

**Univerzita Karlova v Praze**

**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Organická chemie



**Mgr. Stanislav Opekar**

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

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

Disertační práce

Školitel: Ing. Petr Beier, Ph.D.

Praha, 2013

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně a že jsem uvedl všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze,

Podpis

## 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 for the 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 fluorobisfenylsulfonylmethane is described.

The Results and discussion part is devoted to the reactivity of three fluorinated phosphonates: tetraethyl fluoromethylenbisphosphonate, diethyl fluorophenylsulfonylphosphonate and previously not described diethyl fluoronitromethylphosphonate. 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 the palladium catalyzed allylation reaction were investigated; however, these transformations were not very successful with the above mentioned phosphonates.

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

## Obsah

Seznam zkratk	6
1. Úvod do problematiky	9
1.1. Úvod do fluorové chemie	9
1.2. Metody přípravy fluorovaných organických látek	10
1.2.1. Přímá fluorace	10
1.2.2. Nukleofilní fluorace	12
1.2.3. Elektrofilní fluorace	15
1.2.4. Fluoralkylační metody	18
1.3. Fluorované fosfonáty	28
1.3.1. Metody přípravy fluorovaných fosfonátů	29
1.3.2. Reaktivita fluorovaných fosfonátů	34
1.3.3. Biologická aktivita fluorovaných fosfonátů	39
1.4. Reaktivita derivátů fluormethanu	45
1.4.1. Reaktivita diethyl-fluormalonátu	45
1.4.2. Reaktivita fluorbisfenylsulfonylemethanu	47
1.4.3. Reaktivita dalších fluormethanových derivátů	50
2. Cíle práce	55
3. Výsledky práce a diskuze	56
3.1. Reaktivita tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu	56
3.2. Reaktivita diethyl-fluorfenylsulfonylemethylfosfonátu	70
3.3. Reaktivita diethyl-fluornitromethylfosfonátu	82
4. Experimentální část	96
4.1. Obecné metody	96
4.2. Příprava látek odvozených od tetraethyl-fluormethylen- bisfosfonátu	99
4.3. Příprava látek odvozených od McCarthyho činidla	113
4.4. Příprava látek odvozených od diethyl-fluornitromethyl- fosfonátu	123
4.5. Příprava výchozích látek	136
5. Závěr	141
6. Seznam použité literatury	143
Poděkování	156

## Seznam použitých zkratk a symbolů

Ac	acetyl
ADDP	1,1'-(azodikarbonyl)dipiperidin
AIBN	azobis(isobutyronitril)
ATP	adenosin trifosfát
BINAP	2,2'-bis(difenylfosfino)-1,1'-binaftyl
Bn	benzyl
Bu	butyl
CCDC	<i>z angl. The Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CI	chemická ionizace
COSMO-RS	<i>z angl. Conductor like screening model for real solvents</i>
d	dublet
DAST	(diethylamino)trifluor- $\lambda$ 4-sulfan
dATP	deoxyadenosin trifosfát
DBU	1,8-diazabicyklo[5.4.0]undec-7-en
dCTP	deoxycytidin trifosfát
dd	dublet dubletu
ddd	dublet dubletu dubletu
dddd	dublet dubletu dubletu dubletu
ddt	dublet dubletu tripletu
dGTP	deoxyguanosin trifosfát
DIAD	diisopropyl-azodikarboxylát
DME	dimethoxyethan
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamid
DNA	deoxyribonukleová kyselina
DPPE	1,2-bis(difenylfosfino)ethan
dq	dublet kvartetu
d.r.	poměr diastereomerů
dt	dublet tripletu
dtc	dublet tripletu dubletu
dTTP	deoxythymidin trifosfát
ee	enantiomerní přebytek

EI	elektronová ionizace
ekv	ekvivalent
EPSP	enol pyruvylšikimát-3-fosfát
ESI	ionizace elektrosprejem
Et	ethyl
EWG	elektron odtahující skupina
FPPS	farnesylpyrofosfát syntáza
F-TEDA-BF <sub>4</sub>	Selectfluor
FTIR	z angl. <i>Fourier transform infrared spectroscopy</i>
G6P	glukóza-6-fosfát
GC-MS	plynová chromatografie s hmotnostní detekcí
GTP	guanosin trifosfát
h	hodina
<i>hν</i>	fotochemická iniciace
HCMV	lidský cytomegalovirus
HIV	z angl. <i>Human immunodeficiency virus</i>
HMPA	hexamethylfosforamid
HRMS	hmotnostní spektrometrie s vysokým rozlišením
HWE	Hornerova-Wadsworthova-Emmonsova reakce
IR	infračervená spektroskopie
kat.	katalyzátor, katalytické množství
$K_m$	Michaelisova konstanta
KHMDS	bis(trimethylsilyl)amid draselný
LaMar	Lagowův-Margraveův proces
LDA	lithium diisopropylamid
LiHMDS	bis(trimethylsilyl)amid lithný
LPA	lysofosfatidová kyselina
m	multiplet
Me	methyl
min	minuta
MOST	z angl. <i>morpholinosulfurtrifluoride</i>
MS	hmotnostní spektrometrie
NaHMDS	bis(trimethylsilyl)amid sodný

NFE	negativní fluorový efekt
NFSI	<i>N</i> -fluorbenzensulfonimid
NIS	<i>N</i> -jód sukcinimid
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidon
NMR	nukleární magnetická rezonance
Ph	fenyl
PHOX	fosfinooxazoliny
$pK_a$	míra disociační konstanty kyseliny
<i>p</i> -NBA	<i>p</i> -nitrobenzoová kyselina
Pr	propyl
qd	kvartet dubletu
Ra-Ni	Raneyův nikl
$R_f$	retenční faktor
RNA	ribonukleová kyselina
RVO	rotační vakuová odparka
s	singlet
SET	<i>z angl. single electron transfer</i> , přenos jedním elektronem
$S_N$	Nukleofilní substituce
t	triplet
TASF	tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilikonát
TBAF	tetrabutylammonium fluorid
TBS	terc.-butyldimethylsilyl
THF	tetrahydrofuran
TLC	tenkovrstevná chromatografie
TMS	trimethylsilyl
Tf	trifluormethansulfonát
Tol	tolyl
Ts	tosyl
tq	triplet kvartetu
$t_t$	teplota tání
tt	triplet tripletu
UV	ultrafialové záření



## 1. Úvod do problematiky

### 1.1. Úvod do fluorové chemie

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.<sup>1</sup>

Ačkoliv se dlouhou dobu předpokládalo, že organohalogenové sloučeniny jsou přírodě naprosto cizí, můžeme v dnešní době napočítat přes 3700 přírodních halogenovaných organických látek. Ovšem organofluorové sloučeniny se až na vzácné případy v přírodních látkách nevyskytují<sup>2</sup> a jsou tak většinou cizími pro biosféru.<sup>3</sup> Avšak mnoho moderních farmak a agrochemikálií obsahuje alespoň jeden fluorový atom, který má obvykle svoji specifickou funkci. Velmi zvláštní skupinou látek jsou perfluoralkany, které mohou například nahradit krev díky svojí schopnosti přenášet kyslík a jejich nízké toxicitě.<sup>4</sup> Zároveň jsou ale perfluoralkany látky, které jsou organismu cizí do té míry, že nejsou vůbec metabolizovány a jsou tělem zcela ignorovány.

Fluor je prvek velice reaktivní, ale zato organofluorové sloučeniny často vykazují vysokou chemickou a teplotní stabilitu. Malá reaktivita fluorovaných látek může někdy způsobovat ekologické problémy. Například freony díky své stabilitě nejsou degradovány v nižších vrstvách atmosféry jako ostatní škodliviny, ale dostávají se až do stratosféry, kde díky UV záření rozkládají ochrannou ozónovou vrstvu.<sup>5</sup>

Výzkum v oblasti organofluorové chemie je velice zajímavý obor, který poskytuje často překvapivé výsledky a otevírá možnosti pro rozvoj dalších odvětví jako jsou například biomedicínální chemie, agrochemie nebo materiálová chemie.

## 1.2. Metody přípravy fluorovaných organických látek

Tato kapitola obsahuje stručný přehled metod pro přípravu fluorovaných látek. Některé důležité metody, jako je například elektrofluorace, příprava fluorovaných aromatických látek nebo příprava perfluorovaných molekul, nejsou záměrně detailně zmiňovány, protože příliš nesouvisí s tématem práce. Naopak kapitoly o přímé nebo nukleofilní fluoraci jsou zde zařazeny kvůli svým historickým a významovým souvislostem, přestože se těchto metod práce příliš netýká.

### 1.2.1. Přímá fluorace

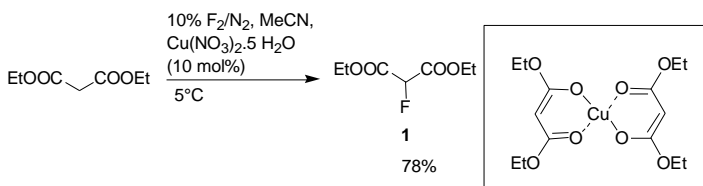
V roce 1764 byla poprvé připravena kyselina fluorovodíková z minerálu zvaného fluorit (kazivec), ale opravdovým milníkem v oblasti organofluorové chemie byla až elektrolytická příprava elementárního fluoru Henri Moissanem v roce 1886.<sup>6</sup> Krátce po první úspěšné izolaci fluoru Moissan a jeho spolupracovníci zkoumali reaktivitu tohoto plynu s organickými materiály. Všechny tyto pokusy prováděné až už za laboratorní teploty nebo při teplotě kapalného dusíku končily explozemi.<sup>6</sup> Jednoduše mohou být tyto odrazující výsledky vysvětleny na základě termochemických úvah. Uvolňená energie při tvorbě vazby uhlík-fluor ( $\sim 486 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) je výrazně větší než energie potřebná k disociaci vazby uhlík-uhlík ( $\sim 348 \text{ kJ mol}^{-1}$ ) nebo vazby uhlík-vodík ( $\sim 414 \text{ kJ mol}^{-1}$ ).<sup>7</sup> Dalším problémem je extrémně nízká homolytická disociační energie elementárního fluoru (pouze  $155 \text{ kJ mol}^{-1}$ ), což umožňuje iniciaci nekontrolované radikálové řetězové reakce i při nízkých teplotách a absenci světla.<sup>8</sup>

První úspěšné pokusy fluorace organických materiálů elementárním fluorem byly publikovány až začátkem 30. let 20. století. Klíč k úspěchu spočíval jednak v naředění fluoru dusíkem nebo oxidem uhlíčitým a jednak v rozpuštění organického substrátu ve vychlazeném inertním rozpouštědle, například  $\text{CCl}_4$  nebo  $\text{CF}_2\text{Cl}_2$ .<sup>9</sup> V alternativním přístupu byly těkavé organické látky úspěšně fluorovány v plynné fázi.<sup>10</sup> Postupem času byly vyvinuty další, dokonalejší techniky, jako například proces LaMar (Lagowův-Margraveův proces). Tento způsob využívá kondenzaci substrátu do reaktoru s měděnými hoblinami, kudy prochází zprvu

dusíkem velmi zředěný fluor. V průběhu reakce se koncentrace fluoru vůči dusíku pomalu zvyšuje.<sup>11</sup>

Obrovského rozmachu zaznamenala fluorová chemie během let 1939-1945 v rámci projektu Manhattan. V této době byla například vyvinuta metoda přímé fluorace pomocí fluoridu kobaltnatého. Ten je v prvním kroku oxidován fluorem při 350 °C na  $\text{CoF}_3$ . Ve druhém kroku je organický substrát fluorován pomocí  $\text{CoF}_3$  při vhodné teplotě a vzniklý  $\text{CoF}_2$  je znovu oxidován na  $\text{CoF}_3$  v dalším reakčním cyklu. Proces fluoridu kobaltnatého je obzvláště cenný pro průmyslové perfluorace organických materiálů a jeho mechanismus zahrnuje přenosy jedním elektronem (SET) a karbokationtové intermediáty.<sup>12</sup>

V posledních 15 letech bylo dosaženo velkého pokroku v selektivní přímé fluoraci citlivých organických substrátů. Například selektivní fluorace  $\beta$ -dikarboxylových sloučenin se dá snadno provést v acetonitrilu, který je pro svojí stabilitu vhodným rozpouštědlem pro přímé fluorace. V případě dialkyl-malonátů se dá fluorace provést selektivně pomocí dusičnanu měďnatého, který umožňuje vytvoření pouze monofluormalonátu (**1**) a téměř žádného difluorovaného vedlejšího produktu (Schéma 1.1). Měďnatá sůl katalyzuje reakci, ve které se uplatňuje vpravo uvedený intermediát. Diethyl-fluormalonát (**1**), výchozí látka pro difluorovaný produkt, podobný intermediát z energetických důvodů nevytváří.<sup>13</sup>



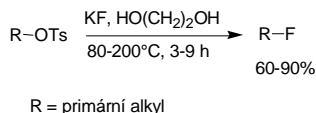
**Schéma 1.1** Selektivní přímá  $\alpha$ -fluorace diethyl-malonátu.

Moderní přístup pro přímé fluorace spočívá ve využití mikroreaktorů. Ty mají oproti konvenčním fluoračním technikám určité výhody. Zejména je to snížení vlastního reakčního objemu, dobrá regulace teploty reakční směsi a jednoduché zvýšení reakčního měřítka.<sup>14</sup>

### 1.2.2. Nukleofilní fluorace

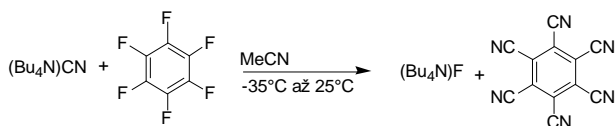
Pro průmyslovou chemii patří nukleofilní fluorace k velice důležitým způsobům přípravy selektivně fluorovaných látek. V případě alifatických nukleofilních substitucí ( $S_N$ ) je z halogenidů fluorid jako odstupující skupina nejméně reaktivní zejména kvůli silné vazbě uhlík-fluor a vysoké nábojové hustotě uvolněného fluoridového iontu. Ovšem chování fluoridového iontu jako nukleofilu je poměrně zvláštní, přičemž záleží na reakčním prostředí. V případě přítomnosti protického rozpouštědla se fluoridový iont chová díky solvataci jako velmi špatný nukleofil, ale naopak v přítomnosti polárních aprotických rozpouštědel jako velmi silný nukleofil, obzvláště v kombinaci s velkým lipofilním kationtem.<sup>15</sup>

Finkelsteinova reakce je jednoduchým příkladem, na kterém se dá demonstrovat reaktivita fluoridu jako nukleofilu. Jako zdroj fluoridu se dá využít například fluorid alkalického kovu (Schéma 1.2).<sup>16</sup>



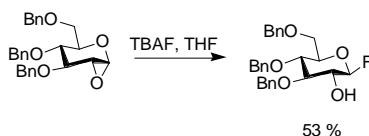
**Schéma 1.2** Finkelsteinova reakce alkylosylátů s fluoridem draselným.

Velice efektivním zdrojem fluoridového iontu jsou tetraalkylammonium fluoridy. Dlouhou dobu se nedařilo tyto soli připravit bezvodé. Například tetrabutylammonium fluorid (TBAF) se při pokusu o vysušení rozkládá Hoffmanovou eliminací a vzniklá sůl je po dehydrataci kontaminována  $\text{HF}_2^-$  ionty a tributylaminem.<sup>17</sup> Tyto neúspěchy vedly k přesvědčení, že bezvodý tetraalkylammonium fluorid se zkrátka získat nedá. Klíčem k úspěchu řešení tohoto problému spočívalo v generování bezvodého TBAF *in situ* nukleofilní aromatickou substitucí v polárním aprotickém rozpouštědle za nízké teploty z tetrabutylammonium kyanidu a hexafluorbenzenu (Schéma 1.3). Takto vzniklý TBAF poskytoval vysoké výtěžky primárních alkyl fluoridů z alkyl jodidů, bromidů a tosylátů.<sup>18</sup>



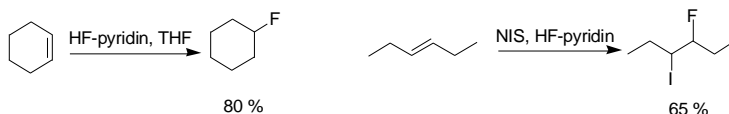
**Schéma 1.3** Příprava bezvodého TBAF.

Tetrabutylammonium fluorid se dá též využít pro nukleofilní otevírání epoxidů (Schéma 1.4).<sup>19</sup> Fluorace epoxidů mohou být provedeny pomocí amin-HF činidel, přičemž jedno z nejznámějších je tzv. Olahovo činidlo (70% HF-pyridin), které ovšem nebývá příliš selektivní. Otevírání epoxidů jemnějšími, ale selektivnějšími činidly, jako je  $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$  nebo  $\text{KHF}_2/18\text{-crown-6}$ , probíhá výrazně pomaleji než s Olahovým činidlem.<sup>20</sup>



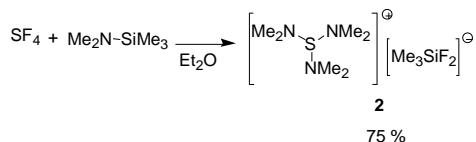
**Schéma 1.4** Nukleofilní otevírání epoxidů pomocí TBAF

Amin-HF činidla však zaujímají klíčové postavení zejména jako hydrofluorační činidla (Schéma 1.5) a ve spojení s N-halogen sukcinimidy jako halofluorační činidla (Schéma 1.5). Jak v případě hydrofluorací<sup>21</sup>, tak v případě halofluorací<sup>22</sup> poskytuje Olahovo činidlo kýžené produkty.



**Schéma 1.5** Příklad hydrofluorace a halofluorace pomocí Olahova činidla

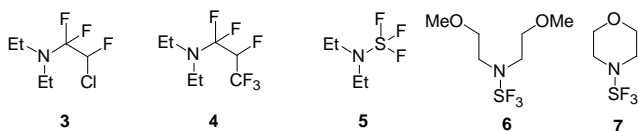
Mezi další látky, které fungují jako zdroj fluoridových iontů při organických reakcích, patří například tris(dimethylamino)sulfonium difluorotrimethylsilikonát (TASF) (**2**). Příprava TASF spočívá v reakci fluoridu siřičitého s N,N-dimethylaminotrimethylsilanem v suchém etheru (Schéma 1.6).<sup>23</sup>



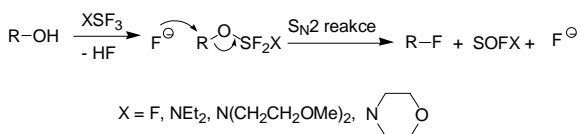
**Schéma 1.6** Příprava TASF.

Existují v principu dvě možnosti, jak zvýšit reaktivitu fluoridu jako nukleofilu. První možností je co možná nejvíce omezit tvorbu vodíkových vazeb volbou vhodného lipofilního protiiontu a vhodného reakčního prostředí. Druhou možností při nukleofilních substitucích je zvýšit reaktivitu odstupujících skupin, například halogenů, aktivací Lewisovou nebo Bronstedovou kyselinou. Obzvláště katalýza Lewisovými kyselinami zvyšuje významně rychlost nukleofilní výměny a termodynamický směr reakce je opět určen vznikem silné C-F vazby. Průkopníkem v této oblasti byl F. Swarts, jehož výzkum v oblasti fluorace organohalogenů byl publikován již v roce 1892. Reakcí různých halogenalkanů s HF za přítomnosti Lewisovských kyselin, jako je například SbF<sub>3</sub>, SbF<sub>5</sub>, AgF, HgF<sub>2</sub> a AlF<sub>3</sub> vznikají směsi částečně a plně fluorovaných alkanů. Stechiometrická množství výše zmíněných Lewisovských kyselin mohou sloužit jako zdroj fluoridů a nahradit tak HF.<sup>24</sup> Nukleofilní výměna halogenu za fluor podle Swartsova protokolu otevřela cestu k přípravě Freonů a Halonů ve 30. letech 20. století.<sup>25</sup>

Mezi další nukleofilní fluorační činidla můžeme zařadit látky schopné uskutečnit formální výměnu hydroxy skupiny za fluor. Jedná se o Jarovenkovo<sup>26</sup> **3** nebo více stabilní Ishikawovo<sup>27</sup> činidlo **4**, ale zejména o látky obsahující vazbu S-F, jako je například SF<sub>4</sub>, (diethylamino)trifluor-λ4-sulfan (DAST) **5**<sup>28</sup>, Deoxofluor **6**<sup>29</sup> nebo morfolinový derivát MOST **7**.<sup>29</sup>



Mechanismus fluorace je ve všech případech podobný. Nejprve dochází k aktivaci hydroxy skupiny a uvolnění fluoridu, který pak nukleofilní substitucí (většinou  $S_N2$ ) vymění odstupující skupinu (Schéma 1.7).<sup>30</sup>



**Schéma 1.7** Reakce alkoholů pomocí XSF<sub>3</sub> činidel.

### 1.2.3. Elektrofílní fluorace

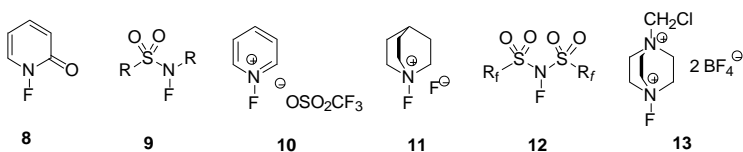
Činidla pro elektrofilní fluoraci, též zvané „F<sup>+</sup> činidla“, se uplatňují v případech kdy chceme zavést do molekuly atom fluoru na místa s vysokou hustotou elektronů. Tyto činidla tak představují zajímavou alternativu k postupům, které využívají nukleofilní nebo radikálové zdroje fluoru. Není jednoduché docílit, aby se nejelektronegativnější prvek periodické soustavy choval jako elektrofil. Lze toho ovšem dosáhnout například odtahením náboje z fluoru induktivním efektem, připojením vynikající odstupující skupiny k fluoru nebo často kombinací obou těchto efektů.<sup>31</sup>

Zřejmě prvním průmyslově významným elektrofilním fluoračním činidlem byl fluorid perchlorylu FClO<sub>3</sub>, který byl používán od začátku 60. let 20. století obzvláště k produkci fluor obsahujících farmak. Přestože FClO<sub>3</sub> umožňuje syntetizovat celou řadu fluorovaných organických látek, jeho vysoký oxidační potenciál v kombinaci s organickými rozpouštědly může způsobovat exploze.<sup>32</sup>

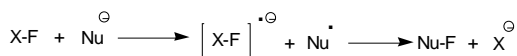
Další skupinou elektrofilních fluoračních činidel jsou fluoroxy sloučeniny. Mezi zástupce této kategorie látek patří například CH<sub>3</sub>COOF, CF<sub>3</sub>COOF nebo CF<sub>3</sub>OF.

Jedná se o vysoce toxické nízkovroucí kapaliny nebo plyny a jejich používání není zcela bezpečné také kvůli riziku explozí.<sup>33</sup>

Zcela zásadní obrat v oblasti elektrofilní fluorace nastal od konce 80. let 20. století, kdy získaly na významu činidla s N-F vazbou. Tyto činidla jsou sice méně reaktivní než výše diskutované elektrofilní fluorační činidla, avšak mají oproti nim veliké přednosti. Jedná se totiž většinou o komerčně dostupné pevné netěkavé látky, které nejsou explozivní a často vykazují větší selektivitu než ostatní elektrofilní fluorační činidla.<sup>34</sup> Mezi tyto „NF činidla“ patří například: dihydro-N-fluor-2-pyridon **8** (1983 Purrington<sup>35</sup>), N-fluor-N-alkyl sulfonamidy **9** (1984, Barnette<sup>36</sup>), N-fluorpyridinové soli **10** (1986, Umemoto<sup>37</sup>), N-fluorchinuklidinové soli **11** (1986, Banks<sup>38</sup>) nebo N-fluorperfluoralkyl sulfonamidy **12** (1987, Des-Marteanu<sup>39</sup>). Jedním z velmi často používaných elektrofilních fluoračních činidel je Selectfluor (F-TEDA-BF<sub>4</sub>) **13** (1992, Banks<sup>40</sup>).



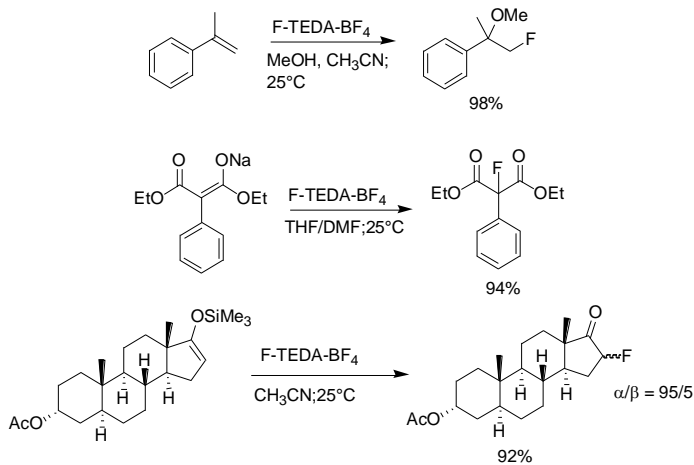
Mechanismus elektrofilní fluorace byl dříve předmětem sporů<sup>41</sup>, ale dnes již platí obecná shoda, že mechanismus neprobíhá „opravdovým“ elektrofilním mechanismem, zejména kvůli vysoké enthalpii vzniku F<sup>+</sup> kationtu v plynné fázi (1758 kJ mol<sup>-1</sup>). Ani nukleofilní substituce probíhající na elektrofilním fluoru není příliš pravděpodobná.<sup>42</sup> Podle detailních studií reakce probíhá ve dvou krocích a to nejprve přenosem elektronu z nukleofilu na elektrofilní fluorační činidlo a dále radikálovým přenosem fluoru (Schéma 1.8).<sup>43</sup>



**Schéma 1.8** Navrhovaný mechanismus elektrofilní fluorace.

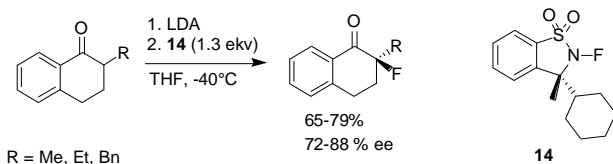


Ve Schématu 1.9 jsou ukázány příklady elektrofilních fluoračních reakcí na elektronově bohatých dvojných vazbách, enolátech nebo enol étherech pomocí Selectfluoru jako fluoračního činidla.<sup>43,44</sup>



**Schéma 1.9** Reakce různých substrátů se Selectfluorem.

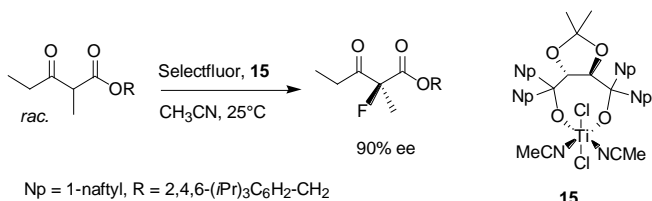
Elektrofilní fluoraci je možné provést i enantioselektivně pomocí různých chirálních „NF činidel“. První enantioselektivní elektrofilní fluorace byla publikována již v roce 1988.<sup>45</sup> Substráty používané při těchto reakcích jsou nejčastěji enoláty, ovšem dosažené enantiomerní přebytky jsou pouze průměrné. Nejlepších výsledků bylo dosaženo pomocí činidla **14** při fluoracích tetralonů (Schéma 1.10).<sup>46</sup>



**Schéma 1.10** Enantioselektivní elektrofilní fluorace tetralonů.

Jiný přístup k enantioselektivním elektrofilním fluoracím spočívá ve využití odstranitelných chirálních skupin na substrátu a problém se tak převádí na diastereoselektivní fluoraci. Například deriváty mentholu<sup>47</sup> nebo Evansovy oxazolidinony<sup>48</sup> mohou být využity jako chirální skupiny, které řídí diastereoselektivitu elektrofilní fluorace.

Novější přístup k enantioselektivní elektrofilní fluoraci  $\beta$ -ketoesterů je založen na využití chirálního titanového katalyzátoru **15**. Tento katalyzátor je schopen se koordinovat k  $\beta$ -ketoesteru, enolizovat ho a učinit z  $\beta$ -ketoesteru vhodný substrát k elektrofilní fluoraci (Schéma 1.11).<sup>49</sup>



**Schéma 1.11** Asymetrická elektrofilní fluorace  $\beta$ -ketoesterů.

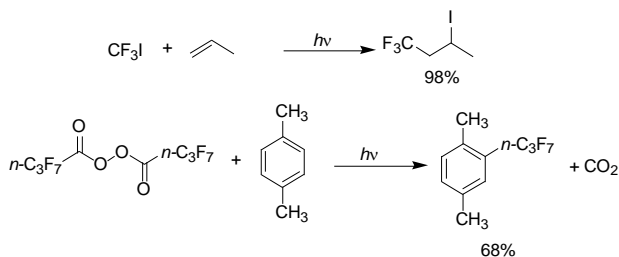
K enantioselektivní elektrofilní fluoraci je možné využít i organokatalýzu. V této oblasti jsou často využívány deriváty prolinu, jako chirální organokatalyzátory, které v kombinaci s elektrofilním fluoračním činidlem vytvářejí vhodné podmínky pro enantioselektivní  $\alpha$ -fluoraci aldehydů.<sup>50</sup> Ovšem asi dosud nejúspěšnější organokatalyzátory na poli enantioselektivní fluorace jsou MacMillanovy imidazolidinony.<sup>51</sup>

#### 1.2.4. Fluoralkylační metody

Zatímco předchozí kapitoly byly věnované syntetickým metodám a činidlům, které umožňují zabudovat do cílové molekuly fluorový atom, tato kapitola se zabývá fluoralkylačními metodami. 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.

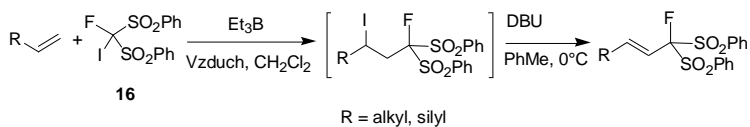
Radikálové fluoralkylace se uplatňují zejména pro přípravu perfluoralkylovaných sloučenin. Nejvhodnějším zdrojem perfluoralkylových radikálů jsou perfluoralkyl halogenidy, ze kterých se mohou generovat odpovídající radikály fotochemicky nebo elektrochemicky.<sup>52</sup> Další možností je generovat radikály z perfluoracyl peroxidů, fotochemickou fragmentací perfluoralkylsulfonyl halogenidů, dále termickou nebo fotochemickou homolýzou perfluordiacyl peroxidů nebo také z perfluorazoalkanů. Asi nejdůležitější transformací, které takto generované radikály podléhají, jsou reakce s alkeny a aromatickými sloučeninami (Schéma 1.12).<sup>53</sup>



**Schéma 1.12** Reaktivita perfluoralkylových radikálů.

Mezi trifluormethylačními radikálovými činidly mají významné postavení trifluormethylsulfonylchlorid<sup>54</sup> a takzvané Langloisovo činidlo  $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ .<sup>55</sup> Trifluormethylsulfonylchlorid je schopen produkovat  $\text{CF}_3$  radikály pomocí fotoredoxních katalyzátorů a reakcemi s aromatickými nebo heteroaromatickými sloučeninami vznikají příslušné trifluormethylované deriváty.<sup>54</sup>

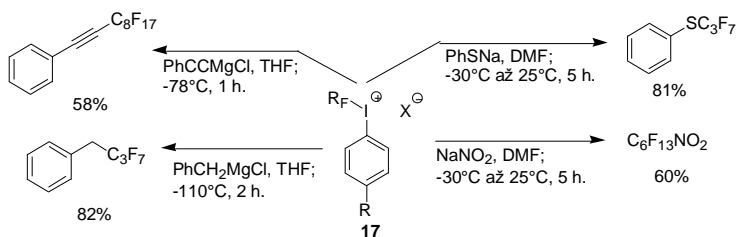
K radikálovým fluoralkylačním reakcím je možné využít i monofluorované stavební jednotky. Fluorjódbis(fenylsulfonyl)methan (**16**) byl podroben radikálovým reakcím s různými alkeny za přítomnosti triethylboranu a vzduchu a po následné eliminaci jodovodíku vznikaly příslušné produkty (Schéma 1.13).<sup>56</sup>



**Schéma 1.13** Reakce fluorjódbis(fenylsulfonyl)methanu s alkeny.

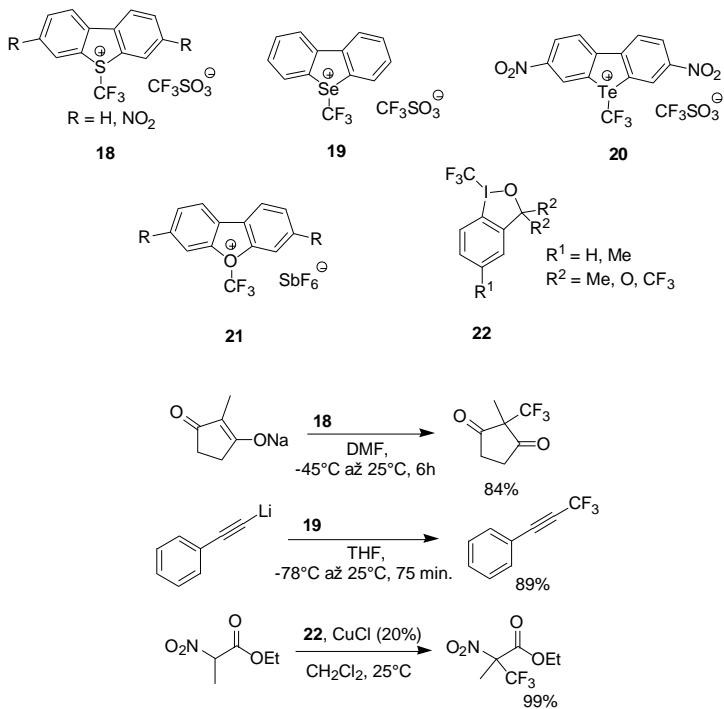
Elektrofilní fluoralkylace se podobně jako elektrofilní fluorace zdá na první pohled obtížně dosažitelná.  $\alpha$ -Fluorované karbokationty sice mohou být rezonančně stabilizovány ne vazebným elektronovým párem na fluoru, ovšem induktivní efekt fluoru případný karbokation silně destabilizuje. Existenci  $\alpha$ -fluorovaných karbokationtů za specifických podmínek se podařilo prokázat,<sup>57</sup> ale mechanismus elektrofilních fluoralkylací nutně nemusí tyto aktivní částice zahrnovat.<sup>58</sup>

Elektrofilní fluoralkylaci je možné využít pro perfluoralkylaci elektronově bohatých substrátů. Za tímto účelem se využívají aryl perfluoralkyljodoniové soli (17), které jsou schopné přenést perfluoralkylovou skupinu na různé substráty (Schéma 1.14).<sup>58</sup>



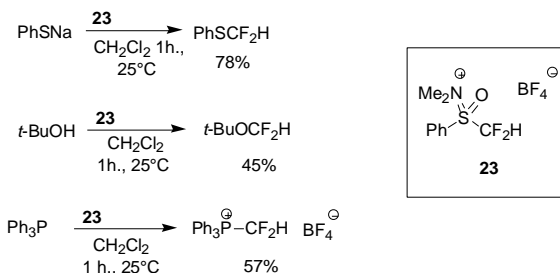
**Schéma 1.14** Reaktivita aryl perfluoralkyljodoniových solí.

