

Костянтин МЕЛЬНИКОВ^{1,2}, канд. хім. наук
ORCID ID: 0009-0003-6522-681X
e-mail: kostiantyn.melnykov@knu.ua

Олексій ПІДВИШЕННИЙ^{1,2}, студ.
ORCID ID: 0009-0004-0396-1269
e-mail: o.pidvysennyi@enamine.net

Олег СМІРНОВ^{1,2}, асп.
ORCID ID: 0009-0001-4863-1456
e-mail: ol.smyrnov@enamine.net

Олександр ГРИГОРЕНКО^{1,2}, д-р хім. наук, проф.
ORCID ID: 0000-0002-6036-5859
e-mail: gregor@univ.kiev.ua

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна
²ТОВ "НВП "Єнамін", Київ, Україна

ФЛУОРОВАНІ СУЛЬФОКСІМІНИ ЖИРНОАРОМАТИЧНОГО РЯДУ: МАСШТАБОВАНИЙ СИНТЕЗ І ВПЛИВ СТРУКТУРНИХ ЕЛЕМЕНТІВ НА ЛІПОФІЛЬНІСТЬ

Вступ. Сульфоксими́ни нещодавно привернули значну увагу дослідників як біоізостерні аналоги сульфонового, амідного, сульфонамідного й інших споріднених структурних фрагментів. З іншого боку, введення атомів Флуору є відомим прийомом у медичній хімії, що дозволяє поліпшувати фармакокінетичні та фізико-хімічні параметри біологічно активних речовин. Отже, розробка ефективних методів синтезу флуорованих сульфоксими́нів, зокрема з додатковими функціональними групами, а також визначення впливу їхньої структури на основні фізико-хімічні властивості, є актуальним завданням. Мета цієї роботи – розробка масштабованих протоколів синтезу 1-бромо-4-(S-(флуороалкіл)сульфонімідоїл)бензенів і встановлення впливу атомів Флуору та сульфоксими́нового фрагменту на ліпофільність (порівняно з нефлуорованими аналогами та відповідними сульфонами).

Методи. Багатограмовий органічний синтез флуорованих сульфоксими́нів жирноароматичного ряду; доведення будови та характеристика синтезованих речовин за допомогою спектроскопії ЯМР на ядрах ¹H, ¹⁹F, ¹³C і хроматомас-спектрометрії; вимірювання ліпофільності методом рідинної екстракції в поєднанні з ВЕРХ.

Результати. На основі відомого підходу до синтезу сульфоксими́нів, що передбачає введення імінового фрагменту шляхом окиснення відповідного жирноароматичного сульфідів за участі фенілйодозодіацетату у присутності карбамату амонію, розроблено масштабовані протоколи синтезу 1-бромо-4-(S-(флуороалкіл)сульфонімідоїл)бензенів (флуороалкіл – CH₂F, CHF₂, CF₃). Методом рідинної екстракції в поєднанні з ВЕРХ (протокол "shake-flask") визначено ліпофільність одержаних сполук (а саме, логарифм коефіцієнту розподілу у системі 1-октанол – вода, LogP) і порівняно її зі значеннями для нефлуорованих аналогів, а також відповідних сульфонів.

Висновки. Показано, що підхід до синтезу сульфоксими́нів, що передбачає окиснення відповідного жирноароматичного сульфідів за участі фенілйодозодіацетату у присутності карбамату амонію, є ефективним для одержання флуорованих жирноароматичних похідних у багатограмових кількостях. Виявлено, що флуорування 1-бромо-4-(S-метилсульфонімідоїл)бензену за метильною групою поетапно підвищує ліпофільність молекули (у середньому приблизно на 0.6 одиниць LogP на кожен атом Флуору), тоді як перехід від сульфонів до сульфоксими́нів у досліджуваній серії сполук знижує її приблизно на 0.7 одиниць LogP.

Ключові слова: сульфурорганічні сполуки, флуороорганічні сполуки, сульфоксими́ни, сульфони, ліпофільність, коефіцієнт розподілу.

Вступ

Донедавна сульфоксими́ни були доволі екзотичним класом сульфурорганічних сполук, який нечасто привертав увагу дослідників у галузі створення лікарських засобів. Ситуація різко змінилася в останнє десятиліття, коли було показано, що сульфоксими́новий фрагмент є перспективним для біоізостерних замінів сульфонів, сульфонамідів, амідів

та інших споріднених угруповань (Mäder, & Kattner, 2020), (Frings et al., 2017) (рис. 1). Найбільш успішними прикладами втілення цієї концепції є розробка експериментальних протиракових препаратів Атувециклібу (BAY 1143572), Енітоциклібу (BAY 1251152) і Цераласертібу (AZD6738), що досягли стадії клінічних досліджень (Han et al., 2021).

