

**Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta**

**Katedra organické chemie**

**Charles University in Prague, Faculty of Science**

**Department of Organic Chemistry**

Doktorský studijní program: Organická chemie

Ph.D. study program: Organic Chemistry

Autoreferát disertační práce

Summary of the Ph.D. Thesis



**Syntéza a aplikace fluorofosfonátů**

**Synthesis and applications of fluorophosphonates**

Prabhakar Cherkupally

Školitel/Supervisor: Ing. Petr Beier, Ph.D.

Praha, 2012

## ABSTRAKT

Úvodní část této práce pojednává o chemii organofluorových sloučenin včetně elektronických vlivů fluoru v organických molekulách, sterických efektů, lipofilních a jiných charakteristikách. Rovněž je zde stručně zmíněno využití a důležité vlastnosti organofluorových sloučenin. Dále je popsán souhrn syntetických metod jejich přípravy, jako jsou moderní způsoby fluorace a enantioselektivní fluorace nebo fluoralkylační metody. Též je zmíněna chemie fluorovaných fosfonátů včetně způsobů jejich přípravy, důležitých aplikací a také chemie  $\alpha,\alpha$ -difluorofosfonátů.

Výsledky práce a diskuze popisují využití diethyl-trifluormetylfosfonátu při nukleofilních trifluormetylacích různých elektrofilních substrátů. Dále je vysvětlena efektivní stereoselektivní syntéza fluorvinylfosfonátů, využívající bazicky vyvolanou eliminaci HF  $\alpha,\alpha$ -difluorofosfonátů. Dále je popsána syntéza mnoha nových, strukturně odlišných látek obsahujících difluorofosfonátovou skupinu pomocí reakce diethyl difluormetylfosfonátu s různými  $\alpha,\beta$ -nenasycenými karbonylovými sloučeninami, Michaelovskými akceptory a iminy. Též je pojednáno o předběžných experimentech zabývajících se nukleofilními reakcemi diethyl difluormetylfosfonátu s různými elektrofilny a přípravě difluormetyl fosforylového radikálu z difluormetylfosfonátového karbaniontu prostřednictvím „single electron transfer“ oxidace pomocí různých oxidantů.

Experimentální část pojednává o podrobných experimentálních postupech včetně charakterizace připravených sloučenin.

## ABSTRACT

In the Introduction part of this thesis, the chemistry of organo-fluorine compounds including the electronic properties that fluorine impacts onto organic molecules, steric effects, lipophilicity and other characteristics as well as applications and important features of organo-fluorine compounds are briefly discussed. Moreover, summary of the methods for their preparation, modern methods for fluorinations and enantioselective fluorinations, and fluoroalkylation methodologies in organic synthesis are described. Additionally, the chemistry of fluorinated phosphonates including their preparations, important applications and the chemistry of  $\alpha,\alpha$ -difluorophosphonates are discussed.

The Results and discussion part describes nucleophilic trifluoromethylation of various electrophilic substrates using diethyl trifluoromethylphosphonate. Furthermore, efficient stereoselective synthesis of fluorovinylphosphonates by a base-induced HF elimination of  $\alpha,\alpha$ -difluorophosphonates is explained. In addition, synthesis of number of new, structurally diverse compounds, having a difluorophosphonate moiety using the reaction of diethyl difluoromethylphosphonate with various  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, Michael acceptors and imines are reported. Also, preliminary experiments dealing with nucleophilic reactions of diethyl difluoromethylphosphonate with miscellaneous electrophiles and the generation of difluoromethylphosphoryl radical from the difluoromethylphosphonate carbanion *via* single-electron transfer oxidation using various oxidants is narrated.

In the Experimental section part, detailed experimental procedures including the characterization of synthesized compounds are described.