Trifluormethyl sulfoniové soli 18, selenoniové soli 19, telluroniové soli 20, oxoniové soli 21<sup>58</sup> nebo trifluormethylované sloučeniny hypervalentního jódu 22<sup>59</sup> mohou být využity pro přípravu trifluormethylovaných látek. Reaktivita těchto činidel odpovídá alespoň po formální stránce přenosu trifluormethylového kationtu (Schéma 1.15).<sup>58,59</sup>



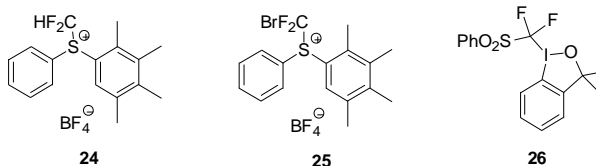
**Schéma 1.15** Příklady elektrofilních trifluormethylací.

Nedávno byla publikována elektrofilní difluormethylace pomocí N,N-dimethyl-S-difluormethyl-S-fenylsulfoximinium tetrafluorborátu **23**. Toto činidlo generované v reakční směsi *in situ* například reaguje se sirmými nukleofily, alkoholy nebo fosfíny za přenosu  $\text{CF}_2\text{H}$  skupiny (Schéma 1.16).<sup>60</sup>

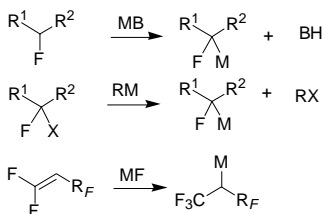


**Schéma 1.16** Elektrofilní difluormethylace sírných nukleofilů, alkoholů, fosfinů.

Ostatní elektrofilní difluormethylační činidla jsou vesměs látky strukturně podobné výše uvedeným trifluormethylačním činidlům. Jedná se například o S-(difluormethyl)diarylsulfoniovou sůl **24**,<sup>61</sup> S-(bromdifluormethyl)diarylsulfoniovou sůl **25**,<sup>62</sup> nebo sloučeninu hypervalentního jódu **26**.<sup>63</sup>



Nukleofilní fluoralkylační metody můžeme v principu rozdělit do několika sekcí. Jedná se zejména o nukleofilní perfluoralkylace (včetně nukleofilních trifluormethylací), nukleofilní difluormethylace a metody uplatňující nukleofilní monofluormethylové ( $\text{CH}_2\text{F}$ ) synthony. Fluoralkylové anionty mohou být v principu generovány obdobně jako ostatní alkylové anionty. Jedná se zejména o deprotonaci vhodné CH-kyseliny báží, reduktivní výměnou halogen za kov nebo pro generování perfluoralkylových aniontů adici fluoridových iontů, případně jiných aniontů na perfluorolefiny (Schéma 1.17).<sup>64</sup>

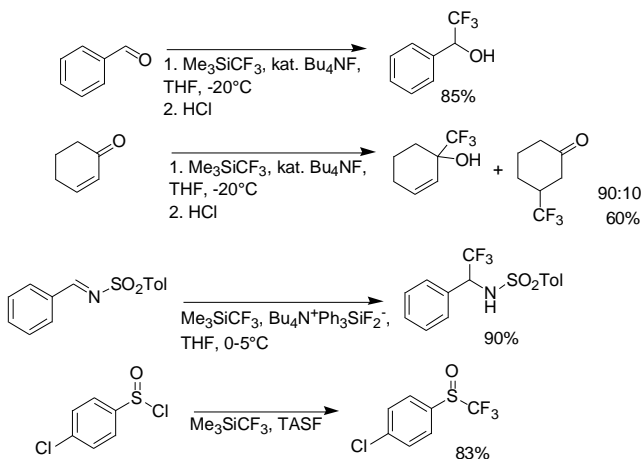


$\text{R}^1, \text{R}^2$  = fluoralkyl, F, elektron-odtahující skupiny,  
M = kov, B = báze, X = I, Br,  $\text{R}_F$  = fluoralkyl

**Schéma 1.17** Metody vedoucí k fluoralkylovým aniontům.

K nukleofilním trifluormethylačním reakcím se používají vhodné deriváty trifluormethanu. Samotný trifluormethan ( $\text{CHCF}_3$ , fluoroform, HFC-23) je vedlejším produktem při výrobě teflonu. Využití samotného fluoroformu jako trifluormethylačního činidla je omezené,<sup>65</sup> nicméně nedávno byly publikovány práce G.K.S. Prakashem a spolupracovníky o využití fluoroformu jako trifluormethylačního činidla.<sup>66</sup>

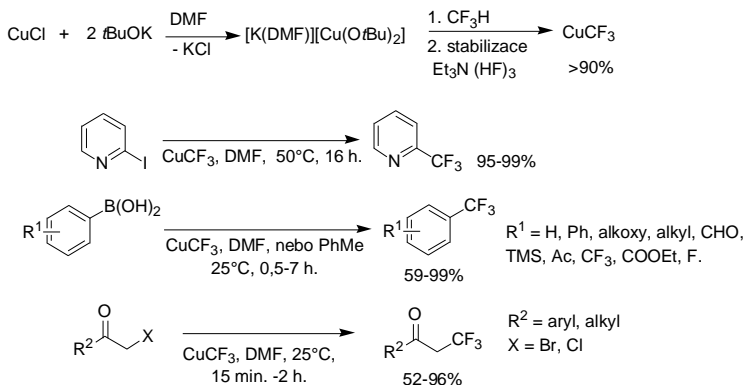
V posledních několika letech se trimethylsilyl trifluormethan ( $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ ) a jeho perfluoralkylované homology staly asi nejpopulárnějšími nukleofilními perfluoralkylačními činidly.<sup>67</sup> Samotný  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  (Ruppertovo-Prakashovo činidlo) byl poprvé syntetizován I. Ruppertem a spolupracovníky v roce 1984,<sup>68</sup> ale užitečnost této látky jako nukleofilního trifluormethylačního činidla byla poznána a systematicky zkoumána G.K.S. Prakashem a spolupracovníky.<sup>69</sup> Za katalýzy nejčastěji fluoridovými ionty dochází k přenosu " $\text{CF}_3^-$ " z  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  na velkou řadu elektrofilních substrátů (Schéma 1.18).<sup>69,70</sup> Zatímco karbonylové sloučeniny jsou většinou dostatečně elektrofilní substráty, dusíkaté elektrofilny často musí být aktivovány, například připojením tosylové skupiny na dusík iminu (Schéma 1.18).<sup>71</sup>



**Schéma 1.18** Reaktivita  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$  s různými elektrofilními substráty.

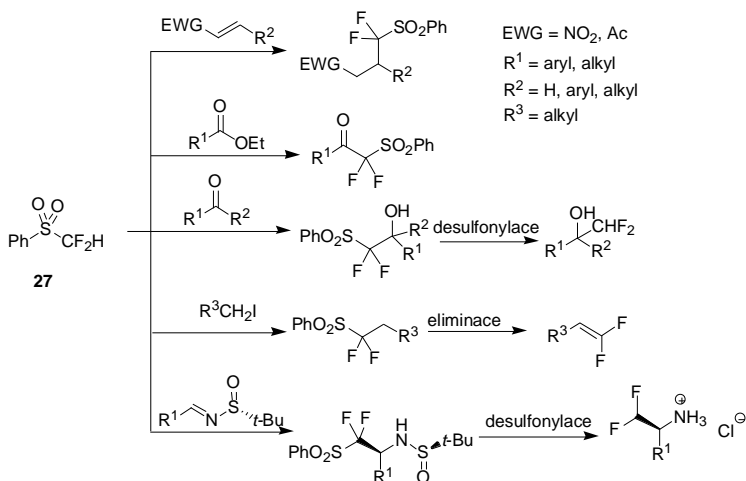
Dalším nukleofilním trifluormethylačním činidlem je  $\text{CuCF}_3$ , jehož velice efektivní příprava byla publikována V. V. Grushinem a spolupracovníky v roce 2011. Tento přístup využívá reakce fluorofornu s chloridem měďným a dvěma ekvivalenty terc. butoxidu draselného, přičemž je výhodné vzniklý  $\text{CuCF}_3$  stabilizovat triethylamin trihydrofloridem ( $\text{Et}_3\text{N} \cdot 3 \text{HF}$ ) aby nedocházelo k rozkladu připraveného trifluormethylačního činidla (Schéma 1.19).<sup>72</sup> Takto připravený  $\text{CuCF}_3$  reaguje s aryl halogenidy, boronovými kyselinami nebo  $\alpha$ -haloaketonu.<sup>72,73</sup>





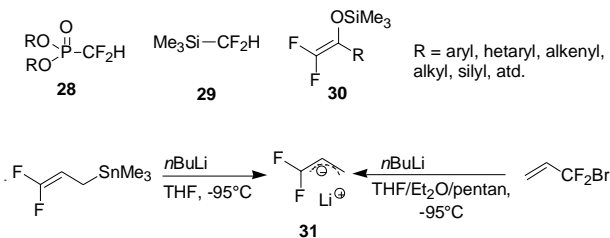
**Schéma 1.19** Příprava  $\text{CuCF}_3$  a jeho reaktivita s různými substráty.

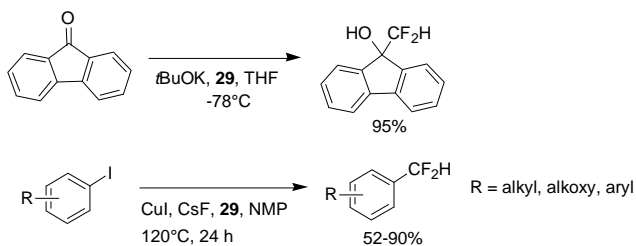
Nukleofilní difluoralkylační činidla můžeme rozdělit na dvě podkategorie, nukleofilní difluormethylační činidla a víceuhlíkaté difluorované stavební bloky. Velmi významnou roli mezi nukleofilními difluormethylačními činidly mají simé látky, jako například difluormethylfenylsulfon (**27**). Reakce s aldehydy a ketony a následná desulfonylace poskytuje difluormethylalkoholy (Schéma 1.20).<sup>74</sup> Jednoduchá alkylace činidla **27** a následná eliminace poskytuje difluormethylované olefiny (Schéma 1.20).<sup>75</sup> I další elektrofilní substráty, jako jsou například iminy,<sup>76</sup> Michaelovské akceptory,<sup>77</sup> estery,<sup>78</sup> ochotně reagují v bazickém prostředí s difluormethylfenylsulfonem za vzniku kýžených produktů. Výše popisovaná metodika byla použita i na přípravu některých difluormethylovaných analogů přírodních látek.<sup>79</sup>



**Schéma 1.20** Reaktivita difluormethylfenylsulfonu (27).

Mezi další difluormethylační činidla můžeme zařadit dialkyl difluormethylfosfonát (28), který je detailněji diskutován v sekci 1.3. Trimethylsilyl difluormethan (29) byl dlouho považován za málo reaktivní a nevhodný k nukleofilnímu zavedení difluormethylové skupiny na elektrofilní substráty.<sup>80</sup> Nedávné práce ovšem naznačují, že volbou vhodných podmínek je pomocí 29 možné uskutečnit difluormethylační reakce například s karbonylovými sloučeninami, iminy nebo kaplingové reakce s aryl a alkenyl jodidy (Schéma 1.21).<sup>81</sup>





**Schéma 1.21** Příklady reaktivity trimethylsilyl difluormethanu.

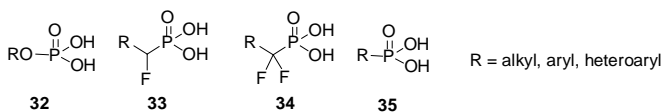
Mezi difluoralkylační činidla můžeme zařadit i difluorotrimethylsilyl enolethery **30**<sup>82</sup> nebo prekurzory difluorallylového aniontu **31**.<sup>83</sup> Tyto činidla slouží jako víceuhlíkaté stavební bloky pro přípravu látek obsahujících -CF<sub>2</sub>- a CF<sub>2</sub>= skupiny.

Nukleofilním fluormethylačním reakcím je věnována zvláštní kapitola (1.4).

### 1.3. Fluorované fosfonáty

Mezi látkami, které v organismu zajišťují nejrůznější funkce, mají organické fosfáty své nezastupitelné místo. Fosfáty vytváří kostru DNA a podílí se tak na uložení genetické informace, jsou součástí ATP, kde hrají klíčovou úlohu při přenosu energie nebo ve formě fosfolipidů vytvářejí rozhraní u buněčné membrány.<sup>84</sup> Kromě aplikací jako proléčiva jsou fosfáty považovány za nevhodné funkční skupiny z hlediska návrhu nových léčiv zejména kvůli své labilitě vůči fosfatázám.

Schopnost fosfonátů napodobovat přírodní fosfáty je již dlouho známa, přičemž nahrazení struktury C-O-P u fosfátů (**32**) stabilní C-C-P konektivitou zajišťuje relativně dobrou stabilitu fosfonátů v biologickém prostředí.<sup>85</sup> Chemie fluorovaných alkylfosfonátů je relativně novým oborem, který se rozvíjel zejména v posledních třech desetiletích. Zájem o fluorem substituované fosfonáty pramení z možných efektů takové substituce na fyzikální, chemické a biologické vlastnosti těchto látek. Obecně vzato připojení fluoru, jako bioizosterické nahrazení vodíku nebo izoelektronické nahrazení hydroxylové skupiny, má nesmírné důsledky na metabolickou degradaci, lipofilitu, vodíkové vazby a reaktivitu organických látek.<sup>86</sup> Princip bioizosteriky ve fosfonátové chemii byl rozvíjen Blackburnem<sup>87</sup> a spolupracovníky a McKennou a Shenem.<sup>88</sup> Bylo zjištěno, že kvalitní bioizosterickou náhradou fosfátů jsou  $\alpha$ -halogenované, zejména fluorované, fosfonáty.  $\alpha$ -Monofluorované (**33**) a  $\alpha,\alpha$ -difluor-alkylfosfonáty (**34**) byly označeny jako nejefektivnější fosfonátové deriváty v porovnání s nefluorovanými protějšky, protože CHF a CF<sub>2</sub> skupiny jsou obě schopné stericky a elektronově napodobovat kyslík (Schéma 2.1). Druhá disociační konstanta  $pK_a^2$  deprotonace fosfátu je přibližně 6.4, nefluorované fosfonáty mají tuto hodnotu kolem 7.6 a jsou tak méně kyselé. Přítomnost dvou atomů fluoru v  $\alpha$ -poloze (**34**) snižuje hodnotu  $pK_a^2$  na cca 5.4 a v případě monofluorovaných analogů (**33**) se jedná o hodnotu téměř identickou s přírodními fosfáty (6.5).<sup>86</sup> Mezi další parametry, které upřednostňují  $\alpha$ -fluorované fosfonáty před jejich nefluorovanými analogy (**35**), patří zejména zvětšený C-CF<sub>2</sub>-P dihedrální úhel, zvýšená polarita C-P vazby, možnost pro vytvoření C-F $\cdots$ H-X vodíkových vazeb nebo zvýšená hydrolytická stabilita.<sup>89</sup>

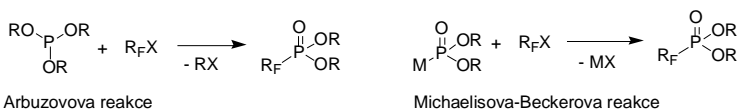


**Schéma 2.1**  $\alpha$ -Fluorované fosfonáty jako enzymaticky stabilní analogy fosfátů.

### 1.3.1. Metody přípravy fluorovaných fosfonátů

V současné době existuje řada metod pro přípravu fluorovaných fosfonátů, přičemž struktura kýžené látky je rozhodující pro volbu vhodné metodiky. Mezi nejběžnější metody patří zejména reakce fluoralkyl halogenidů a trialkyl-fosfitů (Arbuzovova reakce) nebo dialkyl-fosfonátů (Michaelisova-Beckerova reakce), dále elektrofilní fluorace fosfonátových karbaniontů, nukleofilní fluorace funkcionalizovaných fosfonátových substrátů nebo radikálové přístupy.<sup>86</sup>

Arbuzovova reakce a Michaelisova-Beckerova reakce jsou jedny z nejobecnějších metod přípravy fosfonátů.<sup>90</sup> Tato metodika je aplikovatelná i na přípravu některých fluorovaných fosfonátů, avšak má svá omezení. V principu se jedná o reakce trialkyl-fosfitů nebo dialkyl-fosfonátových solí s fluoralkyl halogenidy (Schéma 2.2). Výtěžky Arbuzovovy reakce jsou ve většině případů vyšší než v případě Michaelisovy-Beckerovy reakce.<sup>91</sup>



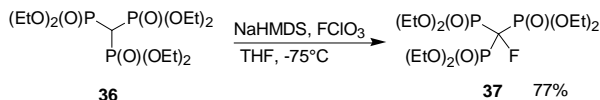
R = alkyl, aryl; R<sub>F</sub> = fluorovaný alkyl; X = Cl, Br, I; M = Li, Na, K

**Schéma 2.2** Arbuzovova a Michaelisova-Beckerova reakce.

Pro syntézu některých jednoduchých fosfonátů, jako jsou například fluorhalogenmethylfosfonáty struktury (RO)<sub>2</sub>P(O)CX<sub>n</sub>F<sub>3-n</sub>, je Arbuzovova nebo Michaelisova-Beckerova reakce nejjvhodnější metodou.<sup>86</sup> Fluormethylfosfonáty typu (RO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>F mohou být získány reakcí CH<sub>2</sub>ClF nebo CH<sub>2</sub>BrF (použití je omezené

pro jeho mutagenitu) s  $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{Na}$ .<sup>92</sup> Reakce mezi trialkyl fosfity a fluoropolyhalogenethany a jejich vyššími homology má jistá omezení, protože při těchto reakcích dochází k bromofilnímu ataku P-nukleofilu a následně k 1,2-dehalogenaci. Například  $\text{BrCF}_2\text{CFBrCl}$  poskytuje s  $(\text{EtO})_3\text{P}$  diethyl bromofosfát ( $\text{BrP}(\text{O})(\text{OEt}_2)$ ) jako jediný produkt obsahující fosfor.<sup>93</sup>

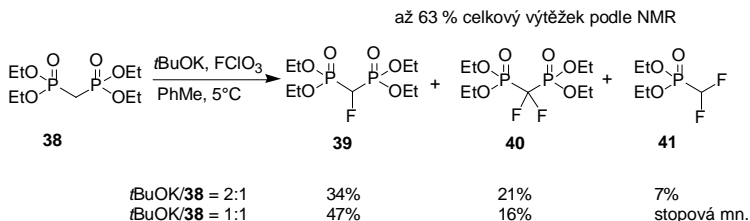
Přímá elektrofilní fluorace fosfonátových karbaniontů se ukázala jako velice užitečný způsob přípravy  $\alpha$ -monofluor- a  $\alpha,\alpha$ -difluoralkylfosfonátů. Mezi první elektrofilní fluorační činidla využitá k přípravě  $\alpha$ -fluorovaných fosfonátů patří fluorid perchlorylu ( $\text{FCIO}_3$ ) nebo acetyl hypofluorit ( $\text{CH}_3\text{C}(\text{O})\text{OF}$ ).<sup>33</sup> Postupem času byla tato riskantní činidla nahrazována modernějšími „NF činidly“, které jsou ovšem méně reaktivní a proto v některých případech zůstávají nevhodnějšími činidly fluorid perchlorylu nebo acetyl hypofluorit. Například tris(diethylfosfono)-fluormethan (**37**) byl připraven z výchozího trisfosfonátu **36** v 77% výtěžku za použití  $\text{FCIO}_3$  při  $-75^\circ\text{C}$  a NaHMDS jako báze (Schéma 2.3). Nahrazení  $\text{FCIO}_3$  běžným „NF činidlem“ NFSI ( $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$ ) neposkytlo žádný produkt ani při  $25^\circ\text{C}$ .<sup>94</sup>



**Schéma 2.3** Účinná elektrofilní fluorace pomocí  $\text{FCIO}_3$ .

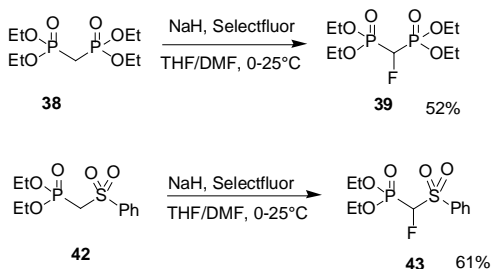
U fosfonátů, které mají v  $\alpha$ -poloze dva kyselé vodíky, často dochází při elektrofilní fluoraci ke vzniku směsi monofluorovaného a difluorovaného produktu, ačkoliv při vhodné volbě podmínek a úpravě poměrů výchozích látek může jeden z produktů převládat. McKenna a Shen publikovali v roce 1981 článek o přípravě fluorovaných bisfosfonátů.<sup>88</sup> Reakcí tetraethyl-methylenbisfosfonátu (**38**) v přítomnosti *t*BuOK s fluoridem perchlorylu docházelo k tvorbě tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu (**39**), tetraethyl-difluormethylenbisfosfonátu (**40**) a neočekávaně vznikl i diethyl-difluormethylfosfonát (**41**) (Schéma 2.4). Při zvýšení poměru báze ku výchozímu bisfosfonátu **38** docházelo ke zvýšení výtěžku difluorovaného produktu **40**. Tento jev byl ještě důkladněji prokázán v případě tetraisopropyl-methylenbisfosfonátu.<sup>88</sup> Neočekávaný vznik látky **41** si autoři

vysvětlovali atakem terc. butoxidového aniontu na atom fosforu difluorovaného produktu **40**, štěpením C-P vazby a následnou protonací.<sup>88</sup>



**Schéma 2.4** Elektrofilní fluorace tetraethyl methylenbisfosfonátu.

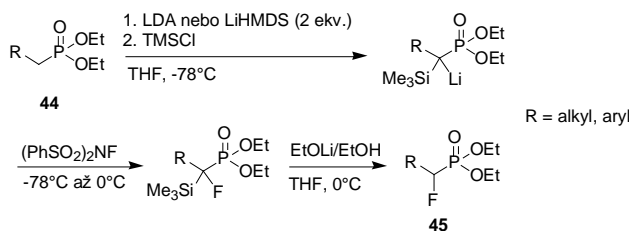
Tetraethyl-fluormethylenbisfosfonát (**39**) je možné připravit elektrofilní fluorací z **38** s větší selektivitou pomocí hydridu sodného a činidla Selectfluoru (**13**) v 52 % izolovaném výtěžku (Schéma 2.5).<sup>95</sup> Stejně podmínky se dají využít pro elektrofilní fluoraci diethyl-fenylsulfonylmethylfosfonátu (**42**) a kýžený monofluorovaný produkt **43** je získán v 61% výtěžku (Schéma 2.5).<sup>96</sup> Ovšem ani v jednom případě není reakce zcela selektivní a difluorovaný produkt je v reakční směsi ve větší či menší míře přítomen.<sup>86</sup>



**Schéma 2.5** Využití Selectfluoru pro  $\alpha$ -fluoraci různých fosfonátových substrátů.

Jedním ze způsobů, jak se vyhnout tvorbě difluorovaného produktu při přípravě dialkyl- $\alpha$ -monofluoralkylfosfonátů (**45**) elektrofilní fluorací je zablokovat  $\alpha$ -

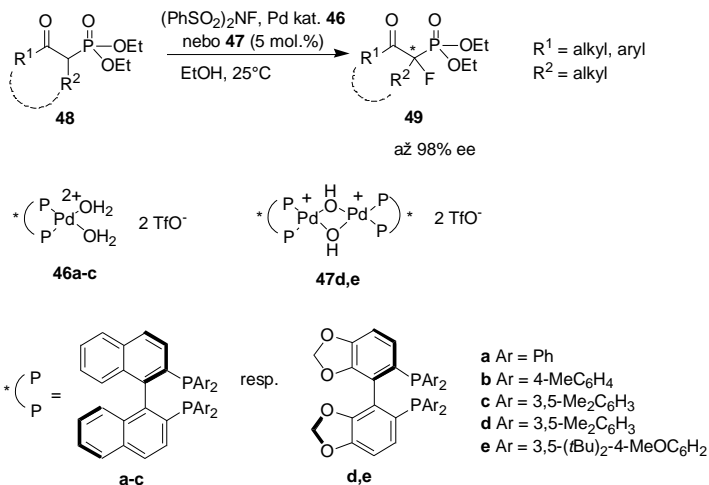
pozici chránící skupinou, kterou je možné po zavedení fluoru jednoduše odstranit. Transformace diethyl-alkylfosfonátů (**44**) na čisté  $\alpha$ -monofluor deriváty byla uskutečněna ve třech krocích, ovšem v jedné reakční nádobě s celkovými výtěžky 68 - 97 % (Schéma 2.6).<sup>97</sup> Jiná varianta chránění, elektrofilní fluorace a ochránění pro přípravu dialkyl- $\alpha$ -monofluoralkylfosfonátů (**45**) byla vyvinuta ve skupině doktora Wnuka.<sup>98</sup>



**Schéma 2.6** Metoda přípravy  $\alpha$ -fluoralkylfosfonátů.

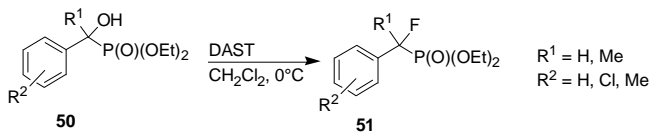
Stereoselektivní syntéza  $\alpha$ -fluoralkylfosfonátů (**45**) je zatím málo rozvinutá na rozdíl od syntézy  $\alpha$ -fluorketonů a podobných sloučenin.<sup>99</sup> V roce 2005 byla publikována katalytická enantioselektivní fluorace  $\beta$ -ketofosfonátů.<sup>100</sup> V přítomnosti chirálních palladiových komplexů **46** a **47** (1-10 mol. %) docházelo k enantioselektivní elektrofilní fluoraci různých cyklických a acyklických  $\beta$ -ketofosfonátů **48** pomocí  $(\text{PhSO}_2)_2\text{NF}$  (NFSI) v ethanolu za tvorby  $\alpha$ -fluorovaných produktů **49** ve výtěžcích 61 – 97 % a enantioselektivitami dosahujícími až 98% ee (Schéma 2.7). Substituenty v meta pozicích BINAP ligandů hrály klíčovou úlohu ve vysoké asymetrické indukci. Reakční mechanismus pravděpodobně zahrnuje vytvoření chirálních palladiových enolátů.<sup>100</sup>





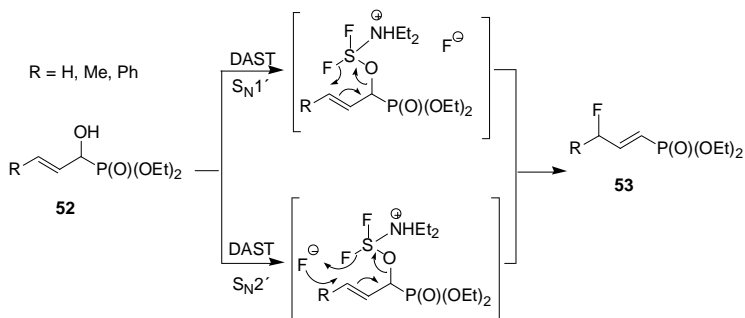
**Schéma 2.7** Enantioselektivní fluorace  $\beta$ -ketofosfonátů.

Zavedení fluoru nukleofilní substitucí do fosfonátových substrátů je výhodnou syntetickou alternativou k elektrofilní fluoraci. Jedním z nejčastěji používaných nukleofilních fluoračních činidel je Et<sub>2</sub>NSF<sub>3</sub> (DAST) **5**, který umožňuje transformaci C-OH na C-F vazbu. Pro přípravu  $\alpha$ -fluorovaných fosfonátů (**51**) byla využita nukleofilní fluorace pomocí DAST vycházející z  $\alpha$ -hydroxyfosfonátů (**50**) (Schéma 2.8).<sup>101</sup> Tato metodika byla využita pro přípravu celé řady strukturně odlišných  $\alpha$ -fluorovaných fosfonátů.<sup>102</sup>



**Schéma 2.8** Využití nukleofilní fluorace pro přípravu  $\alpha$ -fluorovaných fosfonátů.

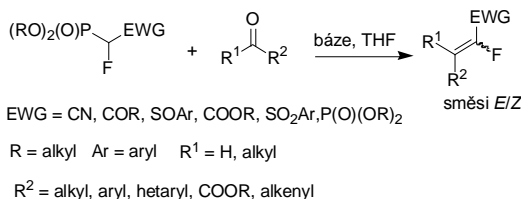
Je zajímavé, že u allylových  $\alpha$ -hydroxyfosfonátových systémů **52** probíhá výměna hydroxy skupiny za fluor  $S_N2'$  nebo cyklickým  $S_N1'$  mechanismem, přičemž vznikají výhradně  $\gamma$ -fluorované fosfonáty **53** (Schéma 2.9).<sup>101</sup>



**Schéma 2.9** Diskuze možných mechanismů fluorace allylových  $\alpha$ -hydroxyfosfonátů.

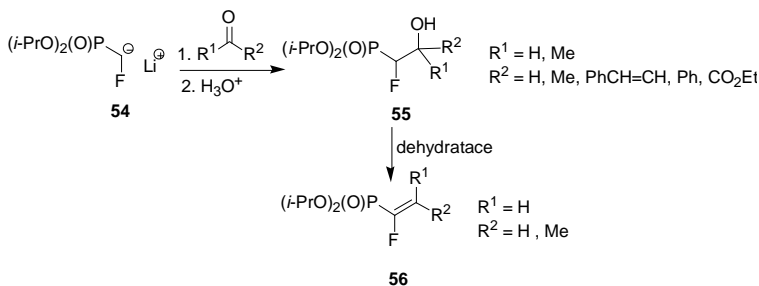
### 1.3.2. Reaktivita fluorovaných fosfonátů

$\alpha$ -Fluorované fosfonáty jsou většinou využívány jako prekurzory k přenosu fluorovaných funkčních skupin při syntéze biologicky aktivních sloučenin nebo fluorovaných derivátů fosfonových kyselin. Jednou z nejběžnějších reakcí, kterou podstupují fosfonáty, je Wittigova-Hornerova reakce, též zvaná Hornerova-Wadsworthova-Emmonsova (HWE reakce).<sup>103</sup> Stabilizované  $\alpha$ -fluorofosfonátové karbanionty typu  $[(RO)_2P(O)CF(EWG)]^-$  generované často pomocí relativně silných bází (například:  $n$ -BuLi, LDA, LiHMDS) v polárních rozpouštědlech (THF, DME, DMF) též ochotně podstupují HWE reakci, přičemž poskytují různé funkcionalizované fluoralkeny (Schéma 2.10).<sup>104</sup>



**Schéma 2.10** HWE reakce stabilizovaných monofluorfosfonátů.

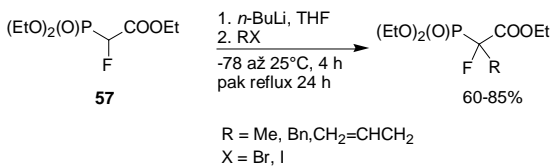
Na druhou stranu méně stabilní  $\alpha$ -fluorfosfonátové karbanionty, jako je například lithium diisopropyl-fluormethylfosfonát (**54**), reagují s aldehydy a ketony za vzniku  $\beta$ -hydroxy- $\alpha$ -fluorfosfonátů **55**, které v některých případech spontánně dehydratují na  $\alpha$ -fluorvinylfosfonáty **56** (Schéma 2.11).<sup>105</sup>



**Schéma 2.11** Reaktivita málo stabilizovaných fluorfosfonátových karbaniontů.

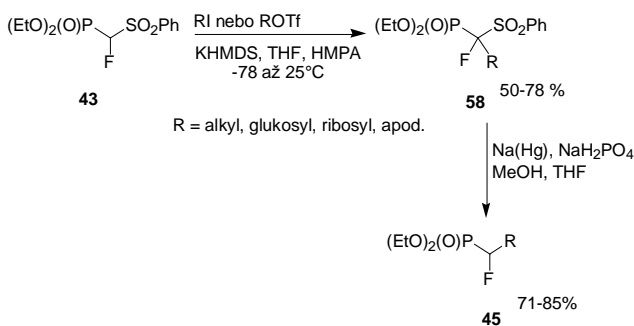
Pro přípravu složitějších  $\alpha$ -fluorovaných fosfonátů se často používají metody vycházející z již zmíněných stabilizovaných  $\alpha$ -fluorfosfonátových karbaniontů typu  $[(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}(\text{EWG})]^-$ .<sup>86</sup>

Například lithiovaný anion odvozený od fosfonátu **57** může být snadno alkylován různými alkyl halogenidy (Schéma 2.12).<sup>106</sup>



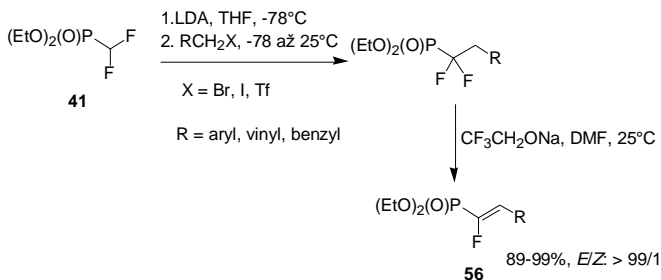
**Schéma 2.12** Alkylace fluorovaných fosfonátů.

Alkyl jodidy nebo trifláty byly vhodnými alkylačními činidly pro diethylfluorfenylsulfonfylmethylfosfonát (Mc Carthyho činidlo) (**43**) (Schéma 2.13). Následné štěpení vazby C-S desulfonylační reakcí vzniklých alkylovaných substrátů **58** pomocí sodíkového amalgámu poskytovalo  $\alpha$ -fluorované fosfonáty **45**.<sup>107</sup>



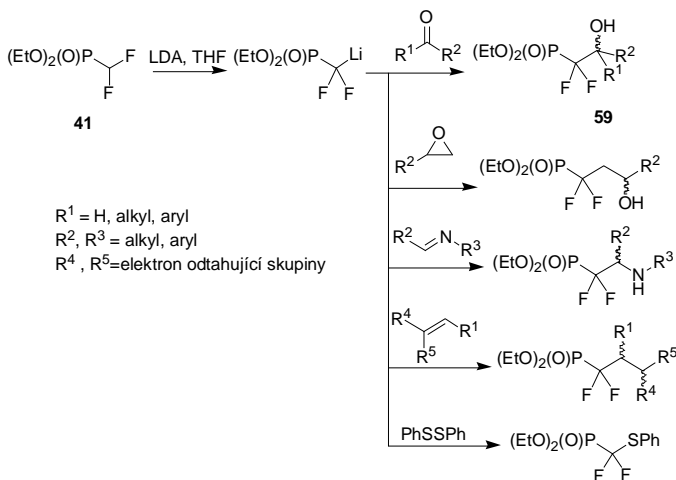
**Schéma 2.13** Alkylace Mc Carthyho činidla a desulfonylace alkylovaných produktů.

