Schwefel(VI)-halogenide verkomplizieren, für Sulfonyl-/Sulfurylfluoride nicht existieren. Drittens, dass zwei Reaktionspartner vielseitige Wege bieten, um die SO_2F -Bindung zu erzeugen und zu aktivieren. Wasserstoff bildet außergewöhnlich starke Wasserstoffbrücken zu Fluor aus. Selbst leicht azide Lösungsmittel, Additive und vor allem Grenzflächen können bei der heterolytischen Spaltung der SO_2F -Bindung helfen, und das Bifluoridion (FHF^-) ist eine einzigartige Quelle für maßgeschneiderte nukleophile Fluoride für Substitutionsreaktionen.^[52b] Unter aprotischen Bedingungen ist Silicium hilfreich, da Si und F die stärkste Einfachbindung in der Natur bilden und so die schnelle Bildung von SO_2O -Bindungen aus sehr stabilen Silylether-Vorstufen ermöglichen.

Diese Faktoren liefern robuste Methoden für die Synthese von Kohlenstoff-, Sauerstoff- und Stickstoff-substituierten Schwefel(VI)-fluoriden, die einen breiten Stabilitätsbereich abdecken und somit in einer vorhersagbaren und effizienten Weise in einer Vielzahl von Synthesen eingesetzt werden

können. Für Synthesechemiker kann die Fluorsulfatgruppe als eine kostengünstige Alternative zu Triflat dienen. Medizinchemiker könnten die Fluorsulfat- und Sulfamoylfluoridgruppen als hilfreiche Pharmakophore^[146] und als kontrollierbare kovalente Modifikatoren von Biomolekülen in Betracht ziehen. Polymer- und Materialwissenschaftlern steht eine robuste Methode zum Aufbau von Molekülen mit stabilen Sulfatbindungen zur Verfügung. Generell sind einfache, kostengünstige und einfach skalierbare Methoden in allen Bereichen der Chemie gefragt, und wir hoffen, dass die hier gezeigten Verfahren unter Verwendung von Schwefelfluoridgas die Entwicklung von aromatischen Fluorsulfatbausteinen für viele nützliche Anwendungen anspornen werden.

Wir ermutigen den Leser, das Konzept des „Informationsgehalts“ im Kontext Click-chemischer Prozesse zu berücksichtigen. Sulfonyl-/Sulfurylfluoride verfügen über eine nahezu ideale Kombination aus einfacher Synthese, Stabilität und Reaktionsfreudigkeit in Gegenwart von Wasserstoff- oder Siliciumaktivatoren – molekularen Cofaktoren, die eine Reaktivität auf einfache und effiziente Weise erhöhen. Man kann daher die SO₂F-Gruppe z.B. nutzen, um komplexe Flächen wie Proteinoberflächen zu markieren, oder um mit absoluter Verlässlichkeit Bindungen zwischen kleinen Molekülen zu knüpfen. Die Fähigkeit, das Irrelevante zu ignorieren und konsequent auf die gewünschte Zielstruktur oder die Bedingungen hin anzusprechen, ist wahrhaftig eine wertvolle molekulare Information.

Danksagung

Dieser Aufsatz ist dem Gedenken an Carlos F. Barbas III gewidmet, unserem Freund, Kollegen und inspirierenden Chemiker und Biologen. Diese Arbeit wurde durch das Skaggs Institute for Chemical Biology, die W. M. Keck Foundation, die National Institutes of Health (U01NS058046, K.B.S.; EB015663, M.G.F.) und die National Science Foundation (CHE 1011796) gefördert. Wir danken Prof. Valery V. Fokin, Prof. Jeffery Kelly, James Oakdale und Neil Grimster (Scripps Research Institute) für hilfreiche Diskussionen und Experimente.

Wir wurden durch die Forschungsergebnisse und die großzügigen Ratschläge von Prof. Michael Petrascheck (Scripps) und Prof. Bruce Hammock (University of California, Davis) inspiriert. In den ersten zwei Jahrzehnten nach ihrem Entwurf hat die Click-Chemie von der außerordentlichen Unterstützung durch den verstorbenen Sam Skaggs und seine Familie sowie durch Prof. Richard A. Lerner, den weitblickenden Ex-präsidenten des Scripps, profitiert.

Eingegangen am 28. Oktober 2013,
veränderte Fassung am 24. März 2014
Online veröffentlicht am 11. August 2014

Übersetzt von Dr. Burkhardt Laufer

[1] a) K. B. Sharpless, H. C. Kolb, Book of Abstracts, 217th ACS National Meeting, Anaheim, CA, 21.–25. März 1999; ORGN-105, Zugangsnummer 199:145537; b) H. C. Kolb, M. G. Finn,

K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 2056–2075; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004–2021.