# 1 Úvod

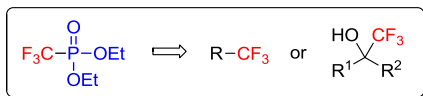
Od objevení a izolace elementárního fluoru v roce 1886<sup>[1]</sup> se stal fluor velice zajímavým prvkem ve vědecké komunitě kvůli svým jedinečným vlastnostem jako je malá velikost, silná elektronegativita a malá polarizovatelnost. V současnosti je známo přes 3500 přírodních halogenovaných organických sloučenin, ale pouze několik (přibližně 13) obsahuje fluorový atom.<sup>[2]</sup> Zkoumání organických sloučenin obsahující fluor začalo počátkem 30. let 20. století a stalo se pozvolna populární nejenom ve farmaceutickém a agrochemickém průmyslu ale i v materiálových odvětvích. Fluor se stal neodmyslitelným nástrojem při objevování a vývoji nových léků, přestože není známý žádný centrální biologický pochod založený na fluorovaných metabolitech. Zavedení fluorového atomu nebo fluorovaných funkčních skupin do molekuly může mít významný účinek na její  $pK_a$ , fyzikální vlastnosti, selektivní reaktivitu, biologickou aktivitu, rozpustnost, vodíkové vazby, lipofilicitu, chemickou, teplotní a oxidativní stabilitu.<sup>[3]</sup>

Chemie organo-fluorovaných fosfonátů je poměrně novou a odlišnou oblastí výzkumu, kterou vyvíjel zejména během posledních tří desetiletí především Blackburn a spolupracovníci.<sup>[4]</sup> Náhrada vodíků fluorovými atomy v methylenfosfonátech ( $\text{CH}_2$ -fosfonáty) má zásadní důsledky na metabolické odbourávání, vodíkové vazby, kyselost a reaktivitu těchto látek.<sup>[5]</sup> Monofluorované a difluorované fosfonáty lépe mimikují přírodní fosfáty ve smyslu kyselosti a geometrie fosfonátů.<sup>[6-8]</sup> Sterická odlišnost při záměně kyslíku za  $\text{CF}_2$  skupinu v případě  $\alpha, \alpha$ -difluorfosfonátů je nepatrná. Fluorové atomy obsadí prostor, ve kterém by byly nevázané elektronové páry kyslíku v případě fosfátů. Právě proto jsou fluorované fosfonáty, zejména  $\alpha, \alpha$ -difluorfosfonáty, považovány za dobré substituty za fosfáty v bio-organické chemii.<sup>[7,9]</sup> Fluorované fosfonáty mohou být syntetizovány zejména reakcí dialkyl-fosfitových solí nebo trialkyl-fosfitů s fluorhalogenuhlovodíky pomocí Arbuzovovy a Michaelis-Beckerovy reakce.

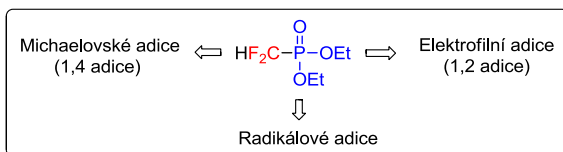
## 2 Cíle práce

Cílem projektu je vyvinout nové syntetické postupy pro přípravu nových difluorovaných a trifluorovaných organických molekul vycházejících z fluorovaných fosfonátů jako je diethyl-difluormethylfosfonát nebo diethyl-trifluormethylfosfonát.

Cílem prvního projektu byla příprava trifluorovaných organických sloučenin pomocí zavedení trifluormethylové funkční skupiny do různých elektrofilních molekul, jako jsou karbonylové sloučeniny, využívající diethyl-trifluormethylfosfonátu v přítomnosti bazického iniciátoru.



Cílem druhého projektu byla syntéza nových a strukturálně odlišných sloučenin, obsahujících difluormethylenovou skupinu, vycházející z diethyl-difluormethylfosfonátu pomocí nukleofilní reakce s různými elektrofilny jako jsou  $\alpha,\beta$ -nenasyčené sloučeniny, iminy a jiné Michaelovské akceptory. Dále jsme chtěli uskutečnit radikálové adice na různé olefiny pomocí „in situ“ vytvoření difluormethylfosforylového radikálu oxidací diethyl-difluormethylfosfonátového karbanionu „single electron transfer“ oxidanty.