Efektivní příprava *E*- $\alpha$ -fluorvinylfosfonátů **56** byla vypracována ve skupině doktora Beiera. Tentokrát jako výchozí materiál sloužil diethyl-difluormethylfosfonát (**41**), který byl v prvním kroku alkylován a v druhém kroku byl alkylovaný produkt podroben bazické stereoselektivní HF eliminaci (Schéma 2.14).<sup>108</sup>



**Schéma 2.14** Efektivní příprava *E*- $\alpha$ -fluorvinylfosfonátů.

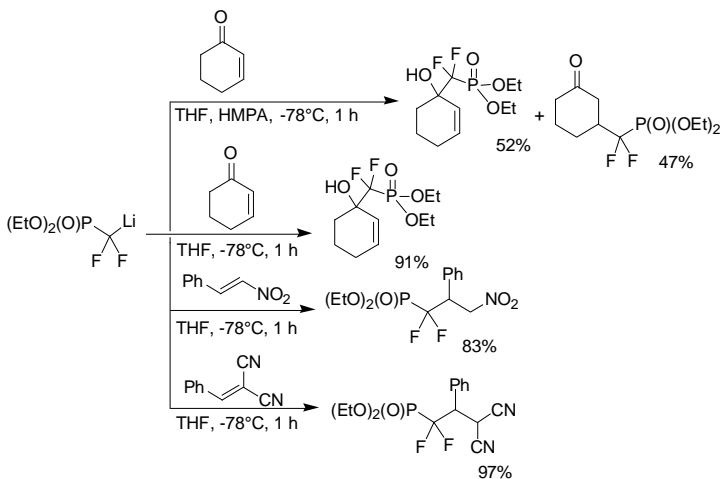
Lithná sůl výše zmíněného diethyl-difluormethylfosfonátu  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{Li}$  reaguje s různými elektrofilými, jako například s již diskutovanými alkyl halogenidy,<sup>109</sup> aldehydy,<sup>109</sup> ketony,<sup>109</sup> estery,<sup>110</sup> epoxidy,<sup>111</sup> iminy,<sup>112</sup> Michaelovskými akceptory<sup>113</sup> nebo disulfidy (Schéma 2.15).<sup>114</sup>



**Schéma 2.15** Příklady reaktivity diethyl-difluormethylfosfonátu.

Reakce  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{Li}$  s aldehydy neposkytuje ihned očekávané produkty HWE reakce, ale v prvním kroku dochází k adici na karbonylovou skupinu za vzniku  $\beta$ -hydroxy- $\alpha,\alpha$ -difluorfosfonátů **59** (Schéma 2.15). Ovšem zahřívání reakční směsi může v některých případech spustit HWE reakci a vznikají tak *gem.* difluoralkeny.<sup>109</sup>

Zajímavá je i reaktivita diethyl-difluormethylfosfonátu s Michaelovskými akceptory. S  $\alpha,\beta$ -nenасыcenými karbonylovými sloučeninami probíhá bez přidavku aditiv v THF čistá 1,2-adice. S přidavkem HMPA v THF dochází vlivem zvýšení polarity rozpouštědla k solvatačním efektům, které způsobují změnu reaktivity  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{Li}$ . V tomto případě dochází ke vzniku směsi produktů 1,2- a 1,4-adice (Schéma 2.16). Silně aktivované Michaelovské akceptory bez karbonylové skupiny jako například  $\beta$ -nitrostyren nebo benzylden malonitril poskytují produkty konjugované adice i bez přidavku HMPA (Schéma 2.16).<sup>113</sup>

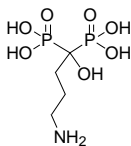


**Schéma 2.16** Reaktivita  $(\text{EtO})_2\text{P}(\text{O})\text{CF}_2\text{Li}$  s Michaelovskými akceptory.

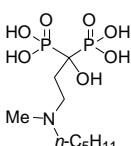
### 1.3.3. Biologická aktivita fluorovaných fosfonátů

V oblasti fluorovaných fosfonátů důležitého biologického významu hrají nezastupitelnou roli fluorované bisfosfonáty. Zájem o fluorované bisfosfonáty pramení ze zkoumání a využití velkého množství různě funkcionalizovaných methylenbisfosfonátů, respektive bisfosfonových kyselin.<sup>115</sup>

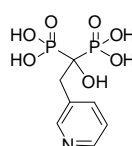
V současné době se v klinické praxi používá mnoho bisfosfonových kyselin k léčbě osteoporózy a jiných onemocnění kostí. Jedná se například o Alendronát (**60**), Ibandronát (**61**), Risedronát (**62**), Zoledronát (**63**) nebo Etidronát (**64**). Tyto léčivé látky jsou nehydrolyzovatelné analogy endogenních pyrofosfátů, ve kterých je kyslíkový můstek nahrazen uhlíkem nesoucím dva substituenty. Jedna z těchto skupin je obvykle organický zbytek, který určuje mechanismus účinku a aktivitu léčiva. Druhá skupina je nejčastěji hydroxylová a určuje farmakokinetiku léčiva.<sup>116</sup>



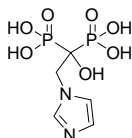
**60**



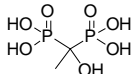
**61**



**62**



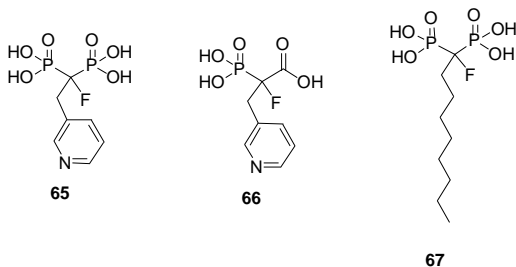
**63**



**64**

Bisfosfonátová léčiva (**60-64**) inhibují enzym farnesyl pyrofosfát syntázu (FPPS), jeden z klíčových enzymů mevalonátové dráhy. Z krystalové struktury risedronát-FPPS komplexu bylo zjištěno, že  $\alpha$ -OH skupina necheluje hořečnaté ionty v aktivním místě enzymu a že elektronakceptorní efekt kyslíku přispívá nepřímo k interakci fosfonátového aniontu s  $Mg^{2+}$ .<sup>117</sup>

U fluorovaných analogů risedronátu **65** a **66** byla zjištěna řádově podobná biologická aktivita jako u risedronátu, zároveň tyto látky ovšem vykazují sníženou afinitu ke kostní tkáni, což může být v některých případech terapeuticky užitečné.<sup>118</sup>

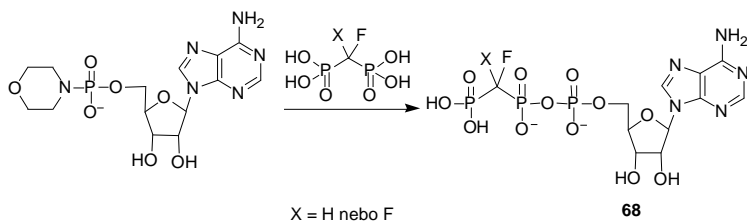


Další  $\alpha$ -halogenované bisfosfonové kyseliny včetně monofluor a difluormethylenbisfosfonových kyselin vykazují antivirovou aktivitu,<sup>119</sup> inhibují savčí DNA polymerázu  $\delta$ <sup>120</sup> nebo nacházejí uplatnění jako ligandy radiofarmak.<sup>121</sup>

Nedávno byla publikována práce o biologické aktivitě fluorovaných bisfosfonových kyselin proti prvokům. 1-Fluormonyliden-1,1-bisfosfonová kyselina (**67**) se ukázala být extrémně účinný inhibitor enzymu FPPS *toxoplazmy gondii* v nanomolární koncentraci a to dvakrát účinnější než risedronát (**62**).<sup>122</sup>

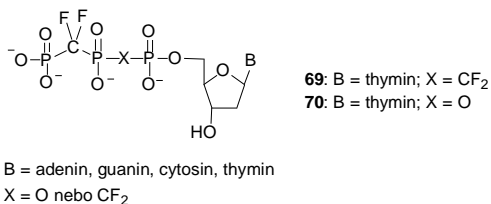
Další oblastí, ve které figurují fluorované bisfosfonáty, jsou nukleosid trifosfátové analogy. V průkopnické práci v této oblasti ukázali Blackburn a spolupracovníci, že je možné připravit bisfosfonátové analogy některých nukleotidů, jako například ATP a GTP obsahující -CHF- a -CF<sub>2</sub>- spojky místo kyslíku (Schéma 2.17). Zajímavé je v této souvislosti i zjištění, že takto získané analogy ATP (**68**) vykazovaly dobrou substrátovou aktivitu s některými enzymy využívající ATP, včetně DNA-dependentní RNA polymerázy, adenylát kinázy nebo (2',5')-oligoadenylát syntázy.<sup>123</sup>





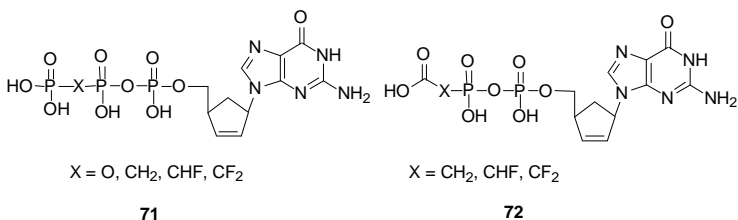
**Schéma 2.17** Příprava ATP bisfosfonátových analogů.

Profesor Prakash a spolupracovníci publikovali v roce 2010 článek, ve kterém popisují syntézu analogů dATP, dGTP, dTTP a dCTP obsahující  $\text{CF}_2$  spojky místo kyslíku mezi atomy fosforu (Schéma 2.18). Analog dTTP obsahující dvě  $\text{CF}_2$  spojky mezi atomy fosforu (**69**) nebyl úspěšně zabudován do DNA pomocí „primer extension“ experimentu, zatímco jediná  $\text{CF}_2$  spojka mezi  $\beta$  a  $\gamma$  fosforem analogu **70** nezabránila jeho zabudování do DNA. Tento výsledek potvrzuje, že substrát **69** je nehydrolizovatelný a proto nemůže být zabudován do DNA.<sup>124</sup>

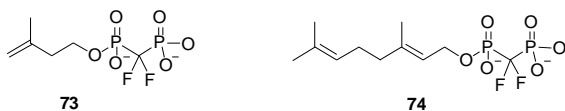


**Schéma 2.18** Analogy dATP, dGTP dTTP a dCTP s  $\text{CF}_2$  můstky místo kyslíku.

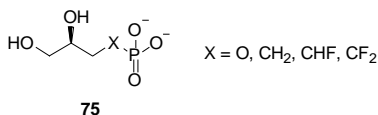
Obdobné fosfonátové nukleotidové analogy obsahující difluormethylenový můstek místo kyslíku byly předmětem zájmu jako potenciální substráty DNA polymerázy a byla zkoumána jejich schopnost inhibovat DNA polymerázu ve vaječnicích křečka čínského.<sup>125</sup> Další obdobné fosfonátové nukleotidové analogy s cyklopentenovým kruhem místo cukerné části typu **71** a **72** byly testovány na biologickou aktivitu proti viru HIV, ovšem jejich aktivita byla až o tři řády nižší než látka s kyslíkovým můstkem X.<sup>126</sup> Ovšem výzkum v této oblasti je stále aktivní.<sup>127</sup>



Byly též připraveny analogy některých pyrofosfátových metabolitů, jako isopentenyl-difluormethylenbisfosfonát **73** nebo geranyl-difluormethylenbisfosfonát **74**.<sup>128</sup>

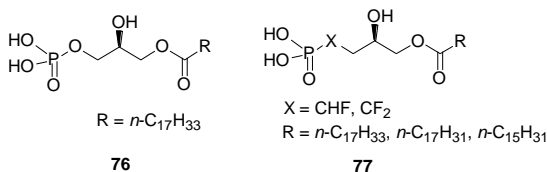


Z biologického hlediska jsou zajímavé nejen fluorované bisfosfonáty, ale i  $\alpha$ -fluorované fosfonáty jako analogy přírodních fosfátů. Například byly připravené  $\alpha$ -fluorofosfonátové analogy glycerol 3-fosfátu **75**, které jsou vhodnými substráty pro enzym glycerol 3-fosfát dehydrogenázu. Studie<sup>129b</sup> také odhalila, že diastereomery CHF derivátů jsou enzymaticky zpracovávány různou rychlostí, což potvrzuje domněnku, že enzymy mohou rozpoznat stereochemické uspořádání na CHF uhlíku.<sup>129</sup>

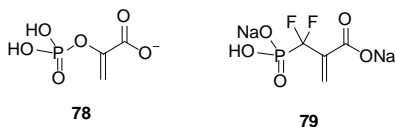


Zájem o fosfolipidy, tedy fosfolipidové analogy, rezistentní vůči fosfatázám, vzrostl díky poznatku, že lysofosfatidová kyselina (LPA) (**76**) vyvolává celou řadu buněčných odpovědí včetně mobilizace vápníku, změn ve tvaru a pohyblivosti buňky, mitogeneze a anti-apoptózy. Tyto efekty jsou způsobeny

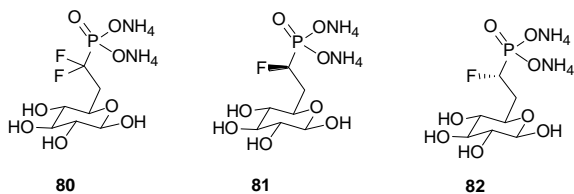
interakcemi s receptory spáženými s G proteinem, zejména LPA<sub>1</sub>, LPA<sub>2</sub> a LPA<sub>3</sub>.<sup>130</sup> Byla připravena řada nových fosfonátových analogů přírodních fosfolipidů, kde je můstkový kyslík monofosfátu nahrazen CHF nebo CF<sub>2</sub> skupinou (**77**). Je zajímavé, že některé z monofluormethyl LPA analogů **77** byly až tisíckrát účinnější než přírodní LPA (**76**).<sup>95, 102c, 131</sup>



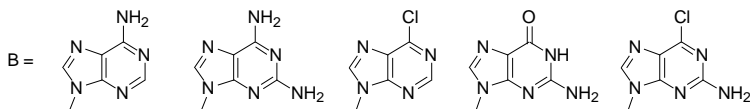
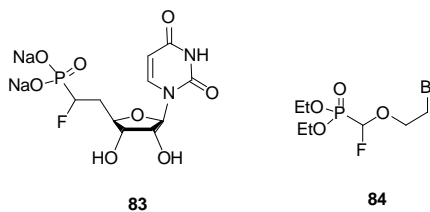
Analogy fosfoenolpyruvátu (**78**) jsou další skupinou látek, kde našly  $\alpha$ -fluorované fosfonáty využití. Byl připraven například difluormethylfosfonátový analog fosfoenolpyruvátu, jehož disodná sůl **79** vykazovala silnou inhibici EPSP syntázy (5-enolpyruvylsukcínat-3-fosfát syntáza).<sup>132</sup>



Další skupinou látek zajímavou z biologického hlediska jsou fluorované fosfonosacharidy. Jedná se o podobný princip jako v předešlých případech, nahrazení fosfátu přírodního sacharidového metabolitu CHFP(O)(OH)<sub>2</sub> nebo CF<sub>2</sub>P(O)(OH)<sub>2</sub> skupinou rezistentní vůči štěpení fosfatázou a zároveň schopnou napodobovat fosfát. Například byly připraveny analogy glukózy-6-fosfátu (G6P) (**80** až **82**) a tyto látky byly podrobeny kinetické enzymové analýze. Je zajímavé, že látky **81** a **82**, liší se pouze v konfiguraci na asymetrickém centru CHF, vykazovaly s enzymem glukóza 6-fosfát dehydrogenázou bakterie *Leuconostoc mesenteroides* zcela odlišné výsledky Michaelisovy konstanty  $K_m$ .<sup>102a</sup>



Atraktivní oblastí výzkumu je též syntéza nukleosidových analogů nesoucích fluormethylenfosfonátovou jednotku. Syntéza prvního homonukleosidu  $\alpha$ -monofluormethylenfosfonátu (**83**) byla publikována v roce 1996.<sup>133</sup> Byly syntetizovány i acyklické nukleosidové monofluorfosfonáty, jako například látky **84**,<sup>134</sup> které jsou strukturálně příbuzné adefoviru. Některé tyto látky vykazují zajímavé biologické aktivity proti virům, například proti viru spalniček, HCMV (lidský cytomegalovirus) nebo viru Epstein-Barrové.<sup>119a</sup>

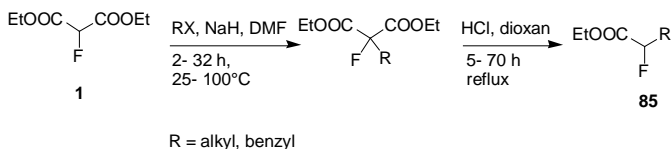


## 1.4. Reaktivita derivátů fluormethanu

Tato kapitola navazuje na téma nukleofilních fluoralkylačních metod (kapitola 1.2.4) a zaměřuje se zejména na reaktivitu monofluorovaných derivátů methanu, které často slouží jako fluormethylační činidla. V kapitole 1.3.2 byla již rozebírána problematika reaktivity dialkyl-fluormethylfosfonátu a jeho dalších derivátů, ovšem jiné monofluorované methanové deriváty ještě detailně diskutovány nebyly a jsou tak předmětem zájmu této kapitoly.

### 1.4.1. Reaktivita diethyl-fluormalonátu

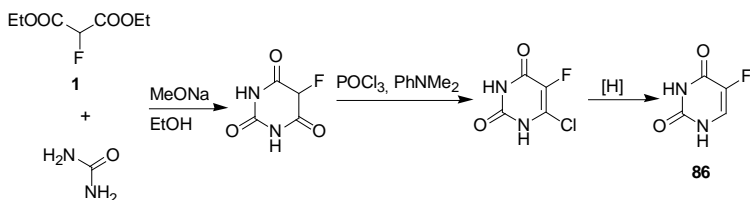
Využití monofluorovaných synthonů může značně zjednodušit mnohé syntézy. Jako příklad je možné uvést diethyl-fluormalonát (**1**), který je vhodným prekurzorem pro přípravu 2-fluorkarboxylových kyselin (**85**) (Schéma 3.1).<sup>135</sup>  $\alpha$ -Fluoralkanové kyseliny jsou důležitými intermedii při syntéze biologicky aktivních fluorovaných látek. Diethyl-fluormalonát je odolnější vůči alkylnímu než samotný diethyl-malonát, protože aniont odvozený od **1** je slabší bázi a také i slabším nukleofilem.<sup>135</sup>



**Schéma 3.1** Využití fluormalonátu pro přípravu 2-fluorkarboxylových kyselin.

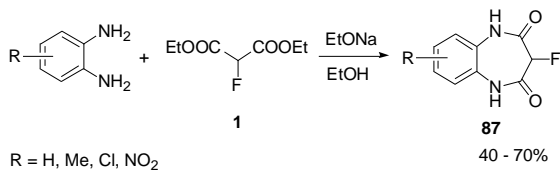
Variací na stejné téma je příprava  $\alpha$ -fluor- $\gamma$ -aminokyselin. První z přístupů využívá konjugované adice **1** na Michaelovské akceptory, druhý přístup spočívá v otevírání N-acylaziridinových tříčlenných cyklů.<sup>136</sup> Při přípravě některých biologicky zajímavých fluorovaných látek, včetně fluorovaných prostaglandinů<sup>137</sup> nebo  $\alpha$ -fluor- $\gamma$ -hydroxyglutarátu,<sup>138</sup> bylo využito fluormalonátu jako klíčové výchozí látky.

Byla vypracována metoda pro přípravu 5-fluoruracilu (**86**) z fluormalonátu (**1**). Syntéza spočívala nejprve v cyklizaci fluormalonátu s močovinou za vzniku 5-fluorbarbiturové kyseliny, která byla převedena na 5-fluor-6-chloruracyl, jehož hydrogenolýza na palladiu poskytla 5-fluoruracil (Schéma 3.2).<sup>139</sup>



**Schéma 3.2** Syntéza 5-fluoruracilu z fluormalonátu.

Podobnou reaktivitu jako v předchozím případě vykazuje fluormalonát vůči aromatickým 1,2-diaminům. Touto reakcí vznikají deriváty fluorovaných dihydrobenzodiazepinů **87** (Schéma 3.3).<sup>140</sup>



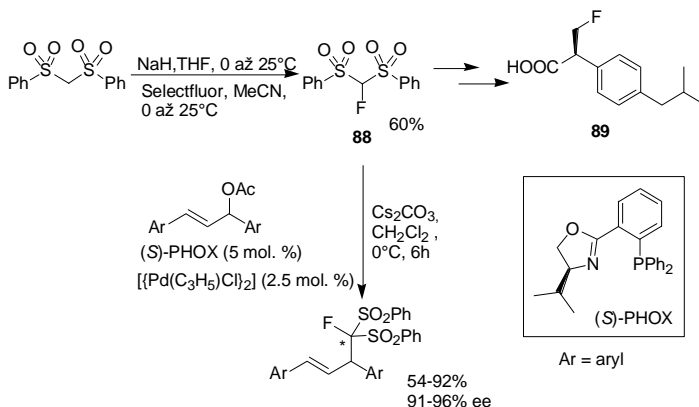
**Schéma 3.3** Reaktivita fluormalonátu vůči aromatickým 1,2-diaminům.

Některé práce týkající se diethyl-fluormalonátu se zabývaly též částečnou mikrobiální hydrolýzou diesteru na enantiomerně čistý monoethyl-fluormalonát a využití této látky jako chirálního synthonu.<sup>141</sup> Diethyl-fluormalonát byl využit v syntéze monofluorovaných cyklamů<sup>142</sup> nebo některých biologicky aktivních látek jako například derivátů 2-fluorlevulové kyseliny.<sup>143</sup> Byla také publikována konjugovaná adice fluormalonátu na Michaelovské akceptory, jako například na  $\beta$ -nitrostyren,<sup>144a</sup> enantioselektivně na různě substituované  $\beta$ -nitrostyreny za katalýzy bifunkčními deriváty močoviny<sup>144b</sup> nebo enantioselektivně na  $\alpha,\beta$ -nenасыcené

aldehydy za katalýzy deriváty prolinu.<sup>145</sup> Reakce fluoromalónátu s iminy je též známa.<sup>146</sup>

#### 1.4.2. Reaktivita 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanu

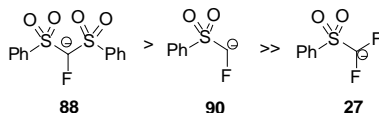
První zmínka o 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanu (**88**) v odborné literatuře se objevila až v roce 2006.<sup>147</sup> Profesor Shibata, Toru a spolupracovníci v tomto článku popisují přípravu a využití nového fluoralkylačního činidla 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanu (**88**) k allylové substituční reakci katalyzované chirálními palladiovými komplexy (Schéma 3.4).<sup>147</sup> Tuto metodiku pak výše zmínění autoři použili pro přípravu monofluorovaného analogu (*S*)-ibuprofenu (**89**) (Schéma 3.4). 1-Fluorbis(fenylsulfonyl)methan (**88**) je zde popisován jako  $\text{CH}_2\text{F}^-$  synthon.



**Schéma 3.4** Allylová substituce katalyzovaná chirálními palladiovými komplexy.

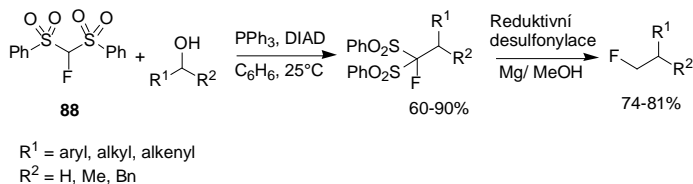
Další práce zabývající se 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanem (**88**) byla publikována tentokrát profesorem Hu a spolupracovníky velmi krátce po první zmínce o tomto činidle.<sup>148</sup> V této práci se autoři zabývají srovnáním reaktivity fluorovaných nukleofilů s epoxidy. Jako nejreaktivnější fluorovaný sulfonový karbanion se jeví právě karbanion 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanový (**88**), který je díky přítomnosti dvou fenylsulfonylových skupin „měkkým“ a zároveň dostatečně stabilizovaným

nukleofilem na rozdíl od karbaniontů odvozených od difluor(fenylsulfonyl)methanu (**27**) nebo fluor(fenylsulfonyl)methanu (**90**) (Schéma 3.5).<sup>148</sup>



**Schéma 3.5** Srovnání reaktivity fluorovaných sulfonů vůči epoxidům.

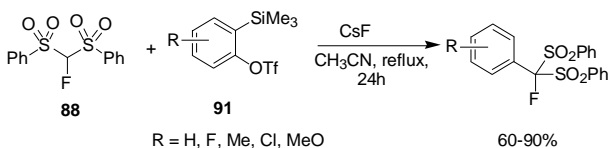
1-Fluorbis(fenylsulfonyl)methan (**88**) vykazuje dobrou reaktivitu i v případě Mitsunobuovy reakce a následná reduktivní desulfonylace, prováděná nejčastěji hořčíkem v methanolu, opět ukazuje využitelnost tohoto činidla jako  $\text{CH}_2\text{F}^-$  synthonu (Schéma 3.6).<sup>149</sup>



**Schéma 3.6** Reaktivita fluorbisfenylsulfonylmethanu při Mitsunobuově reakci.

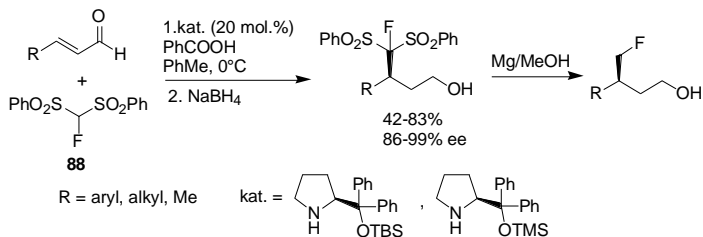
Prochirální *in situ* generované iminy reagují za přítomnosti báze s 1-fluor(bisfenylsulfonyl)methanem (**88**) za podmínek katalýzy fázovým přenosem. Jako katalyzátor v tomto případě slouží chirální kvarterní amoniové soli odvozené od chininových alkaloidů. Dosažené enantiomerní přebytky kýžených produktů činily až 99% ee.<sup>150</sup> 1-Fluorbis(fenylsulfonyl)methan (**88**) je schopný reagovat s  $\alpha,\beta$ -nenasycenými ketony, aryny nebo aktivovanými alkyne ( $\alpha,\beta$ -acetylenové ketony).<sup>151</sup> Fluorbis(fenylsulfonyl)methylace arynů, generovaných z *o*-(trimethylsilyl)aryltriflátů (**91**), probíhala s dobrými výtěžky (Schéma 3.7).<sup>151</sup>





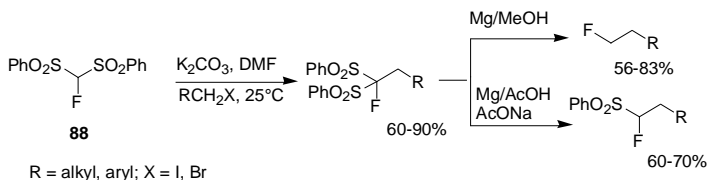
**Schéma 3.7** Fluorbis(fenylsulfonyl)methylace arynů.

V případě  $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonů dochází s 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanem (**88**) v přítomnosti NaOH výhradně k 1,4-adici a Michaelovské adukty vznikají ve vysokých výtěžcích.<sup>151</sup> Michaelovská adice **88** na  $\alpha,\beta$ -nenasycené ketony byla provedena i enantioselektivně za katalýzy deriváty chininových alkaloidů s dobrými výtěžky a vysokými enantiomerními přebytky (až 98% ee).<sup>152</sup> Organokatalyzátory byly také využity k reakcím 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanu (**88**) s  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy.<sup>153</sup> Ze zkoumaných katalyzátorů vykazovaly nejlepší reaktivitu Jörgensenovy prolinové deriváty (Schéma 3.8).<sup>153</sup>



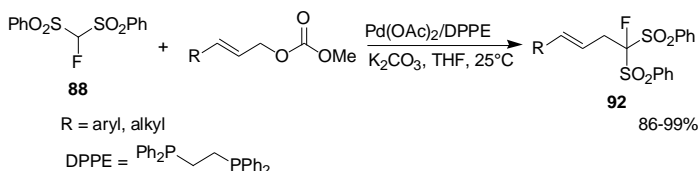
**Schéma 3.8** Reakce fluorbis(fenylsulfonyl)methanu s  $\alpha,\beta$ -nenasycenými aldehydy.

Reaktivitu 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanu (**88**) dokumentuje výstižně reakce s alkyl halogenidy v bazickém prostředí. Tato jednoduchá alkylační reakce a následná úplná či částečná reduktivní desulfonylace poskytují monofluorované sloučeniny (Schéma 3.9).<sup>154</sup>



**Schéma 3.9** Fluormethylace alkyl halogenidů pomocí fluorbisfenylsulfonylmethanu.

Dále byla zkoumána palladiovými komplexy katalyzovaná allylová alkylace allylových substrátů 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanem (**88**). Je zajímavé, že allylové karbonáty byly substituovány výhradně na stericky přístupnějším uhlíku a vznikaly tak pouze lineární produkty **92** (Schéma 3.10).<sup>155</sup>



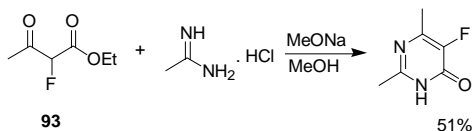
**Schéma 3.10** Palladiovými komplexy katalyzovaná allylová alkylace karbonátů.

1-Fluorbis(fenylsulfonyl)methan (**88**) byl využit pro přípravu  $\beta$ -fluorethylaminů<sup>156</sup> nebo fluorovaných allenů.<sup>157</sup> Je též vhodné zmínit, že byla publikována příprava a detailní strukturní charakterizace (včetně krystalografické struktury) fluorbis(fenylsulfonyl)methanového karbaniontu ve formě tetrabutylammoniové soli.<sup>158</sup>

### 1.4.3. Reaktivita dalších fluormethanových derivátů

Co se týče fluormethanových derivátů nesymetricky substituovaných elektronodtahujícími skupinami, největší význam má zřejmě ethyl-2-fluoracetoacetát (**93**). Již v roce 1959 byla Bergmannem a spolupracovníky publikována práce o

přípravě fluorovaných pyrimidinových derivátů kondenzací acetamidinu s ethyl-2-fluoracetoacetátem (**93**) (Schéma 3.11).<sup>159</sup>

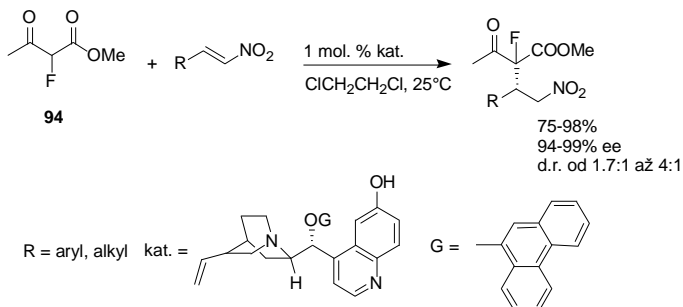


**Schéma 3.11** Příprava 5-fluor-4-hydroxy-2,6-dimethylpyrimidinu z **93**.

První monografie zabývající se ethyl-2-fluoracetoacetátem byla ale publikována až v roce 1986.<sup>160</sup> Byla zde zkoumána konjugovaná adice **93** na Michaelovské akceptory za přítomnosti fluoridu draselného, přičemž Michaelovské akceptory s terminální dvojnou vazbou (alkyl-vinyl ketony, ethyl akrylát) poskytovaly příslušné adukty za 1 hodinu v prakticky kvantitativních výtěžcích, zatímco  $\beta$ -substituované Michaelovské akceptory ((*E*)-methyl-2-butenóát) vyžadovaly delší reakční časy a výtěžky byly výrazně menší. Další transformace takto připravených Michaelovských aduktů vedly k přípravě fluorovaných synthonů jako například  $\alpha$ -fluor-1,5-diketonů.<sup>160</sup> Alkylace ethyl-2-fluoracetoacetátu (**93**) a následná decarboxylace poskytuje funkcionalizované  $\alpha$ -fluorované ketony.<sup>161</sup>

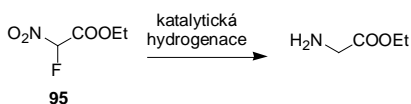
Ethyl-2-fluoracetoacetát (**93**) byl častokrát využit pro přípravu různých fluorovaných heterocyklických sloučenin.<sup>162</sup>

Konjugovaná adice methyl-2-fluoracetoacetátu (**94**) na Michaelovské akceptory byla provedena i enantioselektivně za katalýzy deriváty chininových alkaloidů (Schéma 3.12).<sup>163</sup>



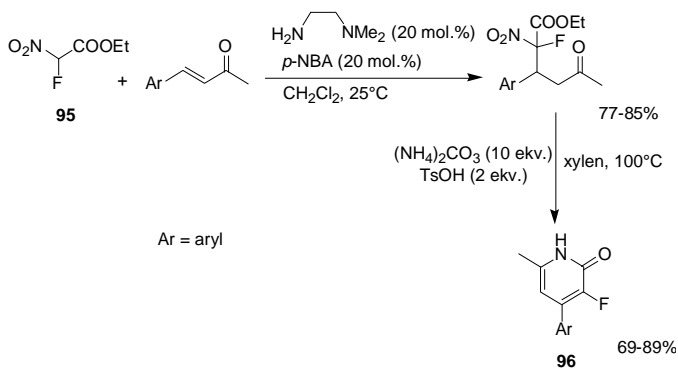
**Schéma 3.12** Organokatalytická konjugovaná adice **94** na nitroolefiny

Dalším známým fluormethanovým derivátem je ethyl- $\alpha$ -fluor- $\alpha$ -nitroacetát (**95**). Reaktivita této látky byla zkoumána zejména za účelem přípravy  $\alpha$ -fluor- $\alpha$ -aminokyseliny.<sup>164</sup> Pokusy o redukci nitro skupiny katalytickou hydrogenací ( $\text{H}_2/\text{Pd-C}$ ,  $\text{H}_2/\text{Raney Ni}$ ,  $\text{H}_2/\text{Pd-BaSO}_4$ ) končily úplnou redukcí až na ethylester aminokyseliny glycinu (Schéma 3.13).<sup>164</sup>



**Schéma 3.13** Neúspěšná příprava  $\alpha$ -fluor- $\alpha$ -aminokyseliny redukcí nitro skupiny.

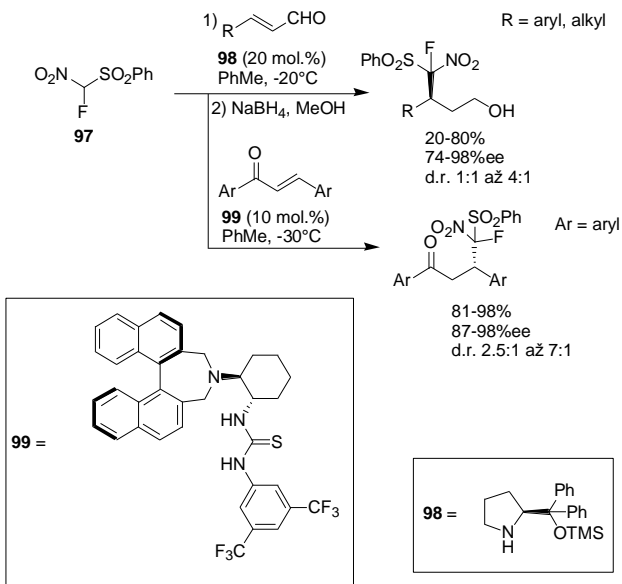
Ethyl- $\alpha$ -fluor- $\alpha$ -nitroacetát (**95**) je ale možné využít pro přípravu heterocyklických látek.<sup>165</sup> Prvním krokem syntézy byla konjugovaná adice **95** na  $\alpha,\beta$ -nenasycené methyl ketony, přičemž následovala cyklizace Michaelovského aduktu na 3-fluor-4-aryl-2-pyridony (**96**) (Schéma 3.14).<sup>165</sup>



**Schéma 3.14** Příprava 3-fluor-4-aryl-2-pyridonů z ethyl- $\alpha$ -fluor- $\alpha$ -nitroacetátu.

Byla také opět zkoumána asymetrická konjugovaná adice ethyl- $\alpha$ -fluor- $\alpha$ -nitroacetátu (**95**) na Michaelovské akceptory katalyzovaná deriváty chininu.<sup>166</sup> Produkty vznikaly ve vysokých výtěžcích a enantioselektivitách většinou dosahujících 96 – 99 % ee.<sup>166</sup>

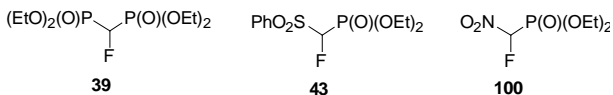
V souvislosti s nukleofilními fluoralkylacemi byl zkoumán také 1-fluor1-nitro-(fenylsulfonyl)methan (**97**). Výhradně tímto činidlem se zabývají pouze dvě publikace. V obou případech je zkoumána asymetrická konjugovaná adice jednak na  $\alpha,\beta$ -nenasyčené aldehydy za katalýzy prolinovými deriváty<sup>167</sup> a na chalkony za katalýzy bifunkčními deriváty thiomocoviny (Schéma 3.15).<sup>168</sup>



**Schéma 3.15** Asymetrická konjugovaná adice **97** na Michaelovské akceptory

## 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 (**39**), diethyl-fluor(fenylsulfonyl)methylfosfonát (**43**) nebo diethyl-fluornitromethylfosfonát (**100**). 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 (**39**), který by mohl být vhodným prekurzorem biologicky aktivních fluorovaných bisfosfonových kyselin. Zároveň bylo cílem zjistit syntetickou využitelnost karbaniontu odvozeného od **39** a možné další transformace těchto produktů zejména na  $\alpha$ -fluorované fosfonáty.

