

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



**Nukleofilní zavedení fluorovaných funkčních skupin pomocí
organofosforových sloučenin**

**Nucleophilic introduction of fluorinated functional groups using
organophosphorus compounds**

Mgr. Stanislav Opekar

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

Praha, 2013

ABSTRAKT

Úvodní část této práce pojednává o chemii organofluorových sloučenin, zejména jsou zde zpracovány způsoby přípravy organických fluorovaných látek s důrazem na fluoralkylační metody. Dále je popsána chemie fluorovaných fosfonátů, zejména způsoby přípravy fluorovaných fosfonátů, jejich reaktivita a biologická aktivita. Rovněž je zde stručně zmíněna reaktivita derivátů fluormethanu, především reaktivita diethyl-fluormalonátu a fluorbisfenylsulfonylmethanu.

Výsledky práce a diskuze popisují reaktivitu tří fluorovaných fosfonátů: tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu, diethyl-fluorfenylsulfonylfosfonátu a dosud nepopsaného diethyl-fluornitromethylfosfonátu. Tyto fluorované fosfonáty můžeme zařadit do skupiny nukleofilních monofluoralkylačních činidel, jsou to tedy výchozí látky vhodné pro syntézu složitějších organických molekul obsahujících atom fluoru. Výsledky pojednávají o reaktivitě, zejména o alkylačních reakcích, Hornerových-Wadsworthových-Emmonsových reakcích a konjugovaných adicích, výše zmíněných fluorovaných fosfonátů. Byly zkoumány i další syntetické metody jako Mitsunobuova reakce nebo palladiovými komplexy katalyzovaná allylace, ovšem jejich využití v případě výše uvedených fluorovaných fosfonátů nebylo příliš úspěšné.

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

ABSTRACT

In the Introduction part of this thesis, the chemistry of organofluorine compounds is discussed, particularly the methods of preparation of organofluorine compounds mainly by fluoroalkylation methods. Furthermore, the chemistry of fluorinated phosphonates, methods of their preparation, reactivity and biological activity is discussed. Additionally, the reactivity of fluoromethane derivatives is briefly mentioned and especially, the reactivity of diethyl fluoromalonate and fluorobisphenylsulfonylmethane is described.

The Results and discussion part is devoted to the reactivity of three fluorinated phosphonates: tetraethyl fluoromethylenbisphosphonate, diethyl fluorophenylsulfonyl-phosphonate and not yet described, diethyl fluoronitromethyl-phosphonate. These fluorinated phosphonates belong to the family of nucleophilic monofluoroalkylation reagents, meaning that these compounds are convenient starting materials for the synthesis of complex organic molecules containing the fluorine atom. The results deal with the reactivity of above mentioned fluorinated phosphonates, mainly with alkylation reactions, Horner-Wadsworth-Emmons reactions and conjugated additions. Also, other synthetic methods such as the Mitsunobu reaction or palladium catalyzed allylation reaction were investigated nevertheless, these synthetic methods were not very successful in case of the above mentioned phosphonates.

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

1 Úvod

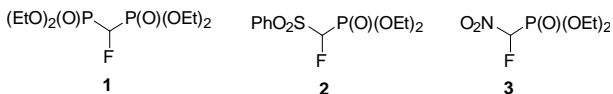
Organofluorová chemie zažívá v poslední době velký rozmach a fluorované látky pronikly do mnoha aspektů našich každodenních životů. Již svým postavením v periodické soustavě naznačuje fluor svoji neobyčejnost a mnoho fluorovaných organických látek vykazuje nezvyklé, extrémní a někdy i neočekávané chování a vlastnosti. Velké množství polymerů, kapalných krystalů a jiných materiálů vděčí za své unikátní vlastnosti právě obsahu fluoru.¹ V současnosti je známo přes 3500 přírodních halogenovaných organických sloučenin, ale pouze několik (přibližně 13) obsahuje fluorový atom.²

Metody přípravy organofluorových látek můžeme rozdělit do několika skupin. Jedná se zejména o přímou fluoraci, kde jako zdroj fluoru slouží plynný fluor (často naředěný inertním plynem).³ Dále se často využívá nukleofilní nebo elektrofilní fluorace. V prvním případě jako fluorační činidla často slouží jednoduché látky poskytující F^- aniont, v případě elektrofilní fluorace se jedná o malé organické sloučeniny, které formálně přenášejí „částici F^{+} “. V poslední době získávají na významu také fluoralkylační metody. V této problematice se pro přípravu fluorovaných organických látek využívá fluorovaných stavebních bloků, které nepřenášejí pouze fluorový atom, ale dochází k přenosům celých fluorovaných fragmentů. Podle formálního mechanismu můžeme fluoralkylační metody rozdělit na tři skupiny: radikálové, elektrofilní a nukleofilní fluoralkylace.