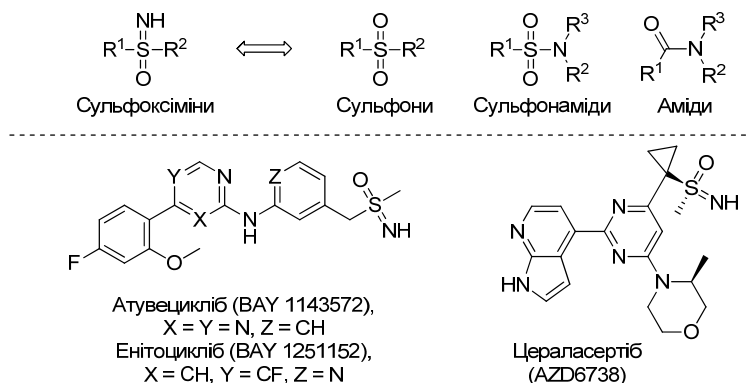
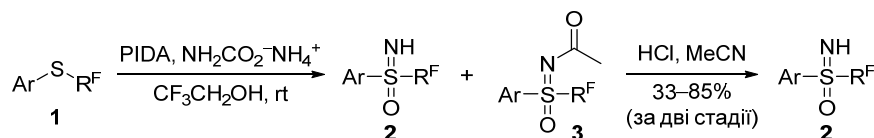


Рис. 1. Сульфоксими́ни – перспективний клас сполук для проведення біоізостерних замінів

Не дивно, що підвищений інтерес до сульфоксिमінів із боку фармацевтичної індустрії спонукав хіміків-органіків до розробки ефективних методів їхнього синтезу, а також вивчення фізико-хімічних і фармакокінетичних властивостей. Основним підходом до синтезу сульфоксिमінів є імінування сульфоксидів із використанням як метал-каталізованих (Miao, Richards, & Ge, 2014), (Yu, Li, & Bolm, 2018), так і безметалних методів (Wang et al., 2017), (Zenzola et al., 2016), (Bull, Degennaro, & Luisi, 2017). Так само, сульфоксиди можуть одержуватись із

відповідних сульфідів шляхом контрольованого окиснення, зокрема в одnoreакторному варіанті. Так, у 2018 р. групою вчених на чолі з Маньє та Ребулом було повідомлено про одностадійне окиснення флуорованих жирноароматичних сульфідів **1** до сульфоксिमінів дією феніліодозоацетату (PIDA) і карбамату амонію ($\text{NH}_2\text{CO}_2\text{-NH}_4^+$) у трифтороетанолі (Chaabouni et al., 2018). Спочатку утворювалась суміш цільових сульфоксимінів **2** та *N*-ацильних похідних **3**, яку було переведено в чисті продукти **2** шляхом кислотного гідролізу.



Ar = Ph, 4-MeOC₆H₄, 4-BrC₆H₄ та ін.; R^F = CF₃, CHF₂, CH₂F та ін.

Схема 1. Синтез флуорованих жирноароматичних сульфоксимінів за Маньє–Ребулом

У межах цього дослідження ми звернули увагу на вищезгаданий метод з погляду його використання для одержання багатограмових кількостей флуорованих сульфоксимінів жирноароматичного ряду, зокрема, бромпохідних **2a–c**, що могли б потенційно використовуватись як будівельні блоки в реакціях метал-каталізованого крос-сполучення. Варто зазначити, що в роботі попередніх авторів повідомлялося про одержання сполуки **2a** (R^F = CF₃) у кількості 78 мг; на увагу заслуговує неповна конверсія вихідної речовини в умовах реакції (76 %), що

спостерігалася й для інших похідних з 4-бромфенільним замісником. Сполука **2b** (R^F = CHF₂) також була відома в літературі, однак її одержували іншими методами (Pégot et al., 2015). У цій роботі ми оптимізували методику Маньє та Ребула для одержання речовин **2a–c** у кількостях десятків грам, а також виміряли ліпофільність (а саме, коефіцієнт розподілу в системі 1-октанол – вода, Log*P*) для цих сульфоксимінів, нефлуорованого аналога **2d**, а також відповідних сульфонів **4a–d** (рис. 2).