- [2] R. Huisgen, *Angew. Chem.* **1963**, *75*, 604–637; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565–598.
- [3] a) C. W. Tornøe, C. Christensen, M. Meldal, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057–3062; b) V. V. Rostovtsev, L. G. Green, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 2708–2711; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596–2599.
- [4] a) G. Wittig, A. Krebs, *Chem. Ber./Recl.* **1961**, *94*, 3260–3275; b) N. J. Agard, J. A. Prescher, C. R. Bertozzi, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 15046–15047.
- [5] a) W. G. Lewis, L. G. Green, F. Grynszpan, Z. Radic, R. P. Carlier, P. Taylor, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2002**, *114*, 1095–1099; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1053–1057; b) H. D. Agnew, R. D. Rhode, S. W. Millward, A. Nag, W. S. Yeo, J. E. Hein, S. M. Pitram, A. A. Tariq, V. M. Burns, R. J. Krom, V. V. Fokin, K. B. Sharpless, J. R. Heith, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5044–5048; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4944–4948.
- [6] a) W. Steinkopf, *J. Prakt. Chem.* **1927**, *117*, 1–82; b) W. Steinkopf, P. Jaeger, *J. Prakt. Chem.* **1930**, *128*, 63–88; c) W. Lange, Reichspatent 532394, 27 Aug., 1931; d) W. Lange, E. Müller, *Chem. Ber.* **1930**, *63*, 2653–2657; e) C. M. Suter, *The Organic Chemistry of Sulfur*, Wiley, New York, **1944**, pp. 453–572.
- [7] J. Dong, K. B. Sharpless, L. Kwisnek, J. S. Oakdale, V. V. Fokin, *Angew. Chem.* **2014**, *126*, DOI: 10.1002/ange.201403758; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, DOI: 10.1002/anie.201403758.
- [8] C. Chatgilialoglu in *Sulphones and Sulphoxides* (1988) (Hrsg.: S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling), Wiley, Chichester, **2006**.
- [9] E. V. Bellale, M. K. Chaudhari, K. G. Akamanchi, *Synthesis* **2009**, 3211–3213.
- [10] M. P. Bertrand, *Org. Prep. Proced.* **1994**, *26*, 257–290.
- [11] a) S. Oae, H. Togo, *Synthesis* **1981**, 371–373; b) K. Fujimori, H. Togo, S. Oae, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 4921–4924; c) P. Kielbasinski, J. Drabowicz, M. Mikolajczyk, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4806–4808; d) S. Oae, H. Togo, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1983**, *56*, 3802–3812.
- [12] Holleman-Wiberg's *Inorganic Chemistry* (Hrsg.: N. Wiberg, A. F. Holleman, E. Wiberg), Academic Press, New York, **2001**, S. 550.
- [13] E. R. Falardeau, D. D. DesMarteau, *J. Chem. Eng. Data* **1976**, *21*, 386–387.
- [14] Substitutionsreaktionen an P^V-Zentren sind sehr einfach im Vergleich zu jenen an S^{VI}. Für erstere ist gut bekannt, dass hypervalente Zwischenstufen beteiligt sind, während die Natur letzterer nach unserer Sicht eine offene Frage darstellt. In der Literatur beschränken sich Betrachtungen des Schwefel-Falls weitgehend auf Arylsulfonylchloride (zumeist Tosylate), mit unzureichenden Beweisen für die allgemeine Annahme einer Hypervalenz in Substitutionsreaktionen von Sulfurylhalogeniden.
- [15] a) J. L. Kice, E. A. Lunney, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2125–2127; b) E. Ciuffarin, L. Senatore, M. Isola, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1972**, 468–471; c) R. B. Baker, G. J. Lourens, *J. Med. Chem.* **1967**, *10*, 1113–1122.
- [16] T. Kiang, R. N. Zare, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 1228–1229.
- [17] K. Wray, E. V. Feldman, *J. Chem. Phys.* **1971**, *54*, 3445–3449.
- [18] a) G. A. Takacs, *J. Chem. Eng. Data* **1978**, *23*, 174–175. b) In ähnlicher Weise sind die Wechselwirkungen zwischen Fluorid und SO₂ oder SO₃ (unter Bildung der konjugierten Basen der Fluorsulfon- und der Fluorsulfinsäure) um ungefähr 32 bzw. 25 kcal mol⁻¹ stärker als die entsprechenden Bindungen mit Chloriden, siehe: C. Hao, T. M. Gilbert, L. S. Sunderlin, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 2013–2019, zit. Lit.
- [19] J. S. Parsons, *J. Gas Chromatogr.* **1967**, *5*, 254–256.