Chemie organofluorovaných fosfonátů je poměrně novou oblastí výzkumu, kterou vyvíjel zejména během posledních tří desetiletí především Blackburn a spolupracovníci⁴ a dále McKenna a Shen.⁵ Fluorované fosfonáty mohou být syntetizovány zejména reakcí dialkyl-fosfitových solí nebo trialkyl-fosfitů s fluorhalogenuhlovodíky pomocí Arbuzovovy a Michaelis-Beckerovy reakce.⁶ Monofluorované a difluorované fosfonáty jsou často biologicky aktivní látky⁷, a podobně jako trifluorované fosfonáty mohou sloužit jako nukleofilní fluoralkylační činidla.⁸

2 Cíle práce

Hlavním úkolem tohoto projektu bylo prozkoumat reaktivitu derivátů diethyl-fluormethylfosfonátu a využít tyto látky jako nukleofilní fluoralkylační činidla. Cílem bylo vyvinout nové syntetické postupy pro přípravu monofluorovaných organických molekul vycházejících z fluorovaných fosfonátů jako je tetraethyl-fluormethylenbisfosfonát (**1**), diethyl-fluor(fenylsulfonfyl)methylfosfonát (**2**) nebo diethyl-fluornitromethylfosfonát (**3**). Tento projekt je součástí širšího výzkumu skupiny doktora Beiera, který se zabývá chemií fluorovaných fosfonátů, jejich reaktivitou a využitím pro vývoj nových fluoralkylačních metod.



První podprojekt byl zaměřen na tetraethyl-fluormethylenbisfosfonát (**1**), který by mohl být vhodným prekurzorem biologicky aktivních fluorovaných bisfosfonových kyselin. Zároveň bylo cílem zjistit syntetickou využitelnost karbaniontu odvozeného od **1** a možné další transformace těchto produktů zejména na α -fluorované fosfonáty.

Druhý podprojekt se zabýval reaktivitou McCarthyho činidla (**2**) v dosud neprobádaných syntetických transformacích. Cílem bylo opět odhalit neprozkoumané syntetické možnosti karbaniontu odvozeného od **2**.

Cílem třetího podprojektu bylo vyvinout metodu pro přípravu zcela nového fluoralkylačního činidla diethyl-fluornitromethylfosfonátu (**3**) a vyzkoušet reaktivitu karbaniontu odvozeného od **3** v syntetických transformacích jako například alkylačních reakcích, HWE reakcích nebo konjugované adici.

3 Materiál a metodika

NMR spektra (^1H , ^{13}C , ^{19}F a ^{31}P) byla měřena přístrojem Bruker 400 MHz (^1H při 400 MHz, ^{13}C při 100 MHz, ^{19}F při 376 MHz, ^{31}P při 162 MHz) a Bruker 500 MHz (^1H při 500 MHz, ^{13}C při 125 MHz, ^{19}F při 470 MHz, ^{31}P při 202 MHz). Spektra ^{13}C a ^{31}P byla měřena s protonovým dekaplingem.

FTIR spektra byla měřena na přístroji NICOLET 6700 v oblasti 3800-400 cm^{-1} pomocí techniky film. Vzorek byl nejprve rozpuštěn v CHCl_3 a kapka tohoto roztoku byla umístěna na povrch skleněné destičky. Po odpaření rozpouštědla se vytvořil film, který byl následně analyzován.