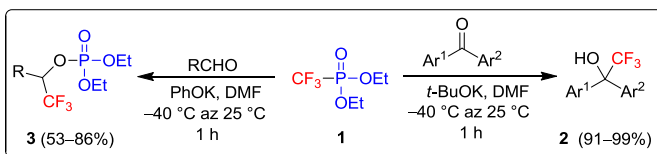


### 3 Materiál a metodika

Fourierovou transformací získaná infračervená spektra byla měřena pomocí techniky „film“ v rozsahu  $3800\text{--}400\text{ cm}^{-1}$  na přístroji NICOLET 6700. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (HRMS) byla získána na přístroji LTQ Orbitrap XL pomocí ionizace elektrosprejem (ESI). GC-MS spektra byla získána na plynovém chromatografu Agilent 7890A s připojeným hmotnostním kvadrupólovým „electron impact“ (EI) detektorem 5975C (70 eV). Spektra jaderné magnetické rezonance ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  a  $^{31}\text{P}$ ) byla naměřena na přístrojích Bruker 400 MHz nebo 500 MHz při  $25 \pm 2$  °C v  $\text{CDCl}_3$ .  $^{13}\text{C}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR spektra byla protonově dekaplována.

### 4 Výsledky a diskuze

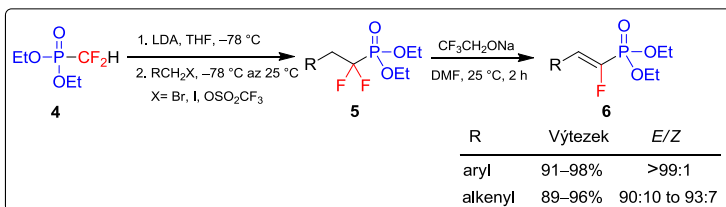
Trifluormethylační reakce diethyl-trifluormethylfosfonátu (**1**) na neenolizovatelné ketony probíhala v přítomnosti báze (*t*-BuOK) a odpovídající trifluormethylované alkoholy (**2**) byly získány ve vynikajících izolovaných výtěžcích. Stejně podmínky s aldehydy (benzaldehyd) nevedly k odpovídajícím trifluormethylovaným produktům. Proto jsme zkoumali reakce s jinými alkoxidy, jako je PhOK, což vedlo k neočekávaným produktům **3** (diethyl-2,2,2-trifluor-1-fenylethyl fosfát) (Schéma 1).<sup>[11]</sup>



**Schéma 1:** Nukleofilní trifluormethylace využívající diethyl-trifluormethylfosfonát.

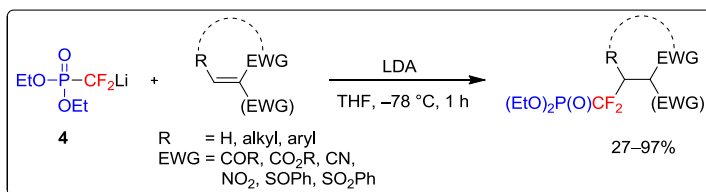
$\alpha,\alpha$ -Difluorfosfonáty **5**, které jsou snadno dostupné z alkyl halogenidů a diethyl-difluormethylfosfonátu (**4**), podléhají eliminaci fluorovodíku při použití alkoxidů

alkalických kovů a vznikají  $\alpha$ -fluorvinylfosfonáty **6** ve vysokých výtěžcích a *E/Z* selektivitách (Schéma 2).<sup>[12]</sup>



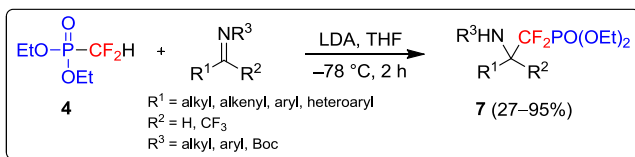
**Schéma 2:** Syntéza  $\alpha$ -fluorvinylfosfonátů z  $\alpha,\alpha$ -difluorfosfonátů.

Přítomnost HMPA vedla k upřednostnění 1,4-adice oproti 1,2-adici lithium diethyl-difluormethylfosfonátu (**4**-Li) na  $\alpha,\beta$ -nenasyčené ketony a poskytla produkty konjugované adice ve středních až dobrých výtěžcích. Benzyliden nebo alkyliden 1,3-diony, malononitrily nebo malonáty stejně jako nitroalkeny a jiné Michaelovské akceptory poskytovaly v nepřítomnosti HMPA produkty 1,4-adice v dobrých až vysokých výtěžcích (Schéma 3).<sup>[13]</sup>



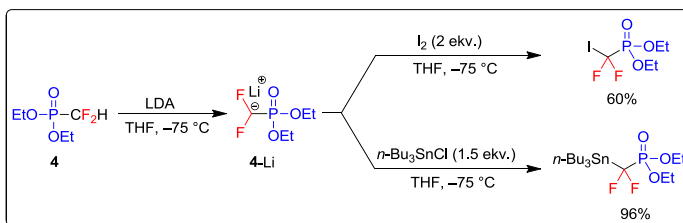
**Schéma 3:** Adice **4**-Li na  $\alpha,\beta$ -nenasyčené sloučeniny.