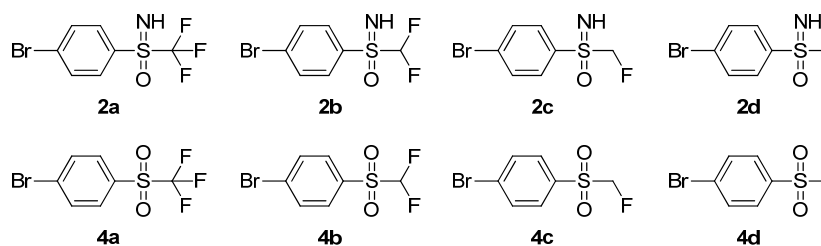


Рис. 2. Ключові сполуки цієї роботи – сульфоксиміни **2a–d** і сульфони **4a–d**

Методи

Усі вихідні сполуки, реактиви й розчинники було одержано від ТОВ "НВП "УкрОргСинтез". ¹H, ¹³C і ¹⁹F ЯМР спектри було зареєстровано на спектрометрах Agilent ProPulse 600 (за 600 МГц для ¹H ЯМР, 151 МГц для ¹³C ЯМР), Bruker 170 Avance 500 (за 500 МГц для ¹H ЯМР, 126 МГц для ¹³C ЯМР і 470 МГц для ¹⁹F ЯМР) або Varian Unity Plus 400 (за 400 МГц для ¹H ЯМР, 101 МГц для ¹³C ЯМР і 376 МГц для ¹⁹F ЯМР). Хімічні зсуви (δ) наведено у м.ч.; як внутрішній стандарт використовували залишкові сигнали розчинника. Дані хроматомас-спектрометрії отримано на високоефективному рідинному хроматографі Agilent 1100 Series, обладнаному діодною матрицею з мас-селективним детектором Agilent LC/MSD SL, метод іонізації – хімічна іонізація за атмосферного тиску (APCI). Температури плавлення визначені на автоматичній установці MPA100 OptiMelt. Вимірювання ліпофільності (Log*P*) сульфоксимінів **2a–d** і сульфонів **4a–d** проводилося за описаною в літературі методикою (Holovach et al., 2022).

Загальна методика одержання сульфідів 1. До розчину вихідного 4-бромотіофенолу (0.266 моль) у ДМФА (200 мл) під час охолодження до 0 °C додавали порціями гідрід натрію (0.320 моль, 60 % суспензія в мінеральному маслі). Після цього реакційну суміш перемішували впродовж 30 хв за кімнатної температури. Потім суміш

охолоджували до 0 °C і краплинами додавали розчин флуоромісного алкілгалогеніду (0.400 моль) у ДМФ (100 мл) впродовж 20 хв. Далі реакційну суміш залишали перемішуватися на ніч за кімнатної температури. Після проходження реакції реакційну суміш розбавляли водою (300 мл) і екстрагували *t*-BuOMe (700 мл). Органічну фазу промивали водою (4×200 мл), сушили над Na₂SO₄, концентрували на роторному випаровувачі. Унаслідок чого отримували маслянисті речовини жовтуватого кольору.

Загальна методика одержання сульфоксимінів 2. До розчину сульфону **1** (0.330 моль) у $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ (500 мл) за 0 °C додали карбамат амонію (51.5 г, 0.660 моль), після чого порціями додавали діацетоксидобензен (212 г, 0.660 моль). Реакційну суміш перемішували за кімнатної температури протягом 8 год, після чого знову додавали діацетоксидобензен (53.1 г, 0.165 моль) і карбамат амонію (25.7 г, 0.330 моль). Уведення вказаних додаткових кількостей реагентів повторювали 2–3 рази кожні 8 год до досягнення максимальної конверсії (близько 70 %). Після цього реакційну суміш концентрували на роторному випаровувачі, зтирали ацетонітрилом, маточний розчин концентрували у вакуумі. Після цього залишок фільтрували через шар SiO₂, елюювали спочатку гексаном (1 л), потім сумішшю *t*-BuOMe – гексан (1:1) (800 мл) і, нарешті, *t*-BuOMe (1 л), надалі фракцію

t-BuOMe концентрували на роторному випаровувачі. Унаслідок чого отримували маслянисті суміші світло-жовтого кольору, що містили *N*-ацильовані похідні **3** та цільові сульфоксिमін **2**. До утвореної суміші (близько 0.200 моль) додавали 6 М соляну кислоту (200 мл). Після цього реакційну суміш перемішували за 60 °С протягом 3 год. Після проходження реакції суміш концентрували у вакуумі, твердий залишок висушували за зниженого тиску. Унаслідок отримували безбарвні або жовтуваті тверді речовини.