GC-MS spektra byla získána na plynovém chromatografu Agilent 7890A s připojeným 5975C kvadrupólovým hmotnostním (EI) detektorem (70 eV). Chromatografická separace probíhala na přístroji GC-MS s kolonou Agilent HP 19091S-433 s 5% methyl fenyl siloxanem (30 m x 250 μm s tloušťkou filmu 0.25 μm). Všechny vzorky byly analyzovány následnou GC-MS metodou: objem nástřiku 1 μl (50:1 dělicí poměr), průtok helia jako nosného plynu 1 ml/min., teplotní profil: 50°C po 2.5 min., poté nárůst teploty o 20°C/min. na 300°C a teplota ponechána po 5 min (celkový čas 20 min.); MS sken začínal po 4 minutách analýzy, sken mód: 30-600 amu, 2.58 skenu/s.. Hmotnostní spektra s vysokým rozlišením (HRMS) byla získána na přístroji LTQ Orbitrap XL pomocí ionizace elektrosprejem (ESI) nebo na plynovém chromatografu Agilent 7890A s připojeným ortogonálním průletovým hmotnostním analyzátozem (TOF) Waters GCT Premier pomocí elektronové ionizace (EI) nebo chemické ionizace (CI).

Teploty tání byly stanoveny pomocí kapilár Pyrex za použití bodotávku Biocote (katalogové číslo SMP10).

Tenkovrstevná chromatografie byla prováděna na destičkách DC Fertigrafien ALUGRAM^R Xtra Sil G/UV254. Pro TLC detekci byla využívána UV lampa při 254 nm a roztok KMnO_4 (3g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 , 0.25 g NaOH v 400 ml vody). Pro preparativní sloupcovou chromatografii byl použit silikagel 60 (velikost částic 40-63 μm) od Sigma-Aldrich přibližně šedesátinásobek hmotnosti chromatografované směsi.

4 Výsledky a diskuze

Byla vyvinuta nová metodika přípravy α -alkyl- α -fluormethylenbisfosfonátů (**4**) vycházející z jednoduché výchozí látky **1** a alkyl halogenidů. Tento postup je provozně velice jednoduchá jednostupňová reakce, která se odehrává za mírných reakčních podmínek (laboratorní teplota, slabá báze). Přímá hydrolýza esterových fosfonátových funkcí α -alkyl- α -fluormethylenbisfosfonátů (**4**) poskytuje důležité biologicky aktivní α -alkyl- α -fluormethylenbisfosfonové kyseliny (**5**). Bylo ukázáno, že alkoxidy jsou schopné za vyšších teplot umožňovat štěpení vazby C-P u fluorovaných bisfosfonátů a poskytovat tak z nich α -fluorfosfonáty (**6**).⁹ Dále je tetraethyl-fluormethylenbisfosfonát (**1**) schopný podstupovat konjugované adice s Michaelovskými akceptory s terminálními dvojnými nebo trojnými vazbami v prostředí nadbytku slabé báze v dobrých výtěžcích (Schéma 1).¹⁰

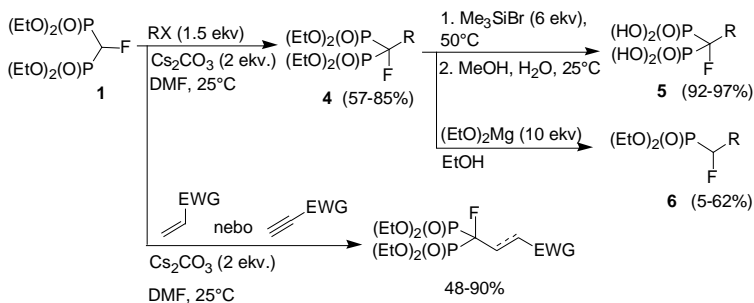


Schéma 1 Syntetické transformace tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu (**1**).