Nukleofilní adice diethyl-difluormethylfosfonátu (**4**) na *N*-substituované iminy poskytla *N*-substituované  $\alpha,\alpha$ -difluor- $\beta$ -aminofosfonáty. *N*-Alkyl, aryl nebo Boc substituované aldiminy poskytovaly dobré až vysoké výtěžky v těchto reakcích, zatímco v ketiminové serii pouze aktivovaný *N*-(2,2,2-trifluor-1-fenylethyliden)anilin vykazoval vysokou reaktivitu (Schéma 4).<sup>[14]</sup>



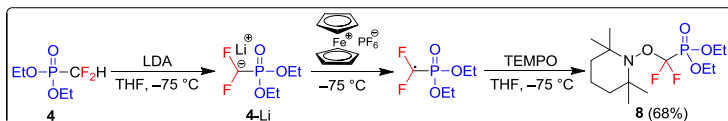
**Schéma 4:** Syntéza *N*-substituovaných  $\alpha,\alpha$ -difluor- $\beta$ -aminofosfonátů využívající diethyl-difluormethylfosfonát.

Reakce diethyl-difluormethylfosfonátu s jinými elektrofilý, jako je jód a tributylcín-chlorid v přítomnosti lithium diisopropylamidu (LDA) v THF při  $-75\text{ }^\circ\text{C}$  poskytla jódodifluormethylfosfonát a tributylcín-difluormethylfosfonát v 60% respektive 96% výtěžku (Schéma 6).



**Schéma 6:** Reakce 4-Li s jódem a tributylcín-chloridem.

Studovali jsme tvorbu difluormethylfosforylového radikálu „single electron“ oxidací diethyl-difluormethylfosfonátového karbanionu s ferrocenium hexafluorofosfátem<sup>[15]</sup> nebo  $\text{CuCl}_2$ .<sup>[15]</sup> Zachycení diethyl-difluormethylfosforylového radikálu na TEMPO bylo úspěšné a poskytlo TEMPO-adukt **8** v 68% izolovaném výtěžku (Schéma 7).



**Schéma 7:** „Single-electron“ oxidace diethyl-difluormethylfosfonátu a zachycení radikálu.



## 5 Závěry

Představili jsme diethyl-trifluormethylfosfonát jako nové fosfor-obsahující nukleofilní trifluormethylační činidlo pro trifluormethylaci různých elektrofilních substrátů v přítomnosti alkoxidových iontů (*tert*-butoxid draselný nebo fenoxid draselný).

Byla publikována efektivní stereoselektivní jedнокroková syntéza (*E*)- $\alpha$ -fluorvinylfosfonátů ze snadno dostupných  $\alpha,\alpha$ -difluor- $\beta$ -arylfosfonátů nebo  $\alpha,\alpha$ -difluor- $\beta$ -alkenylfosfonátů.

Byla zkoumána konjugovaná adice lithium diethyl-difluormethylfosfonátu na různé  $\alpha,\beta$ -nenasycené karbonylové sloučeniny a jiné Michaelovské akceptory, která vedla k mnoha novým a strukturně odlišným sloučeninám  $\alpha,\alpha$ -difluorfosfonátů. Cyklické  $\alpha,\beta$ -nenasycené ketony poskytovaly při nepřítomnosti HMPA výhradně produkty 1,2-adice, zatímco v přítomnosti HMPA byly získány produkty 1,2- a 1,4-adice v poměru téměř 1:1. 1,4-Adice se stala hlavní reakční cestou (a efekt HMPA se stal nevýznamným) pro substráty obsahující dvě elektron-akceptorní skupiny na C=C vazbě.