- [20] a) W. Althoff, M. Fild, *Z. Naturforsch. B* **1973**, *28*, 98–99; b) P. Sartori, R. Jüschke, *J. Fluorine Chem.* **1994**, *69*, 157–162.
- [21] a) F. W. Klink, D. J. Wasser, C. C. Liu, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *32*, 89–101; b) R. Jüschke, D. Velayutham, P. Sartori, *J. Fluorine Chem.* **1997**, *83*, 145–149; siehe auch: c) N. V. Ignat'ev, U. Welz-Biermann, U. Heider, A. Kucheryna, S. von Ahsen, W. Habel, P. Sartori, H. Willner, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *124*, 21–37.
- [22] a) W. Davies, J. H. Dick, *J. Chem. Soc.* **1932**, 2042–2046; b) W. Davies, J. H. Dick, *J. Chem. Soc.* **1932**, 483–486.
- [23] M. E. Aberlin, C. A. Bunton, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1825–1828.
- [24] M. P. Lalonde, M. A. McGowan, N. S. Rajapaksa, E. N. Jacobson, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1891–1894; siehe Seite S1814 der Hintergrundinformationen.
- [25] A. S. Kende, J. S. Mendoza, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1125–1126.
- [26] J. A. Hyatt, A. W. White, *Synthesis* **1984**, 214–217.
- [27] a) A. R. Katritzky, L. M. V. Demiguel, G. W. Rewcastle, *Synthesis* **1988**, 215–217; b) A. V. van Leusen, J. Wildeman, O. H. Oldenzie, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1153–1159; c) L. L. Frye, E. L. Sullivan, K. P. Cusack, J. M. Funaro, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 697–701.
- [28] W. E. Truce, G. D. Madding, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 3681–3687.
- [29] a) A. M. van Leusen, B. A. Reith, A. J. W. Iedema, J. Strating, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1972**, *91*, 37–49; b) R. F. Al-Bashir, N. A. Al-Awadi, O. M. El-Dusouqui, *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 1543–1553.
- [30] L. Horner, S. Göwecke, *Chem. Ber.* **1961**, *94*, 1267–1276.
- [31] a) C. R. Johnson, K. G. Bis, J. H. Cantillo, N. A. Meanwell, M. F. D. Reinhard, Z. R. Zeller, G. P. Vonk, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1–3; b) M. Reggelin, H. Weinberger, V. Spohr, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1295–1306; c) R. Kowalczyk, A. J. F. Edmunds, R. G. Hall, C. Bolm, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 768–771.
- [32] a) J. C. Martin, *Science* **1983**, *221*, 509–514; b) D. D. Sung, T. J. Kim, I. Lee, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 7073–7079.
- [33] N. J. Pienta, R. J. Kessler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2419–2428.
- [34] J. J. Gajewski, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10877–10883.
- [35] a) V. M. Vlasov, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *61*, 193–216; b) M. Jedrzejczak, R. E. Motie, D. P. N. Satchell, R. S. Satchell, W. N. Wassef, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1994**, 1471–1479; c) O. M. Cabarcos, C. J. Weinheimer, J. M. Lisy, S. S. Xantheas, *J. Chem. Phys.* **1999**, *110*, 5–8; d) P. Jungwirth, D. J. Tobias, *J. Phys. Chem. B* **2001**, *105*, 10468–10472; e) P. Ryberg, O. Matsson, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2712–2718; f) W. H. Robertson, E. G. Diken, E. A. Price, J. W. Shin, M. A. Johnson, *Science* **2003**, *299*, 1367–1372; g) W. H. Robertson, M. A. Johnson, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2003**, *54*, 173–213; h) D. N. Kevill, M. J. D'Souza, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7044–7050; i) M. A. Hossain, M. A. Saeed, A. Pramanik, B. M. Wong, S. A. Haque, D. R. Powell, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11892–11895.
- [36] P. A. Champagne, J. Pomarole, M. E. Therien, Y. Benhassine, S. Beaulieu, C. Y. Legault, J. F. Paquin, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2210–2213.
- [37] D. Landini, A. Maia, A. Rampoldi, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 328–332.
- [38] J. W. Larson, T. B. McMahon, *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5848–5849.
- [39] a) J. F. King, *Acc. Chem. Res.* **1975**, *8*, 10–17; b) J. F. King, T. Durst, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 287–288.
- [40] A. M. Gold, *Methods Enzymol.* **1967**, *11*, 706–711.
- [41] a) A. M. Gold, D. E. Fahrney, *Biochemistry* **1964**, *3*, 783; b) D. E. Fahrney, A. M. Gold, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 997–1000.