Dále byla uskutečněna velmi efektivní konjugovaná adice diethyl-1-fluor-1-fenylsulfonylmethylfosfonátu (**2**) na Michaelovské akceptory za použití katalytického nebo ekvimolárního množství uhličitanu cesného. Tyto adukty **7** mohou být desulfonylovány za použití hořčičku v methanolu a vznikají tak α -fluorfosfonáty. Reakcí **2** s chalkony a obdobnými ketony za přítomnosti hydridu sodného vznikají neočekávané produkty γ -fluor- γ -fenylsulfonylenol fosfáty (**8**), které mohou být hydrolýzovány na γ -fluor- γ -fenylsulfonyl ketony (**9**) (Schéma 2).¹¹

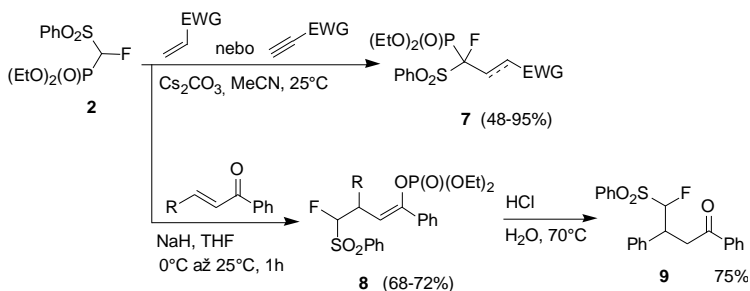


Schéma 2 Reaktivita **2** s Michaelovskými akceptory.

Byla vyvinuta metodika pro přípravu dosud nepopsaného diethylfluornitromethylfosfonátu (**3**). Tato látka zejména v bazickém prostředí snadno podléhá rozkladu, ale přesto byla využita pro Hornerovy-Wadsworthovy-Emmonsovy reakce s aldehydy a trifluormethylketony za vzniku nových 1-fluor-1-nitroalkenů (**10**). Fosfonát **3** byl též úspěšně uplatněn v konjugovaných adicích s Michaelovskými akceptory (Schéma 3). Zejména bylo překvapivé, že fosfonát **3** reagoval v bazickém prostředí diisopropyl aminu i s β -substituovanými Michaelovskými akceptory, jako například s β -nitrostyrenem.

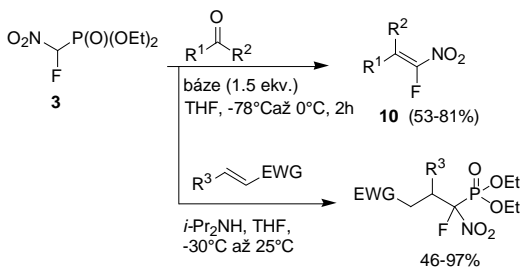


Schéma 3 Úspěšné syntetické transformace diethylfluornitromethylfosfonátu (**3**).

5 Závěry

V rámci disertační práce byla studována reaktivita tetraethylfluormethylenbisfosfonátu (**1**), diethyl-fluor(fenylsulfonyl)methylfosfonátu (**2**) a nově připraveného diethyl-fluornitromethylfosfonátu (**3**).

V případě bisfosfonátu **1** byla úspěšně vyvinuta syntéza alkylovaných derivátů alkylační reakcí nebo konjugovanou adicí. Alkylované deriváty **4** byly podrobeny hydrolyze na bisfosfonové kyseliny, které mají význam jako biologicky aktivní látky. Alkylované deriváty **4** též mohou za vyšší teploty podléhat defosfonylační reakci pomocí alkoxidů a dají se tak připravit α -fluorfosfonáty (**6**).

Fosfonát **2** je známý fluormethylenový synthon, ale nebyla u něj dosud studována konjugovaná adice na Michaelovské akceptory. Bylo zjištěno, že konjugovaná adice probíhá s nejrůznějšími substráty s aktivovanými dvojnými vazbami v některých případech pouze s katalytickým množstvím báze. Některé Michaelovské akceptory (chalkony) ovšem poskytovaly s **2** zcela neočekávané produkty γ -fluor- γ -fenylsulfonylenol fosfáty (**8**).

Dále byla vyvinuta metodika pro přípravu dosud nepopsaného diethylfluornitromethylfosfonátu (**3**). Tato látka poskytuje s aldehydy v bazickém prostředí produkty Hornerovy-Wadsworthovy-Emmonsovy reakce, které mohou nalézt uplatnění v medicíně jako biologicky aktivní látky. Byla též studována konjugovaná adice **3** na Michaelovské akceptory. Reakce probíhaly úspěšně a to i v případě β -substituovaných Michaelovských akceptorů.