*N*-Alkyl, aryl nebo Boc substituované aldiminy reagují velice efektivně s lithium diethyl-difluormethylfosfonátem a poskytují odpovídající *N*-substituované  $\alpha,\alpha$ -difluor- $\beta$ -aminofosfonáty. Po odstranění benzyl a Boc skupiny vznikají  $\alpha,\alpha$ -difluor- $\beta$ -aminofosfonáty v kvantitativních výtěžcích. Naopak *N*-substituované ketiminy jsou nereaktivní kromě aktivovaného iminu odvozeného od trifluoracetofenu.

Činidlo 4-Li hladce reaguje s jinými elektrofilny jako je tributylcín-chlorid a jód a poskytuje tributylcín-difluormethylfosfonát a jóddifluormethylfosfonát v dobrých výtěžcích. Dále bylo ukázáno, že „*in situ*“ vytvoření diethyl-difluormethylfosforylového radikálu z relativně nestabilního karbanionu 4-Li je možné při použití „single electron transfer“ oxidantů jako je ferrocenium hexafluorofosfát nebo CuCl<sub>2</sub>. Výsledný radikál byl úspěšně zachycen na TEMPO.

# 1 Introduction

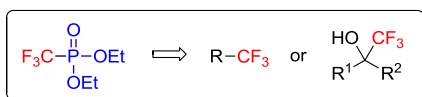
Since the discovery and isolation of elemental fluorine in 1886,<sup>[1]</sup> fluorine has become very interesting element in the scientific community because of its unique properties such as small size, strong electronegativity, and low polarizability. Over 3500 naturally occurring organohalogens are now known to exist, but only few (around 13) contain fluorine atom.<sup>[2]</sup> The study of organic molecules bearing fluorine substituent started in the beginning of the 1930's, and slowly became popular not only in pharmaceutical and agrochemical industries but also in materials science. In the development of global pharmaceuticals, fluorine has become an essential tool in drug discovery even though there is no central biological process relying on fluorinated metabolites. Incorporating fluorine atoms or fluorinated groups in a molecule can have a profound effect on  $pK_a$  of the molecule, physical properties, selective reactivity, biological activity, solubility, hydrogen bonding, lipophilicity, chemical, thermal and oxidative stability.<sup>[3]</sup>

Organo-fluorinated phosphonate chemistry is relatively new and different area of research, which has been developed tremendously during the past two decades mainly by Blackburn and co-workers.<sup>[4]</sup> Incorporating fluorine atoms for hydrogens in methylenephosphonates ( $CH_2$ -phosphonates) has profound consequences on metabolic degradation, hydrogen bonding, acidity and reactivity.<sup>[5]</sup> Monofluorinated and difluorinated phosphonates are better mimics to natural phosphates in terms of phosphonate acidity and geometry.<sup>[6-8]</sup> In  $\alpha,\alpha$ -difluorophosphonates, the change of oxygen to a  $CF_2$  will have a little steric impact. The fluorine atoms were occupied the space where the lone pairs of the oxygen would be in the case of phosphate. Because of this, fluorine containing phosphonates particularly  $\alpha,\alpha$ -difluorophosphonates are considered good phosphate mimics in bio-organic chemistry.<sup>[7,9]</sup> Fluorinated phosphonates can be synthesized mainly from dialkyl phosphite or trialkyl phosphite in the reaction with fluorohaloalkanes *via* Arbuzov and Michaelis-Becker reactions.

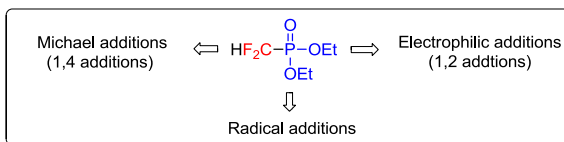
## 2 Aims of the study

The aim of the project is to develop new synthetic methodologies for the synthesis of novel di- and trifluorinated organic compounds starting from fluorinated phosphonates such as diethyl difluoromethylphosphonate and diethyl trifluoromethyl phosphonate.

The aim of the first project is the preparation of trifluoro-organic compounds via introduction of trifluoromethyl functional group in to different electrophilic molecules such as carbonyl compounds using diethyl trifluoromethyl phosphonate in the presence of a basic initiator.



The aim of the second project is the synthesis of new and structurally diverse compounds, containing difluorinated groups using diethyl difluoromethylphosphonate via nucleophilic difluorinations on various electrophiles such as  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds, imines and other Michael acceptors. In addition, we would like to perform radical additions on various unsaturated olefins by in situ generation of difluoromethylphosphoryl radical species by oxidation of diethyl difluoromethylphosphonate carbanion using single-electron transfer oxidants.