Результати

Із використанням викладених у попередньому розділі методик було синтезовано багато сульфурорганічних похідних, характеристики яких наведено нижче.

(4-Бромовфеніл)(трифторометил)сульфід (**1a**). Вихід 105.6 г, 81%. Жовтувате масло. Усі фізичні та спектральні характеристики відповідали літературним даним (Harsányi et al., 2011).

(4-Бромовфеніл)(дифторометил)сульфід (**1b**). Вихід 28.3 г, 87%. Жовтувате масло. Усі фізичні та спектральні характеристики відповідали літературним даним (Bayarmagnai et al., 2015).

(4-Бромовфеніл)(фторометил)сульфід (**1c**). Вихід 38.7 г, 90 %. Жовтувате масло. Усі фізичні та спектральні характеристики відповідали літературним даним (Webb et al., 2020).

(4-Бромовфеніл)(трифторометил)(іміно)- λ^6 -сульфанон (**2a**). Вихід 60.4 г, 51%. Жовтуваті кристали. Т. плав. 94–96 °С (літ. 92–93 °С). Усі інші фізичні та спектральні характеристики відповідали літературним даним (Zenzola et al., 2016).

(4-Бромовфеніл)(дифторометил)(іміно)- λ^6 -сульфанон (**2b**). Вихід 17.9 г, 56%. Жовтуваті кристали. Т. плав. 67–69 °С (літ. – масло). Усі інші фізичні та спектральні характеристики відповідали літературним даним (Régot et al., 2015).

(4-Бромовфеніл)(фторометил)(іміно)- λ^6 -сульфанон (**2c**). Вихід 27.4 г, 62 %. Безбарвний порошок. Т. плав. 55–56 °С. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6), δ 7.96 (d, J = 8.5 Гц, 2H, 3-CH_{аром}), 7.86 (d, J = 8.3 Гц, 2H, 2-CH_{аром}), 5.76 (d, J = 45.7 Гц, 2H, CH₂F). ^{19}F { ^1H } ЯМР (376 МГц, DMSO- d_6), δ –204.3. МС (APCI, m/z): 252/254 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$.

Дані щодо ліпофільності (LogP) сульфоксिमін **2a–d** і сульфонів **4a–d** наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Коефіцієнт розподілу в системі 1-октанол – вода (LogP) сполук **2a–d** і **4a–d** за 22 °С

№ $\frac{a}{n}$	R ^F	Сульфоксिमін	LogP	Сульфон	LogP
1	CF ₃	2a	2.72±0.02	4a	3.28±0.08
2	CHF ₂	2b	1.72±0.01	4b	2.48±0.02
3	CH ₂ F	2c	1.14±0.02	4c	1.94±0.01
4	CH ₃	2d	0.82±0.01	4d	1.41±0.01

Дискусія і висновки

Синтез цільових сполук **2a–c** розпочинався алкілюванням 4-бромотіофенолу CF₃I, CHF₂Cl або CH₂FI у присутності гідриду натрію у ДМФА за кімнатної температури. Одержані флуоровані жирноароматичні сульфіді **1a–c** (вихід 81–90 %) було введено в реакцію з діацетоксидобензеном (PIDA) і карбаматом амонію у трифлуороетанолі за способом Маньє та Ребула (Схема 1) [10]. Під час масштабування вищезгаданої методики було виявлено багато проблем, зокрема неповна конверсія на стадії окиснення. За звичайних умов реакції (кімнатна температура, 24 год) конверсія сягала 40–50 %. Підвищення температури до 40 °С не сприяло суттєвому зростанню конверсії, а за більш інтенсивного нагрівання (70 °С, 6–18 год) спостерігалася поступова деградація продукту та проходження побічних процесів. У ході подальших досліджень було з'ясовано, що додаткове дво- або трикратне введення обох реагентів (PIDA – по 0.5 екв, карбамат амонію – по 1 екв) кожні 8 год сприяло підвищенню конверсії на 20–30 %. Водночас кількість утворених у реакції нецільових сольових продуктів також збільшувалася, проте це не впливало на чистоту продукту, оскільки вони кількісно відділялися під час обробки реакційної суміші. Після проведення стадії гідролізу цільові продукти було одержано в кількостях 17,92–60,4 г із виходом 51–62 %.