6. Použitá literatura

- 1 Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, str. 1.
- 2 O'Hagan, D.; Harper, D.B. *J. Fluorine Chem.*, 1999, **100**, 127-133.
- 3 Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, str. 33.
- 4 Blackburn, G. M. *Chem. Ind. (London)* **1981**, 134-138.
- 5 McKenna, C. E.; Shen, P. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4573-4576.
- 6 Romanenko, V.D.; Kukhar, V.P. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3868-3935.
- 7 Chen, W.; Flavin, M. T.; Filler, R.; Xu, Z.-Q. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8975-8978.
- 8 Cherkupally, P.; Beier, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 252-255.
- 9 Beier, P.; Opekar, S.; Zibinsky, M.; Bychinskaya, I.; Prakash, G.K.S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4035-4038.
- 10 Opekar, S.; Beier, P. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 363-366.
- 11 Opekar, S.; Pohl, R.; Eigner, V.; Beier, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4573-4579.

1 Introduction

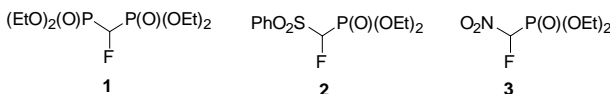
The field of fluoroorganic chemistry has grown enormously in recent years, and fluorochemicals have permeated nearly every aspect of our daily lives. The unique position of fluorine in the periodic system indicates unusual properties of the element and many fluorinated organic compounds exhibit extreme and sometimes unexpected behavior. A large number of polymers, liquid crystals, and other advanced materials owe their unique property profile to the presence of fluorinated moieties.¹ Although more than 3500 naturally occurring organohalogens are known, only relatively few (approximately 13) contain the fluorine atom.²

Methods for preparation of fluoroorganics can be divided into several groups. One of the great importance is the direct fluorination. In this case, gaseous fluorine (often diluted by inert gas) serves as a fluorine source.³ Furthermore, nucleophilic or electrophilic fluorination is often utilized. In the first case, simple molecules providing F⁻ anion serve as fluorination reagents. In the case of electrophilic fluorination, small organic molecules formally transferring „F⁺“ are employed. Recently, the importance of fluoroalkylation methodologies has grown. In this area, fluorinated building blocks are utilized for the preparation of fluorinated organic compounds. Fluoroalkylation methods can be divided into three sections according to the formal mechanism of the transfer: radical, electrophilic and nucleophilic fluoroalkylation.

Organo-fluorinated phosphonate chemistry is relatively new area of research, which has been developed tremendously during the past three decades mainly by Blackburn and co-workers⁴ and further by McKenna and Shen.⁵ Fluorinated phosphonates can be synthesized mainly from dialkyl phosphite or trialkyl phosphite in the reaction with fluorohaloalkanes *via* Arbuzov and Michaelis-Becker reactions.⁶ Monofluorinated and difluorinated phosphonates often exhibit interesting biological activities⁷ and similarly to trifluorinated phosphonates can serve as nucleophilic fluoroalkylation reagents.⁸

2 Aims of the study

The key objective of this project was to explore the reactivity of diethyl-fluoromethylphosphonates derivatives and employ these compounds as nucleophilic fluoroalkylation reagents. The aim was to develop new synthetic procedures towards monofluoroorganics starting from fluorinated phosphonates such as tetraethyl fluoromethylenebisphosphonate (**1**), diethyl fluoro(phenylsulfonyl)methylphosphonate (**2**) or diethyl-fluoronitromethylphosphonate (**3**). This project is a part of Dr. Beier research plan which is focused on fluorinated phosphonates, their reactivity and utilization in new fluoralkylations.



The first project was aimed at tetraethyl fluoromethylenebisphosphonate (**1**) which could serve as a useful starting material for the preparation of biologically active fluorinated bisphosphonic acids. It was also of interest to explore the synthetic utility of **1** derived carbanion and possibly further transformation of these products mainly to α -fluorinated phosphonates.

The second project dealt with McCarthys reagent (**2**) reactivity in so far unexplored synthetic transformations. The objective was again to uncover synthetic utility of the carbanion derived from **2**.

The aim of the third project was to develop a methodology for the preparation of diethyl-fluoronitromethylphosphonate (**3**). This compound has not yet been described in the literature and its employment in the synthetic transformations like in alkylation reactions, HWE reactions or conjugated additions was the objective of this project.