Druhý podprojekt se zabýval reaktivitou McCarthyho činidla (**43**) v dosud neprobádaných syntetických transformacích. Cílem bylo opět odhalit neprozkoumané syntetické možnosti karbaniontu odvozeného od **43**.

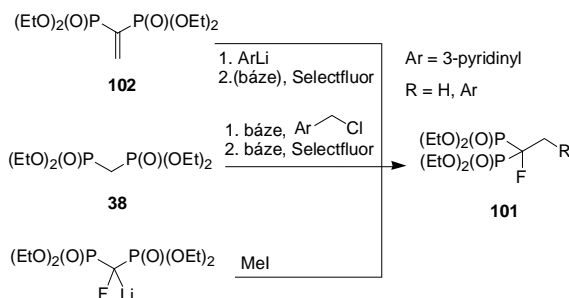
Cílem třetího podprojektu bylo vyvinout metodu pro přípravu zcela nového fluoralkylačního činidla diethyl-fluornitromethylfosfonátu (**100**) a vyzkoušet reaktivitu karbaniontu odvozeného od **100** v syntetických transformacích jako například alkylačních reakcích, HWE reakcích nebo konjugované adici.

### 3. Výsledky práce a diskuze

#### 3.1. Reaktivita tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátů

Nejprve jsme se rozhodli vyvinout obecnou metodiku pro přípravu  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -fluormethylenbisfosfonátů (**101**), která by vycházela ze snadno dostupného tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu (**39**).

$\alpha$ -Alkyl- $\alpha$ -fluormethylenbisfosfonáty byly dříve připraveny třemi různými způsoby. První způsob spočívá v konjugované adici různých nukleofilů na bis(diethylfosfono)ethylen (**102**) a následná elektrofilní fluorace Selectfluorem poskytovala produkty **101** (Schéma 4.1).<sup>169</sup> Druhý způsob využívá jako výchozí látku tetraethyl-methylenbisfosfonát (**38**), jehož alkylace a následná elektrofilní fluorace poskytuje produkty **101** (Schéma 4.1).<sup>118a</sup> Třetí způsob využívá přípravu lithné soli tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu a její následnou alkylation (Schéma 4.1).<sup>170</sup> Výše zmíněné metody mají nedostatky v podobě malých výtěžků, dlouhých reakčních postupů, nedostupnosti výchozích látek a také v jejich omezené reaktivitě. Například lithnou sůl tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu lze pouze methylovat methyl jodidem nebo dimethylsulfátem, jiná alkylační činidla, jako třeba ethyl jodid, selhávají.

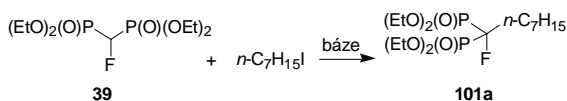


**Schéma 4.1** Dostupné metody pro přípravu  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -fluormethylenbisfosfonátů



První experimenty byly zaměřeny na nalezení vhodných podmínek pro generování karbaniontu odvozeného od tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu (**39**) za použití různých bazí. Následně byl vzniklý karbanion alkylován 1-jódheptanem, který sloužil jako modelové alkylační činidlo. Hydrid sodný, *n*-butyllithium, hexamethyldisilazid sodný, terc.-butoxid draselný nebo uhličitán draselný se ukázaly být pro zamýšlenou transformaci jako nevhodné báze (Tabulka 4.1, experimenty 1-5), ovšem 2 ekvivalenty uhličitánu cesného v DMF při laboratorní teplotě způsobovaly hladký průběh reakce a kýžený alkylovaný produkt **101a** byl izolován po 20 hodinách v dobrém výtěžku (Tabulka 4.1, experiment 6). Delší reakční čas (5 dní) poskytoval ještě vyšší výtěžek (82%) **101a**.<sup>171</sup>

**Tabulka 4.1** Optimalizace syntézy **101a** z **39** alkylační reakcí.<sup>a</sup>



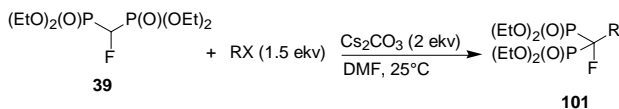
Exper.	Báze (ekv)	Rozp.	Teplota (°C)	Čas (h)	<b>101a</b> , Výtěžek
1	NaH (1.1)	THF	0 až 25	24	2% <sup>b</sup>
2	<i>n</i> -BuLi (1.1)	THF	-74 až 25	6	8% <sup>c</sup>
3	NaHMDS (1.1)	THF	-74 až 25	23	0% <sup>b</sup>
4	<i>t</i> -BuOK (1.1)	THF	-74 až 25	17	0% <sup>b</sup>
5	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	DMF	25	20	3% <sup>b</sup>
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	DMF	25	20	71% <sup>d</sup>
7	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	DMF	25	120	82% <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Reakce byla uskutečněna za použití **39** (1 mmol, 1 ekv), *n*-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>I (1.5 ekv), báze (1.1-2 ekv) v příslušném rozpouštědle (2 ml); <sup>b</sup> Výtěžek určen pomocí GC-MS analýzy; <sup>c</sup> Výtěžek určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy, PhCF<sub>3</sub> použit jako vnitřní standard; <sup>d</sup> Izolovaný výtěžek.

Optimalizované reakční podmínky byly aplikovány na různé alkyl halogenidy pro určení rozsahu reakce (Tabulka 4.2). Primární alkyl jodidy reagovaly dobře kromě PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I, který za výše uvedených podmínek poskytoval styren (produkt HI eliminace) jako hlavní produkt reakce (Tabulka 4.2, experiment 4).

Primární alkyl bromidy byly též reaktivní, nicméně pro dosažení dobrých výtěžků bylo nutné prodloužit reakční časy. 2-Jódpropan, jako příklad sekundárního alkyl jodidu, byl relativně dobře reaktivní a poskytoval produkt **101h** v dobrém výtěžku (Tabulka 4.2, experiment 10). Primární alkyl chloridy (*n*-BuCl) poskytovaly nízké výtěžky kýžených produktů (**101c**, 22%) i po dlouhých reakčních časech. V některých případech poměrně dlouhé reakční doby nemohly být zkráceny zahříváním reakční směsi. Například při reakci s allyl bromidem při 50 °C po 18 hodinách byl výtěžek **101f** určený pomocí GC-MS analýzy pouhých 14%.<sup>171</sup>

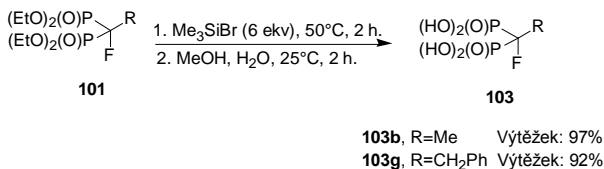
**Tabulka 4.2** Syntéza látek **101** z **39** alkylační reakci.<sup>a</sup>



Exper.	RX	Čas (h)	<b>101</b> , Výtěžek <sup>b</sup>
1	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub> I	120	<b>101a</b> , 82%
2	MeI	22	<b>101b</b> , 85%
3	<i>n</i> -BuI	19	<b>101c</b> , 74%
4	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> I	20	<b>101d</b> , 0% <sup>c</sup>
5	<i>n</i> -PrBr	144	<b>101e</b> , 57%
6	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	72	<b>101f</b> , 50%
7	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br	160	<b>101f</b> , 78%
8	PhCH <sub>2</sub> Br	20	<b>101g</b> , 74%
9	<i>n</i> -BuCl	85	<b>101c</b> , 22%
10	<i>i</i> -PrI	96	<b>101h</b> , 57%

<sup>a</sup> Reakce byla uskutečněna za použití **39** (3 mmol, 1 ekv), RX (1.5 ekv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekv) v DMF (5 ml); <sup>b</sup> Izolovaný výtěžek; <sup>c</sup> Místo **101d** byl izolován styren jako hlavní produkt.

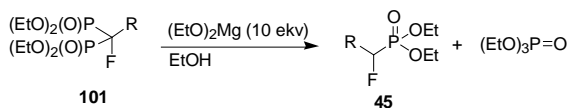
Následná hydrolyzá vybraných alkylovaných bisfosfonátů **101** pomocí Me<sub>3</sub>SiBr a vodného MeOH<sup>88</sup> poskytla  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -fluorbisfosfonové kyseliny **103** v téměř kvantitativních výtěžcích (Schéma 4.2).<sup>171</sup>



**Schéma 4.2** Hydrolyza bisfosfonátů **101** na bisfosfonové kyseliny **103**.

Dále byla zkoumána transformace bisfosfonátů **101** na  $\alpha$ -fluorfosfonáty **45**. Bylo zamýšleno, že jeden z fosforových atomů z bisfosfonátu **101** by mohl být atakován nukleofilním alkoxidem, což by mohlo vyústit ve štěpení vazby uhlík-fosfor a vznik  $\alpha$ -fluorfosfonátů **45**. Reakcí látky **101c** s EtONa (20 ekv) v ethanolu při laboratorní teplotě vznikaly po 17 hodinách pouze stopy očekávaného diethyl-(1-fluorpentyl)fosfonátu (**45c**). Při změně reakční teploty na 50 °C za jinak stejných podmínek byl po 5 hodinách pozorován kýžený produkt a pomocí GC-MS určen přibližný výtěžek 55%, ale po 17 hodinách tento výtěžek klesl na 30% a zároveň bylo pozorováno mnoho vedlejších produktů. Reakce **101c** s hořčíkem (10 ekv) v methanolu při laboratorní teplotě poskytla po 1.5 hodině směs methyl a ethyl esterů bisfosfonátů. Po 17 hodinách ovšem docházelo i ke štěpení vazby uhlík-fosfor a vzniku tří látek. Jednak vznikal kýžený diethyl-(1-fluorpentyl)fosfonát (**45c**) jehož vznik je ovšem doprovázen ethyl-methyl- a dimethyl- esterem. Změna rozpouštědla z methanolu na ethanol měla zabránit příslušné transesterifikační reakci, ale reakce nebyla úspěšná protože nedocházelo k rozpuštění hořčíkových hoblin v ethanolu při laboratorní ani zvýšené teplotě. Ethoxid hořečnatý je možné sice z hořčíku získat, ovšem je vyžadována speciální aktivace hořčíku, přísné bezvodý ethanol a přídavek aditiv. Rozhodl jsem se proto využít komerčně dostupný ethoxid hořečnatý v suchém ethanolu (Tabulka 4.3).<sup>171</sup>

**Tabulka 4.3** Syntéza látek **45** ze **101** pomocí ethoxidu hořečnatého.<sup>a</sup>



Exper.	<b>101</b> , R	Teplota (°C)	Čas (h)	<b>45</b> , Výtěžek <sup>b</sup>
1	<b>101a</b> , <i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	155	44	<b>45a</b> , 62%
2	<b>101b</b> , Me	145	22	<b>45b</b> , 26% <sup>c</sup>
3	<b>101c</b> , <i>n</i> -Bu	150	20	<b>45c</b> , 61%
4	<b>101f</b> , CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub>	90	18	<b>45f</b> , 5% <sup>d</sup>
5	<b>101g</b> , PhCH <sub>2</sub>	100	20	<b>45g</b> , 50%

<sup>a</sup> Reakce byla uskutečněna za použití **101** (0.5 mmol, 1 ekv), (EtO)<sub>2</sub>Mg (10 ekv) v ethanolu (6 ml); <sup>b</sup> Izolovaný výtěžek; <sup>c</sup> **45b** byl izolován ve směsi s triethylfosfátem;

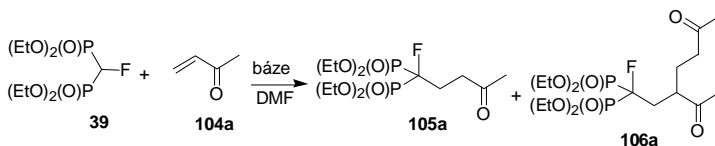
<sup>d</sup> Vznikalo mnoho vedlejších produktů.

Bylo zjištěno, že pro dosažení dobrých výtěžků fluorfosfonátů **45** je zapotřebí nadbytek (10 ekv) ethoxidu hořečnatého a zvýšená teplota. Teplota hraje zásadní roli. Například u benzyl derivátu **101g** byla optimální teplota 100 °C. Při teplotě pod 90 °C je reakce příliš pomalá, zatímco nad 120 °C vzniká mnoho vedlejších produktů. Pro alkyl deriváty **101a-c** byla optimální teplota 145-155 °C.<sup>171</sup> Reakce byly vždy prováděny v silnostěnných Schlenkových baňkách se šroubovatelným uzávěrem, které umožňovaly zahřívát ethanolický roztok na teploty výrazně vyšší než je bod varu ethanolu. Tato metodika představuje novou, zajímavou možnost přípravy α-fluorfosfonátů **45** z fluorovaných bisfosfonátů, ačkoliv není tak efektivní jako dříve publikované metody.<sup>101a,105,107,172</sup>

Zajímali jsme se i o další možnosti přípravy alkylovaných bisfosfonátů **101** vycházejících z **39**. Jednalo se zejména o konjugované adice tetraethylfluormethylenbisfosfonátu (**39**) na Michaelovské akceptory. Nejprve byla testována 1,4-adice **39** na modelový Michaelovský akceptor methyl vinyl keton (**104a**). Při použití dvou ekvivalentů uhličitánu draselného jako báze v DMF došlo k tvorbě kýženého produktu, ovšem konverze byla nízká (Tabulka 4.4, experiment 1). Při prodloužení reakční doby docházelo ke zvýšení konverze, ovšem též k tvorbě

nežádoucího dvojnásobného aduktu **106a**. Využití uhlíčitanu cesného vedlo ke zlepšení výsledku reakce. Optimalizační experimenty odhalily, že provedení reakce za laboratorní teploty se dvěma ekvivalenty uhlíčitanu cesného poskytuje dobré výtěžky produktu **105a**, přičemž tvorba dvojnásobného aduktu **106a** je zanedbatelná (Tabulka 4.4, experiment 4).<sup>173</sup>

**Tabulka 4.4** Optimalizace konjugované adice **39** na methyl vinyl keton (**104a**).<sup>a</sup>



Exper.	Báze (ekv)	Teplota (°C)	Čas (h)	<b>105a</b> ,	<b>106a</b> ,
				Výtěžek (%)	Výtěžek (%) <sup>b</sup>
1	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	25	21	17 <sup>b</sup>	0
2	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	25	49	45 <sup>b</sup>	4
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1)	25	19	44 <sup>c</sup>	0
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	25	6	88 <sup>c</sup> , 67 <sup>d</sup>	2
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3)	25	6	61 <sup>c</sup> , 48 <sup>d</sup>	2
6	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2)	50	0,75	74 <sup>b</sup>	9

<sup>a</sup> Reakce byla uskutečněna za použití **39** (0.3 mmol, 1 ekv); **104a** (2.5 ekv), báze (1-3 ekv) v DMF (2 ml); <sup>b</sup> Výtěžek určen pomocí GC-MS analýzy; <sup>c</sup> Výtěžek určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy, 4-fluoranisol použit jako standard (20 s relaxační čas); <sup>d</sup> Izolovaný výtěžek.

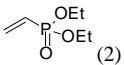
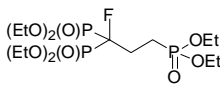
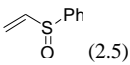
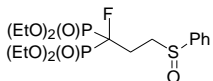
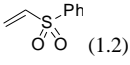
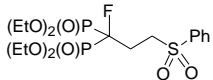

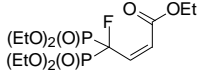
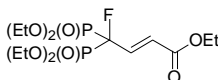

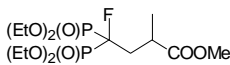
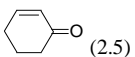
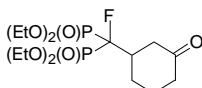
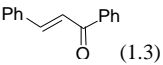
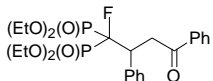
Optimalizované reakční podmínky byly použity pro studium rozsahu a omezení metodiky 1,4-adice **39** na různé  $\alpha,\beta$ -nenasyčené sloučeniny. Adice na methyl vinyl keton (**104a**) poskytla 67% izolovaný výtěžek produktu konjugované adice **105a** (Tabulka 4.5, experiment 1). Použití methyl akrylátu poskytlo produkt **105b** v 81% výtěžku po 22 hodinách (Tabulka 4.5, experiment 2). Diethylvinylfosfonát (**104c**) poskytl odpovídající Michaelovský adukt **105c** v dobrém výtěžku (Tabulka 4.5, experiment 3) a bylo zjištěno, že dlouhý reakční čas může být zkrácen

na 48 hodin při zahřívání reakční směsi na 50 °C s obdobným výsledkem. Výtěžek 80% cílového produktu byl získán při použití fenylyl vinyl sulfoxidu. Fenylyl vinyl sulfon představoval nejreaktivnější testovaný Michaelovský akceptor, odpovídající adukt **105e** byl izolován ve výtěžku 90 %. Adice na trojnou vazbu ethyl-propiolátu **104f** poskytla adukty v celkovém výtěžku 48 %. Každý ze stereoisomerů byl izolován zvlášť a hlavní Z-isomer byl získán v 35% výtěžku (Tabulka 4.5, experiment 6). Alkylová substituce v  $\alpha$ -poloze Michaelovského akceptoru výrazně znesnadňuje reakci, jak bylo pozorováno u methyl-methakrylátu (**104g**). Bohužel,  $\beta$ -substituované Michaelovské akceptory se ukázaly být na základě analýzy  $^{19}\text{F}$  a  $^{31}\text{P}$  NMR spekter reakčních směsí jako nereaktivní. Ve spektrech byla patná pouze přítomnost výchozího bisfosfonátu **39**, což byl případ reakce s 2-kyklohexenem, chalkonem a dokonce i se silně aktivovanými akceptory jako nitrostyrenem nebo benzyldenmalononitrilem (Tabulka 4.5, experimenty 8-11).<sup>173</sup> Pravděpodobně vysoké sterické nároky karbaniontu odvozeného od **39** znemožňují reakci s  $\beta$ -substituovanými Michaelovskými akceptory.

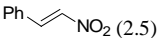
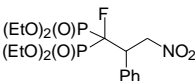
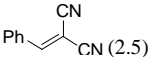
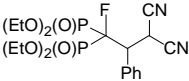
**Tabulka 4.5** 1,4-Adice **39** na  $\alpha,\beta$ -nenасыcené sloučeniny.<sup>a</sup>

Exper.	<b>104</b> , M. akceptor (ekv)	Čas (h)	<b>105</b> , produkt	Výtěžek (%) <sup>b</sup>
1	<b>104a</b>  (2.5)	6	<b>105a</b> 	67
2	<b>104b</b>  (1.5)	22	<b>105b</b> 	81

**Tabulka 4.5** (Pokračování)

Exper.	<b>104</b> , M. akceptor (ekv)	Čas (h)	<b>105</b> , produkt	Výtěžek (%) <sup>b</sup>
3	<b>104c</b>  (2)	144	<b>105c</b> 	77
4	<b>104d</b>  (2.5)	18	<b>105d</b> 	80
5	<b>104e</b>  (1.2)	3	<b>105e</b> 	90
6	<b>104f</b>  (2.5)	18	<b>(Z)-105f</b>  <b>(E)-105f</b> 	35 13
7	<b>104g</b>  (2.5)	168	<b>105g</b> 	25 <sup>c</sup>
8	<b>104h</b>  (2.5)	72	<b>105h</b> 	0
9	<b>104i</b>  (1.3)	168	<b>105i</b> 	0

**Tabulka 4.5** (Pokračování)

Exper.	<b>104</b> , M. akceptor (ekv)	Čas (h)	<b>105</b> , produkt	Výtěžek (%) <sup>b</sup>
10	<b>104j</b> 	72	<b>105j</b> 	0
11	<b>104k</b> 	72	<b>105k</b> 	0

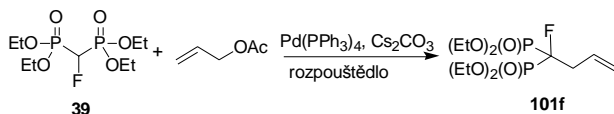
<sup>a</sup> Reakce byla provedena za použití **39** (0.3 mmol, 1 ekv); **104** (1.2-2.5 ekv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (2 ekv) v DMF (1 ml) při 25°C; <sup>b</sup> Izolované výtěžky; <sup>c</sup> Výtěžek určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy, 4-fluoranisol použit jako standard (20 s relaxační čas).

Poměrně dlouho byla studována palladiovými komplexy katalyzovaná allylová alkylace tetraethyl-methylenbisfosfonátu (**39**). Využívají-li se pro tuto reakci fluorované nukleofily, vhodné allylové substráty a palladiové komplexy s chirálními ligandy, dochází při této reakci k tvorbě chirálních fluorovaných látek.<sup>147</sup>

Nejprve byla studována reakce, ve které jako allylový substrát vystupoval allyl-acetát, jako jeden z nejjednodušších allylových prekurzorů. Z předchozích experimentů bylo zřejmé, že vhodnouází pro vytvoření karbaniontu odvozeného od **39** je uhličitán cesný. Jako katalyzátor byl použit tetrakis(trifenylfosfin)palladium. Byly testovány různé reakční podmínky, rozpouštědla (Tabulka 4.6, experimenty 1-5), ale výtěžky kýženého produktu této transformace byly nízké i přes dlouhé reakční časy. Reakční směs byla také zahřívána v silnostěnné Schlenkově baňce se šroubovatelným uzávěrem na 90 °C v THF. Již po 5 hodinách byla pozorována prakticky úplná konverze výchozí látky **39** na kýžený produkt pomocí GC-MS. Izolovaný výtěžek **101f** činil 74% (Tabulka 4.6, experiment 7).



**Tabulka 4.6** Palladiovými komplexy katalyzovaná allylace **39** s allyl-acetátem.<sup>a</sup>

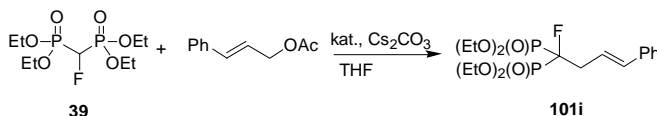


Exp.	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (ekv)	Rozp.	Čas (h)	Teplota (°C)	<b>101f</b> , Výtěžek (%) <sup>b</sup>
1	1.0	THF	24	25	10
2	2.0	THF	24	25	15
3	2.0	THF	48	25	36
4	2.0	DMF	24	25	18
5	2.0	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	18	25	16
6	2.0	THF	3	50	3
7	2.0	THF	5	90	98 (74) <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Reakce byla provedena za použití **39** (0.3 mmol, 1 ekv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1-2 ekv), allyl-acetátu (2.5 ekv) a Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.05 ekv); <sup>b</sup> Výtěžek určen pomocí GC-MS analýzy;

<sup>c</sup> Izolovaný výtěžek.

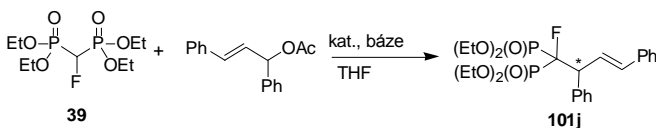
Dalším, o něco více zajímavým, substrátem byl cinnamyl-acetát. Optimalizované podmínky z předchozích experimentů v tomto případě nevedly k příliš vysokému výtěžku lineárního produktu **101i** (Tabulka 4.7., experiment 1). Zvýšení reakční teploty na 120 °C poskytlo 53% izolovaný výtěžek lineárního produktu **101i**, ovšem další změny reakčních podmínek jako změna katalyzátoru nebo uskutečnění reakce v mikrovlnném reaktoru nevedly ke zlepšení výsledků. Vznik větveného produktu allylové substituce nebyl ani v jednom případě pozorován.

**Tabulka 4.7** Palladiovými komplexy katalyzovaná allylace **39** s cinammyl-acetátem.<sup>a</sup>

Exper.	Katalyzátor (mol %)	Čas (h)	Teplota (°C)	<b>101i</b> , Výtěžek (%) <sup>b</sup>
1	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5)	3	90	9
2	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5)	3	120	90 (53) <sup>c</sup>
3	$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (5)	0.5	110 <sup>d</sup>	14
4	$[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (5)/ $\text{PPh}_3$ (10)	4	80	86
5	$[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (5)/ $\text{PPh}_3$ (10)	0.5	110 <sup>d</sup>	22
6	$[\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5)\text{Cl}]_2$ (5)	2	80	0

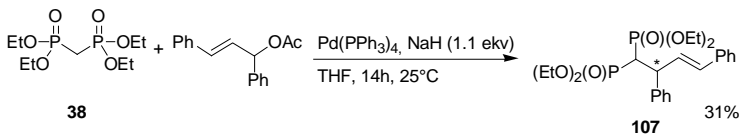
<sup>a</sup> Reakce byla provedena za použití **39** (0.3 mmol, 1 ekv),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2 ekv), cinammyl-acetátu (1.5 ekv) a katalyzátoru (0.05 ekv); <sup>b</sup> Výtěžek určen pomocí GC-MS analýzy; <sup>c</sup> Izolovaný výtěžek; <sup>d</sup> Reakce byla provedena v mikrovlnném reaktoru.

Nejzajímavějším ze studovaných substrátů pro allylovou alkylační reakci byl 1,3-difenyl-2-propyl-acetát, protože pokud by allylační reakce probíhala, muselo by docházet k tvorbě chirálních produktů (Schéma 4.3). Při této reakci byly testovány optimalizované podmínky z předchozích reakcí s allyl-acetátem nebo cinammyl-acetátem, ovšem v reakční směsi nebyla pozorována tvorba kýženého produktu. Zahříváním reakční směsi na 150 °C za přítomnosti katalyzátoru  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , dvou ekvivalentů uhličitanu cesného v THF došlo po třech hodinách k úplnému rozkladu výchozího bisfosfonátu **39**. Byly také testovány různé báze a katalytické systémy. Nejlepším dosaženým výsledkem bylo pozorování kýženého produktu na GC-MS a poté byl určen výtěžek pomocí  $^{19}\text{F}$  NMR s fluoranisolem jako standardem, který činil pouhé 1%. Použité podmínky pro tento experiment byly následující: hydrid sodný (1.1 ekv) jako báze, katalyzátor  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ , v THF zahříváno po dobu 17 hodin na 60 °C. Bohužel, zároveň s tvorbou produktu docházelo k rozkladu výchozího bisfosfonátu **39** za těchto podmínek a zvyšování teploty nebo reakčního času nevedlo ke zlepšení výsledku této reakce.

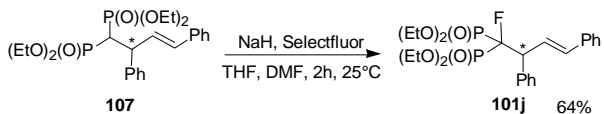


**Schéma 4.3** Palladiovými komplexy katalyzovaná allylace **39** s 1,3-difenyl-2-propyl-acetátem.

Nakonec byla kýžená látka **101j** připravena, ovšem poněkud jiným způsobem, než jsme původně zamýšleli. Tetraethyl-methylenbisfosfonát (**38**) je na rozdíl od **39** možno podrobit palladiem katalyzované allylové alkylaci s 1,3-difenyl-2-propyl-acetátem, přičemž kýžený produkt **107** byl izolován v 31% výtěžku (Schéma 4.4). V tomto případě zahřívání reakční směsi nevedlo ke zvýšení výtěžku. Látka **107** byla následně elektrofilně fluorována pomocí Selectfluoru na kýžený produkt **101j** v 64% izolovaném výtěžku (Schéma 4.5).



**Schéma 4.4** Palladiovými komplexy katalyzovaná allylace **38** s 1,3-difenyl-2-propyl-acetátem.

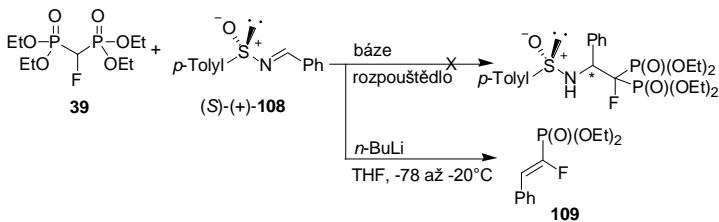


**Schéma 4.5** Elektrofilní fluorace látky **107** na **101j**.

Experimenty provedené s tetraethyl-methylenbisfosfonátem (**38**) prokázaly, že nukleofilicita látky **39** je v allylových substitučních reakcích výrazně menší v porovnání s bisfosfonátem **38**. Toto zjištění je ve shodě s publikovanými

výsledky profesora Hu a spolupracovníků, kteří ve svých člancích často popisují „negativní fluorový efekt (NFE)<sup>64</sup> fluorovaných karbaniontů. Substituce fluorem na karbaniontovém centru snižuje nukleofilicitu příslušných karbaniontů například vůči epoxidům.<sup>148</sup>

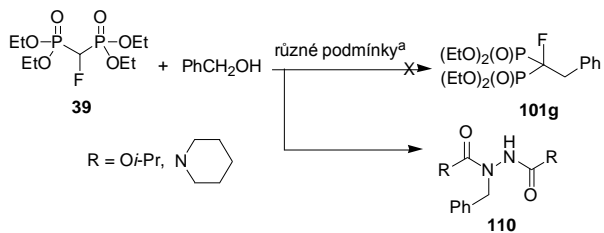
Dále byly studovány reakce tetraethyl-fluormethylenbisfosfonátu (**39**) se sulfinyliminy. Opět bylo snahou vyvinout metodu pro přípravu chirálních fluorovaných látek. Tentokrát byla zvolena metodika přípravy enantiomerně čistého sulfinyliminu (*S*)-(+)-**108** z Andersenova činidla<sup>174</sup> a následné diastereoselektivní adice **39** na tento imin (Schéma 4.6). Dva ekvivalenty uhlíčitanu cesného v DMF při laboratorní teplotě, ani *n*-BuLi (1.1 ekv) v THF při -20 °C neposkytly kžžený produkt. V druhém případě, při použití *n*-BuLi, docházelo při postupném ohřívání reakční směsi z -78 °C na -20 °C k úplné konverzi výchozí látky **39** a jako hlavní produkt reakce byl detekován diethyl-(1-fluor-2-fenyl)vinylfosfonát **109** (Schéma 4.6), produkt formální HWE reakce **39** s benzaldehydem.



**Schéma 4.6** Pokus o nukleofilní adici **39** na imin (*S*)-(+)-**108**.

Jedním ze syntetických cílů též bylo uplatnit tetraethyl-fluormethylenbisfosfonát (**39**) v Mitsunobuově reakci (Schéma 4.7). Reakce byla prováděna s benzylalkoholem jako zkušebním substrátem za různých podmínek. Trifenylfosfin ani tributylfosfin v kombinaci s azo látkami jako DIAD nebo ADDP v THF nebo benzenu nebyly schopné reakci zprostředkovat. Tetraethyl-fluormethylenbisfosfonát (**39**) se do reakce ani v jednom případě nezapořil. Ve všech případech jsem pozoroval produkt benzylace azolátky **110**, jehož tvorba je charakteristická pro Mitsunobuovu reakci bez vhodného nukleofilu. Reakci jsem

zkoušel provést i s bisfosfonátem **38** za níže uvedených podmínek, ovšem též neúspěšně.