Визначення ліпофільності одержаних сульфоксिमін **2a–c**, нефлуорованого аналогу **2d**, а також сульфонів **4a–d** показало, що в серії сульфоксिमін флуорування приводило до підвищення значення LogP на 0.32±0.03, 0.58±0.03 і 1.00±0.03 одиниці для першого, другого та третього атома Флуору, відповідно (середнє значення 0.63±0.34) (рис. 3). У випадку сульфонів підвищення ліпофільності складало 0.53±0.02, 0.54±0.03 і 0.80±0.10 одиниці LogP , відповідно (середнє значення 0.62±0.15).

Можна констатувати, що монофлуоровані похідні є дещо більш гідрофільними, ніж можна очікувати на основі середнього інкременту LogP , а CF₃-заміщені – дещо більш ліпофільними, що можна пояснити частковою компенсацією дипольних моментів відповідних зв'язків. З іншого боку, середній інкремент атома Флуору є майже однако-вим для сульфонів і сульфоксिमін.

Порівняння значень LogP для серії сульфоксिमін **2a–d** та сульфонів **4a–d** показує, що відповідні сульфоксिमін є більш гідрофільними – на 0.59±0.02 (**2d/4d**), 0.80±0.03 (**2c/4c**), 0.76±0.03 (**2b/4b**) та 0.56±0.10 (**2a/4a**) одиниці LogP (середнє значення 0.68±0.12). Цікаво, що літературні дані щодо цього питання є суперечливими [3]; варто, однак, зазначити, що деякі попередні автори використовували різні методики визначення LogP для сульфоксिमін і сульфонів, і більшість дослідників погоджуються з даними щодо вищої гідрофільності сульфоксिमін.

Отже, у цій роботі показано, підхід до синтезу сульфоксिमін, що ґрунтується на окисному імінуванні відповідних сульфідів дією діацетоксидобензену та карбамату амонію з подальшим кислотним гідролізом, є придатним для одержання флуорованих жирноароматичних сульфоксिमін у багатограмових кількостях. Зокрема, метод є придатним для одержання будівельних блоків з арилбромідним фрагментом, що є перспективними для введення сульфоксिमінового фрагменту за реакціями метал-каталізованого крос-сполучення. Виявлено, що введення атомів Флуору підвищує ліпофільність як сульфоксिमін, так і відповідних сульфонів приблизно на 0.6 одиниць LogP ; водночас ефект є найнижчим для першого атома Флуору похідних і найвищим – для останнього. Також встановлено, що сульфоксिमін є приблизно на 0.7 одиниць LogP більш гідрофільними порівняно з аналогічними сульфонами для всієї досліджуваної серії.

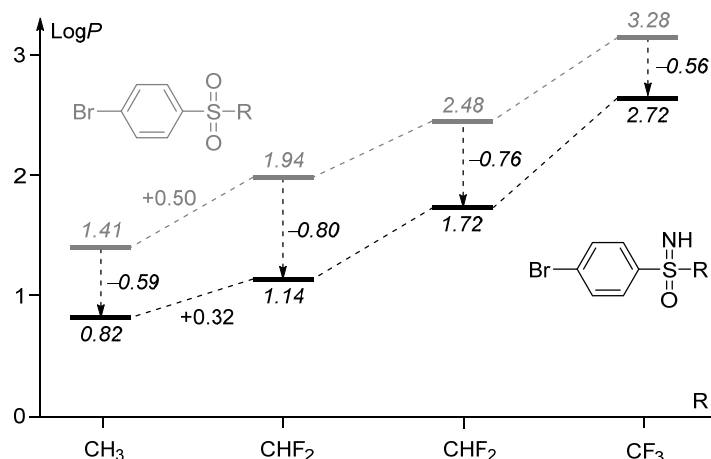


Рис. 3. Ліпофільність (LogP) сульфоксिमінів 2а-д і сульфонів 4а-д

Внесок авторів: Костянтин Мельников – концептуалізація, методологія, формальний аналіз; Олексій Підвищенний – методологія, формальний аналіз; Олег Смирнов – методологія, валідація даних; Олександр Григоренко – концептуалізація, формальний аналіз, написання – чернетка, написання – перегляд і редагування.