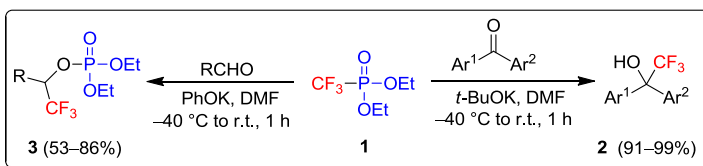


### 3 Material and methods

For Fourier transform infra red spectra, the film technique was used and recorded in the range of 3800–400  $\text{cm}^{-1}$  on NICOLET 6700 instrument. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a LTQ Orbitrap XL instrument using electrospray ionization (ESI). GC–MS spectra were recorded on an Agilent 7890A gas chromatograph coupled with a 5975C quadrupole mass-selective electron impact (EI) detector (70 eV). Nuclear magnetic resonance spectra ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$ , and  $^{31}\text{P}$ ) were measured on a Bruker 400 MHz or 500 MHz instruments at  $25 \pm 2$   $^\circ\text{C}$  in  $\text{CDCl}_3$ .  $^{13}\text{C}$  and  $^{31}\text{P}$  NMR spectra were proton decoupled.

### 4 Results and discussion

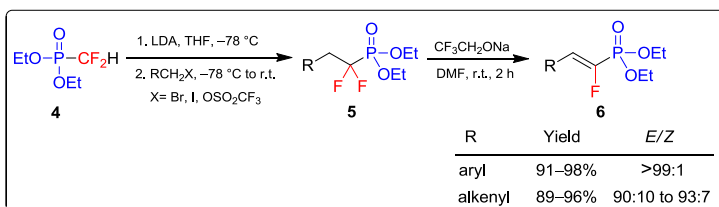
Trifluoromethylation using diethyl trifluoromethylphosphonate, **1** on non-enolizable ketones in the presence of base *t*-BuOK led to corresponding trifluoromethylated alcohols, **2** were obtained in excellent isolated yield. Under the same reaction conditions on aldehydes (benzaldehyde) did not lead to any trifluoromethylated products. Therefore, we investigated reactions with other alkoxides such as PhOK led to unexpected products, **3** (diethyl 2,2,2-trifluoro-1-phenylethyl phosphates) (Scheme 1).<sup>[11]</sup>



**Scheme 1:** Nucleophilic trifluoromethylations using diethyl trifluoromethylphosphonate

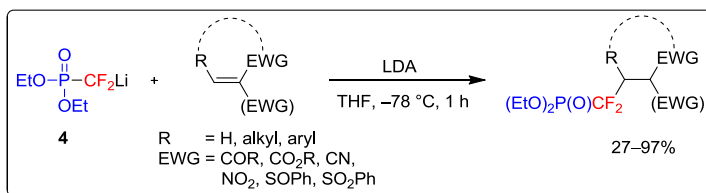
$\alpha,\alpha$ -Difluorophosphonates, **5** which were readily available from alkyl halides and diethyl difluoromethylphosphonate, **4** undergo elimination of hydrogen fluoride

using alkali metal alkoxides led to  $\alpha$ -fluorovinylphosphonates, **6** in high yields and *E/Z* selectivities (Scheme 2).<sup>[12]</sup>



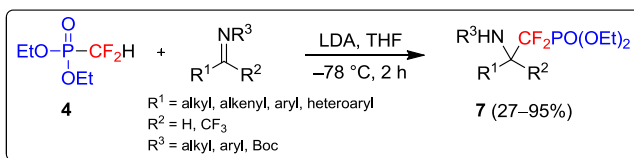
**Scheme 2:** Synthesis of  $\alpha$ -fluorovinylphosphonates from  $\alpha,\alpha$ -difluorophosphonates.