- <sup>a</sup> 1)  $\text{PPh}_3$ , DIAD, PhH;  
 2)  $\text{PPh}_3$ , DIAD, THF;  
 3)  $\text{PPh}_3$ , ADDP, PhH;  
 4)  $\text{PBu}_3$ , ADDP, PhH;  
 5)  $\text{PBu}_3$ , ADDP, THF.

**Schéma 4.7** Pokus o benzylaci **39** pomocí Mitsunobuovy reakce.

### 3.2. Reaktivita diethyl-fluorfenylsulfonylmethylfosfonátu

Diethyl-1-fluor-1-fenylsulfonylmethylfosfonát (**43**), též známý jako McCarthyho činidlo, byl uveden do organické syntézy Koizumim a spolupracovníky<sup>175</sup> a dále rozvíjen jako fluormethylenový synthon McCarthyho a spolupracovníky.<sup>176</sup> Fosfonát **43** reaguje za bazických podmínek s aldehydy,  $\alpha,\beta$ -nenасыenými aldehydy a ketony HWE reakcí za tvorby 1-fluor-1-fenylsulfonylalkenů (Schéma 5.1).<sup>175-177</sup> McCarthyho činidlo (**43**) bylo uplatněno jako prekurzor  $\alpha$ -fluorfosfonátů nebo  $\alpha$ -fluorsulfonů. Metodika je založena na alkylní reakci **43** alkyl trifláty, bromidy nebo jodidy za bazických podmínek a následně desulfonací sodíkovým amalgámem nebo defosforylací za radikálových podmínek (Schéma 5.1).<sup>107</sup>

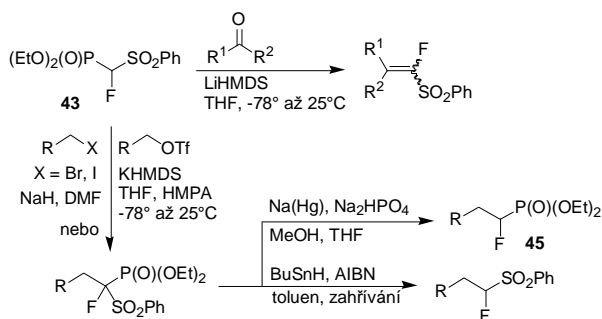


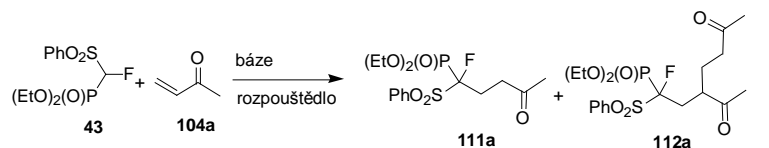
Schéma 5.1 Publikované HWE a alkylní reakce **43**.

Rozhodli jsme se studovat dosud neprobádanou konjugovanou adici McCarthyho činidla (**43**) na Michaelovské akceptory. Produkty konjugované adice by totiž mohly sloužit pro přípravu  $\alpha$ -fluorovaných fosfonátů **45** a též nás zajímalo porovnání reaktivity McCarthyho činidla s 1-fluorbis(fenylsulfonyl)methanem (**88**) a tetraethyl fluormethylenbisfosfonátem (**39**) vůči konjugované adici.

Nejprve byla studována Michaelovská adice **43** na methyl vinyl keton jako modelovou  $\alpha,\beta$ -nenасыenou sloučeninu. Reakce byla nejprve provedena za optimalizovaných podmínek, které byly získány při studii konjugované adice fluormethylenbisfosfonátu (**39**) na methyl vinyl keton. Jako báze byl použit uhličitan

cesný (dva ekvivalenty) v DMF za laboratorní teploty a kýžený produkt 1,4-adice byl doprovázen vznikem produktu dvojnásobné konjugované adice (Tabulka 5.1, experiment 1). Při zmenšení navážky uhlíčitanu cesného až na katalytické množství (0.1 ekv) a zkrácení reakčního času, byl kýžený produkt **111a** izolován jako jediný produkt reakce v téměř kvantitativním výtěžku (Tabulka 5.1, experiment 3).<sup>178</sup>

**Tabulka 5.1** Optimalizace 1,4-adice **43** na methyl vinyl keton (**104a**).<sup>a</sup>

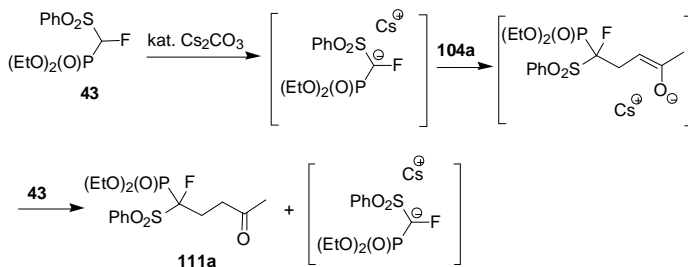


Exp.	Báze (ekv)	Rozp.	Teplota (°C)	Čas (h)	<b>111a</b> , Výtěžek (%) <sup>b</sup>	<b>112a</b> , Výtěžek (%) <sup>b</sup>
1	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.0)	DMF	25	1.5	72	16
2	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0)	DMF	0	0.3	89	8
3	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1)	DMF	25	0.1	>95 (95)	0
4	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1)	THF	25	4.0	>95	1
5	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1)	MeCN	25	1.0	>95 (95)	0
6	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1)	DMF	25	42	>95	0
7	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1)	DMF	50	3.0	>95	0
8	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0)	DMF	25	2.5	>95	2
9	LDA (1.1)	THF	-78 až 0	2.0	32	5
10	NaH (1.1)	THF	-20 až 10	1.5	<1	<1

<sup>a</sup> Reakce byla provedena za použití **43** (0.2 mmol, 1 ekv); **104a** (1.2 ekv), báze (0.1-2 ekv) v příslušném rozpouštědle (2.5ml); <sup>b</sup> Výtěžek určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy, PhCF<sub>3</sub> použit jako vnitřní standard, izolované výtěžky v závorkách.

Je možné, že rozdíl v reaktivitě mezi **43** a **39** může být způsoben sterickým efektem (fosfonátová skupina je objemnější než fenylnsulfonylová skupina). Adice karbaniontu odvozeného od **43** na methyl vinyl keton poskytují v prvním kroku karbaniontový intermediát, který je pravděpodobně schopen deprotonovat výchozí

fosfonát **43** a proto ke spuštění reakce postačuje katalytické množství uhlíčitanu (Schéma 5.2). Tetraethyl-fluormethylenbisfosfonát (**39**) a produkt jeho kojugované adice **105a** jsou narozdíl od **43** stericky objemnější, což zabraňuje efektivní výměně protonu mezi **39** a odpovídajícím karbaniontovým intermediátem a proto reakce vyžaduje nadbytek báze.<sup>178</sup>



**Schéma 5.2** Vysvětlení kojugované adice **43** na **104a** s katalytickým množstvím báze.


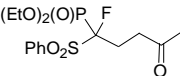

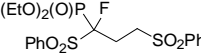

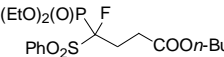
Produkt **111a** vzniká ve vysokých výtěžcích i v jiných rozpouštědlech než v DMF (Tabulka 5.1. experimenty 4,5). Byly testovány i jiné báze pro zprostředkování kojugované adice **43** na methyl vinyl keton, ale z dalšíchází dobré výtěžky poskytoval pouze uhlíčitan draselný též v katalytickém množství, ovšem za zvýšené teploty (Tabulka 5.1, experiment 7). Optimalizační experimenty ukázaly, že je výhodné další reakce provádět v acetonitrilu, ve kterém kojugovaná adice probíhala sice pomaleji než v DMF, ale vzhledem ke zpracování reakční směsi a izolaci produktů bylo vhodné reakci provádět v rozpouštědle s nižší teplotou varu.<sup>178</sup>

Optimalizované reakční podmínky (Tabulka 5.1, experiment 5) byly použity pro studium rozsahu a omezení metodiky 1,4-adice **43** na různé  $\alpha,\beta$ -nenasycené sloučeniny (Tabulka 5.2). Spolu s methyl vinyl ketonem (**104a**) a fenyl vinyl sulfonem (**104e**) byl sledován velmi reaktivní i butyl akrylát (**104i**). Tyto Michaelovské akceptory poskytly produkty kojugované adice **111** ve vysokých výtěžcích (Tabulka 5.2, experimenty 1-3). Ethyl-propiolát (**104f**) reagoval s **43** za přítomnosti katalytického množství uhlíčitanu cesného, ale se stechiometrickým množstvím báze byl získán vyšší výtěžek v kratším reakčním čase. Analýza <sup>19</sup>F NMR


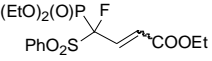
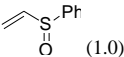
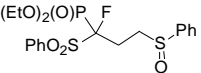

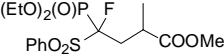
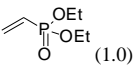
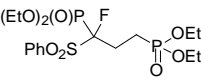
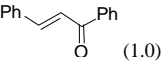
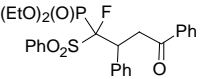
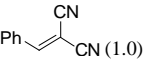
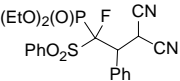
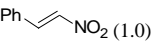
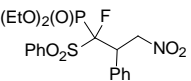
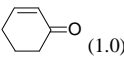
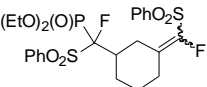


s trifluortoluenem jako vnitřním standardem prokázala přítomnost *E*- a *Z*- produktů **111f** v poměru 1:1 v 63% výtěžku (Tabulka 5.2, experiment 4). Fenyl vinyl sulfoxid (**104d**), methyl-methakrylát (**104g**) a diethyl-vinylfosfonát (**104c**) vyžadovaly použití alespoň jednoho ekvivalentu báze (Tabulka 5.2, experimenty 5-7). Sloučeniny **111d** a **111g** byly připraveny jako diastereomerní směsi, přičemž se zdá, že poměr diastereomerů klesá s rostoucí vzdáleností mezi asymetrickými centry. Chalkon (**104i**) neposkytl očekávaný produkt **111i**, nicméně při použití tří ekvivalentů uhličitanu cesného došlo k tvorbě nových produktů (viz níže). Benzyliden malononitril (**104k**) a  $\beta$ -nitrostyren (**104j**) byly nereaktivní v přítomnosti katalytického množství uhličitanu cesného a nadbytek báze poskytl v obou případech pestré směsi neidentifikovaných fluorovaných látek. Cyklohexenon (**104h**) neposkytl očekávaný produkt ani s katalytickým množstvím báze, ani s nadbytkem uhličitanu cesného. Nicméně nadbytek uhličitanu cesného spustil reakci, jejímž výsledným produktem byl **111h'** (čtyři isomery), jehož struktura byla stanovena na základě  $^{19}\text{F}$  NMR analýzy a HRMS (ESI $^+$ ). Pravděpodobně **111h'** vznikl konjugovanou adicí **43** na **104h** a následnou HWE reakcí.<sup>178</sup>

**Tabulka 5.2** 1,4-Adice **43** na  $\alpha,\beta$ -nenасыené sloučeniny.<sup>a</sup>

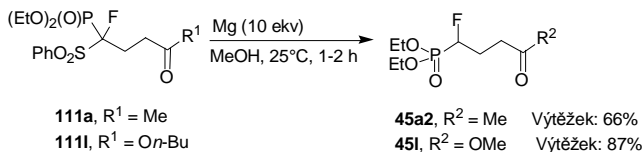
Exp.	<b>104</b> , (ekv)	M. akceptor	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$ (ekv)	Čas (h)	<b>111</b> , produkt	Výtěžek (%) <sup>b</sup>
1	<b>104a</b>  (1.2)		0.1	1	<b>111a</b> 	95
2	<b>104e</b>  (1.0)		0.1	1	<b>111e</b> 	95
3	<b>104l</b>  (1.2)		0.1	5	<b>111l</b> 	94

**Tabulka 5.2** (Pokračování)

Exp.	<b>104</b> , M. akceptor (ekv)	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (ekv)	Čas (h)	<b>111</b> , produkt	Výtěžek (%) <sup>b</sup>
4	<b>104f</b>  (1.2)	1.0	4	<b>111f</b> 	63 <sup>c,d</sup> (E/Z: 1:1)
5	<b>104d</b>  (1.0)	1.0	3	<b>111d</b> 	56 (d.r. 49:51)
6	<b>104g</b>  (1.2)	2.0	21	<b>111g</b> 	48 (d.r. 22:77)
7	<b>104c</b>  (1.0)	1.0	25	<b>111c</b> 	69
8	<b>104i</b>  (1.0)	3.0	24	<b>111i</b> 	0 <sup>e</sup>
9	<b>104k</b>  (1.0)	2.0	20	<b>111k</b> 	0
10	<b>104j</b>  (1.0)	2.0	45	<b>111j</b> 	0
11	<b>104h</b>  (1.0)	3.0	22	<b>111h'</b> 	28 <sup>e</sup>

<sup>a</sup> Reakce byla provedena za použití **43** (0.3 mmol, 1 ekv); **104** (1-1.2 ekv), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.1-3 ekv) v MeCN (3 ml); <sup>b</sup> Izolované výtěžky; <sup>c</sup> Výtěžek určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy, PhCF<sub>3</sub> použit jako vnitřní standard; <sup>d</sup> Čistý (*E*)-**111f** byl izolován sloupcovou chromatografií v 29% výtěžku; <sup>e</sup> Pozorován vznik jiného produktu (viz Tabulka 5.3).

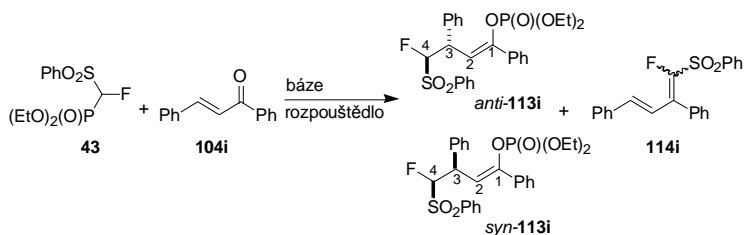
Desulfonylace vybraných Michaelovských aduktů **111** použitím hořčičku v methanolu<sup>179</sup> poskytla  $\alpha$ -fluorofosfonáty (**45**) v dobrých výtěžcích (Schéma 5.3). V průběhu reakce došlo kromě desulfonylace *n*-butyl esteru **111I** též k transesterifikaci na methylester **45I**. Transesterifikace na fosfonátové skupině probíhá výrazně pomaleji a za těchto podmínek není významná.<sup>178</sup>



**Schéma 5.3** Desulfonylace aduktů **111** na  $\alpha$ -fluorofosfonáty (**45**).

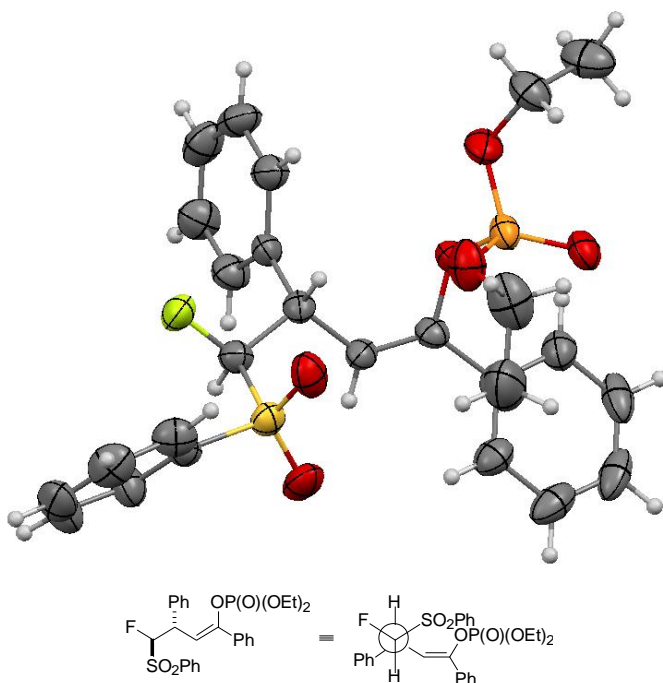
Reakce výchozího fosfonátu **43** s chalkonem (**104i**) byla dále podrobně studována (Tabulka 5.3). S katalytickým množstvím uhličitany cesného neprobíhala žádná reakce, ale byl-li použit nadbytek uhličitany cesného, docházelo ke vzniku nového produktu – enolfosfátu **113i** v 31% izolovaném výtěžku (Tabulka 5.3, experimenty 1 a 2). V případě použití stechiometrického množství báze LDA v THF poskytovala reakce s chalkonem směs HWE produktu **114i** a produktu **113i** v nízkých výtěžcích (Tabulka 5.3, experiment 3). Zlepšení výtěžku látky **113i** přineslo použití hydridu sodného jako báze (Tabulka 5.3, experiment 4). Nakonec jsem zkusil použít dvounásobný nadbytek fosfonátového karbaniontu odvozeného od **43** a optimalizace reakční teploty a reakčního času poskytla **113i** v celkovém 72% izolovaném výtěžku (Tabulka 5.3, experiment 5). Látka **113i** byla směsí dvou diastereomerů v poměru 64:36. Diastereomery byly efektivně odděleny pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu a konfigurace majoritního (méně polárního) produktu byla určena jako *anti* na základě porovnání výpočetních metod a NMR experimentů. Navíc byl majoritní-**113i** úspěšně rekrystalizován a Röntgenová difrakce potvrdila relativní konfiguraci *anti* (Obrázek 5.1).<sup>178</sup> Struktura byla umístěna do databáze CCDC pod číslem 906505.

**Tabulka 5.3** Reakce výchozího fosfonátu **43** s chalconem (**104i**).<sup>a</sup>



Exp.	<b>43</b> (ekv)	Báze (ekv)	Rozp.	Teplota (°C)	Čas (h)	Výtěžek <b>114i</b> (%) <sup>b</sup>	Výtěžek <b>113i</b> (%) <sup>c</sup>	d.r. <sup>d</sup> <b>113i</b>
1	1.0	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (0.1)	MeCN	25	6	0	0	-
2	1.0	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (3.0)	MeCN	25	24	3	31	66:33
3	1.0	LDA (1.1)	THF	-78-0	2	21	32	64:36
4	1.0	NaH (1.1)	THF	-60 až 25	1	6	40	62:37
5	2.0	NaH (2)	THF	0-25	1	7	72	64:36

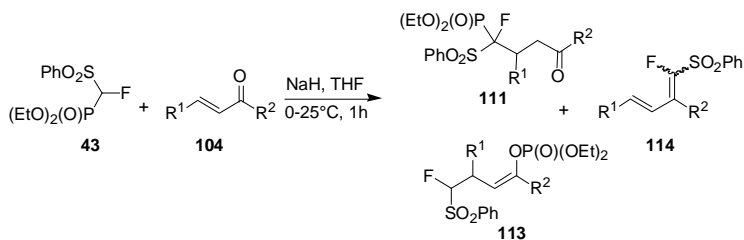
<sup>a</sup> Reakce byla provedena za použití **43** (1-2 ekv); **104i** (0.2 mmol, 1 ekv), báze (0.1-3 ekv) v příslušném rozpouštědle (2 ml); <sup>b</sup> Výtěžek určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy, PhCF<sub>3</sub> použit jako vnitřní standard; <sup>c</sup> Izolované výtěžky; <sup>d</sup> Poměr diastereomerů určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy surové reakční směsi.



**Obrázek 5.1** Výsledek rentgenostrukturní analýzy sloučeniny *anti*-**113i**.

Optimalizované podmínky pro syntézu **113i** byly testovány na dalších  $\alpha,\beta$ -nenasycených ketonech (Tabulka 5.4). Methyl vinyl keton (**104a**) poskytl směs produktu 1,4-adice (**111a**), produktu HWE reakce **114a** a produktu **113a** (Tabulka 5.4, experiment 1). Chalkony **104i** a **104m** poskytly produkty **113** v dobrých izolovaných výtěžcích a byly pozorovány též minoritní HWE produkty **114**. Keton **104n** poskytl pouze produkt **113n** v dobrém výtěžku, narozdíl od svého izomeru, ketonu **104o**, který reagoval pouze jako substrát HWE reakce a byl izolován produkt **114o**.<sup>178</sup>

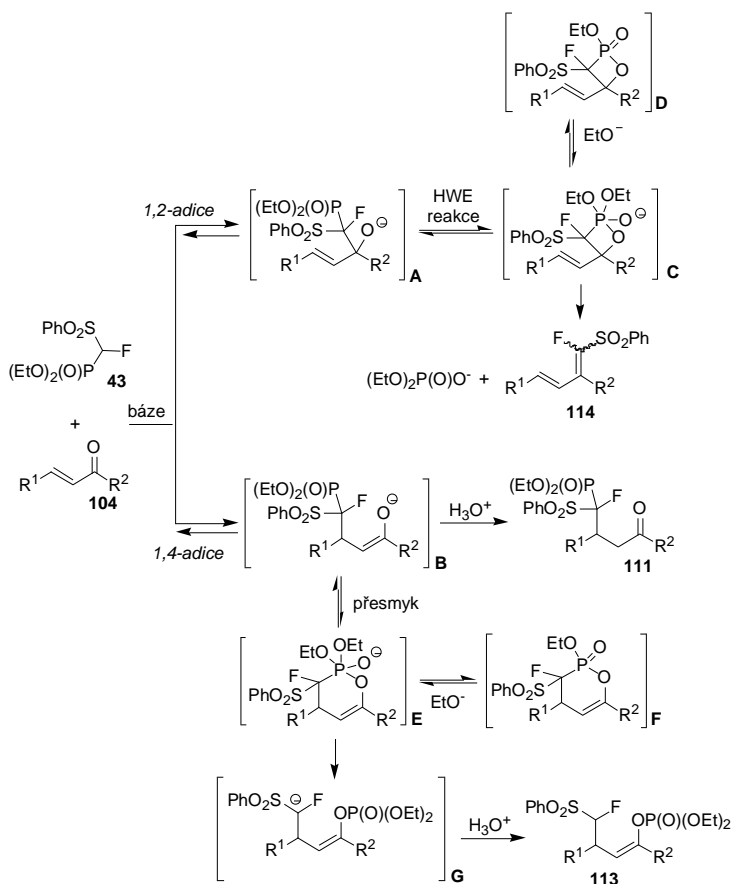
**Tabulka 5.4** Vznik enol fosfátů **113** adicí **43** na nenasycené ketony **104**.<sup>a</sup>



Exp.	<b>104</b>	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>111</b> , Výtěž. (%) <sup>b</sup>	<b>114</b> , Výtěž. (%) <sup>b</sup>	<b>113</b> , Výtěž. (%) <sup>c</sup>	<b>113</b> , d.r. <sup>d</sup>
1	<b>104a</b>	H	Me	30	22	18 <sup>b</sup>	–
2	<b>104i</b>	Ph	Ph	0	7	72	64:36
3	<b>104m</b>	<i>p</i> -Tol	Ph	0	12	68	58:42
4	<b>104n</b>	Me	Ph	0	0	68	71:29
5	<b>104o</b>	Ph	Me	0	34, 70 <sup>e</sup>	0	–

<sup>a</sup> Reakce byla provedena za použití **43** (2 ekv), **104** (0.2 mmol, 1 ekv) a NaH (2 ekv) v THF (3 ml); <sup>b</sup> Výtěžek určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy, PhCF<sub>3</sub> použit jako vnitřní standard; <sup>c</sup> Izolované výtěžky, není-li uvedeno jinak; <sup>d</sup> Poměr diastereomerů určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy surové reakční směsi; <sup>e</sup> Reakce byla provedena za použití **43** (0.4 mmol, 1 ekv); **104o** (4 ekv) a NaH (1.2 ekv) v THF (3 ml) při -70 °C až 0 °C během 1 hodiny. Poměr *E/Z* **114o** byl 62:38.

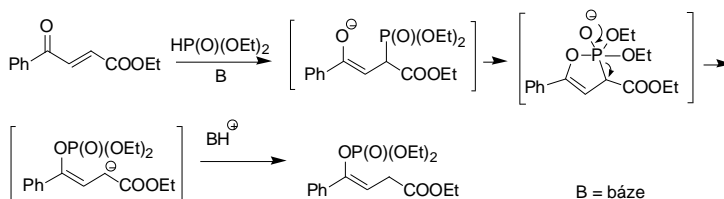
Tvorba produktů **111**, **113** a **114** z McCarthyho činidla (**43**) a α,β-nenasycených ketonů by mohla být vysvětlena následovně (Schéma 5.4): McCarthyho činidlo (**43**) je deprotonováno bazí (NaH nebo Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), vzniká stabilizovaný karbanion, který může reversibilně atakovat keton **104** ve smyslu 1,2 nebo 1,4-adice a může tak vznikat alkoxidový intermediát **A**, respektive enolátový intermediát **B**. Cesná sůl **43** je dostatečně měkká ve smyslu Pearsonovy klasifikace a upřednostňuje tak konjugovanou adici. Ketony s terminální dvojnou vazbou též upřednostňují 1,4- před 1,2-adicí. V případě sodné soli **43** může docházet jak ke konjugované tak k 1,2-adici v závislosti na konkrétním ketonu.<sup>178</sup>



**Schéma 5.4** Navrhovaný mechanismus tvorby produktů **111**, **113** a **114**.

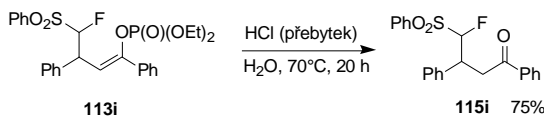
Pokud 1,2-adice převládá, reakce se odehrává HWE mechanismem přes intermediát **C** (eventuelně je zahrnut i neutrální intermediát **D**) a vzniká produkt **114** a diethylfosfátový anion. Na druhou stranu konjugovaná adice může vést buď po protonaci intermediátu **B** k produktu **111**, anebo po přesmyku fosfonátu na fosfát přes šestičlenný anionický intermediát **E** (eventuelně je zahrnut i neutrální intermediát **F**) dojde ke vzniku enol fosfátu **113**. Oxo skupina **104i** je více elektrofilní než oxo

skupina **104o**, přesto **104i** poskytuje převážně produkt 1,4-adice a přesmyku na enol fosfát, zatímco **104o** poskytuje produkt 1,2 adice a následné HWE reakce (Tabulka 5.4, experimenty 2 a 5). Pozorování této neočekávané reaktivity by mohlo být vysvětleno zvážením rovnovážné tvorby intermediátů **A** a **B** a jejich reaktivity. Pro výchozí **104o** je intermediát **B** vytvořen přednostně před **A**, ale intermediát **A** reaguje rychleji ve smyslu HWE reakce. Na druhou stranu chalkon **104i** přednostně tvoří intermediát **A**, nicméně anionický kyslík není dostatečně nukleofilní pro efektivní HWE reakci a tak převáží přesmyk na enol fosfát **113i**. Tento typ přesmyku přes 6-členný oxafosfinanový cyklus dosud nebyl v literatuře zmiňován, ale přesmyky přes 5-členné oxafosfolanové cykly již byly popsány<sup>180</sup> (Schéma 5.5) a přes 4-členné oxafosfetanové cykly probíhá HWE reakce.<sup>181</sup>



**Schéma 5.5** Příklad známého přesmyku přes 5-členný oxafosfolanový cyklus.<sup>180b</sup>

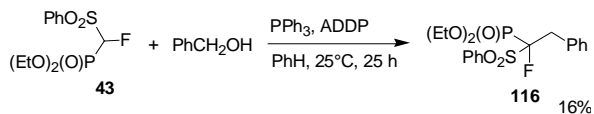
Enol fosfát **113i** byl podroben reakci s hořčíkem v methanolu, ale překvapivě docházelo místo desulfonylace k defosfonylaci na produkt **115i** v nízkém výtěžku (25%) spolu s tvorbou několika neidentifikovaných vedlejších produktů. Bylo ovšem zjištěno, že silně kyselé podmínky způsobují defosfonylaci **113i** za tvorby ketonu **115i** v dobrém výtěžku (Schéma 5.6). Surový produkt **115i** vykazoval stejný poměr diastereomerů (64:36) jako výchozí **113i** (poměr diastereomerů **115i** se zvýšil na 90:10 po izolaci produktu sloupcovou chromatografií).<sup>178</sup>





**Schéma 5.6** Příprava  $\gamma$ -fluorketonu **115i** defosfonylací **113i**.

V rámci zkoumání reaktivity McCarthyho činidla (**43**) bylo zamýšleno tento fosfonát podrobit Mitsunobuově reakci (Schéma 5.7). Reakce byla prováděna s benzylalkoholem jako zkušebním substrátem. Pomocí trifenylofosfinu v kombinaci s DIAD v benzenu reakce neprobíhala podle zamýšleného scénáře. V tomto případě byl pozorován pouze produkt benzylace DIAD (**110**). Byl-li však použit ADDP místo DIAD, kýžený produkt **116** byl po 24 hodinách izolován ovšem pouze v 16% výtěžku (Schéma 5.6). Většina výchozího fosfonátu **43** byla po tomto experimentu získána zpět. Přes tento mírně povzbudivý výsledek Mitsunobuovy reakce s fosfonátem **43** nebyly dále studovány.



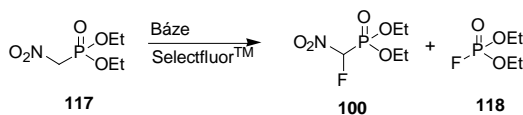
**Schéma 5.7** Benzylace **43** pomocí Mitsunobuovy reakce.

### 3.3. Reaktivita diethyl-fluornitromethylfosfonátu

Diethyl-fluornitromethylfosfonát (**100**) je látka, jejíž příprava dosud nebyla publikována, a která by mohla představovat hodnotnou výchozí látku pro řadu zajímavých sloučenin, jako jsou například 1-fluor-1-nitroalkeny nebo 1-fluor-1-nitrofosfonáty. Diethyl-nitromethylfosfonát (**117**) je známá sloučenina, která byla použita například v syntéze diethyl-[nitro(diazo)methyl]fosfonátů které byly dále transformovány na  $\alpha$ -nitro- $\alpha$ -fosfonocyklopropany<sup>182</sup>, dále v nitro-Mannichových reakci s *in situ* generovanými iminy<sup>183</sup>, nebo v 1,3-dipolární cykloadici s alkeny a 1-alkyny.<sup>184</sup>

Diethyl-fluornitromethylfosfonát (**100**) byl syntetizován elektrofilní fluorací diethyl-nitromethylfosfonátu (**117**) (Tabulka 6.1). Fosfonát **117** v přítomnosti hydridu sodného nebo hexamethyldisilazidu litného či sodného a Selectfluoru jako elektrofilního fluoračního činidla ve směsi THF a DMF poskytoval kýžený fluorovaný produkt **100** v malých výtěžcích, místo toho byl pozorován vznik výrazného množství toxického<sup>185</sup> diethyl-fluorofosfátu (**118**). Selectfluor a ekvimolární množství hydridu draselného ve vodném acetonitrilu poskytl kýžený produkt **100** v dobrém výtěžku bez vedlejších produktů (Tabulka 6.1, experiment 7). Podobné podmínky byly již dříve publikovány jako nejvhodnější pro elektrofilní fluoraci různých nitro látek.<sup>186</sup> Použití substechiometrických ani katalytických množství hydroxidu draselného nevedlo k lepším výtěžkům **100** (Tabulka 6.1, experimenty 8,9). Využití *N*-fluorbenzensulfonimidu (NFSI) jako elektrofilního fluoračního činidla též nevedlo ke zlepšení výtěžku fosfonátu **100**. Použití podmínek z Tabulky 6.1, experimentu 7 a nahrazení Selectfluoru činidlem NFSI poskytl nízký výtěžek **100**. Elektrofilní fluorace **117** pomocí NFSI za bezvodých podmínek (DBU v THF) poskytla pouze 16% výtěžek kýženého fosfonátu **100** dle NMR analýzy.

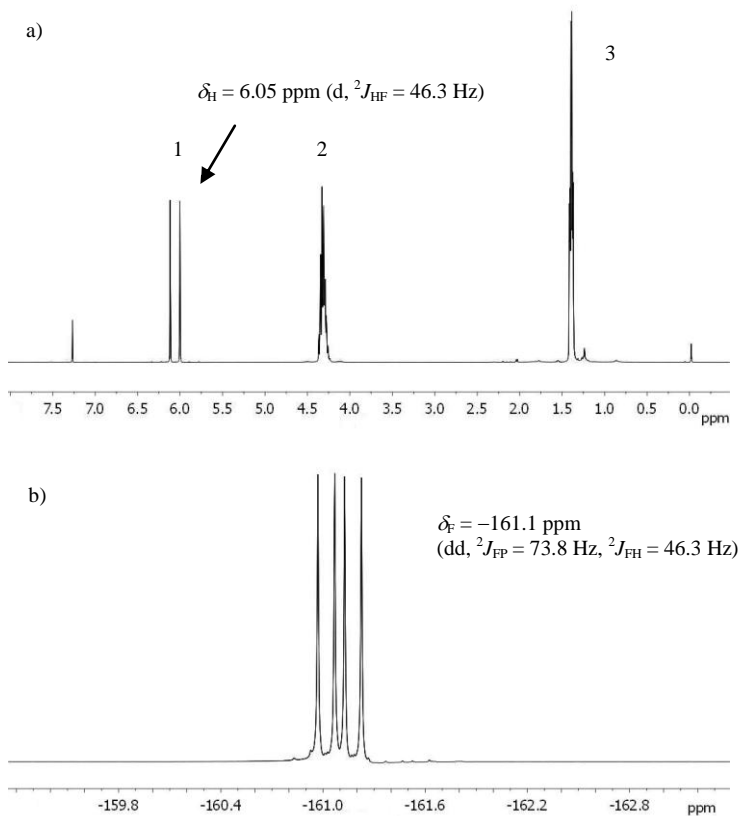
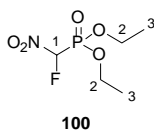
**Tabulka 6.1** Výsledky optimalizační fluorace diethyl-fluornitromethylfosfonátu.<sup>a</sup>



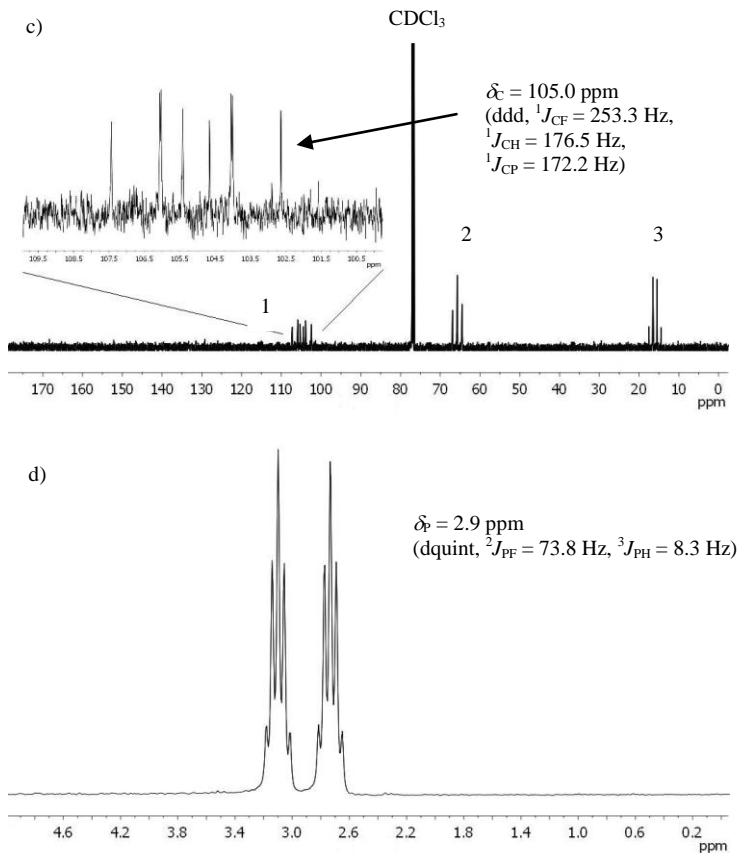
Exp.	Báze (ekv)	Rozpouštědlo (obj. poměr)	Select- fluor (ekv)	Teplota (°C)	<b>100</b> , Výtěžek (%) <sup>b</sup>	<b>118</b> , Výtěžek (%) <sup>b</sup>
1	NaH (1.0)	THF/DMF (3:1)	1.0	0-25	32 (12)	27
2	NaH (1.1)	THF/DMF (3:1)	1.5	0-25	16	43
3	<i>n</i> -BuLi (1.1)	THF/DMF (3:1)	1.1	-60 až 25	0	0
4	NaHMDS (1.1)	THF/DMF (3:1)	1.1	0-25	15	56
5	LiHMDS (1.1)	THF/DMF (3:1)	1.1	0-25	2	33
6	KOH (1.5)	MeCN/H <sub>2</sub> O (1:1)	1.0	25	42 (20)	0
7	KOH (1.0)	MeCN/H <sub>2</sub> O (2:1)	1.5	0	67 (48)	0
8	KOH (0.5)	MeCN/H <sub>2</sub> O (2:1)	1.5	0	38 (25)	0
9	KOH (0.1)	MeCN/H <sub>2</sub> O (2:1)	1.5	0	13	0

<sup>a</sup> Reakce byly provedeny s **117** (1 mmol, 1 ekv); <sup>b</sup> Výtěžky byly určeny pomocí GC-MS analýzy, v závorkách jsou uvedeny izolované výtěžky.