Цю роботу виконано за підтримки ТОВ "НВП "Єнамін", а також Міністерства освіти та науки України (гранти 012U100387 (21БФ037-01М) і 0122U001962 (22БФ037-02)). Автори висловлюють вдячність А. Скремінському за вимірювання ліпофільності, проф. А. О. Толмачову за підтримку та натхнення, а також усім захисникам України, завдяки яким ця публікація стала можливою.

Список використаних джерел

- Bayarmagnai, B., Matheis, C., Jouvin, K., & Goossen, L. J. (2015). Synthesis of difluoromethyl thioethers from difluoromethyl trimethylsilane and organothiocyanates generated in situ. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 5753–5756. <https://doi.org/10.1002/anie.201500899>
- Bull, J., Degennaro, L., & Luisi, R. (2017). Straightforward strategies for the preparation of NH-sulfoximines: a serendipitous story. *Synlett*, 28, 2525–2538. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590874>
- Chaabouni, S., Lohier, J., Barthelemy, A., Glachet, T., Anselmi, E., Dagousset, G., Diter, P., Pégot, B., Magnier, E., & Reboul, V. (2018). One-pot synthesis of aryl- and alkyl S-perfluoroalkylated NH-sulfoximines from sulfides. *Chem. Eur. J.* 24, 17006–17010. <https://doi.org/10.1002/chem.201805055>
- Frings, M., Bolm, C., Blum, A., & Gnam, C. (2017). Sulfoximines from a medicinal chemist's perspective: physicochemical and in vitro parameters relevant for drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, 126, 225–245. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.091>
- Han, Y., Xing, K., Zhang, J., Tong, T., Shi, Y., Cao, H., Yu, H., Zhang, Y., Liu, D., & Zhao, L. (2021). Application of sulfoximines in medicinal chemistry from 2013 to 2020. *Eur. J. Med. Chem.*, 209, 112885. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112885>
- Harsányi, A., Dorkó, É., Csapó, Á., Bakó, T., Peltz, C., & Rábai, J. (2011). Convenient synthesis and isolation of trifluoromethylthio-substituted building blocks. *J. Fluorine Chem.*, 132, 1241–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.07.008>
- Holovach, S., Melnykov, K. P., Skreminskiy, A., Herasymchuk, M., Tavli, O., Alosyn, D., Borysko, P., Rozhenko, A. B., Ryabukhin, S. V., Volochnyuk, D. M., & Grygorenko, O. O. (2022). Effect of gem-difluorination on the key physicochemical properties relevant to medicinal chemistry: the case of functionalized cycloalkanes. *Chem. Eur. J.*, 28, e202200331. <https://doi.org/10.1002/chem.202200331>
- Mäder, P., & Kattner, L. (2020). Sulfoximines as rising stars in modern drug discovery? Current status and perspective on an emerging functional group in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.*, 63, 14243–14275. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00960>
- Miao, J., Richards, N. G. J., & Ge, H. (2014). Rhodium-catalyzed direct synthesis of unprotected NH-sulfoximines from sulfoxides. *Chem. Commun.*, 50, 9687–9689. <https://doi.org/10.1039/C4CC04349A>
- Pégot, B., Urban, C., Bourne, A., Le, T. N., Bouvet, S., Marrot, J., Diter, P., & Magnier, E. (2015). Difluoromethyl and chlorofluoromethyl sulfoximines: synthesis and evaluation as electrophilic perfluoroalkylating reagents: difluoromethyl and chlorofluoromethyl sulfoximines. *Eur. J. Org. Chem.*, 3069–3075. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500201>
- Wang, J., Zhang, J., Miao, K., Yun, H., Shen, H. C., Zhao, W., & Liang, C. (2017). Eaton's reagent-mediated metal-free and efficient synthesis of

NH-sulfoximines. *Tetrahedron Lett.*, 58, 333–337. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.031>

Webb, E. W., Park, J. B., Cole, E. L., Donnelly, D. J., Bonacorsi, S. J., Ewing, W. R., & Doyle, A. G. (2020). Nucleophilic (radio)fluorination of redox-active esters via radical-polar crossover enabled by photoredox catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 9493–9500. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c03125>

Yu, H., Li, Z., & Bolm, C. (2018). Iron(II)-catalyzed direct synthesis of NH sulfoximines from sulfoxides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 324–327. <https://doi.org/10.1002/anie.201710498>