The presence of HMPA led to an increase of 1,4- versus 1,2-additions of lithium diethyldifluoromethylphosphonate (**4**-Li) onto  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones and provided products of conjugated addition in moderate to good yields. In the absence of HMPA, benzylidene or alkylidene 1,3-diones, malononitriles or malonates as well as nitroalkenes and other Michael acceptors gave products of 1,4-addition in good to high yields (Scheme 3).<sup>[13]</sup>



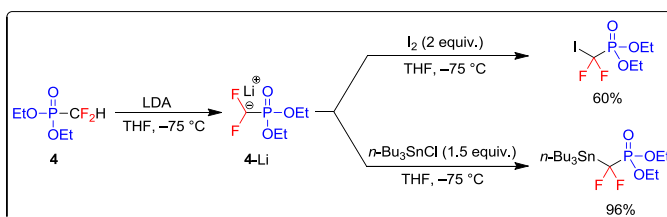
**Scheme 3:** The additions of  $\alpha$ -Li to  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds.

Nucleophilic additions of diethyldifluoromethylphosphonate (**4**) to *N*-substituted imines provided *N*-substituted  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -aminophosphonates. *N*-Alkyl, aryl, or Boc substituted aldimines gave good to high yields in these reactions, while in ketimine series, only activated *N*-(2,2,2-trifluoro-1-phenylethylidene)aniline showed high reactivity (Scheme 4).<sup>[14]</sup>



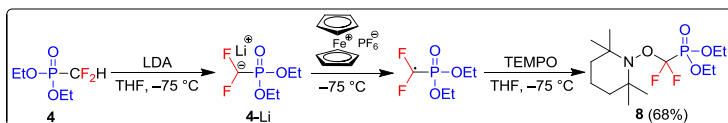
**Scheme 4:** Synthesis of *N*-substituted  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -aminophosphonates using diethyl difluoromethylphosphonate.

The reaction of diethyl difluoromethylphosphonate with other electrophiles such as iodine and tributyltin chloride in the presence of lithium diisopropylamide (LDA) in THF at  $-75\text{ }^\circ\text{C}$  gave iodo- and tin difluoromethylphosphonates in 60% and 96%, respectively (Scheme 6).



**Scheme 6:** The additions of **4-Li** to iodine and tributyltin chloride.

We have studied the formation of the difluoromethylphosphoryl radical species by single-electron oxidation of diethyl difluoromethylphosphonate carbanion with solid ferrocenium hexafluorophosphate,<sup>[15]</sup> or  $\text{CuCl}_2$ .<sup>[15]</sup> Trapping the diethyl difluoromethylphosphoryl radical by TEMPO was successful to produce TEMPO-adduct, **8** in 68% isolated yield (Scheme 7)



**Scheme 7:** Single-electron oxidation of diethyl difluoromethylphosphonate and radical trapping.

## 5 Conclusions

We have introduced diethyl trifluoromethylphosphonate as a novel phosphorus-containing nucleophilic trifluoromethylating reagent for the trifluoromethylation of various electrophilic substrates in the presence of alkoxide ions (potassium *tert*-butoxide or phenoxide).

An efficient and stereoselective one-step synthesis of (*E*)- $\alpha$ -fluorovinylphosphonates from easily accessible  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -arylphosphonates or  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -alkenylphosphonates was reported.

Conjugate additions of lithium diethyldifluoromethylphosphonate to various  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl compounds and other Michael acceptors leading to a number of new and structurally diverse compounds  $\alpha,\alpha$ -difluorophosphonates were investigated. In the absence of HMPA, cyclic  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones led to exclusively 1,2-addition products, whereas in the presence of HMPA almost 1:1 ratio of 1,2- and 1,4-addition products were obtained. 1,4-Addition became the main reaction pathway (and the effect of HMPA became insignificant) for substrates containing two electron-acceptor groups on the C=C bond.

*N*-Alkyl, aryl or Boc substituted aldimines react with high efficiency with lithium diethyldifluoromethylphosphonate to provide corresponding *N*-substituted  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -aminophosphonates. The benzyl or Boc groups were quantitatively removed providing  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -aminophosphonates. In contrast, *N*-substituted ketimines were unreactive except for activated imines derived from trifluoroacetophenone.

The reagent **4**-Li smoothly added to other electrophiles such as tributyltin chloride and iodine to give tin- and iododifluoromethylphosphonates in good yields. In addition, it was demonstrated that *in situ* generation of diethyl difluoromethyl phosphoryl radical from a relatively unstable cation of **x** is possible using single-electron transfer oxidants such as solid ferrocenium hexafluorophosphate or CuCl<sub>2</sub>. The resulting radical was successfully trapped by TEMPO.