Při analýze NMR spekter látky **100** byla pozorována neobvykle nízká *geminální* kaplingová konstanta mezi fosforovým atomem a CHF protonem (<sup>2</sup>*J*<sub>PH</sub>) (Schéma 6.1). V THF-*d*<sub>8</sub> byla naměřena tato kaplingová konstanta o hodnotě 0.3 Hz a v CDCl<sub>3</sub> nebyl pozorován žádný kapling mezi CHF vodíkem a fosforem na 500 MHz NMR spektrometru. Nicméně v <sup>13</sup>C NMR spektrech bez protonového dekaplingu je signál CHF vodíku štěpen jak fluorem, tak fosforem i vodíkem (Obrázek 6.1). Obvyklá *geminální* kaplingová konstanta mezi fosforovým atomem a CHF protonem, (<sup>2</sup>*J*<sub>PH</sub>) například u bisfosfonátu **39** činí 13.6 Hz.<sup>95</sup> U fosfonátu **43** je hodnota <sup>2</sup>*J*<sub>PH</sub> rovna 6.6 Hz.<sup>176</sup>



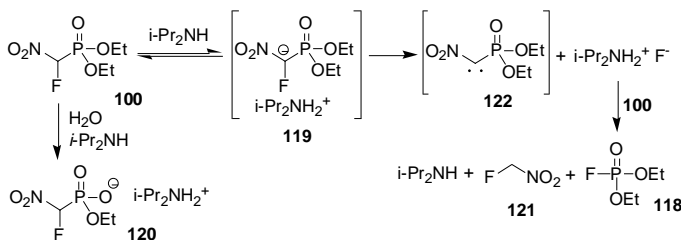
**Obrázek 6.1** a)  $^1\text{H}$  (500 MHz), b)  $^{19}\text{F}$  (470 MHz) NMR spektra látky **100** v  $\text{CDCl}_3$ .



**Obrázek 6.1** c)  $^{13}\text{C}$  (126 MHz), d)  $^{31}\text{P}$  (202 MHz) NMR spektra látky **100** v  $\text{CDCl}_3$ .

Tvorba diethyl-fluorofosfátu (**118**) během syntézy fosfonátu **100** byla zprvu překvapivá, ale po prozkoumání stability diethyl-fluornitromethylfosfonátu (**100**) a jeho rozkladných produktů byl vznik **118** objasněn. V bazickém prostředí dochází k rozkladu fosfonátu **100** při laboratorní teplotě. V čisté formě je možno skladovat **100** pod argonem při teplotě 4 °C nebo nižší po dobu několika týdnů bez zjevné

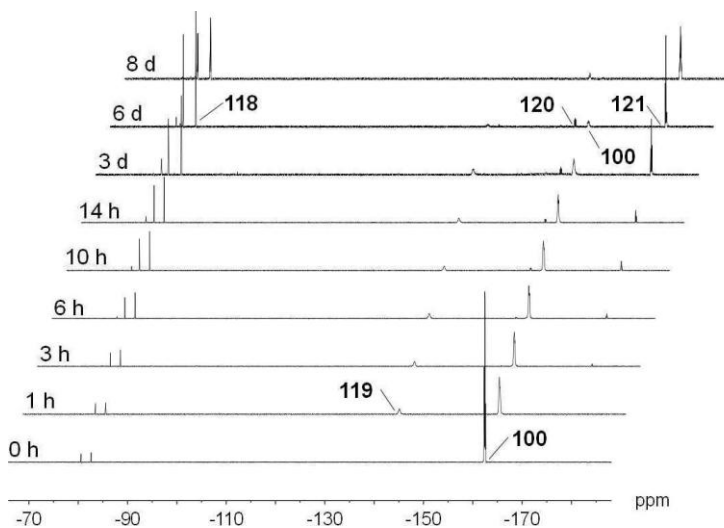
známky rozkladu. Přidavek diisopropyl aminu k roztoku **100** v THF dává vzniknout soli **119** a částečná hydrolyzá na monoester **120** je způsobena přítomností zbytkové vody (Schéma 6.1). Je-li reakce prováděna v suchém a nesusušeném THF, množství vzniklého monoesteru **120** se výrazně liší. Sůl **119** se pomalu rozkládá na diethyl-fluorofosfát (**118**) a fluornitromethan (**121**) pravděpodobně přes karbenový intermediát **122**. Bohužel přítomnost karbenu **122** nebyla potvrzena navzdory pokusům zachytit karben na příslušný cyklopropanový derivát pomocí styrenu jak v přítomnosti  $\text{Rh}_2(\text{OAc})_4$ , tak i bez rhodiového komplexu (v THF nebo DMF,  $-50\text{ }^\circ\text{C}$  až  $25\text{ }^\circ\text{C}$ , 1-20 hodin).



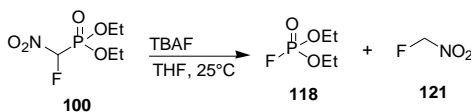
**Schéma 6.1** Navrhovaný mechanismus rozkladu **100** s diisopropylaminem.

Rozklad **100** s diisopropylaminem (1 ekv) byl sledován pomocí  $^{19}\text{F}$  NMR (Obrázek 6.2) a konečné produkty po 1 týdnu byly diethyl-fluorofosfát (**118**) a fluornitromethan (**121**) v přibližných 40-50% výtěžcích dle NMR. Přítomnost fluoridového iontu po rozkladu soli **119** byla podpořena nejenom vznikem fluorofosfátu **118**, ale i kontrolním experimentem, ve kterém výchozí fosfonát **100** poskytl s TBAF v THF při  $25\text{ }^\circ\text{C}$  stejné rozkladné produkty **118** a **121** (Schéma 6.2).

Prakticky stejný průběh rozkladu fosfonátu **100** byl pozorován i s jinými bázemi, jako s  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , EtONa nebo DBU v DMF; s DBU, DABCO nebo NaH v THF.



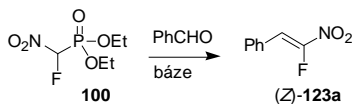
**Obrázek 6.2** Kinetická studie rozkladu **100** s diisopropyl aminem pomocí  $^{19}\text{F}$  NMR.



**Schéma 6.2** Kontrolní reakce fosfonátu **100** s TBAF.

Po úspěšné syntéze fosfonátu **100** byly zkoumány HWE reakce s benzaldehydem jako modelovou karbonylovou sloučeninou. Byly testovány různé reakční podmínky (Tabulka 6.2) a jako nejméně úspěšnější se jevílo použití hydridu sodného (Tabulka 6.2, experiment 6) nebo diisopropyl aminu v THF (Tabulka 6.2, experiment 7), kdy jako hlavní produkt reakce byl izolován (2-fluor-2-nitrovinyl)benzen (**123a**). Hydrid sodný poskytoval mírně vyšší Z stereoselektivitu než diisopropyl amin, ale nižší výtěžek **123a**. Jiné zkoumané báze způsobovaly rozklad výchozího fosfonátu **100** na diethyl-fluorfosfát (**118**).

**Tabulka 6.2** Optimalizace reakčních podmínek HWE reakce **100** s benzaldehydem.<sup>a</sup>



Exp.	Báze (ekv)	Rozp.	Čas (h)	Teplota (°C)	<b>123a</b> , Výtěž. (%) <sup>b</sup>	<b>123a</b> , <i>Z:E</i>
1	CS <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (1.0)	MeCN	1	25	0	-
2	NaH (1.1)	THF	2	-78-0	67	90:10
3	<i>t</i> -BuOK/18-crown-6 (1.1)	THF	2	-78-0	0	-
4	KOH (1.8)	MeCN <sup>c</sup>	0.5	0	6	-
5	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (1.0)	THF	2	-78-0	66	71:29
6	NaH (1.5)	THF	2	-78-0	73	89:11
7	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (1.5)	THF	2	-78-0	80	72:28
8 <sup>d</sup>	DBU (1.5)	THF	2	-78-0	6	-

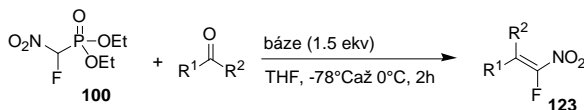
<sup>a</sup> Reakce provedena s **100** (0.23 mmol, 1 ekv) a PhCHO (1 ekv); <sup>b</sup> Izolované výtěžky;

<sup>c</sup> Obsahující 1.5% vody; <sup>d</sup> Reakce provedena s **100** (0.35 mmol, 1.5 ekv).

Optimalizované reakční podmínky (Tabulka 6.2, experimenty 6 a 7) byly použity při zjišťování rozsahu a omezení metodiky HWE reakcí s aldehydy a ketony. Alifatické a aromatické aldehydy nesoucí jak elektron-akceptorní tak elektron-donorní skupiny poskytly 1-fluor-1-nitroalkeny (**123**) ve vysokých výtěžcích a dobré *Z* stereoselektivitě (Tabulka 6.3). V případě 4-nitrobenzaldehydu vznikl téměř výhradně (*Z*)-**123e** (Tabulka 6.3, experiment 5). Bohužel bylo zjištěno, že ketony jsou za těchto podmínek nereaktivní (Tabulka 6.3, experimenty 6-8) kromě vysoce elektrofilního trifluoracetofenonu, který podstoupil reakci a v dobrém výtěžku a vysoké stereoselektivitě byl izolován produkt (*E*)-**123h**. Tato reakce ovšem probíhala pouze s použitím hydridu sodného jako báze (Tabulka 6.3, experiment 10). Vyvinutá metodika byla použita pro syntézu komplikovanějších 1-fluor-1-nitroalkenů odvozených od citronellalu (Tabulka 6.3, experiment 11) a 3-(3,5-dichlorfenoxy)benzaldehydu (Tabulka 6.3, experiment 12).



**Tabulka 6.3** HWE reakce **100** s různými aldehydy a ketony.<sup>a</sup>



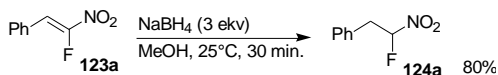
Exp.	Báze	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	<b>123</b> , Výtěžek (%) <sup>b</sup>	Z:E
1	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	Ph	H	<b>123a</b> , 80	72:28
2	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	H	<b>123b</b> , 77	81:19
3	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	4-ClC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>123c</b> , 81	81:18
4	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	4-MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>123d</b> , 71	74:25
5	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	4-NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	<b>123e</b> , 73	97:2
6	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	Ph	Me	<b>123f</b> , 0	-
7	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	Ph	Ph	<b>123g</b> , 0	-
8	NaH	Ph	Me	<b>123f</b> , 0	-
9	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH	Ph	CF <sub>3</sub>	<b>123h</b> , 0	-
10	NaH	Ph	CF <sub>3</sub>	<b>123h</b> , 53	2:98
11	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH		H	<b>123i</b> , 63	72:28
12	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH		H	<b>123j</b> , 69	77:23

<sup>a</sup> Reakce byly provedeny s karbonylovou sloučeninou (0.23 mmol, 1 ekv), **100** (1.5 ekv) a bazí (1.5 ekv) v THF (1.5 ml); <sup>b</sup> Izolované výtěžky.

Na tomto místě je vhodné zmínit, že 1-fluor-1-nitroalkeny jsou nové látky, ale jejich nefluorované aromatické deriváty ( $\beta$ -nitrostyreny) byly nedávno publikovány jako látky vykazující zajímavé biologické aktivity. Jedná se například o schopnost  $\beta$ -nitrostyrenů inhibovat činnost lidských telomeráz,<sup>187</sup> dále jsou tyto látky cytotoxické pro lidské rakovinné buněčné linie.<sup>188</sup> Bylo také prokázáno, že jsou tyto látky schopné regulovat produkci některých interleukinů a ovlivňovat tak imunitní odpověď člověka.<sup>188</sup>  $\beta$ -Nitrostyreny ovšem také představují novou třídu antibakteriálních látek.<sup>189</sup> Připojením substituentu jako je fluor do  $\beta$ -polohy  $\beta$ -

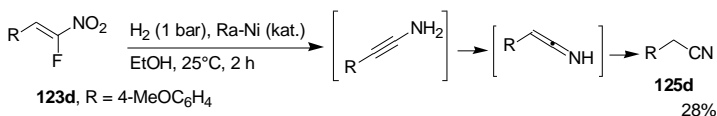
nitrostyrenu může vést k výrazným změnám chemických vlastností a biologických aktivit.

Redukce  $\beta$ -fluor- $\beta$ -nitrostyrenu (**123a**) tetrahydridboritanem sodným v methanolu probíhala hladce a produkt redukce dvojně vazby **124a** byl izolován ve vysokém výtěžku (Schéma 6.3).



**Schéma 6.3** Redukce  $\beta$ -fluor- $\beta$ -nitrostyrenu (**123a**) tetrahydridboritanem sodným.

Nicméně pokusy o redukcí nitro skupiny látek **123** at' už pomocí lithium aluminium hydridu nebo katalytickou hydrogenací končily neúspěšně. Například hydrogenace **123d** vodíkem v přítomnosti Raneyova niklu neposkytla kýžený *gem*-1-fluor-1-aminoalken, nýbrž vedla pravděpodobně přes uvedené intermediáty k tvorbě (4-methoxyfenyl)acetonitrilu **125d** (Schéma 6.4).

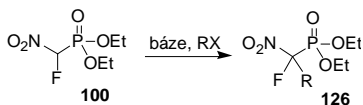


**Schéma 6.4** Redukce **123d** vodíkem s katalytickým množstvím Raneyova niklu.

Alkylace fosfonátu **100** se ukázala být neočekávaně obtížným úkolem (Tabulka 6.4). Vysoký výtěžek alkylovaného produktu **126a** byl pozorován pouze s nadbytkem jódmetanu a s DBU jako bázi v THF (Tabulka 6.4, experiment 3). Jiné zkoumané báze (NaH, EtONa, DABCO, Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, *N,N*-diisopropylethyl amin v THF nebo DMF) byly zcela neefektivní a s diisopropylaminem v THF vznikal kýžený produkt **126a** pouze ve stopovém množství (Tabulka 6.4, experiment 4). Bohužel jiná alkylační činidla než jódmetan byla i za použití DBU jako báze buď málo reaktivní (1-jódbutan, allylbromid) nebo zcela nereaktivní (benzyl bromid nebo tosylát).

Změna reakční teploty nepřipadala v úvahu zejména kvůli rozkladu výchozího fosfonátu **100**.

**Tabulka 6.4** Alkylace fosfonátu **100** alkyl halogenidy.<sup>a</sup>



Exp.	Báze (ekv)	RX (ekv)	Rozp.	Tep. (°C)	Čas (h)	Výtěžek (%) <sup>b</sup>
1	DBU (1)	MeI (1.5)	THF	0-25	1	<b>126a</b> , 26 (22)
2	DBU (1)	MeI (1.5)	DMF	-30 až 25	2	<b>126a</b> , 0
3	DBU (1.2)	MeI (4)	THF	0-10	1	<b>126a</b> , 85 (72)
4	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (1.1)	MeI (1.5)	THF	-78-0	1	<b>126a</b> , <5
5	DBU (1.2)	<i>n</i> -BuI (4)	THF	0-25	2	<b>126b</b> , 15
6	DBU (1.2)	CH <sub>2</sub> =CHCH <sub>2</sub> Br (4)	THF	0-10	2	<b>126c</b> , 14

<sup>a</sup> Reakce byla provedena s **100** (0.33 mmol, 1 ekv), báze, RX v THF nebo DMF(2 ml);

<sup>b</sup> Výtěžek byl určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy, PhCF<sub>3</sub> použit jako vnitřní standard, v závorkách jsou uvedeny izolované výtěžky.

Opět byly zkoumány konjugované adice **100** na Michaelovské akceptory (Tabulka 6.5). Bylo provedeno několik kontrolních experimentů a diisopropyl amin v THF poskytoval nejlepší výsledky. Reakce fosfonátu **100** s methyl vinyl ketonem (**104a**) probíhala hladce a odpovídající Michaelovský adukt **127a** byl izolován v téměř kvantitativním výtěžku (Tabulka 6.5, experiment 1). Dokonce i v případě katalytického množství (0.3 ekv) diisopropylaminu nebo morfolinu podléhal fosfonát **100** s methyl vinyl ketonem (**104a**) zamýšlené transformaci a kýžený produkt **127a** byl izolován ve vysokém výtěžku, ale bohužel jiné Michaelovské akceptory než **104a** katalytické reakci nepodléhaly. Fenyl vinyl keton (**104p**) s fosfonátem **100** poskytoval produkt konjugované adice **127p** v dobrém výtěžku, nicméně bylo třeba použít nadbytek látky **100** a báze pro dosažení vysokého výtěžku. Fenyl vinyl sulfon (**104b**) nebo butyl akrylát (**104i**) se ukázaly být reaktivními substráty a produkty konjugované adice **127** byly izolovány v dobrých výtěžcích. Poměrně překvapivá

byla úspěšná konjugovaná adice fosfonátu **100** na  $\beta$ -substituované Michaelovské akceptory jako například alkylidenmalononitril (**104q**) nebo  $\beta$ -nitrostyren (**104j**). Tyto substráty byly s jinými fosfonáty (**39,43**) ve smyslu konjugované adice nereaktivní. 2-Cyklohexenon (**104h**) neposkytl adiční produkt a konjugovaná adice na diethylvinylfosfonát (**104e**) byla sice nejprve úspěšná a produkt **127e** byl pozorován v surové reakční směsi, ale po izolaci sloupcovou chromatografií byl získán pouze defosforylovaný produkt **128e**. Podobné defosforylované produkty **128b**, **128j**, **128q** byly pozorovány v surových reakčních směsích ve kterých byl jako hlavní produkt izolován Michaelovský adukt. Tyto látky mohou vznikat reakcí **127** s fluoridovým aniontem, který vzniká rozkladem nadbytku **100**. Kontrolní experiment odhalil, že i **127a** podléhá efektivní defosforylaci pomocí TBAF v THF (Schéma 6.5). Podobný defosforylační proces byl již pozorován u ethyl-2-(dialkoxyfosforyl)acetátů a dialkylkyanomethylfosfonátů.<sup>190</sup>

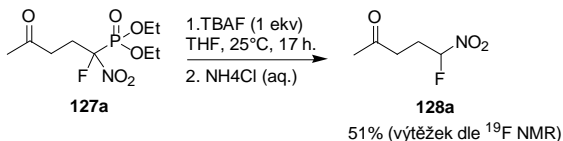
**Tabulka 6.5** Konjugované adice fosfonátu **100** na různé Michaelovské akceptory.<sup>a</sup>

Exp.	<b>100</b> , (ekv)	<b>104</b> , (ekv)	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NH (ekv)	<b>127</b> , Výtěž. (%) <sup>b</sup>	<b>128</b> , Výtěž. (%) <sup>c</sup>
1	1.0	<b>104a</b> (1.5)	C(O)Me	H	H	1.0	<b>127a</b> , 97	
2 <sup>d</sup>	1.0	<b>104a</b> (1.5)	C(O)Me	H	H	0.3	<b>127a</b> , 88	
3	2.0	<b>104p</b> (1.0)	C(O)Ph	H	H	2.0	<b>127p</b> , 82	
4	1.0	<b>104b</b> (1.0)	SO <sub>2</sub> Ph	H	H	1.0	<b>127b</b> , 48	<b>128b</b> , 8
5	2.0	<b>104l</b> (1.0)	COO <i>n</i> -Bu	H	H	2.0	<b>127l</b> , 66	
6	2.0	<b>104j</b> (1.0)	NO <sub>2</sub>	H	Ph	2.0	<b>127j</b> , 67 <sup>e</sup>	<b>128j</b> , 11
7	2.0	<b>104q</b> (1.0)	COOEt	COOEt	<i>n</i> -Bu	2.0	<b>127q</b> , 46 <sup>f</sup>	<b>128q</b> , 27
8	2.0	<b>104h</b> (1.0)	H	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> C(O)-		2.0	<b>127h</b> , 0 <sup>c</sup>	
9	2.0	<b>104c</b> (1.0)	P(O)(OEt) <sub>2</sub>	H	H	2.0	<b>127c</b> , 0 <sup>c</sup>	<b>128c</b> , 47 <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Reakce byla provedena s **100** (0.23-0.46 mmol, 1-2 ekv), *i*-Pr<sub>2</sub>NH (1-2 ekv), **104** (1-1.5 ekv) v THF (1-2 ml); <sup>b</sup> Izolované výtěžky; <sup>c</sup> Výtěžek byl určen pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy, PhCF<sub>3</sub> použit jako vnitřní standard;

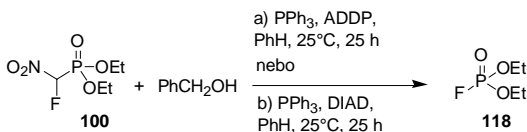
<sup>d</sup> MeCN byl použit místo THF jako rozpouštědlo; <sup>e</sup> Poměr diastereomerů dle <sup>19</sup>F NMR analýzy byl 51:49; <sup>f</sup>

Poměr diastereomerů dle <sup>19</sup>F NMR analýzy byl 52:47.



**Schéma 6.5** Defosforylace **127a** pomocí TBAF.

V rámci zkoumání reaktivity diethyl-fluornitromethylfosfonátu (**100**) byla testována Mitsunobuova reakce s benzyl alkoholem, jako zkušebním substrátem (Schéma 6.6). Ani v případě použití ADDP ani v případě použití DIAD jako azocinidla nebyl pozorován kýžený benzylovaný produkt. V obou případech docházelo k rozkladu výchozího fosfonátu **100** na diethyl-fluorofosfát (**118**).



**Schéma 6.6** Pokus o benzylnaci **100** pomocí Mitsunobuovy reakce.

Předmětem zájmu bylo též stanovit hodnotu  $pK_a$  fluorovaných fosfonátů **39**, **43** a **100**. Z literatury<sup>191</sup> jsou známe experimentálně stanovené hodnoty  $pK_a$  některých diethyl-fosfonátů v dimethylsulfoxidu avšak vzhledem k přítomnosti silně elektron-odtahující nitro skupiny u fosfonátu **100** byla velikost  $pK_a$  této látky očekávána pod hodnotou  $pK_a$  nitromethanu (experimentální hodnota 17.2 v dimethylsulfoxidu a přibližně 10 ve vodě). Vzhledem k omezené stabilitě fosfonátu **100** v bazickém prostředí bylo obtížné hodnotu  $pK_a$  stanovit experimentálně pomocí elektromigračních metod a proto ve spolupráci se skupinou doktora Ruliška byla velikost  $pK_a$  odhadnuta pomocí kvantově chemických výpočetních metod. Vypočtená hodnota  $pK_a$  fosfonátu **100** v dimethylsulfoxidu činila 8.1.

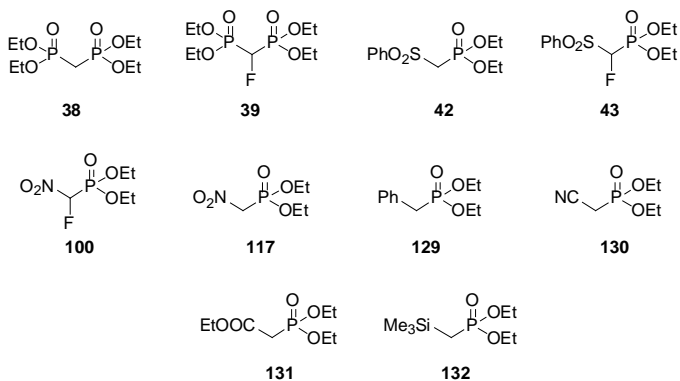
Pro porovnání spolehlivosti výpočetní metody byly stanoveny velikosti  $pK_a$  dalších nefluorovaných fosfonátů (Tabulka 6.6). Shoda teoretické hodnoty  $pK_a$

s experimentální byla poměrně dobrá, u nefluorovaných fosfonátů **129-132** byl rozdíl mezi experimentální a vypočtenou hodnotou  $pK_a$  0.1-1.6. Byly též vypočítány hodnoty  $pK_a$  fosfonátů **39** a **43**. Bisfosfonát **39** vykazoval menší kyselost ( $pK_a = 21.4$ ) v porovnání s fosfonátem **43** ( $pK_a = 17.6$ ).

Vliv atomu fluoru na vypočtenou hodnotu  $pK_a$  byl překvapující. Z literatury je známo, že zavedení velmi elektronegativního atomu fluoru do molekuly snižuje  $pK_a$  hodnotu kyselých funkčních skupin. Například u substituovaných octových kyselin  $CF_nH_{3-n}COOH$  je  $pK_a$  ve vodě 4.76, 2.60, 1.40, 0.51 pro  $n = 0, 1, 2, 3$ .<sup>192</sup> Z tohoto pohledu byla očekávaná zvýšená hodnota  $pK_a$  pro **117** oproti **100** (9.2 oproti 8.1). Naopak překvapivě byla zjištěna větší kyselost nefluorovaných analogů oproti fluorovaným **38** oproti **39** (19.6 oproti 21.4) a **42** oproti **43** (15.7 oproti 17.6). Vzhledem k silnému  $-I$  efektu atomu fluoru a i přes nesporný  $+M$  efekt jsou tyto hodnoty těžko vysvětlitelné. V budoucnu bude jistě zajímavé porovnat vypočtené hodnoty  $pK_a$  s experimentálními v této sérii a zjistit zda se skutečně jedná o nový efekt atomu fluoru na kyselost C-H kyselin a stabilitu  $\alpha$ -fluor-karbaniontů nebo pouze o nějaký výpočetní artefakt.

Kvantově chemické výpočty byly provedeny pomocí programu Turbomole 6.4 a chemického modelu RI-PBE+D3/def2-TZVP// RI-PBE+D3/def2-SVP. Bližší detaily o získání teoretických hodnot  $pK_a$  jsou uvedeny v experimentální části.

**Tabulka 6.6** Experimentální a teoretické hodnoty  $pK_a$  fosfonátových substrátů.



Fosfonát	$pK_a$ (DMSO) – experimentální	$pK_a$ (DMSO) – vypočtená
<b>38</b>	–	19.6
<b>39</b>	–	21.4
<b>42</b>	–	15.7
<b>43</b>	–	17.6
<b>100</b>	–	8.1
<b>117</b>	–	9.2
<b>129</b>	27.6	26.4
<b>130</b>	16.4	15.2
<b>131</b>	18.6	18.7
<b>132</b>	28.8	30.4

## 4. Experimentální část

### 4.1. Obecné metody

NMR spektra ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{19}\text{F}$  a  $^{31}\text{P}$ ) byla měřena přístrojem Bruker 400 MHz ( $^1\text{H}$  při 400 MHz,  $^{13}\text{C}$  při 100 MHz,  $^{19}\text{F}$  při 376 MHz,  $^{31}\text{P}$  při 162 MHz) a Bruker 500 MHz ( $^1\text{H}$  při 500 MHz,  $^{13}\text{C}$  při 125 MHz,  $^{19}\text{F}$  při 470 MHz,  $^{31}\text{P}$  při 202 MHz). Spektra  $^{13}\text{C}$  a  $^{31}\text{P}$  byla měřena s protonovým dekaplingem. Chemické posuny ( $\delta$ ) jsou uváděny v jednotkách parts per million (ppm). Jako vnitřní standard byl používán tetramethylsilan pro  $^1\text{H}$  NMR ( $\delta = 0.0$  ppm) a  $\text{CFCl}_3$  pro  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\delta = 0.0$  ppm) a  $\text{CDCl}_3$  pro  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\delta = 77.0$  ppm). Jako externí standard pro  $^{31}\text{P}$  NMR byla používána kyselina fosforečná ve vodě ( $\delta = 0.0$  ppm). Kaplingové konstanty ( $J$ ) jsou udávány v jednotkách Hertz (Hz).

FTIR spektra byla měřena na přístroji NICOLET 6700 v oblasti 3800 - 400  $\text{cm}^{-1}$  pomocí techniky film. Vzorek byl nejprve rozpuštěn v  $\text{CHCl}_3$  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  $\times$  250  $\mu\text{m}$  s tloušťkou filmu 0.25  $\mu\text{m}$ ). Všechny vzorky byly analyzovány následnou GC-MS metodou: objem nástřiku 1  $\mu\text{l}$  (50:1 dělicí poměr), průtok helia jako nosného plynu 1 ml/min, teplotní profil: 50  $^\circ\text{C}$  po 2.5 min, poté nárůst teploty o 20  $^\circ\text{C}/\text{min}$  na 300  $^\circ\text{C}$  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 Fertigfolien ALUGRAM<sup>R</sup> Xtra Sil G/UV254. Pro TLC detekci byla využívána UV lampa při 254 nm a roztok KMnO<sub>4</sub> (3g KMnO<sub>4</sub>, 20 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 0.25 g NaOH v 400 ml vody). Pro preparativní sloupcovou chromatografií byl použit silikagel 60 (velikost částic 40-63 μm) od Sigma-Aldrich přibližně šedesátinásobek hmotnosti chromatografované směsi.

Rozpouštědla byla sušena a destilována, pokud není v návodu uvedeno jinak. THF a toluen byly před každým použitím čerstvě předestilovány z benzofenonketylu sodíku. Acetonitril a DMF byl sušen pomocí hydridu vápenatého, destilován a skladován pod molekulovými sítý (3 Å) a pod argonem. Aceton byl sušen Drieritem po několik hodin, poté dekantován a destilován z čerstvého Drieritu a skladován pod molekulovými sítý (3 Å) a pod argonem. Ostatní rozpouštědla určená především pro sloupcové chromatografie a extrakce (hexan, ethyl-acetát, diethyl ether, dichlormethan nebo chloroform) byla použita bez dalších úprav.

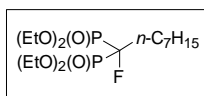
Výchozí látky byly v některých případech komerčně dostupné, v jiných případech bylo nutné je připravit (kapitola 4.5). Následující chemikálie byly zakoupeny u firmy Sigma Aldrich (resp. Fluka): uhlíctan cesný, triethyl fosfit, ethoxid hořečnatý, benzyl bromid, methyl-akrylát (**104b**), butyl-akrylát (**104i**), fenyl vinyl sulfoxid (**104d**), ethyl-propiolát (**104f**), hydrid sodný, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, [Pd(C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)Cl]<sub>2</sub>, allyl alkohol, cinnamyl acetát, ethoxid sodný, diethyl fosfit, *trans*-1,3-difenyl-propen-1-ol, Selectfluor, McCarthyho činidlo (**43**), methyl-methakrylát (**104g**), hořčík, *trans*-1-fenyl-2-buten-1-on (**104n**), chloraceton, diisopropyl amin, 4-nitrobenzaldehyd, DBU, (±)citronellal, 3-(3,5-dichlorfenoxy)benzaldehyd a 3-chlorpropiofenon. Firma Alfa Aesar poskytla tyto látky: *n*-heptyl jodid, methyl jodid, trimethylsilyl bromid, fenyl vinyl sulfon (**104e**), 4-methyl-benzaldehyd, heptanal, 4-methoxy-benzaldehyd, 2,2,2-trifluoroacetofenon, *trans*-β-nitrostyren. U firmy Acros byly zakoupeny tyto chemikálie: *n*-butyl jodid, allyl bromid, *i*-propyl jodid a 4-chlorbenzaldehyd. Firma Merck dodala tyto látky: *n*-propyl bromid, methyl vinyl keton (**104a**), trifenyl fosfin, acetofenon a tetrabutylammonium fluorid. U Firmy Penta byly zakoupeny tyto chemikálie: triethyl amin, acetanhydrid a benzaldehyd. K některým popisovaným transformacím byly využity látky dříve připravené v naší laboratoři, jednalo se o:

diethyl-vinylfosfonát (**104c**) a diethyl-butyldenmalonát (**104q**). Zakoupené chemikálie byly použity do reakcí bez dalšího čištění mimo diisopropyl aminu, triethyl aminu a benzaldehydu. Aminy byly destilovány z hydroxidu sodného a skladovány pod argonem. Benzaldehyd byl destilován za sníženého tlaku a skladován v lednici.

## 4.2. Příprava látek odvozených od tetraethyl-fluormethylen-bisfosfonátu

**Obecný postup přípravy látek 101a-h.** Uhlíčitán cesný (977 mg, 3 mmol, 2 ekv) byl přidán do roztoku tetraethylfluormethylenbisfosfonátu (**39**) (459 mg, 1.5 mmol, 1 ekv) a alkyl halogenidu (2.25 mmol, 1.5 ekv) v suchém DMF (5 ml). Směs byla míchána pod agronem po příslušný čas poté převedena do vodného nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (30 ml). Extrakce diethyl etherem (3 × 30 ml), následné sušení kombinovaných extraktů síranem hořečnatým a nakonec oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO poskytlo surový produkt. Pomocí sloupcové chromatografie na silikagelu (hexan-ethyl-acetát) byly izolovány produkty **101**.