- [42] a) E. E. Gilbert, *Synthesis* **1969**, 3–10; b) L.-L. Zhang, C.-B. Guo, X.-L. Zheng, R.-F. Zhu, X.-Z. Yang, C.-J. Tang, *Chin. J. Synth. Chem.* **2009**, *17*, 133–139.
- [43] W. Davies, J. H. Dick, *J. Chem. Soc.* **1931**, 2104–2109.
- [44] M. Braun, M. Rieland, F. Janssens, K. Eichholz, S. Palsherm, Solvay Fluor und Derivate GmbH, US6723874, **2004**.
- [45] V. N. Boiko, A. A. Filatov, Y. L. Yagupolskii, W. Tyrra, D. Naumann, I. Pantenburg, H. T. M. Fischer, F. Schulz, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1219–1226.
- [46] T. A. Bianchi, L. A. Cate, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2031–2032.
- [47] D. W. Kim, H.-J. Jeong, S. T. Lim, M.-H. Sohn, J. A. Katzenellenbogen, D. Y. Chi, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 957–962.
- [48] G. J. Shafer, F. Forohar, D. D. DesMarteau, *J. Fluorine Chem.* **2000**, *101*, 27–29.
- [49] A. Borodine, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1863**, *126*, 58–62.
- [50] D. W. Pound, B. C. Saunders, Pest Control Ltd., British patent 628,796, **1949**.
- [51] S. O. Kang, D. Powell, V. W. Day, K. Bowman-James, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 1955–1959; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1921–1925, zit. Lit.
- [52] a) S. Narayan, J. Muldoon, M. G. Finn, V. V. Fokin, H. C. Kolb, K. B. Sharpless, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3339–3343; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275–3279. b) Wir vermuten, dass die meisten Reaktionen, in denen die R-SO₂F-Gruppe erzeugt oder verwendet wird, von Zweiphasenbedingungen profitieren werden, in denen die wässrige Phase Bifluorid (KFHF) enthält. Als ein Elektrophil profitiert R-SO₂F von der Gegenwart eines Überschusses an Bifluorid, mit dem es einen entarteten Fluoridaustausch eingeht, bevor es durch das gewünschte Nukleophil irreversibel abgefangen wird.
- [53] a) Y. Jung, R. A. Marcus, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5492–5502; b) Y. T. Wang, N. O. Hodas, Y. S. Jung, R. A. Marcus, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 5388–5393.
- [54] Man beachte auch, dass die thermodynamische Stabilität des Bifluoridanions wahrscheinlich eine ungewöhnliche Stöchiometrie der Gesamtreaktion bedingt, bei der nur ein halbes Äquivalent überschüssigen Amins benötigt wird: 3 RNH₂ + 2 R'SO₂F → 2 R'SO₂-NHR + [RNH₃]⁺[FHF]⁻.
- [55] a) M. Tramsek, E. Goreshnik, M. Lozinsek, B. Zemva, *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 1093–1098; b) J. D. Forrester, M. E. Senko, A. Zalkin, D. H. Templeton, *Acta Crystallogr.* **1963**, *16*, 58–62.
- [56] Die Umsetzung von Sulfonylchloriden zu -fluoriden mittels Bifluoriden hat ideale Prozesscharakteristika. Alle organischen Lösungsmittel, die wir getestet haben, inklusive Acetonitril und THF, erzeugen zweiphasige Mischungen mit gesättigtem KFHF in Wasser (entsprechend ungefähr 28 Gew.-%). Weniger polare Lösungsmittel (CH₂Cl₂, Toluol) verursachen langsamere Reaktionen, aber erleiden keinen Ausbeuteverlust, wohingegen Phasentransferkatalysatoren keinen großen Vorteil ergeben. Eine Abhängigkeit von der Beschaffenheit des Reaktionsgefäßes (Glas oder Plastik) ist nicht offensichtlich, obwohl ein wenig Glaskorrosion durch die Gegenwart von wässrigen Fluoriden und Bifluoriden erwartet werden kann. Die Reaktion kann in Maßstäben von μm bis molar mit gleichbleibenden Ausbeuten durchgeführt werden.
- [57] W. Qiu, D. J. Burton, *J. Fluorine Chem.* **1993**, *60*, 93–100.
- [58] a) A. G. Beaman, R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4038–4044; b) S. W. Wright, K. N. Hallstrom, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1080–1084.
- [59] a) S. Oh, H. Moon, I. Son, J. Jung, *Molecules* **2007**, *12*, 1125–1135; b) N. D. Waal, W. Yang, J. D. Oslo, M. R. Arkin, J. Hyde, W. Lu, R. S. McDowell, C. H. Yu, B. C. Raimundo, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 983–987; c) J. Guillard, M.-C. Viaud-Massuard, *Heterocycles* **2008**, *75*, 1163–1189; d) J. T. Cheeseright, A. J. Edwards, D. T. Elmore, J. H. Jones, M.