## 6 Použitá literatura / References

- [1] R. E. Banks, D. W. A. Sharp, J. C. Tatlow, *Fluorine: The First 100 Years*, Elsevier, London, 1986.
- [2] D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.*, 1999, **100**, 127.
- [3] P. Kirsch, *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications.*, 2004, Wiley-VCH, Weinheim.
- [4] G. M. Blackburn, *Chem. Ind. (London)*, 1981, 134.
- [5] V. D. Romanenko, V. P. Kukhar, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 3868.
- [6] G. M. Blackburn, D. E. Kent, F. Kolkman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, 1984, 1119.
- [7] R. D. Chambers, D. O'Hagan, R. B. Lamont, S. C. Jain, *Chem. Commun. J. Chem. Soc.*, 1990, 1053.
- [8] J. Nieschak, D. O'Hagan, *Chem. Commun.*, 1995, 719.
- [9] G. R. J. Thatcher, A. S. Campbell, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 2272.
- [10] W. L. F. Armagero, D. D. Perrin, *Purification of Laboratory Chemicals, 4th edition*, Butterworth, Heinemann, 1999.
- [11] P. Cherkupally, P. Beier, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 252.
- [12] P. Cherkupally, A. Slazhnev, P. Beier, *Synlett*, 2011, 331.
- [13] P. Cherkupally, P. Beier, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **137**, 34.
- [14] P. Cherkupally, P. Beier, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **141**, 76.
- [15] U. Jahn, P. Hartmann, I. Dix, P. G. Jones, *Eur. J. Org. Chem.*, 2001, **17**, 3333.



# Curriculum vitae

## Personel profile:

- Name : Prabhakar Cherkupally
- Date of Birth : June 12, 1982
- Nationality : Indian

## Academic and Research Credentials:

- Ph.D.** in Organic Chemistry from **Charles University**, Czech Republic, 2012.  
Thesis entitled “**Synthesis and applications of fluorophosphonates**”
- Associated with **Glaxo Smith Kline (GSK)**, Ireland from 2007 to 2008 designated as Graduate Chemist (Technical Development).
- Associated with **Dr. Reddy’s Laboratories Ltd.** for Project work in 2006 (6 months).
- Master of Science in Organic chemistry** from **Osmania University** with 67% in the period of 2005-2007, with First Class.
- Graduation in science** (with Chemistry, Physics and Mathematics as specialization) from **Osmania University** with 63% in the period of 2001-2004, with First Class.
- Intermediate** with 75% from Board of Intermediate, Hyderabad, Andhra Pradesh, with First Class.
- 10<sup>th</sup> Class** with 72% from Board of Secondary Education, Andhra Pradesh, with First Class.

## Work experience:

- ✚ Multi-step organic synthesis.
- ✚ Developed skills in handling of pyrophoric reagents, cryogenic reactions and Schlenk-line & glove box techniques for air and moisture sensitive reagents.
- ✚ Catalysts synthesis and Heterogeneous Catalysis.
- ✚ Widely experienced and efficient in chromatography, isolation, purification, structural determination and characterization of various kinds of organic compounds by NMR, Mass and IR.
- ✚ Skilled in Study of purity and impurity profile of the sample with the aid of HPLC and Chiral HPLC. Knowledge in handling of HPLC.

## Seznam publikací / List of publications

- ✚ **P. Cherkupally**, P. Beier, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **141**, 76–82. Synthesis of *N*-substituted  $\alpha,\alpha$ -difluoro- $\beta$ -aminophosphonates by addition of diethyl difluoromethylphosphonate to imines.
- ✚ **P. Cherkupally**, P. Beier, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **137**, 34–43. Nucleophilic additions of [(diethoxyphosphoryl)difluoromethyl]lithium to  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds.
- ✚ **P. Cherkupally**, A. Slazhnev, P. Beier, *Synlett*, 2011, **3**, 331–334. Stereoselective Synthesis of (*E*)- $\alpha$ -fluorovinylphosphonates from  $\alpha,\alpha$ -difluorophosphonates.
- ✚ **P. Cherkupally**, P. Beier, *Tetrahedron Lett.*, 2010, **51**, 252–255. Alkoxide-induced nucleophilic trifluoromethylation using diethyl trifluoromethylphosphonate.