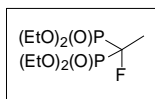
**Tetraethyl-(1-fluoroktan-1,1-diyl)bis(fosfonát), 101a:** Připraven z Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (977 mg, 3 mmol, 2 ekv), **39** (459 mg, 1.5 mmol, 1 ekv) a *n*-C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>I (509 mg, 2.25 mmol, 1.5 ekv) podle obecného postupu byl izolován produkt **101a** jako bezbarvá kapalina (497 mg, 82%). *R<sub>f</sub>* = 0.27 (EtOAc); FTIR (film,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 2983, 2960, 2930, 2872, 2857, 1262, 1024, 976; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 0.86–0.90 (m, 3H, CH<sub>3</sub>),



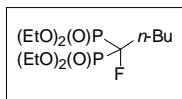
1.27–1.32 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>), 1.37 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.61–1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05–2.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22–4.33 (m, 8H, 4 × OCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.0, 16.4–16.5 (m), 22.6, 22.9–23.0 (m), 28.9, 29.9, 31.7, 33.3 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 20.1 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 63.8 (dt, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 22.0 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CF</sub> = 3.3 Hz, OCH<sub>2</sub>), 95.9 (dt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 187.7 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 156.4 Hz, CF); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = –192.8 (tt, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 74.9 Hz, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 23.8 Hz); <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 14.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 75.9 Hz); MS: *m/z* (%) = 319 (21), 306 (100), 291 (26), 279 (30), 274 (39), 267 (48), 247 (23), 235 (25), 207 (39), 183 (23), 170 (29), 127 (36), 109 (22); HRMS: *m/z* [M + H]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>36</sub>FO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>: 405.1966; nalezeno: 405.1965.

**Tetraethyl-(1-fluorethan-1,1-diyl)bis(fosfonát),<sup>170a</sup> 101b:** Připraven z Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (977 mg, 3 mmol, 2 ekv), **39** (459 mg, 1.5 mmol, 1 ekv) a MeI (319 mg, 2.25 mmol, 1.5 ekv) podle obecného postupu byl izolován produkt **101b** jako bezbarvá kapalina (408 mg, 85%). *R<sub>f</sub>* = 0.36 (EtOAc); FTIR (film,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 2987, 1262, 1021, 978; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 1.37 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.82 (dt, 3H,

$^3J_{\text{HF}} = 25.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{HP}} = 15.37 \text{ Hz}$ , CFCH<sub>3</sub>), 4.20–4.39 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 16.3\text{--}16.5$  (m, CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 19.2 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.6 \text{ Hz}$ , CFCH<sub>3</sub>), 64.0 (dt,  $^2J_{\text{CP}} = 22.2 \text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{CF}} = 3.1 \text{ Hz}$ , CH<sub>2</sub>), 93.0 (dt,  $^1J_{\text{CF}} = 180.1 \text{ Hz}$ ,  $^1J_{\text{CP}} = 156.9 \text{ Hz}$ , CF);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -186.5$  (tq,  $^2J_{\text{FP}} = 72.7 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 25.7$ );  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 15.2$  (d,  $^2J_{\text{PF}} = 72.0 \text{ Hz}$ ); MS:  $m/z$  (%) = 265 (31), 237 (30), 208 (100), 191 (32), 182 (30), 128 (38), 99 (67), 65 (40); HRMS:  $m/z$  [M + Na]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>10</sub>H<sub>23</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>P<sub>2</sub>: 343.0846; nalezeno: 343.0847.

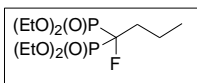


**Tetraethyl-(1-fluoropentan-1,1-diyl)bis(fosfonát), 101c:** Pripraven z Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (977 mg, 3 mmol, 2 ekv), **39** (459 mg, 1.5 mmol, 1 ekv) a *n*-BuI (414 mg, 2.25 mmol, 1.5 ekv) podle obecného postupu byl izolován produkt **101c** jako bezbarvá kapalina (402 mg, 74%).  $R_f = 0.40$  (hexan-aceton, 2:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 2983, 2965, 2934, 2913, 2875, 1393, 1369, 1260, 1024, 977;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.93$  (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>), 1.31–1.42 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0 \text{ Hz}$ , 4 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.59–1.69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.05–2.25 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.22–4.33 (m, 8H, 4 × OCH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 13.9$ , 16.4–16.7 (m), 23.3, 25.0–25.2 (m), 33.1 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 19.5 \text{ Hz}$ , CFCH<sub>2</sub>), 63.6–64.0 (m, OCH<sub>2</sub>), 95.9 (dt,  $^1J_{\text{CF}} = 187.5 \text{ Hz}$ ,  $^1J_{\text{CP}} = 157.4 \text{ Hz}$ , CF);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -192.8$  (tt,  $^2J_{\text{FP}} = 74.9 \text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 23.8 \text{ Hz}$ );  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.7$  (d,  $^2J_{\text{PF}} = 75.0 \text{ Hz}$ ); MS:  $m/z$  (%) = 319 (42), 306 (95), 291 (54), 279 (30), 263 (41), 235 (45), 225 (45), 207 (100), 183 (35), 170 (37), 127 (51); HRMS:  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>13</sub>H<sub>30</sub>FO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>: 363.1496; nalezeno: 363.1496.

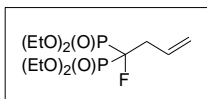


**Tetraethyl-(1-fluorbutan-1,1-diyl)bis(fosfonát), 101e:** Pripraven z Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (977 mg, 3 mmol, 2 ekv), **39** (459 mg, 1.5 mmol, 1 ekv) a *n*-PrBr (277 mg, 2.25 mmol, 1.5 ekv) podle obecného postupu byl izolován produkt **101e** jako bezbarvá kapalina (298 mg, 57%).  $R_f = 0.19$  (EtOAc); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 2982, 2935, 2914, 2876, 1262, 1021, 974;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 0.89$  (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4 \text{ Hz}$ , CH<sub>3</sub>), 1.30 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1 \text{ Hz}$ , 4 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.56–1.66 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.00–2.16 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.15–4.26 (m, 8H, 4 × OCH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 14.4$ , 16.3–16.4 (m),

16.4–16.6 (m), 35.3 (d,  $^2J_{CF} = 20.0$  Hz,  $CFCH_2$ ), 63.7 (dt,  $^2J_{CP} = 21.6$  Hz,  $^4J_{CF} = 3.2$  Hz,  $OCH_2$ ), 95.8 (dt,  $^1J_{CF} = 187.5$  Hz,  $^1J_{CP} = 156.4$  Hz, CF);  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -192.9$  (tt,  $^2J_{FP} = 74.8$  Hz,  $^3J_{FH} = 23.8$  Hz);  $^{31}P$  { $^1H$ } NMR (162 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 14.6$  (d,  $^2J_{PF} = 74.8$  Hz); MS:  $m/z$  (%) = 319 (38), 306 (57), 291 (53), 263 (38), 235 (52), 211 (37), 207 (100), 183 (33), 170 (27), 155 (35), 127 (33); HRMS:  $m/z$  [M + Na] $^+$  vypočteno pro  $C_{12}H_{27}FNaO_6P_2$ : 371.1159; nalezeno: 371.1159.

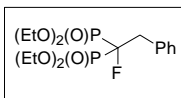


**Tetraethyl-(1-fluorbut-3-en-1,1-diyl)bis(fosfonát), 101f:** Připraven z  $Cs_2CO_3$  (977 mg, 3 mmol, 2 ekv), **39** (459 mg, 1.5 mmol, 1 ekv) a allyl bromidu (272 mg, 2.25 mmol, 1.5 ekv) podle obecného postupu byl izolován produkt **101f** jako bezbarvá kapalina (519 mg, 78%).  $R_f = 0.28$  (hexan-aceton, 2:1); FTIR (film,  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ ): 3082, 2985, 1642, 1263, 1024, 976;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 1.37$  (t, 12H,  $^3J_{HH} =$



7.0 Hz,  $4 \times CH_2CH_3$ ), 2.89–3.04 (m, 2H,  $CFCH_2$ ), 4.21–4.37 (m, 8H,  $4 \times CH_2CH_3$ ), 5.16–5.24 (m, 2H,  $=CH_2$ ), 5.95–6.07 (m, 1H, CH);  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 16.4$ –16.5 (m), 37.7 (d,  $^2J_{CF} = 20.6$  Hz,  $CFCH_2$ ), 63.8–64.2 (m), 94.7 (dt,  $^1J_{CF} = 189.9$  Hz,  $^1J_{CP} = 156.7$  Hz, CF), 119.2, 130.4 (m);  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = -192.6$  (tt,  $^2J_{FP} = 73.6$  Hz,  $^3J_{FH} = 23.5$  Hz);  $^{31}P$  { $^1H$ } NMR (162 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 13.9$  (d,  $^2J_{PF} = 73.6$  Hz); MS:  $m/z$  (%) = 209 (100), 181 (29), 153 (68), 81 (28), 65 (25); HRMS:  $m/z$  [M + Na] $^+$  vypočteno pro  $C_{12}H_{25}FNaO_6P_2$ : 369.1003; nalezeno: 369.1002.

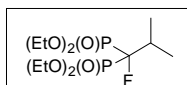
**Tetraethyl-(1-fluor-2-fenylethan-1,1-diyl)bis(fosfonát), 101g:** Připraven z  $Cs_2CO_3$  (977 mg, 3 mmol, 2 ekv), **39** (459 mg, 1.5 mmol, 1 ekv) a benzyl bromidu (385 mg, 2.25 mmol, 1.5 ekv) podle obecného postupu byl izolován produkt **101g** jako bezbarvá kapalina (440 mg, 74%).  $R_f = 0.18$  (EtOAc); FTIR (film,  $\nu_{max}$   $cm^{-1}$ ): 3089, 3064, 3034, 2984, 1605, 1497, 1262, 1025, 978, 701, 653;  $^1H$  NMR (400 MHz,



$CDCl_3$ ):  $\delta = 1.25$  (t, 6H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz,  $2 \times CH_3$ ), 1.26 (t, 6H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz,  $2 \times CH_3$ ), 3.45–3.58 (m, 2H,  $PhCH_2$ ), 7.24–7.30 (m, 3H,  $C_{Ar}H$ ), 7.34–7.36 (m, 2H,  $C_{Ar}H$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ ):  $\delta = 16.3$ , 28.5 (d,  $^2J_{CF} = 19.0$  Hz,  $PhCH_2$ ), 63.8 (dt,  $^2J_{CP} = 37.0$  Hz,  $^4J_{CF}$

= 3.2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 95.8 (dt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 192.7 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 155.0 Hz, CF), 126.9, 127.7, 131.2, 134.1–134.2 (m); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -193.6 (tt, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 72.6 Hz, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 28.2 Hz); <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 13.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 72.6 Hz); MS: *m/z* (%) = 260 (14), 259 (100), 231 (16), 203 (45), 91 (16); HRMS: *m/z* [M + H]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>FO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>: 397.1340; nalezeno: 397.1340.

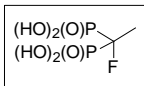
**Tetraethyl-(1-fluor-2-methylpropan-1,1-diyl)bis(fosfonát), 101h:** Připraven z Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (977 mg, 3 mmol, 2 ekv), **39** (459 mg, 1.5 mmol, 1 ekv) a *i*-PrI (383 mg, 2.25 mmol, 1.5 ekv) podle obecného postupu byl izolován produkt **101h** jako bezbarvá kapalina (298 mg, 57%). *R<sub>f</sub>* = 0.22 (EtOAc); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 1.24 (d, 6H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.0 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.37 (t, 12H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, 4 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),



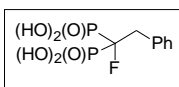
2.50–2.71 (m, 1H, CH), 4.22–4.35 (m, 8H, 4 × CH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 16.3–16.5 (m, CH<sub>3</sub>), 17.4–17.5 (m, CH<sub>3</sub>), 33.5 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 19.6 Hz, CH), 63.6–63.7 (m, CH<sub>2</sub>), 99.0 (dt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 185.0 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 152.9 Hz, CF); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = -184.7 (dt, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 75.8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 10.9 Hz); <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 14.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 75.8 Hz); MS: *m/z* (%) = 333 (43), 306 (54), 305 (55), 277 (36), 249 (48), 221 (100), 211 (72), 170 (36), 155 (43), 81 (42), 65 (35); HRMS: *m/z* [M + Na]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>27</sub>FNaO<sub>6</sub>P<sub>2</sub>: 371.1159; nalezeno: 371.1159.

**Obecný postup přípravy látek 103.** Me<sub>3</sub>SiBr (165 μl, 1.25 mmol, 5 ekv) byl přikapán k sloučenině **101** (0.25 mmol, 1 ekv). Reakční směs byla míchána v uzavřené baňce po dvě hodiny při laboratorní teplotě a další dvě hodiny při 50 °C. Následovalo odstranění EtBr a nezreagovaného TMSBr za sníženého tlaku pomocí RVO a byla získána bezbarvá viskózní kapalina, ke které byla přidána voda (2 ml) a methanol (2 ml). Vzniklý roztok byl míchán po jednu hodinu za laboratorní teploty. Methanol byl oddestilován za sníženého tlaku, k reakční směsi byla přidána voda (4 ml) a vodný roztok byl extrahován diethyl etherem (2 ml) pro odstranění případných organických nečistot z vodné fáze. Voda byla oddestilována za sníženého tlaku pomocí RVO a produkt **103** byl získán dalším sušením pod vakuem.

**(1-Fluorethan-1,1-diyl)difosfonová kyselina,**<sup>170b</sup> **103b**. Připravena z  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  (165  $\mu\text{l}$ , 1.25 mmol, 5 ekv) a **101b** (80 mg, 0.25 mmol, 1 ekv) podle obecného postupu byla izolována **103b** jako bezbarvá kapalina (50 mg, 97%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 1.70$  (dt, 3H,  $^3J_{\text{HF}} = 26.1$  Hz,  $^3J_{\text{HP}} = 15.0$  Hz,  $\text{CH}_3$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -183.5$  (tq,  $^2J_{\text{PF}} = 73.0$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 26.0$  Hz);  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 14.0$  (d,  $^2J_{\text{PF}} = 72.9$  Hz); HRMS:  $m/z$   $[\text{M} - \text{H}]^-$  vypočteno pro  $\text{C}_2\text{H}_6\text{FO}_6\text{P}_2$ : 206.9629; nalezeno: 206.9631.



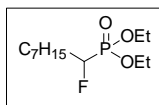
**(1-Fluor-2-fenylethan-1,1-diyl)difosfonová kyselina, 103g**. Připravena z  $\text{Me}_3\text{SiBr}$  (165  $\mu\text{l}$ , 1.25 mmol, 5 ekv) a **101g** (99 mg, 0.25 mmol, 1 ekv) podle obecného postupu byla izolována **103g** jako bílá tuhá látka (65 mg, 92%).  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 3.46$  (dt, 2H,  $^3J_{\text{HF}} = 25.7$  Hz,  $^3J_{\text{HP}} = 12.3$  Hz,  $\text{PhCH}_2$ ), 7.25–7.34 (m, 3H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 7.34–7.40 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = -192.3$  (tt,  $^2J_{\text{PF}} = 73.7$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 26.0$  Hz);  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ ):  $\delta = 12.9$  (d,  $^2J_{\text{PF}} = 73.6$  Hz); HRMS:  $m/z$   $[\text{M} - \text{H}]^-$  vypočteno pro  $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{FO}_6\text{P}_2$ : 282.9942; nalezeno: 282.9948.



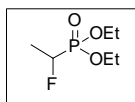
**Obecný postup přípravy látek 45 pomocí ethoxidu hořečnatého.** Sloučenina **101** (0.5 mmol, 1 ekv) byla přidána do roztoku  $(\text{EtO})_2\text{Mg}$  (572 mg, 5 mmol, 10 ekv) v suchém ethanolu (6 ml) v baňce se šroubovacím závitem. Baňka byla uzavřena a zahřáta na příslušnou teplotu po daný čas. Následně byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu a převedena do vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové (1M, 25 ml). Produkt byl extrahován diethyl etherem ( $3 \times 25$  ml), spojené etherické extrakty byly vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$  a poté bylo rozpouštědlo oddestilováno za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie (hexan-ethyl-acetát) poskytla čisté produkty **45**.

**Diethyl-(1-fluoroktyl)fosfonát, 45a.** Připraven z **101a** (202 mg, 0.5 mmol, 1 ekv) a  $(\text{EtO})_2\text{Mg}$  (572 mg, 5 mmol, 10 ekv) podle obecného postupu (155°C, 4h) byl izolován **45a** jako bezbarvá kapalina (83 mg, 62%).  $R_f = 0.31$  (hexan-EtOAc, 2:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.88$  (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $(\text{CH}_2)_6\text{CH}_3$ ), 1.36 (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21–1.62 (m, 10H,  $5 \times \text{CH}_2$ ), 1.76–1.97 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21

(dq, 4H,  $^3J_{\text{HP}} = 14.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.71 (ddt, 1H,  $^2J_{\text{HF}} = 47.0$  Hz,  $^2J_{\text{HP}} = 10.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$  Hz, CFH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 14.0$ , 16.3–16.5 (m), 22.6, 25.2–25.4 (m), 28.9, 29.0, 30.1 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.1$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 31.7, 62.9 (dd,  $^2J_{\text{CP}} = 38.7$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 88.9 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 179.8$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 169.8$  Hz, CHF);  $^{19}\text{F}$  { $^1\text{H}$ } NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -209.4$  (d,  $^2J_{\text{FP}} = 75.7$  Hz);  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.5$  (d,  $^2J_{\text{PF}} = 75.5$  Hz); MS:  $m/z$  (%) = 211 (20), 183 (25), 170 (72), 143 (52), 138 (100), 109 (46), 81 (28); HRMS:  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{27}\text{FO}_3\text{P}$ : 269.16764; nalezeno: 269.16761.



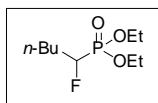
**Diethyl(1-fluoroethyl)fosfonát**,<sup>98</sup> **45b**. Připraven z **101b** (160 mg, 0.5 mmol, 1 ekv) a  $(\text{EtO})_2\text{Mg}$  (572 mg, 5 mmol, 10 ekv) podle obecného postupu ( $145^\circ\text{C}$ , 22 h) byla získána nerozdělitelná směs **45b** a triethyl-fosfátu jako bezbarvá kapalina (přeočítáno na čistý **45b**, 24 mg, 26%).  $R_f = 0.32$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc, 4:1);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.38$  (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.60 (ddd, 3H,  $^3J_{\text{HF}} = 25.6$  Hz,  $^3J_{\text{HP}} = 16.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 4.22 (dq, 4H,  $^3J_{\text{HP}} = 15.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.87 (ddq, 1H,  $^2J_{\text{HF}} = 46.3$  Hz,  $^2J_{\text{HP}} = 7.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2.4$  Hz, CFH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 15.9$ –16.1 (m), 16.3–16.5 (m), 62.9 (dd,  $^2J_{\text{CP}} = 32.7$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 85.1 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 177.7$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 172.2$  Hz, CHF);  $^{19}\text{F}$  { $^1\text{H}$ } NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -202.3$  (d,  $^2J_{\text{FP}} = 75.1$  Hz);  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 18.7$  (d,  $^2J_{\text{PF}} = 75.0$  Hz); MS:  $m/z$  (%) = 157 (31), 137 (26), 129 (24), 109 (100), 101 (20), 91 (26), 81 (46); HRMS:  $m/z$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  vypočteno pro  $\text{C}_6\text{H}_{15}\text{FO}_3\text{P}$ : 185.07374; nalezeno: 185.07352.



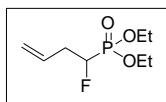
**Diethyl(1-fluoropentyl)fosfonát**,<sup>17a</sup> **45c**. Připraven z **101c** (181 mg, 0.5 mmol, 1 ekv) a  $(\text{EtO})_2\text{Mg}$  (572 mg, 5 mmol, 10 ekv) podle obecného postupu ( $150^\circ\text{C}$ , 20 h) byl izolován **45c** jako bezbarvá kapalina (69 mg, 61%).  $R_f = 0.57$  (hexan-EtOAc, 1:2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 0.94$  (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$ ), 1.37 (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30–1.66 (m, 4H,  $2 \times \text{CH}_2$ ), 1.77–1.98 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.21 (dq, 4H,  $^3J_{\text{HP}} = 15.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 4.71 (ddt, 1H,  $^2J_{\text{HF}} = 47.0$  Hz,  $^2J_{\text{HP}} = 10.1$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.2$  Hz, CFH);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.7$ ,



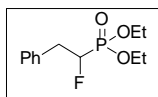
16.3–16.5 (m), 22.1, 27.3–27.5 (m), 29.7 (d,  $^2J_{CF} = 20.2$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 62.8 (dd,  $^2J_{CF} = 38.7$  Hz,  $^4J_{CF} = 6.9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 89.0 (dd,  $^1J_{CF} = 179.9$  Hz,  $^1J_{CF} = 169.9$  Hz, CHF);  $^{19}\text{F}$  { $^1\text{H}$ } NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -209.4$  (d,  $^2J_{FP} = 75.7$  Hz);  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 18.5$  (d,  $^2J_{PF} = 75.6$  Hz); MS:  $m/z$  (%) = 183 (20), 170 (100), 143 (68), 138 (51), 114 (29), 109 (65), 101 (42), 81 (40); HRMS:  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>9</sub>H<sub>21</sub>FO<sub>3</sub>P: 227.12069; nalezeno: 227.12033.



**Diethyl(1-fluorbut-3-en-1-yl)fosfonát, <sup>172f</sup> 45f.** Připraven z **101f** (346 mg, 1 mmol, 1 ekv) a (EtO)<sub>2</sub>Mg (1.14 g, 10 mmol, 10 ekv) podle obecného postupu (90 °C, 18 h) byl izolován **45f** jako bezbarvá kapalina (11 mg, 5%).  $R_f = 0.53$  (hexan-EtOAc, 1:2);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.36$  (t, 6H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.57–2.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.21 (dq, 4H,  $^3J_{HP} = 14.9$  Hz,  $^3J_{HH} = 7.2$  Hz, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.64–4.84 (m, 1H, CFH), 5.14–5.26 (m, 2H, CHCH<sub>2</sub>), 5.81–5.93 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 16.4$ –16.5 (m), 34.6 (d,  $^2J_{CF} = 20.5$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 63.0 (dd,  $^2J_{CP} = 35.9$  Hz,  $^4J_{CF} = 6.9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 88.0 (dd,  $^1J_{CF} = 182.3$  Hz,  $^1J_{CP} = 170.0$  Hz, CHF), 118.6, 131.9–132.1 (m);  $^{19}\text{F}$  { $^1\text{H}$ } NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -208.8$  (d,  $^2J_{FP} = 75.4$  Hz);  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 17.6$  (d,  $^2J_{PF} = 74.7$  Hz); MS:  $m/z$  (%) = 183 (25), 166 (29), 138 (81), 121 (25), 111 (100), 109 (74), 91 (24), 81 (85); HRMS:  $m/z$  [M + H]<sup>+</sup> vypočteno pro C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>FO<sub>3</sub>P: 211.08939; nalezeno: 211.08934.



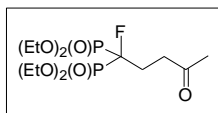
**Diethyl(1-fluor-2-fenylethyl)fosfonát, <sup>172b</sup> 45g.** Připraven z **101g** (198 mg, 0.5 mmol, 1 ekv) a (EtO)<sub>2</sub>Mg (572 mg, 5 mmol, 10 ekv) podle obecného postupu (100 °C, 20h) byl izolován **45g** jako bezbarvá kapalina (65 mg, 50%).  $R_f = 0.46$  (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 1.35$  (dt, 6H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz,  $^4J_{HP} = 3.9$  Hz, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.14–3.26 (m, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.15–4.26 (m, 4H, 2 × CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.81–4.98 (m, 1H, CFH), 7.25–7.29 (m, 3H, C<sub>Ar</sub>H), 7.30–7.35 (m, 2H, C<sub>Ar</sub>H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = 16.3$ –16.5 (m), 36.5 (d,  $^2J_{CF} = 20.3$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 63.1 (dd,  $^2J_{CP} = 41.7$  Hz,  $^4J_{CF} = 6.9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 89.1 (dd,  $^1J_{CF} = 183.3$  Hz,  $^1J_{CP} = 168.8$  Hz, CHF), 127.0, 128.5, 129.1, 136.1–136.3 (m);  $^{19}\text{F}$  { $^1\text{H}$ } NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta = -207.4$



(d,  $^2J_{FP} = 75.2$  Hz);  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 17.4$  (d,  $^2J_{FP} = 75.3$  Hz); MS:  $m/z$  (%) 240 (26), 187 (18), 148 (24), 138 (30), 131 (100), 122 (26), 111 (81), 103 (35), 91 (36), 82 (37); HRMS:  $m/z$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  vypočteno pro  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{NaFO}_3\text{P}$ : 283.0870; nalezeno: 283.0870.

**Obecný postup přípravy látek 105.** Tetraethyl-fluormethylenbisfosfonát (**39**) (92 mg, 0.3 mmol, 1 ekv) a Michaelovský akceptor **104** (0.36-0.75 mmol, 1.2-2.5 ekv) byly přidány do směsi uhlíčitánu cesného (195 mg, 0.6 mmol, 2 ekv) v suchém DMF (2 ml) ve Schlenkově baňce. Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě po příslušný čas a potom převedena do nasyceného roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (25 ml). Produkt byl extrahován diethyl etherem ( $3 \times 25$  ml), spojené extrakty byly vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$  a rozpouštědla byla oddestilována za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytla čisté produkty **105**.

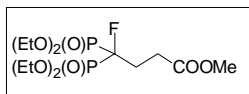
**Diethyl-[1-(diethoxy-fosforyl)-1-fluor-4-oxo-pentyl]-fosfonát, 105a.** Připraven podle obecného postupu za využití **104a** (53 mg, 0.75 mmol, 2.5 ekv) během 6 hodin za laboratorní teploty byl získán **105a** (76 mg, 67%) jako bezbarvá kapalina.  $R_f = 0.17$  (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.38 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{COCH}_3$ ), 2.39–2.57 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.86–2.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4.23–4.34 (m, 8H,  $4 \times \text{OCH}_2$ );  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  16.3–16.5 (m), 26.6 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.3$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 29.9, 37.1–37.3 (m), 64.0–64.2 (m), 94.8 (dt,  $^1J_{\text{CF}} = 187.6$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 157.2$  Hz, CF), 206.7 (C=O);  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -193.4 (tt,  $^2J_{\text{FP}} = 75.0$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 22.5$  Hz);



$^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta$  14.1 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 75.0$  Hz); GC-MS (EI)  $m/z$  334 (16%), 306 (100), 291 (15), 279 (35), 251 (17), 239 (38), 219 (17), 207 (44), 197 (49), 183 (38), 170 (42), 127 (35), 43 (32); HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{28}\text{FO}_7\text{P}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 377.1289, nalezeno: 377.1286.

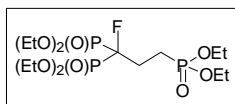
**Methyl-4,4-bis-(diethoxy-fosforyl)-4-fluor-butyrát, 105b.** Připraven podle obecného postupu za využití **104b** (39 mg, 0.45 mmol, 1.5 ekv) během 22 hodin za laboratorní teploty byl získán **105b** (95 mg, 81%) jako bezbarvá kapalina.  $R_f = 0.22$  (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.38 (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 2.45–2.62 (m, 2H,

CH<sub>2</sub>), 2.70–2.78 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.69 (s, 3H, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.22–4.35 (m, 8H, 4 × OCH<sub>2</sub>);  
<sup>13</sup>C NMR: δ 16.2–16.4 (m), 27.8–28.1 (m), 28.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 20.1 Hz, CFCH<sub>2</sub>), 51.6,  
 63.8–64.3 (m), 94.5 (dt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 188.9 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 156.7 Hz, CF), 172.9 (C=O); <sup>19</sup>F



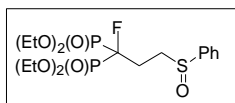
NMR: δ -194.5 (tt, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 74.0 Hz, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 22.3 Hz);  
<sup>31</sup>P NMR: δ 14.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 74.0 Hz); GC-MS (EI) *m/z*  
 361 (16%), 319 (59), 306 (31), 291 (93), 263 (58),  
 255 (41), 235 (52), 207 (100), 183 (39), 127 (34); HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* vypočteno pro  
 C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>FO<sub>8</sub>P<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 393.12380, nalezeno: 393.12367.

**Diethyl-[1,3-bis-(diethoxy-fosforyl)-1-fluor-propyl]-fosfonát, 105c.** Připraven podle obecného postupu za využití **104c** (98 mg, 0.6 mmol, 2.0 ekv) během 144 hodin za laboratorní teploty byl získán **105c** (109 mg, 77%) jako bezbarvá kapalina. *R<sub>f</sub>* = 0.27 (EtOAc–MeOH, 9:1); <sup>1</sup>H NMR: δ = 1.32–1.40 (m, 18H, 6 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.03–2.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.35–2.57 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.05–4.16 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>), 4.18–4.35



(m, 8H, 4 × OCH<sub>2</sub>); <sup>13</sup>C NMR: δ 16.1–16.2 (m), 16.2–16.3 (m), 19.5 (dq, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 142.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 5.8 Hz, CH<sub>2</sub>PO), 26.3 (dd, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 21.0 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 2.7 Hz CFCH<sub>2</sub>), 61.6 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6.4 Hz, 2 × OCH<sub>2</sub>), 63.8–64.2 (m), 94.2 (ddt, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 190.0 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 156.7 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 18.6 Hz, CF); <sup>19</sup>F NMR: δ -194.0 (tt, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 74.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 21.7 Hz); <sup>31</sup>P NMR: δ = 13.7 (d, 2P, <sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 74.1 Hz, CFP<sub>2</sub>), 30.6 (s, 1P, CH<sub>2</sub>P); GC-MS (EI) *m/z* 425 (16%), 333 (97), 319 (26), 306 (100), 285 (28), 261 (26), 221 (25), 207 (23), 170 (20), 165 (22), 109 (21); HRMS (ESI<sup>+</sup>) *m/z* vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>35</sub>FO<sub>9</sub>P<sub>3</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 471.14725, nalezeno: 471.14699.

**Diethyl-[3-benzenesulfinyl-1-(diethoxy-fosforyl)-1-fluor-propyl]-fosfonát, 105d.** Připraven podle obecného postupu za využití **104d** (114 mg, 0.75 mmol, 2.5 ekv) během 18 hodin za laboratorní teploty byl získán **105d** (110 mg, 80%) jako bezbarvá kapalina. *R<sub>f</sub>* = 0.43 (EtOAc–MeOH, 9:1); <sup>1</sup>H NMR: δ = 1.38–1.49 (m, 12H, 4 × CH<sub>3</sub>),

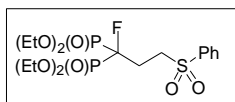


2.31–2.53 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 2.63–2.87 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>),  
 3.15–3.23 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>), 3.42–3.53 (m, 1H, CH<sup>a</sup>H<sup>b</sup>),  
 4.26–4.42 (m, 8H, 4 × OCH<sub>2</sub>), 7.59–7.67 (m, 3H,  
 C<sub>Ar</sub>H), 7.72–7.76 (m, 2H, C<sub>Ar</sub>H); <sup>13</sup>C NMR: δ 16.3–16.5

(m), 25.2 (d,  $^2J_{CF} = 20.8$  Hz, CFCH), 49.7–49.9 (m), 64.0–64.5 (m), 94.3 (dt,  $^1J_{CF} = 189.7$  Hz,  $^1J_{CP} = 156.9$  Hz, CF), 124.2, 129.2, 131.0, 143.2;  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta = -193.0$  (tt,  $^2J_{FP} = 73.9$  Hz,  $^3J_{FH} = 22.0$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta$  13.3 (d,  $^2J_{PF} = 73.9$  Hz); HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>FO<sub>7</sub>P<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 459.1166, nalezeno: 459.1166.

#### Diethyl-[3-benzensulfonyl-1-(diethoxy-fosforyl)-1-fluor-propyl]-fosfonát, 105e.

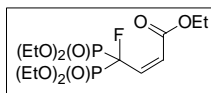
Připraven podle obecného postupu za využití **104e** (61 mg, 0.36 mmol, 1.2 ekv) během 3 hodin za laboratorní teploty byl získán **105e** (128 mg, 90%) jako bezbarvá kapalina.  $R_f = 0.29$  (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.32 (t, 6H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz, 2 × CH<sub>3</sub>), 1.33 (t, 6H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz, 2 × CH<sub>3</sub>), 2.47–2.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 3.51–3.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 4.16–4.29 (m, 8H, 4 × OCH<sub>2</sub>), 7.55–7.61 (m, 2H, C<sub>Ar</sub>H), 7.66–7.71 (m, 1H, C<sub>Ar</sub>H), 7.92–



7.94 (m, 2H, C<sub>Ar</sub>H);  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  16.2–16.3 (m), 26.4 (d,  $^2J_{CF} = 21.0$  Hz, CFCH<sub>2</sub>), 50.3–50.5 (m), 64.1–64.4 (m), 93.2 (dt,  $^1J_{CF} = 190.8$  Hz,  $^1J_{CP} = 157.0$  Hz, CF), 128.0, 129.2, 133.7, 138.6;  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -193.4 (tt,  $^2J_{FP} = 73.2$  Hz,  $^3J_{FH} = 21.2$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta$  12.9 (d,  $^2J_{PF} = 73.2$  Hz); GC-MS (EI)  $m/z$  382 (20%), 333 (82), 317 (74), 306 (91), 291 (81), 277 (40), 263 (46), 249 (43), 235 (43), 221 (100), 207 (73), 183 (41), 125 (73), 99 (50), 77 (73), 65 (47); HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>30</sub>FO<sub>8</sub>P<sub>2</sub>S [M + H]<sup>+</sup>: 475.1115, nalezeno: 475.1115.

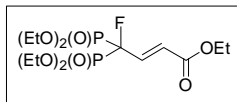
#### Ethyl-4,4-bis-(diethoxy-fosforyl)-4-fluor-but-2-enoát, 105f.