Zenzola, M., Doran, R., Degennaro, L., Luisi, R., & Bull, J. A. (2016). Transfer of electrophilic NH Using convenient sources of ammonia: direct synthesis of nh sulfoximines from sulfoxides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 7203–7207. <https://doi.org/10.1002/anie.201602320>

References

- Bayarmagnai, B., Matheis, C., Jouvin, K., & Goossen, L. J. (2015). Synthesis of difluoromethyl thioethers from difluoromethyl trimethylsilane and organothiocyanates generated in situ. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 54, 5753–5756. <https://doi.org/10.1002/anie.201500899>
- Bull, J., Degennaro, L., & Luisi, R. (2017). Straightforward strategies for the preparation of NH-sulfoximines: a serendipitous story. *Synlett*, 28, 2525–2538. <https://doi.org/10.1055/s-0036-1590874>
- Chaabouni, S., Lohier, J., Barthelemy, A., Glachet, T., Anselmi, E., Dagousset, G., Diter, P., Pégot, B., Magnier, E., & Reboul, V. (2018). One-pot synthesis of aryl- and alkyl S-perfluoroalkylated NH-sulfoximines from sulfides. *Chem. Eur. J.* 24, 17006–17010. <https://doi.org/10.1002/chem.201805055>
- Frings, M., Bolm, C., Blum, A., & Gnam, C. (2017). Sulfoximines from a medicinal chemist's perspective: physicochemical and in vitro parameters relevant for drug discovery. *Eur. J. Med. Chem.*, 126, 225–245. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.09.091>
- Han, Y., Xing, K., Zhang, J., Tong, T., Shi, Y., Cao, H., Yu, H., Zhang, Y., Liu, D., & Zhao, L. (2021). Application of sulfoximines in medicinal chemistry from 2013 to 2020. *Eur. J. Med. Chem.*, 209, 112885. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112885>
- Harsányi, A., Dorkó, É., Csapó, Á., Bakó, T., Peltz, C., & Rábai, J. (2011). Convenient synthesis and isolation of trifluoromethylthio-substituted building blocks. *J. Fluorine Chem.*, 132, 1241–1246. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2011.07.008>
- Holovach, S., Melnykov, K. P., Skreminskiy, A., Herasymchuk, M., Tavli, O., Alosyn, D., Borysko, P., Rozhenko, A. B., Ryabukhin, S. V., Volochnyuk, D. M., & Grygorenko, O. O. (2022). Effect of gem-difluorination on the key physicochemical properties relevant to medicinal chemistry: the case of functionalized cycloalkanes. *Chem. Eur. J.*, 28, e202200331. <https://doi.org/10.1002/chem.202200331>
- Mäder, P., & Kattner, L. (2020). Sulfoximines as rising stars in modern drug discovery? Current status and perspective on an emerging functional group in medicinal chemistry. *J. Med. Chem.*, 63, 14243–14275. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00960>
- Miao, J., Richards, N. G. J., & Ge, H. (2014). Rhodium-catalyzed direct synthesis of unprotected NH-sulfoximines from sulfoxides. *Chem. Commun.*, 50, 9687–9689. <https://doi.org/10.1039/C4CC04349A>
- Pégot, B., Urban, C., Bourne, A., Le, T. N., Bouvet, S., Marrot, J., Diter, P., & Magnier, E. (2015). Difluoromethyl and chlorofluoromethyl sulfoximines: synthesis and evaluation as electrophilic perfluoroalkylating reagents: difluoromethyl and chlorofluoromethyl sulfoximines. *Eur. J. Org. Chem.*, 3069–3075. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201500201>
- Wang, J., Zhang, J., Miao, K., Yun, H., Shen, H. C., Zhao, W., & Liang, C. (2017). Eaton's reagent-mediated metal-free and efficient synthesis of NH-sulfoximines. *Tetrahedron Lett.*, 58, 333–337. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.12.031>

Webb, E. W., Park, J. B., Cole, E. L., Donnelly, D. J., Bonacorsi, S. J., Ewing, W. R., & Doyle, A. G. (2020). Nucleophilic (radio)fluorination of redox-active esters via radical-polar crossover enabled by photoredox catalysis. *J. Am. Chem. Soc.*, 142, 9493–9500. <https://doi.org/10.1021/jacs.0c03125>

Yu, H., Li, Z., & Bolm, C. (2018). Iron(II)-catalyzed direct synthesis of NH sulfoximines from sulfoxides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 57, 324–327. <https://doi.org/10.1002/anie.201710498>