- Raissi, E. C. Lewis, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1994**, 1595–1600.
- [60] a) M. Berredjem, Z. Regainia, G. Dewynter, J. L. Montero, N.-E. Aouf, *Heterat. Chem.* **2006**, *17*, 61–65; b) M. Berredjem, J.-Y. Winum, L. Toupet, O. Masmoudi, N.-E. Aouf, J.-L. Montero, *Synth. Commun.* **2004**, *34*, 1653–1662; c) R. Graf, *Angew. Chem.* **1968**, *80*, 179–189; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7*, 172–182; d) R. Graf, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1963**, *661*, 111–157.
- [61] R. B. Baker, *Acc. Chem. Res.* **1969**, *2*, 129–136.
- [62] a) M. Yoshimoto, C. Hansch, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 71–98; b) C. Silipo, C. Hansch, *J. Med. Chem.* **1976**, *19*, 62–71.
- [63] a) B. R. Baker, A. J. Ryan, N. M. J. Vermeulen, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1140–1142; b) R. B. Baker, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1971**, *186*, 214–226; c) T. H. Corbett, W. R. Leopold, D. J. Dykes, B. J. Roberts, D. P. Griswold, F. M. Schabel, *Cancer Res.* **1982**, *42*, 1707–1715; d) B. R. Baker, N. M. J. Vermeulen, *J. Med. Chem.* **1970**, *13*, 1154–1160.
- [64] B. R. Baker, W. F. Wood, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 216–220.
- [65] a) B. R. Baker, W. F. Wood, J. A. Kozma, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 661–666; b) B. R. Baker, W. F. Wood, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 214–216.
- [66] B. R. Baker, J. A. Hurlbut, *J. Med. Chem.* **1969**, *12*, 221–224.
- [67] H. Inano, B. Tamaoki, *J. Steroid Biochem.* **1983**, *19*, 1677–1679.
- [68] a) D. A. Karanian, Q. B. Brown, A. Makriyannis, T. A. Kosten, B. A. Bahr, *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 7813–7820; b) A. N. Gifford, M. Bruneau, S. Lin, A. Goutopoulos, A. Makriyannis, N. D. Volkow, S. J. Gatley, *Eur. J. Pharm.* **1999**, *383*, 9–14.
- [69] G. Kokotosa, S. Kotsovoloua, V. Constantinou-Kokotoub, G. Wuc, G. Olivecrona, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, *10*, 2803–2806.
- [70] a) D. E. Moss, P. Berlanga, M. M. Hagan, H. Sandoval, C. Ishida, *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* **1999**, *13*, 20–25; b) F. Pericle, E. Braglia, University of Texas System, USA, **2010**.
- [71] A. A. Kumar, J. H. Mangum, D. T. Blankenship, J. H. Freisheim, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 8970–8976.
- [72] a) J. A. H. Inkster, K. Liu, S. Ait-Mohand, P. Schaffer, B. Guerin, T. J. Ruth, T. Storr, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11079–11087; b) L. Matesic, N. A. Wyatt, B. H. Fraser, M. P. Roberts, T. Q. Pham, I. Greguric, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11262–11270.
- [73] R. F. Colman, *FASEB J.* **1997**, *11*, 217–226.
- [74] a) R. F. Colman, *Enzymes* **1990**, *19*, 283–321; b) F. S. Esch, W. S. Allison, *J. Biol. Chem.* **1978**, *253*, 6100–6106; c) K. V. Saradambal, R. A. Bednar, R. F. Colman, *J. Biol. Chem.* **1981**, *256*, 11866–11872; d) H. B. Pinkofsky, A. Ginsburg, I. Reardon, R. L. Heinrikson, *J. Biol. Chem.* **1984**, *259*, 9616–9622; e) D. L. DeCamp, R. F. Colman, *J. Biol. Chem.* **1986**, *261*, 4499–4503; f) T. Ohta, K. Nagano, M. Yoshida, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 2071–2075; g) S. Ohnuma, E. Chufan, K. Nandigama, L. M. Jenkins, S. R. Durell, E. Appella, Z. E. Sauna, S. V. Ambudkar, *Biochemistry* **2011**, *50*, 3724–3735; h) P. K. Pal, W. J. Wechter, R. F. Colman, *Biochemistry* **1975**, *14*, 707–715.
- [75] a) J. L. Likos, R. F. Colman, *Biochemistry* **1981**, *20*, 491–499; b) E. Wiksell, M. Larsson-Ražnikiewicz, *J. Biol. Chem.* **1987**, *262*, 14472–14478.