3 Material and methods

Nuclear magnetic resonance spectra (^1H , ^{13}C , ^{19}F , and ^{31}P) were measured on a Bruker 400 MHz instrument (^1H at 400 MHz, ^{13}C at 100 MHz, ^{19}F at 376 MHz, ^{31}P at 162 MHz) or 500 MHz instrument (^1H at 500 MHz, ^{13}C at 125 MHz, ^{19}F at 470 MHz, ^{31}P at 202 MHz). ^{13}C and ^{31}P NMR spectra were proton decoupled.

For Fourier transform infra-red spectra, the film technique was used and recorded in the range of 3800–400 cm^{-1} on NICOLET 6700 instrument. The sample was first dissolved in CHCl_3 . A drop of this solution was deposited on surface of glass cell. The solution was then evaporated to dryness and the film formed on the cell was analyzed directly.

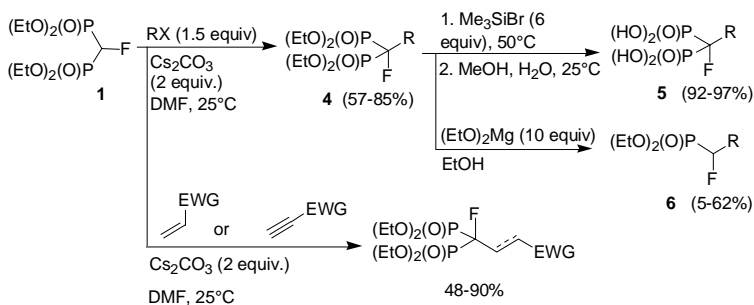
GC-MS spectra were recorded on a Agilent 7890A gas chromatograph coupled with a 5975C quadrupole mass-selective electron impact (EI) detector (70 eV). Chromatographic separation was performed using an Agilent HP 19091S-433 5% methyl phenyl siloxane (30 m x 250 μm with a film thickness of 0.25 μm) column. All compounds were measured by using the following GC-MS method: 1 μl injection volume (50:1 split ratio), 1 ml/min flow of helium as a carrier gas, temperature profile: 50 $^\circ\text{C}$, hold for 2.5 min, then at 20 $^\circ\text{C}/\text{min}$ to 300 $^\circ\text{C}$ hold for 5 min (total time 20 min); solvent delay 4 min; MS scan mode 30-600 amu, 2.58 scan/s. High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a LTQ Orbitrap XL instrument using electrospray ionization (ESI) or on gas chromatograph Agilent 7890A coupled with orthogonal acceleration time of flight detector (TOF) Waters GCT Premier using electron impact ionization (EI) or chemical ionization (CI).

Melting points were determined in Pyrex capillaries using Biocote (Cat No. SMP10) heater instrument.

Thin layer chromatography (TLC) was performed using DC-Fertigfolien ALUGRAM^R Xtra Sil G/UV254 and TLC plates were visualized with ultraviolet light (254 nm) and/or KMnO_4 staining solution (3 g KMnO_4 , 20 g K_2CO_3 , 0.25 g NaOH in 400 ml of water). Purifications of products were performed by flash chromatography using silica gel 60 (40-63 μm particle size) from Sigma Aldrich.