Zenzola, M., Doran, R., Degennaro, L., Luisi, R., & Bull, J. A. (2016). Transfer of electrophilic NH Using convenient sources of ammonia: direct synthesis of nh sulfoximines from sulfoxides. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 55, 7203–7207. <https://doi.org/10.1002/anie.201602320>

Отримано редакцією журналу / Received: 04.01.24
Прорецензовано / Revised: 14.01.24
Схвалено до друку / Accepted: 27.01.24

Kostiantyn MELNYKOV^{1,2}, PhD (Chem.)
ORCID ID: 0009-0003-6522-681X
e-mail: kostiantyn.melnykov@knu.ua

Oleksii PIDVYSHENNYI^{1,2}, Student
ORCID ID: 0009-0004-0396-1269
e-mail: o.pidvyshennyi@enamine.net

Oleh SMYRNOV^{1,2}, PhD Student
ORCID ID: 0009-0001-4863-1456
e-mail: ol.smyrnov@enamine.net

Oleksandr GRYGORENKO^{1,2}, DSc (Chem.), Prof.
ORCID ID: 0000-0002-6036-5859
e-mail: gregor@univ.kiev.ua

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine
²Enamine Ltd., Kyiv, Ukraine

AROMATIC SULFOXIMINES WITH FLUORINATED ALKYL SIDE CHAINS: SCALABLE SYNTHESIS AND EFFECTS OF STRUCTURAL ELEMENTS ON LIPOPHILICITY

Background. Sulfoximines recently gained significant attention of researchers as bioisosteric analogs of sulfone, amide, sulfonamide, and other related structural fragments. On the other hand, incorporation of fluorine atoms is a well-known tool in medicinal chemistry allowing to improve pharmacokinetic and physicochemical parameters of biologically active compounds. Therefore, development of effective approaches towards fluorine-containing sulfoximines, in particular, with additional functional groups, as well as establishing effects of their structure on the main physicochemical properties, is an important task. The goal of this work is to develop scalable protocols for the synthesis of 1-bromo-4-(S-(fluoroalkyl)sulfonimidoyl)benzenes and to establish effect of the fluorine atoms and the sulfoximine fragment on lipophilicity (as compared to the non-fluorinated analogs and the corresponding sulfones).

Methods. Scalable organic synthesis of aromatic sulfoximines with fluorinated alkyl side chains; structure investigation and characterization of the synthesized compounds by ¹H, ¹⁹F, ¹³C NMR spectroscopy and chromatomass-spectrometry; lipophilicity measurement by liquid-liquid extraction in combination with HPLC.

Results. Based on the known approach to the sulfoximine synthesis that includes introduction of the imine fragment by oxidation of the corresponding aryl fluoroalkyl sulfide with phenyliodosodiacetate in the presence of ammonium carbamate, scalable protocols for the synthesis of 1-bromo-4-(S-(fluoroalkyl)sulfonimidoyl)benzenes were developed (fluoroalkyl – CH₂F, CHF₂, CF₃). Using liquid-liquid extraction in combination with HPLC ("shake-flask" protocol), lipophilicity of the obtained compounds (i.e., 1-octanol – water distribution coefficient logarithm, LogP) was determined and compared with the values for the non-fluorinated analogs and the corresponding sulfones.

Conclusions. It is shown that the approach to the synthesis of sulfoximines that includes oxidation of the corresponding alkyl aryl sulfide with phenyliodosodiacetate in the presence of ammonium carbamate, is efficient to obtain fluorinated derivatives in multigram quantities. It is found that fluorination of 1-bromo-4-(S-methylsulfonimidoyl)benzene at the methyl group leads to the stepwise increase the molecule's lipophilicity (by ca. 0.6 LogP units per each fluorine atom on average), while replacement of the sulfone moiety with sulfoximine in the studied series lowers it by ca. 0.7 LogP units.

Keywords: organosulfur compounds, organofluorine compounds, sulfoximines, sulfones, lipophilicity, distribution coefficient.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів. Спонсори не брали участі в розробленні дослідження; у зборі, аналізі чи інтерпретації даних, у написанні рукопису або у прийнятті рішення про публікацію результатів.

The authors declare no conflicts of interest. The funders had no role in the design of the study, in the collection, analysis, or interpretation of data, in the writing of the manuscript, or in the decision to publish the results.