- [76] a) A. R. Beaglehole, S. P. Baker, P. J. Scammells, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4973–4980; b) J. E. van Muijlwijk-Koezen, H. Timmerman, R. P. van der Sluis, A. C. van de Stolpe, W. P. M. B. Menge, M. W. Beukers, P. H. van der Graaf, M. de Groote, A. P. IJzerman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 815–818.
- [77] N. N. Gushwa, S. Kang, J. Chen, J. Taunton, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20214–20217.
- [78] N. P. Grimster, S. Connelly, A. Baranczak, J. Dong, L. B. Krasnova, K. B. Sharpless, E. T. Powers, I. A. Wilson, J. W. Kelly, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5656–5668.
- [79] a) F. M. Menger, *Acc. Chem. Res.* **1985**, *18*, 128–134; b) H. Lu, P. J. Tonge, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2010**, *14*, 467–474.
- [80] a) R. F. Colman, *Annu. Rev. Biochem.* **1983**, *52*, 67–91, und die Referenzen darin; b) L. S. Payne, P. M. Brown, M. Middleitch, E. Baker, G. J. Cooper, K. M. Loomes, *Biochem. J.* **2008**, *416*, 281–288; c) J. J. Barycki, R. F. Colman, *Biochemistry* **1993**, *32*, 13002–13011.
- [81] a) Y. Liu, M. P. Patricelli, B. F. Cravatt, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1999**, *96*, 14696–14699; b) B. F. Cravatt, A. T. Wright, J. W. Kozarich, *Annu. Rev. Biochem.* **2008**, *77*, 383–414.
- [82] a) B. R. Baker, J. A. Hurlbut, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 233–241; b) B. R. Baker, G. J. Lourens, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 677–682; c) B. R. Baker, W. T. Ashton, *J. Med. Chem.* **1972**, *15*, 945–947.
- [83] a) B. R. Baker, M. H. Doll, *J. Med. Chem.* **1971**, *14*, 793–799; b) J. L. Kelley, B. R. Baker, *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 600–603.
- [84] T. Umemoto, L. M. Garrick, N. Saito, *Beilstein J. Org. Chem.* **2012**, *8*, 461–471.
- [85] a) D. A. Shannon, C. Gu, C. J. McLaughlin, M. Kaiser, R. A. L. Van der Hoorn, E. Weerapana, *ChemBioChem* **2012**, *13*, 2327–2330; b) S. O. Alapafuja, S. P. Nikas, I. T. Bharathan, V. G. Shukla, M. L. Nasr, A. L. Bowman, N. Zvonok, J. Li, X. Shi, J. R. Engen, A. Makriyannis, *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 10074–10089.
- [86] L. J. Berliner, *Pure Appl. Chem.* **1990**, *62*, 247–254.
- [87] S. J. Ratcliffe, T. Yi, S. S. Khandekar, *J. Biomol. Screening* **2006**, *12*, 126–132.
- [88] J. Tam, M. Henault, L. Li, Z. Wang, A. W. Patridge, R. A. Melnyk, *Anal. Biochem.* **2011**, *414*, 254–260.
- [89] X. Yan, Y. Luo, Z. Zhang, Z. Li, Q. Luo, L. Yang, B. Zhang, H. Chen, P. Bai, Q. Wang, *Angew. Chem.* **2012**, *124*, 3414–3419; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3358–3363.
- [90] T. Yoshimura, L. N. Barker, J. C. Powers, *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 5077–5084.
- [91] A. J. Brouwer, T. Ceylan, A. M. Jonker, T. van der Linden, R. M. J. Liskamp, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 2397–2406.
- [92] V. Diatchuk, O. Lotan, V. Koskin, P. Wikstroem, E. Pick, *J. Biol. Chem.* **1997**, *272*, 13292–13301.
- [93] A. M. Stanley, A. M. Treubroudt, P. Chuawong, T. L. Hendrickson, K. G. Fleming, *J. Mol. Biol.* **2007**, *366*, 461–468.
- [94] a) L. K. Huber, PENNWALT CORP., United States, **1973**; b) L. K. Huber, Vol. 3856952, Pennwalt Corporation (Philadelphia, PA), United States, **1974**.
- [95] B. R. Baker, G. J. Lourens, *J. Med. Chem.* **1968**, *11*, 666–672.
- [96] A. De Cat, R. Van Poucke, M. Verbrugge, *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1498–1502.