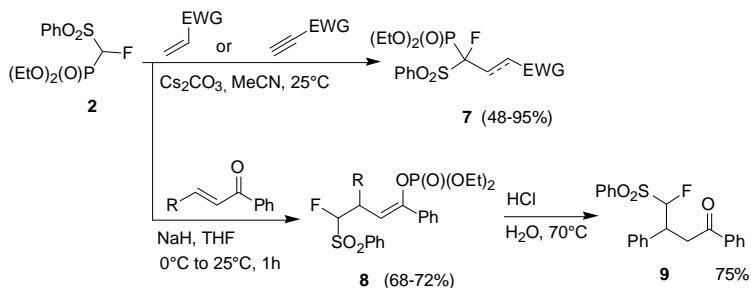
4 Results and discussion

A new route to α -alkyl- α -fluoromethylenebisphosphonates (**4**) has been developed starting from **1**, and alkyl halides using cesium carbonate in DMF. This protocol is operationally very simple one-step reaction, which takes place at ambient temperature and under mild reaction conditions. Straightforward deesterification of **4** provides important biologically active α -alkyl- α -fluoromethylenebisphosphonic acids (**5**). Alkoxide induced carbon-phosphorus bond cleavage of **4** provides a way to α -fluorophosphonates (**6**).⁹ Further, tetraethyl fluoromethylenebisphosphonate (**1**) can undergo conjugated additions with Michael acceptors with terminal double or triple bonds in the presence of excess of a weak base in good yields (Scheme 1).¹⁰



Scheme 1 Synthetic transformations of tetraethyl-fluoromethylenebisphosphonate (**1**).

Furthermore, very effective conjugated addition of diethyl 1-fluoro-1-phenylsulfonylethylphosphonate (**2**) to Michael acceptors was carried out. In some cases, this reaction was triggered by catalytic amounts of cesium carbonate, in other cases equimolar amounts of cesium carbonate were necessary to achieve good results. The products of conjugated addition (**7**) can be desulfonylated utilizing magnesium in methanol to produce α -fluorophosphonates. The reaction of **2** with chalcones and related ketones in the presence of sodium hydride results in unexpected products - γ -fluoro- γ -phenylsulfonylethyl phosphates (**8**). These compounds can be further hydrolyzed to γ -fluoro- γ -phenylsulfonylethyl ketones (**9**) (Scheme 2).¹¹



Scheme 2 Reactivity of **2** with Michael acceptors.

Also, a methodology for preparation of a not yet described compound diethyl fluoronitromethylphosphonate (**3**) was developed. This compound decomposes in basic conditions; however, it was employed in preparation of 1-fluoro-1-nitroalkenes (**10**) by Horner-Wadsworth-Emmons reaction with aldehydes and trifluoromethylketones. Phosphonate **3** also successfully underwent conjugated addition with Michael acceptors (Scheme 3). Particularly interesting was a finding that in basic conditions of diisopropyl amine, phosphonate **3** reacts even with β -substituted Michael acceptors like with β -nitrostyrene.

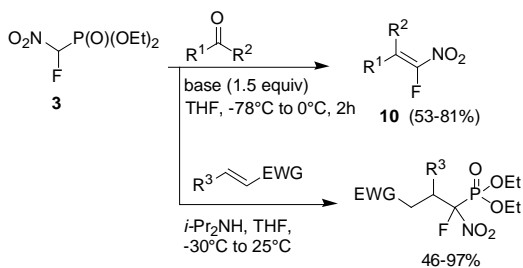


Schéma 3 Successful synthetic transformations of **3**.

5 Conclusions

Reactivity of tetraethyl fluoromethylenebisphosphonate (**1**), diethyl fluorophenylsulfonylmethylphosphonate (**2**) and newly prepared diethyl fluoronitromethylphosphonate (**3**) was studied.

In the case of bisphosphonate **1**, the synthesis of alkylated derivatives was successfully developed by alkylation reaction or by conjugated addition. Alkylated derivatives **4** underwent hydrolysis to bisphosphonic acids which can find an application as biologically active compounds. Alkylated derivatives **4** can be subjected to alkoxide induced dephosphonylation reaction and α -fluorophosphonates (**6**) can be prepared.

Phosphonate **2**, already reported as fluoromethylene synthon, has not yet been studied as a nucleophile in conjugated additions. However, conjugated addition of **2** proceeds with various substrates with activated double bonds in some cases with catalytic amounts of base. Nevertheless, some Michael acceptors (chalcones) with phosphonate **2** provided unexpected products γ -fluoro- γ -phenylsulfonylenol phosphates (**8**).

Furthermore, methodology for preparation of diethyl fluoronitromethylphosphonate (**3**) has been developed. This compound can be employed in Horner-Wadsworth-Emmons reaction with aldehydes in basic conditions. These products of HWE reaction can find an application in medicinal chemistry as biologically active substances. Finally, conjugated addition of **3** to Michael acceptors was studied. Reactions proceeded successfully even in the case of β -substituted Michael acceptors.