- [97] Es sollte beachtet werden, dass Fluor ein Inhibitor der wässrigen CuAAC-Reaktion ist. Die CuAAC-Reaktion funktioniert sehr gut in Gegenwart von Sulfuryl-/Sulfonylfluoriden in organischen Lösungsmitteln (unter Verwendung von üblichen Kupferiodid/Amin- oder Kupferacetat/Phosphin-Katalysatoren) oder in wässrigen Lösungsmitteln mit einem Überschuss an Tris(triazolylmethyl)amin als beschleunigendem Liganden. Siehe: V. Hong, S. I. Pressolski, C. Ma, M. G. Finn, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 10063–10067; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9879–9883.
- [98] J. J. Krutak, R. D. Burpitt, W. H. Moore, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 3847–3858.
- [99] R. M. Hedrick, Monsanto Chemical Company, **1953**.
- [100] a) J. J. Krutak, J. A. Hyatt, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 169–170; b) weitere Beispiele: A. Champseix, J. Chanet, A. Etienne, A. Leberre, J. C. Masson, C. Napierala, R. Vessiere, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1985**, 463–472; c) R. K. Russell, Ethanesulfonamide derivatives, US4874771, **1989**.
- [101] a) M. M. Boudakian, G. A. Hyde, E. H. Kober, Olin Mathieson Corp, US3492348 A, **1970**; b) K. C. Fapen, *Curr. Sci.* **1970**, *43*, 179–180.
- [102] H. Moissan, P. Lebeau, *Compt. Rend.* **1901**, *132*, 374.

- [103] a) E. E. Kenaga, *J. Econ. Entomol.* **1957**, *50*, 1–6; b) Dow AgroSciences Technical Bulletin, „Sulfuryl Fluoride Gas Fumigant,“ April, 2002.
- [104] S. P. S. Andersen, D. R. Blake, F. S. Rowland, M. D. Hurley, T. J. Wallington, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 1067–1070.
- [105] a) W. S. Kollman, *Environmental Fate of Sulfuryl Fluoride*, Department of Pesticide Regulation, Environmental Monitoring Branch Risk Characterization Document, California Environmental Protection Agency, Sacramento, **2006**. Siehe: http://www.cdpr.ca.gov/docs/emon/pubs/fatememo/sulfuryl_fluoride.pdf; b) M. R. Derrick, H. D. Burgess, M. T. Baker, N. E. Binnie, *J. Am. Inst. Conserv.* **1990**, *29*, 77–90; c) S. Samuels, I. Dewhurst, A. Boobis, *Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues (JMPR)* **2005**, 453–522.
- [106] G. E. Cady, S. Misra, *Inorg. Chem.* **1974**, *13*, 837–841.
- [107] R. G. Stone, J. M. Pochan, W. H. Flygare, *Inorg. Chem.* **1969**, *8*, 2647–2655.
- [108] G. D. Maynard in *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, Bd. X (Hrsg.: L. A. Paquette), Wiley, Hoboken, **2001**, S. 1–5.
- [109] T. J. Dillon, A. Horowitz, J. N. Crowley, *Atmos. Chem. Phys.* **2008**, *8*, 1547–1557.
- [110] R. W. Meikle, D. Stewart, O. A. Globus, *J. Agric. Food Chem.* **1963**, *11*, 226–230.
- [111] A. L. Mendrala, D. A. Markham, D. L. Eisenbrandt, *Toxicol. Sci.* **2005**, *86*, 239–247.
- [112] a) R. H. Scheffrahn, R.-C. Hsu, W. L. A. Osbrink, N.-Y. Su, *J. Agric. Food Chem.* **1989**, *37*, 203–206; b) R. W. Meikle, *J. Agric. Food Chem.* **1964**, *12*, 464–467; c) V. P. Sriranjini, S. Rajendran, *Pest Manage. Sci.* **2008**, *64*, 873–879.
- [113] a) R. Cramer, D. D. Coffman, *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 4164–4165; b) W. C. J. Firth, *J. Polym. Sci. B* **1972**, *10*, 637–641.
- [114] a) C. L. Penney, A. S. Perlin, *Carbohydr. Res.* **1981**, *93*, 241–246; b) M. Hedayatullah, A. Guy, L. Denivelle, *C. R. Seances Acad. Sci. Ser. C* **1974**, *278*, 57–59.
- [115] W. C. Firth, Jr., American Cyanamid Co., U.S. Patent 3,733,304, **1973**.
- [116] M. Hedayatullah, A. Guy, L. Denivelle, *Phosphorus Sulfur Relat. Elem.* **1980**, *8*, 125.
- [117] a) W. Traube, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1913**, *46*, 2513–2524; b) A. Engelbrecht, *Angew. Chem.* **1965**, *77*, 695–699; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1965**, *4*, 641–645; c) J. N. Drummond, A. J. Kirby, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2* **1986**, 579–583; d) W. D. Zahler, R. Huisgen, *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 765–770; e) L. J. Bollinger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1948**, *15*, 156–157; f) L. J. Bollinger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1948**, *15*, 158–161; g) L. J. Bollinger, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1948**, *15*, 161–163.
- [118] A. Ishii, M. Yasumoto, U. Kojii, JP2009-155248, JP, **2009**.
- [119] a) E. L. Setti, O. A. Mascaretti, *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3217–3219; b) H. J. E. Loewenthal, R. B. Loewenthal, US 6,395,918 B1, **2002**; c) A. Ishii, T. Yamazaki, M. Yasumoto, Central Glass Company, Ltd., US 8,426,645 B2, **2013**.
- [120] a) C. E. Boschetti, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, J. A. Cricco, G. Coux, A. Lodeyro, O. A. Roveri, *J. Braz. Chem. Soc.* **1996**, *7*, 285–295; b) C. E. Boschetti, E. G. Mata, O. A. Mascaretti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 2033–2036.
- [121] T. Huang, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 496–498.
- [122] a) A. Ishii, M. Yasumoto, Central Glass Co., Ltd., PCT/JP2009/067841, US 20110201825 A1, **2011**; b) A. Ishii, T. Ishimaru, T. Yamazaki, M. Yasumoto, Central Glass Co., Ltd., WO-2013-002040, **2013**.
- [123] M. Hedayatullah, A. Guy, L. Denivelle, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* **1975**, *280*, 85–87.
- [124] G. E. DuBois, R. A. Stephenson, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 5371–5373.
- [125] a) J. M. Younker, A. C. Hengge, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9043–9048; b) B. T. Burlingham, L. M. Pratt, E. R. Davidson, V. J. J. Shiner, J. Fong, T. S. Widlanski, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13036–13037.
- [126] S. C. L. Kamerlin, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 9228–9238.
- [127] M. Hedayatullah, A. Guy, *Phosphorus Sulfur Relat. Elel.* **1979**, *7*, 95–100.
- [128] P. Ykman, H. K. J. Hall, *J. Organomet. Chem.* **1976**, *116*, 153–159.
- [129] H. Niederprüm, P. Voss, V. Beyl, *Liebigs Ann. Chem.* **1973**, 20–32.
- [130] a) B. Bennua-Skalmowski, H. Vorbrüggen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 2611–2614; b) H. Vorbrüggen, *Synthesis* **2008**, 1165–1174.
- [131] a) C.-E. Yeom, H. W. Kim, S. Y. Lee, B. M. Kim, *Synlett* **2007**, 146–150; b) V. Gembus, F. Marsais, V. Levacher, *Synlett* **2008**, 1463–1466.
- [132] a) G. L. Larson, A. Hernandez, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 3935–3936; b) T. Tsunoda, M. Suzuki, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 1357–1358.
- [133] T. K. Hollis, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4570–4581.
- [134] G. P. Roth, C. E. Fuller, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 3493–3496.
- [135] a) G. P. Roth, J. A. Thomas, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1959–1962; b) G. P. Roth, C. Sapino, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4073–4076.
- [136] M. A. McGuire, E. Sorenson, F. W. Owings, T. M. Resnick, M. Fox, N. H. Baine, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6683–6686.
- [137] L. N. Pridgen, G. K. Huang, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8421–8424.
- [138] J. Kant, J. A. Roth, C. E. Fuller, D. G. Walker, D. A. Benigni, V. Farina, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4956–4966.
- [139] M. Y. Lebedev, E. S. Balenkova, *Zh. Org. Khim.* **1988**, *24*, 1156–1161.
- [140] W. Spillane, J.-B. Malaubier, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2507–2586, zit. Lit.
- [141] D. R. Edwards, R. Wolfenden, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4450–4453.
- [142] D. K. Padma, V. S. Bhat, A. R. V. Murthy, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 425–437.
- [143] M. Ochiai, T. Okada, N. Tada, A. Yoshimura, K. Miyamoto, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8392–8393.
- [144] a) G. Weiss, G. Schulze, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1969**, 729, 40–51; b) B. Unterhalt, G.-A. Hanewacker, *Arch. Pharm.* **1989**, 322, 389–390.
- [145] G. Hamprecht, BASF, US 3,919,308, **1975**.
- [146] a) R. Mannhold, G. Cruciani, H. Weber, H. Lemoine, A. Derix, C. Weichel, M. Clementi, *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 981–991; b) N. V. Ignat'ev, S. D. Datsenko, L. M. Yagupolskii, A. Dimitrov, W. Radeck, S. Rudiger, *J. Fluorine Chem.* **1995**, *74*, 181–184.
- [147] A. G. Beaman, R. K. Robins, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4038–4044.