6. References

- 1 Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, p. 1.
- 2 O'Hagan, D.; Harper, D.B. *J. Fluorine Chem.*, 1999, **100**, 127-133.
- 3 Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, **2004**, Wiley-VCH, Weinheim, p. 33.
- 4 Blackburn, G. M. *Chem. Ind. (London)* **1981**, 134-138.
- 5 McKenna, C. E.; Shen, P. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4573-4576.
- 6 Romanenko, V.D.; Kukhar, V.P. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3868-3935.
- 7 Chen, W.; Flavin, M. T.; Filler, R.; Xu, Z.-Q. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8975-8978.
- 8 Cherkupally, P.; Beier, P. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 252-255.
- 9 Beier, P.; Opekar, S.; Zibinsky, M.; Bychinskaya, I.; Prakash, G.K.S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4035-4038.
- 10 Opekar, S.; Beier, P. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 363-366.
- 11 Opekar, S.; Pohl, R.; Eigner, V.; Beier, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4573-4579.

Mgr. Stanislav Opekar

OSOBNÍ INFORMACE

Jméno a příjmení: **Stanislav Opekar**
Datum narození: 30.8. 1984
Adresa: Družicová 5, 161 00 Praha 6, ČR
E-mail: stanislav.opekar@post.cz

VZDĚLÁNÍ

- 14.9. 2009 – současnost
Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Albertov 6, 128 43
Praha 2, *Obor:* Organická chemie - doktorské studium
13. 9. 2007 – 15.6. 2009
Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Albertov 6, 128 43
Praha 2, *Obor:* Organická chemie - magisterské studium
4. 9. 2003 – 13. 9. 2007
Univerzita Karlova v Praze, Přírodovědecká fakulta, Albertov 6, 128 43
Praha 2, *Obor:* Chemie v přírodních vědách

PROFESNÍ PRAXE

- 14.9. 2009 – současnost
Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd ČR, Flemingovo náměstí 2/542, 166 10, Praha 6; *Popis práce:* doktorand, Nukleofilní zavedení fluorovaných funkčních skupin pomocí organofosforových sloučenin; *Vedoucí výzkumného týmu:* Ing. Petr Beier, Ph.D.
- 6.11. – 30.11.2008 a 1.6. – 30.6. 2008
Ústav imunologie a mikrobiologie, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy v Praze, Studničkova 7, Praha 2, 128 00; *Dohoda o provedení práce:* Syntéza biologicky aktivních látek na bázi kyseliny etakrynové
23. 10. 2006 – 30. 6. 2007
Ústav organické chemie a biochemie Akademie věd ČR, Flemingovo náměstí 2/542, 166 10, Praha 6 (laborant)

OCENĚNÍ

2009 -1. cena firmy Zentiva - Nejlepší diplomová práce v ročníku

JAZYKOVÉ VZDĚLÁNÍ A PC DOVEDNOSTI

anglický jazyk: certifikovaná zkouška FCE
německý jazyk: pasivně
Práce s počítačem: programy MS Office, ChemDraw, MestReNova, MSD ChemStation, databáze Sci-Finder, Reaxys

SEZNAM PUBLIKACÍ / LIST OF PUBLICATION

4. Opekar, S.; Pohl, R.; Eigner, V.; Beier, P. *J. Org. Chem.* 78 (2013), 4573–4579: Conjugate addition of diethyl 1-fluoro-1-phenylsulfonylmethylphosphonate to α,β -unsaturated compounds.
3. Opekar, S.; Beier, P. *J. Fluorine Chem.* 132 (2011), 363–366: 1,4-Addition of tetrafluoromethylenebisphosphonate to α,β -unsaturated compounds.
2. Beier, P.; Opekar, S.; Zibinsky, M.; Bychinskaya, I. and Prakash, G. K. S. *Org. Biomol. Chem.* 9 (2011), 4035– 4038: A new route to α -alkyl- α -fluoromethylenebisphosphonates.
1. Opekar, S.; Turek, P.; Pohl, R.; Klepetářová, B.; Votruba, I.; Hocek, M. and Katora, M. *Heterocycles* 82 (2010), 895-907: [2+2+2]-Cocyclotrimerization of 6-Alkynyl-7-benzylpurines with α,ω -Diyne.