Připraven podle obecného postupu za využití **104f** (74 mg, 0.75 mmol, 2.5 ekv) během 18 hodin za laboratorní teploty byl získán (*Z*)-**105f** (43 mg, 35%) jako bezbarvá kapalina.  $R_f = 0.24$  (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  1.26–1.39 (m, 15H, 5 × CH<sub>3</sub>), 4.18–4.24 (m, 2H, CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 4.27–4.36 (m, 8H, 4 × OCH<sub>2</sub>), 6.03–6.07 (m, 1H, CH=), 6.07–6.16 (m, 1H, CH=);  $^{13}\text{C}$



NMR:  $\delta$  14.0, 16.2–16.4 (m), 60.8, 64.8–65.1 (m), 97.1 (dt,  $^1J_{CF} = 202.8$  Hz,  $^1J_{CP} = 154.1$  Hz, CF), 122.8 (dt,  $^3J_{CF} = 10.5$  Hz,  $^3J_{CP} = 5.4$  Hz, CFCH=CH), 126.8 (dt,  $^2J_{CF} = 13.6$  Hz,  $^2J_{CP} = 4.9$  Hz, CFCH=), 166.3 (C=O);  $^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -193.7 (dt,  $^2J_{FP} = 68.0$  Hz,  $^3J_{FH} = 27.6$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta$  8.8 (d,  $^2J_{PF} = 68.0$  Hz); GC-MS (EI)  $m/z$  359 (15%), 246 (21), 223 (28), 222 (96), 194 (78), 166 (100), 138 (51); HRMS (ESI<sup>+</sup>)  $m/z$  vypočteno pro C<sub>14</sub>H<sub>28</sub>FO<sub>8</sub>P<sub>2</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 405.12380, nalezeno: 405.12375; Též byl získán (*E*)-**105f**

(17 mg, 13%) jako bezbarvá kapalina.  $R_f = 0.38$  (EtOAc);  $^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  1.29–1.39 (m, 15H,  $5 \times \text{CH}_3$ ), 4.15–4.35 (m, 10H,  $5 \times \text{OCH}_2$ ), 6.20 (dt, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 15.6$  Hz,  $^4J_{\text{HP}} = 4.9$  Hz, CH), 7.15 (ddt, 1H,  $^3J_{\text{HF}} = 25.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 15.6$  Hz,  $^3J_{\text{HP}} = 3.6$  Hz, CH);  $^{13}\text{C}$



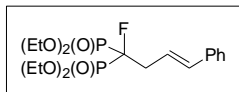
NMR:  $\delta$  14.2, 16.3–16.4 (m), 60.9, 64.8–65.0 (m), 122.1 (dt,  $^3J_{\text{CF}} = 12.1$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 9.3$  Hz, CFCH=CH), 137.9 (dt,  $^2J_{\text{CF}} = 14.2$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 4.9$  Hz, CFCH=), 165.0 (C=O);  $^{19}\text{F NMR}$ :  $\delta$  -192.6 (dt,  $^2J_{\text{FP}} = 69.2$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 25.5$  Hz);  $^{31}\text{P NMR}$ :  $\delta$  = 9.3 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 69.2$  Hz); GC-MS (EI)  $m/z$  359 (16%), 246 (21), 223 (28), 222 (96), 194 (79), 166 (100), 138 (50); HRMS (ESI $^+$ )  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{28}\text{FO}_8\text{P}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$ : 405.12380, nalezeno: 405.12382.

**Obecný postup přípravy látek 101f, 101i, 107 pomocí palladiových komplexů katalyzované allylace.** Báze ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , NaH) a katalyzátor ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  eventuelně [ $\text{Pd}(\text{C}_3\text{H}_5\text{Cl})_2$  s  $\text{PPh}_3$ ]) byly umístěny do Schlenkovy baňky pod argonem. Poté bylo přidáno rozpouštědlo (THF), allylový substrát a nakonec byl přidán bisfosfonát **39**. Reakční směs byla míchána při příslušné teplotě po určitý čas. Po skončení reakce byla reakční směs ochlazena a převedena do nasyceného vodného roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Produkt byl extrahován diethyl etherem, spojené extrakty byly vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$  a rozpouštědla byla oddestilována za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytla čisté produkty.

**Tetraethyl-(1-fluorbut-3-en-1,1-diyl)bis(fosfonát), 101f.** Přípraven podle obecného postupu za využití  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.5 mmol, 163 mg, 2 ekv),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.012 mmol, 14 mg, 0.05 ekv), THF (2 ml), allyl-acetátu (0.63 mmol, 63 mg, 2.5 ekv) a **39** (0.25 mmol, 77 mg, 1 ekv) během 5 hodin při teplotě 90 °C. Byl izolován **101f** (64 mg, 74%) jako bezbarvá kapalina.  $^1\text{H}$  a  $^{19}\text{F}$  NMR spektra byla totožná s výše připraveným **101f**.

**Tetraethyl-(1-fluor-4-fenyl-but-3-en-1,1-diyl)bis(fosfonát), 101i.** Přípraven podle obecného postupu za využití  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (0.5 mmol, 163 mg, 2 ekv),  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (0.012 mmol, 14 mg, 0.05 ekv), THF (2 ml), cinnamyl-acetátu (0.37 mmol, 65 mg, 1.5 ekv) a **39** (0.25 mmol, 77 mg, 1 ekv) během 3 hodin při teplotě 120 °C. Byl izolován **101i**

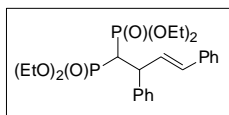
(56 mg, 53%) jako bezbarvá kapalina.  $R_f = 0.24$  (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.32$  (t, 12H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.00–3.18 (m, 2H,  $\text{CFCH}_2$ ), 4.19–4.29 (m, 8H,  $4 \times \text{OCH}_2$ ), 6.34 (dt, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $^3J_{\text{trans}} = 14.7$  Hz,



$\text{CH}=\text{CHPh}$ ), 6.49 (d, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 15.8$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHPh}$ ), 7.15–7.21 (m, 1H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 7.24–7.30 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 7.32–7.37 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,

$\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.2$ – $16.4$  (m), 36.8 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.6$  Hz,  $\text{CFCH}_2$ ), 63.7– $64.1$  (m), 95.0 (dt,  $^1J_{\text{CF}} = 190.2$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 156.4$  Hz, CF), 121.7– $122.0$  (m), 126.1, 127.3, 128.4, 134.0, 137.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -192.1$  (tt,  $^2J_{\text{FP}} = 73.4$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 23.9$  Hz);  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 13.9$  (d,  $^2J_{\text{PF}} = 73.4$  Hz); EI-MS:  $m/z$  402 (10), 377 (10), 310 (11), 285 (100), 265 (21), 229 (76), 146 (23), 128 (27), 115 (17), 81 (12), 65 (11); ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{FO}_6\text{P}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 423.1496; nalezeno: 423.1494.

**Tetraethyl-(2,4-difenylobut-3-en-1,1-diyl)bis(fosfonát), 107.** Připraven podle obecného postupu za využití NaH (0.44 mmol, 11 mg, 1.1 ekv), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.02 mmol, 23 mg, 0.05 ekv), THF (2 ml), 1,3-difenylobutyl-acetátu (0.6 mmol, 151 mg, 1.5 ekv) a **38** (0.4 mmol, 115 mg, 1 ekv) během 14 hodin při 25°C. Byl izolován **107** (60 mg, 31%) jako bezbarvá kapalina.  $R_f = 0.22$  (MeOH:EtOAc, 5:95);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.15$  (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.20 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.22 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.28 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.03 (dt, 1H,  $^2J_{\text{PH}} = 25.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 3.7$  Hz,  $\text{PCHP}$ ), 3.85–4.05 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2$ ), 4.06–4.19 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2$ ), 4.33–4.39 (dddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 3.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.7$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 14.2$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 25.9$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 6.52

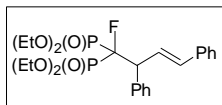


(d, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 15.7$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 6.99 (dd, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 15.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.7$  Hz,  $\text{CH}=\text{CHCH}$ ), 7.16–7.22 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 7.27–7.32 (m, 4H,  $\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ ), 7.40–7.45 (m, 4H,

$\text{C}_{\text{Ar}}\text{H}$ );  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.1$  (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.5$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.2 ( $3 \times$  d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.3$  Hz,  $3 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 44.5 (dd,  $^1J_{\text{CP}} = 132.5$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 129.2$  Hz,  $\text{CHP}_2$ ), 46.1 (t,  $^2J_{\text{CP}} = 3.7$  Hz,  $\text{CHCH}=\text{CH}$ ), 61.9 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 62.5 ( $2 \times$  d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.7$  Hz,  $2 \times \text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 62.6 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 126.3, 126.5, 127.2, 128.1, 128.2, 128.4, 129.4 (dd,  $^4J_{\text{CP}} = 4.1$  Hz,  $^4J_{\text{CP}} = 5.3$  Hz,  $\text{CHCH}=\text{CH}$ ), 132.2, 137.3, 142.9

(dd,  $^3J_{CP} = 3.5$  Hz,  $^3J_{CP} = 10.8$  Hz, CHCH=CH);  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 21.5, 22.4$ ; EI-MS:  $m/z$  480 (18), 343 (100), 315 (8), 205 (11), 115 (9), 91 (7); ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{O}_6\text{P}_2\text{Na}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$ : 503.1723; nalezeno: 503.1721.

**Tetraethyl-(1-fluor-2,4-difenyl-but-3-en-1,1-diyl)bis(fosfonát), 101j.** Hydrid sodný (0.1 mmol, 3 mg, 1 ekv) byl umístěn do Schlenkovy baňky pod argonem a bylo přidáno THF (0.5 ml). Poté **107** (0.1 mmol, 48 mg, 1 ekv) v THF (0.5 ml) byl pomalu přikápan do roztoku hydridu za chlazení (0 °C), a výsledná směs byla ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 0.5 hodiny. Dále byla směs opět ochlazena na 0 °C, byl přisypán Selectfluor (**13**) (0.1 mmol, 35 mg, 1 ekv) a přidán DMF (0.5 ml). Reakční směs byla ponechána 5 minut při 0 °C, poté byla odstraněna chladicí lázeň a po 2 hodinách za laboratorní teploty byl k reakční směsi přidán nasycený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Extrakce diethyl etherem (3 × 15 ml), sušení spojených extraktů pomocí  $\text{MgSO}_4$ , filtrace a zakoncentrování surového produktu za sníženého tlaku na RVO a nakonec sloupcová chromatografie na silikagelu poskytla produkt **101j** (32 mg, 64%) jako bezbarvou kapalinu.  $R_f = 0.41$  (EtOAc);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 1.09$  (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.20 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.80–4.08 (m, 4H, 2 ×  $\text{OCH}_2$ ), 4.10–4.26 (m, 4H, 2 ×  $\text{OCH}_2$ ), 4.38–4.58 (m, 1H, CH=CHCH), 6.58 (d, 1H,



$^3J_{\text{trans}} = 15.8$  Hz, CH=CHCH), 7.01 (dd, 1H,  $^3J_{\text{trans}} = 15.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.1$  Hz, CH=CHCH), 7.17–7.24 (m, 2H,  $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 7.27–7.32 (m, 4H,  $\text{C}_{\text{ArH}}$ ), 7.40–7.50 (m, 4H,  $\text{C}_{\text{ArH}}$ );  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 16.1$  (d,  $^3J_{CP} = 6.3$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.2 (2 × d,  $^3J_{CP} = 6.0$  Hz, 2 ×  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 16.3 (d,  $^3J_{CP} = 5.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 53.0 (d,  $^2J_{CF} = 19.8$  Hz, CHCH=CH), 63.4 (d,  $^2J_{CP} = 7.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.6 (d,  $^2J_{CP} = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.7 (d,  $^2J_{CP} = 7.1$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 63.9 (d,  $^2J_{CP} = 7.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}_3$ ), 97.6 (dt,  $^1J_{CF} = 192.3$  Hz,  $^1J_{CP} = 153.0$  Hz, CF), 126.1 (m), 126.4, 127.0, 127.4, 127.7, 128.4, 130.2, 133.8, 137.2, 138.6 (m);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = -184.9$  (ddd,  $^2J_{FP} = 76.6$  Hz,  $^2J_{FP} = 70.7$  Hz,  $^3J_{FH} = 19.1$  Hz);  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta = 12.0$  (dd,  $^2J_{PF} = 70.7$  Hz,  $^2J_{PF} = 26.7$ ), 14.0 (dd,  $^2J_{PF} = 76.9$  Hz,  $^2J_{PF} = 26.7$ ); EI-MS:  $m/z$  478 (14), 453 (14), 386 (19), 361 (100), 341 (19), 222 (17), 193 (64), 115 (52), 91

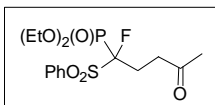
(18); ESI-HRMS:  $m/z$  vypočteno pro  $C_{24}H_{34}O_6FP_2$   $[M + H]^+$ : 499.1809; nalezeno: 499.1805.



### 4.3. Příprava látek odvozených od Mc Carthyho činidla

**Obecný postup přípravy látek 111 konjugovanou adicí.** Do baňky s uhlíčenem cesným (0.03-0.90 mmol, 0.1-3 ekv) a MeCN (3 ml) byl přidán fosfonát **43** (93 mg, 0.3 mmol, 1.0 ekv), poté následovalo přidání Michaelovského akceptoru **104** (0.30-0.36 mmol, 1.0-1.2 ekv). Reakční směs byla míchána při laboratorní teplotě, pak následovalo přidání nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (15 ml). Produkt byl extrahován diethyl etherem, spojené extrakty byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a rozpouštědla byla oddestilována za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytla čisté produkty **111**.

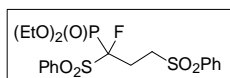
**Diethyl-[1-(benzensulfonyl)-1-fluor-4-oxo-pentyl]-fosfonát, 111a.** Připraven z Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mg, 0.03 mmol), **43** (93 mg, 0.3 mmol) a **104a** (26 mg, 0.36 mmol) během 1 hodiny za laboratorní teploty bez sloupcové chromatografie byl izolován **111a** (112 mg, 95%) jako bezbarvá kapalina:  $R_f = 0.30$  (hexan-EtOAc, 1:1); IR (film)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3097, 3067, 2986, 2932, 2871, 1719, 1584, 1478, 1331, 1157, 1267, 1046, 1022; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.26 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 1.30 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 2.14 (s, 3H), 2.37–2.65 (m, 2H), 2.78–3.04 (m, 2H), 4.09–4.26 (m, 4H), 7.53–7.59 (m, 2H), 7.65–7.72 (m, 1H), 7.92–7.97 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 4.3 Hz), 16.3 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 4.3 Hz), 25.4 (dd, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 19.6 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 2.2 Hz), 29.8, 36.7 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 5.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 2.6 Hz), 64.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 7.1 Hz), 64.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6.8 Hz), 106.9 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 228.6 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 164.7 Hz), 128.7, 130.7, 134.7, 135.3, 205.7; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -164.5 (ddd, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 80.5 Hz, <sup>3</sup>J<sub>FH</sub> = 23.4, 16.7 Hz); <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>PF</sub> = 80.5 Hz); HRMS (ESI) vypočteno pro C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>6</sub>PS [M + H]<sup>+</sup> 381.0932, nalezeno 381.0931.



**Diethyl-[1,3-bis(benzensulfonyl)-1-fluor-propyl]-fosfonát, 111e.** Připraven z Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mg, 0.03 mmol), **43** (93 mg, 0.3 mmol) a **104e** (40 mg, 0.3 mmol) během 1 hodiny za laboratorní teploty bez sloupcové chromatografie byl izolován **111e** (139 mg, 95%) jako bezbarvá kapalina:  $R_f = 0.22$  (hexan-EtOAc, 1:1); IR (film)

$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3095, 3066, 2986, 2934, 2870, 1584, 1479, 1324, 1155, 1271, 1040, 1021;

$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.23 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 1.27 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz),



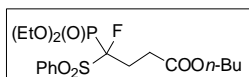
2.54–2.68 (m, 2H), 3.39–3.48 (m, 1H), 3.61–3.72 (m, 1H), 4.06–4.23 (m, 4H), 7.52–7.59 (m, 4H), 7.64–7.73 (m, 2H), 7.86–7.90 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,

$\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.1 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.6$  Hz), 16.2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.6$  Hz), 25.4 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 20.5$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 2.2$  Hz), 50.1 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 2.5$  Hz), 65.0 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7.1$  Hz), 65.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.8$  Hz), 105.3 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 230.7$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 164.3$  Hz), 128.0, 128.8, 129.4, 130.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.2$  Hz), 133.9, 134.6, 135.0, 138.3;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -164.4 (ddd,  $^2J_{\text{FP}} = 78.8$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 18.9$ , 18.9 Hz);  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.8 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 78.8$  Hz); HRMS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FNaO}_7\text{PS}_2$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  501.0577, nalezeno 501.0577.

#### **Butyl-4-benzensulfonyl-4-(diethoxy-fosforyl)-4-fluor-butyrát, 111I.** Přípraven

z  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (10 mg, 0.03 mmol), **43** (93 mg, 0.3 mmol) a **104I** (46 mg, 0.36 mmol) během 5 hodin za laboratorní teploty po sloupcové chromatografii byl izolován **111I** (124 mg, 94%) jako bezbarvá kapalina:  $R_f = 0.52$  (hexan-EtOAc, 1:1); IR (film)

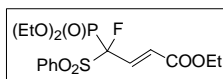
$\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  3095, 3067, 2962, 2935, 2874, 1736, 1585, 1478, 1332, 1270, 1186, 1158, 1021;  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz), 1.30 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz), 1.33 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 1.33–1.42 (m, 2H), 1.55–1.64 (m, 2H), 2.50–2.66 (m, 2H), 2.67–2.74 (m, 1H), 2.80–2.90 (m, 1H), 4.07 (t, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz), 4.15–4.30



(m, 4H), 7.56–7.61 (m, 2H), 7.69–7.75 (m, 1H), 7.97–8.01 (m, 2H);  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  13.6,

16.2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 4.4$  Hz), 16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 4.4$  Hz), 19.0, 26.8 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 19.6$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 2.0$  Hz), 28.0 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 6.6$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 2.7$  Hz), 30.5, 64.6, 64.7 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7.0$  Hz), 64.9 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.8$  Hz), 106.6 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 229.4$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 164.9$  Hz), 128.7, 130.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.2$  Hz), 134.7, 135.3, 171.9;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -165.5 (ddd,  $^2J_{\text{FP}} = 80.1$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 22.3$ , 16.8 Hz);  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.7 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 80.5$  Hz); HRMS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{18}\text{H}_{28}\text{FNaO}_7\text{PS}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  461.1170, nalezeno 461.1169.

**Ethyl-4-benzensulfonyl-4-(diethoxy-fosforyl)-4-fluor-but-2-enoát, 111f.** Připraven z Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0.30 mmol), **43** (93 mg, 0.3 mmol) a **104f** (35 mg, 0.36 mmol) během 4 hodin za laboratorní teploty byl pozorován **111f** (63%, výtěžek stanoven pomocí <sup>19</sup>F NMR analýzy). Po sloupcové chromatografii byl izolován pouze (*E*)-**111f** (36 mg, 29%) jako bezbarvá kapalina. *R*<sub>f</sub> = 0.50 (hexan-EtOAc, 1:1); IR (film)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3090, 3071, 2985, 2934, 2873, 1724, 1652, 1584, 1478, 1341, 1272, 1164, 1048, 1022; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 1.36 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 1.37 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 4.15–4.23 (m, 2H), 4.24–4.40 (m, 4H),

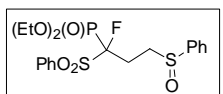


5.97 (dd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.7 Hz, <sup>4</sup>*J*<sub>FH</sub> = 4.1 Hz), 7.15 (ddd, 1H, <sup>3</sup>*J*<sub>FH</sub> = 24.3 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 15.7 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>PH</sub> = 3.1 Hz), 7.53–7.59 (m, 2H), 7.68–7.74 (m, 1H), 7.89–7.93 (m, 2H); <sup>13</sup>C

NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  14.1, 16.2, 16.3, 61.1, 65.6 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 7.2 Hz), 65.7 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 6.9 Hz), 106.0 (dd, <sup>1</sup>*J*<sub>CF</sub> = 238.8 Hz, <sup>1</sup>*J*<sub>CP</sub> = 165.1 Hz), 125.6 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 10.5 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 7.8 Hz), 128.1, 130.1, 133.5, 133.6, 134.5, 163.5; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  –168.5 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>FP</sub> = 74.2 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>FH</sub> = 24.3 Hz); <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  5.2 (d, <sup>2</sup>*J*<sub>PP</sub> = 74.2 Hz); HRMS (ESI) vypočteno pro C<sub>16</sub>H<sub>23</sub>FO<sub>7</sub>PS [M + H]<sup>+</sup> 409.0881, nalezeno: 409.0880.

**Diethyl-(3-benzensulfinyl-1-benzensulfonyl-1-fluor-propyl)fosfonát, 111d.**

Připraven z Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg, 0.30 mmol), **43** (93 mg, 0.3 mmol) a **104d** (46 mg, 0.30 mmol) během 3 hodin za laboratorní teploty byla vytvořena 1:1 diastereomerní směs **111d** (78 mg, 56%) jako bezbarvá kapalina: *R*<sub>f</sub> = 0.48 (EtOAc); IR (film)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3090, 3062, 2985, 2929, 2869, 1583, 1478, 1332, 1156, 1269, 1023; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.26 (t, 6H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.2 Hz), 1.28 (t, 3H, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.3 Hz), 1.31 (t, 3H,



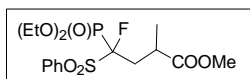
<sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 2.17–2.41 (m, 2H), 2.59–2.81 (m, 2H), 2.99 (ddd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 16.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 13.5, 4.8 Hz), 3.17 (ddd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 16.5 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 13.5, 4.7 Hz), 3.34 (ddd,

1H, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 16.6 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 13.6, 4.6 Hz), 3.52 (ddd, 1H, <sup>2</sup>*J*<sub>HH</sub> = 16.1 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>HH</sub> = 13.5, 4.4 Hz), 4.07–4.28 (m, 8H), 7.48–7.61 (m, 14H), 7.68–7.73 (m, 2H), 7.85–7.93 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.1 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 3.3 Hz), 16.2 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 3.1 Hz), 16.2 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 2.4 Hz), 16.3 (d, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 3.6 Hz), 23.9 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 20.4 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 2.4 Hz), 23.9 (dd, <sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> = 20.0 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> = 2.3 Hz), 49.0 (dd, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> = 7.0 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>CP</sub> = 3.7 Hz), 49.1

(dd,  $^3J_{CF} = 6.6$  Hz,  $^3J_{CP} = 2.5$  Hz), 64.9 (d,  $^2J_{CP} = 7.1$  Hz), 65.0 (d,  $^2J_{CP} = 7.1$  Hz), 65.0 (d,  $^2J_{CP} = 7.2$  Hz), 65.1 (d,  $^2J_{CP} = 6.5$  Hz), 106.2 (dd,  $^1J_{CF} = 230.1$  Hz,  $^1J_{CP} = 164.5$  Hz), 106.3 (dd,  $^1J_{CF} = 229.7$  Hz,  $^1J_{CP} = 163.8$  Hz), 124.0, 124.0, 128.8, 128.8, 129.2, 129.2, 130.7, 130.7, 131.0, 131.0, 134.8, 134.8, 134.8, 134.9, 142.4, 142.6;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -164.1 (ddd,  $^2J_{FP} = 79.3$  Hz,  $^3J_{FH} = 23.6$ , 16.5 Hz), -163.6 (ddd,  $^2J_{FP} = 79.2$  Hz,  $^3J_{FH} = 23.9$ , 15.2 Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.0 (d,  $^2J_{PF} = 79.3$  Hz), 8.1 (d,  $^2J_{PF} = 79.2$  Hz); HRMS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FO}_6\text{PS}_2$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  463.0809, nalezeno 463.0809.

**Methyl-4-benzensulfonyl-4-(diethoxy-fosforyl)-4-fluor-2-methyl-butyrát, 111g.**

Připraven z  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (200 mg, 0.60 mmol), **43** (93 mg, 0.3 mmol) a **104g** (36 mg, 0.36 mmol) během 21 hodin za laboratorní teploty byla vytvořena 3:1 diastereomerní směs **111g** (59 mg, 48%) jako bezbarvá kapalina:  $R_f = 0.34$  (hexan-EtOAc, 1:1); IR (film)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3095, 3067, 2985, 2953, 2939, 2914, 2882, 1739, 1584, 1478, 1332, 1271, 1159, 1046, 1020;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.20–1.40 (m, 9H, majoritní), 1.20–1.40 (m, 9H, minoritní), 2.20–2.37 (m, 1H, majoritní), 2.20–2.37 (m, 1H, minoritní), 2.80–2.96 (m, 1H, majoritní), 2.96–3.08 (m, 1H, minoritní), 3.11–3.21 (m, 1H, majoritní), 3.11–3.21 (m, 1H, minoritní), 3.59 (s, 3H, majoritní), 3.69 (s, 3H,

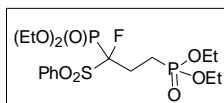


minoritní), 4.12–4.35 (m, 4H, majoritní), 4.12–4.35 (m, 4H, minoritní), 7.55–7.64 (m, 2H, majoritní), 7.55–7.64 (m, 2H, minoritní), 7.69–7.75 (m, 1H, majoritní), 7.69–7.75 (m, 1H, minoritní), 7.97–8.05 (m, 2H, majoritní), 7.97–8.05 (m, 2H, minoritní);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.2 (d,  $^3J_{CP} = 2.1$  Hz, majoritní), 16.2 (d,  $^3J_{CP} = 2.1$  Hz, minoritní), 16.3 (d,  $^3J_{CP} = 2.1$  Hz, majoritní), 16.3 (d,  $^3J_{CP} = 2.1$  Hz, minoritní), 18.9 (minoritní), 19.5 (majoritní), 33.7 (dd,  $^2J_{CF} = 18.2$  Hz,  $^2J_{CP} = 2.1$  Hz, minoritní), 34.3 (dd,  $^2J_{CF} = 18.5$  Hz,  $^2J_{CP} = 2.1$  Hz, majoritní), 34.7 (dd,  $^3J_{CF} = 4.2$  Hz,  $^3J_{CP} = 2.0$  Hz, majoritní), 34.8 (dd,  $^3J_{CF} = 4.2$  Hz,  $^3J_{CP} = 2.2$  Hz, minoritní), 51.7 (majoritní), 51.9 (minoritní), 64.6 (d,  $^2J_{CF} = 6.9$  Hz, minoritní), 64.8 (d,  $^2J_{CP} = 7.0$  Hz, majoritní), 64.8 (d,  $^2J_{CP} = 6.9$  Hz, minoritní), 64.9 (d,  $^2J_{CP} = 6.8$  Hz, majoritní), 107.0 (dd,  $^1J_{CF} = 231.3$  Hz,  $^1J_{CP} = 165.0$  Hz, majoritní), 107.2 (dd,  $^1J_{CF} = 231.3$  Hz,  $^1J_{CP} = 165.9$  Hz, minoritní), 128.6 (majoritní), 129.1 (minoritní), 130.8 (d,  $^3J_{CF} = 1.4$  Hz, majoritní), 130.9 (d,  $^3J_{CF} = 1.3$  Hz, minoritní), 134.6 (majoritní), 134.9 (minoritní),

135.2 (majoritní), 135.4 (minoritní), 175.6 (majoritní), 175.9 (minoritní);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -167.5 (ddd,  $^2J_{\text{FP}} = 81.7$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 20.9$ , 20.9 Hz, minoritní), -167.9 (ddd,  $^2J_{\text{FP}} = 81.0$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 30.8$ , 12.8 Hz, majoritní);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.5 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 81.8$  Hz, minoritní), 8.9 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 81.0$  Hz, majoritní); HRMS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{FNaO}_7\text{PS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  433.0857, nalezeno: 433.0855.

### Diethyl-[1-benzensulfonyl-3-(diethoxy-fosforyl)-1-fluor-propyl]-fosfonát, **111c**.

Připraven z  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (100 mg, 0.30 mmol), **43** (93 mg, 0.3 mmol) a **104c** (49 mg, 0.30 mmol) během 25 hodin za laboratorní teploty po sloupcové chromatografii byl izolován **111c** (98 mg, 69%) jako bezbarvá kapalina:  $R_f = 0.18$  (EtOAc); IR (film)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3092, 3066, 2984, 2934, 2911, 2871, 1584, 1479, 1332, 1263, 1157, 1053, 1023;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 1.32 (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 1.33 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 2.05–2.16 (m, 1H), 2.23–2.37 (m, 1H), 2.45–2.63

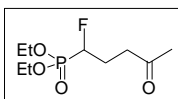


(m, 2H), 4.05–4.15 (m, 4H), 4.16–4.30 (m, 4H), 7.56–7.62 (m, 2H), 7.70–7.75 (m, 1H), 7.97–8.01 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 3.7$  Hz), 16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 3.9$  Hz), 16.4 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.2$  Hz), 16.4 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.2$  Hz), 19.5 (ddd,  $^1J_{\text{CP}} = 142.7$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 6.0$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 2.4$  Hz), 25.3 (ddd,  $^2J_{\text{CF}} = 20.1$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 2.0$ , 2.0 Hz), 61.7 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 1.8$  Hz), 61.8 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 1.8$  Hz), 64.7 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7.0$  Hz), 65.0 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.7$  Hz), 106.4 (ddd,  $^1J_{\text{CF}} = 229.9$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 164.9$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 18.9$  Hz), 128.7, 130.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.2$  Hz), 134.7, 135.1;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -165.0 (ddd,  $^2J_{\text{FP}} = 80.4$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 19.8$ , 19.5 Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.5 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 80.4$  Hz), 29.4 (d,  $^4J_{\text{PF}} = 3.6$  Hz); HRMS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{17}\text{H}_{30}\text{FO}_8\text{P}_2\text{S}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$  475.1115, nalezeno 475.1113.

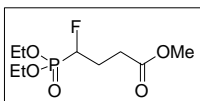
**Obecný postup přípravy látek 45a2, 45l pomocí desulfonylační reakce.** Do baňky s hoříčkovými hoblinami (48 mg, 2 mmol, 10 ekv), MeOH (1.5 ml) byl přidán roztok **111** (0.2 mmol, 1 ekv) v MeOH (0.3 ml). Reakční směs byla míchána za laboratorní teploty 1-2 hodiny, poté následovalo přidání 1M HCl (10 ml) a extrakce diethyl etherem (3 × 15 ml). Spojené extrakty byly promyty nasyceným roztokem NaCl (10 ml) vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$  a rozpouštědla byla oddestilována za sníženého tlaku

pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytla čisté produkty **45a2** a **45l**.

**Diethyl-(1-fluor-4-oxo-pentyl)-fosfonát, 45a2.** Přípraven z **111a** (76 mg, 0.2 mmol) během 1 hodiny za laboratorní teploty po sloupcové chromatografii byl izolován **45a2** (32 mg, 66%) jako bezbarvá kapalina:  $R_f = 0.30$  (hexan-EtOAc, 1:2); IR (film)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2985, 2934, 2873, 1717, 1586, 1479, 1258, 1165, 1045, 1026;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.33 (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 2.07–2.28 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.59–2.78 (m, 2H), 4.15 (q, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 4.19 (q, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 4.73 (dddd, 1H,  $^2J_{\text{FH}} = 46.6$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 9.5$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.2, 3.2$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 2.9$  Hz), 16.4 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 3.0$  Hz), 24.1 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 20.3$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 1.5$  Hz), 29.9, 38.2 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 11.1$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 4.2$  Hz), 62.8 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.7$  Hz), 63.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz), 87.7 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 179.4$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 170.9$  Hz), 206.8;  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -210.8 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 75.8$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.5 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 75.7$  Hz); HRMS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{FO}_4\text{P}$   $[\text{M}]^+$  240.0927, nalezeno: 240.0925.

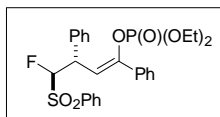


**Methyl-4-(diethoxy-fosforyl)-4-fluor-butyrát, 45l.** Přípraven z **111l** (88 mg, 0.2 mmol) během 2 hodin za laboratorní teploty po sloupcové chromatografii byl izolován **45l** (45 mg, 87%) jako bezbarvá kapalina:  $R_f = 0.44$  (hexan-EtOAc, 1:3); IR (film)  $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$  2985, 2956, 2935, 2873, 2853, 1740, 1260, 1166, 1045, 1025;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.37 (t, 6H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 2.16–2.34 (m, 2H), 2.49–2.66 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.20 (q, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 4.23 (q, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 4.80 (dddd, 1H,  $^2J_{\text{FH}} = 46.8$  Hz,  $^2J_{\text{PH}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.6, 3.8$  Hz);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 2.7$  Hz), 16.4 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 2.7$  Hz), 25.5 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 20.2$  Hz), 29.1 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 12.7$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 4.6$  Hz), 51.6, 62.8 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz), 63.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.8$  Hz), 87.5 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 180.0$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 171.2$  Hz), 172.6;  $^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -211.5 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 75.2$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  17.3 (d,  $^2J_{\text{PF}} = 75.2$  Hz); HRMS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_{18}\text{FNaO}_5\text{P}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  279.0768, nalezeno: 279.0768.



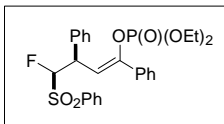
**Obecný postup přípravy látek 113 a 114.** Baňka se suspenzí hydridu sodného (10 mg, 0.40 mmol, 2 ekv) v THF (2 ml) byla ochlazená na 0 °C a poté byl přidán roztok **43** (128 mg, 0.40 mmol, 2 ekv) v THF (0.5 ml). Barva roztoku zežloutla a po několika minutách byl přidán roztok **104** (0.2 mmol, 1 ekv) v THF (0.5 ml). Reakční směs byla ohřívána na laboratorní teplotu a po 1-2 hodinách byl přidán roztok nasyceného NH<sub>4</sub>Cl (20 ml). Produkt byl extrahován diethyl etherem (3 × 20 ml), spojené extrakty byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a rozpouštědla byla oddestilována za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytla čisté produkty **113** a **114**.

**Diethyl-(4-benzensulfonyl-4-fluor-1,3-difenyl-but-1-enyl)fosfát, 113i.** Připraven z **104i** (42 mg, 0.2 mmol) a po 1 hodině za laboratorní teploty a zpracování reakční směsi byl získán **113i** (74 mg, 72%) jako bezbarvá kapalina. Sloupcová chromatografie na silikagelu a krystalizace (Et<sub>2</sub>O-pentan) poskytly *anti*-**113i** (37 mg) jako bezbarvé krystaly:  $t_f = 90-91^\circ\text{C}$ ;  $R_f = 0.60$  (hexan-EtOAc, 1:1); IR (film)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3089, 3063, 3031, 2984, 2932, 2910, 2870, 1659, 1600, 1585, 1495, 1331, 1272, 1156, 1035, 1015; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17 (td, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 1.1 Hz), 1.31 (td, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 1.1 Hz), 3.91–4.29 (m, 4H), 4.94 (ddd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 28.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.1, 4.5 Hz), 5.69 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 46.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 4.5 Hz), 5.89 (dd, 1H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 10.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 1.9 Hz), 7.22–7.27 (m, 3H), 7.31–7.39 (m, 5H), 7.42–7.48 (m, 2H), 7.51–7.55 (m, 2H), 7.56–7.61



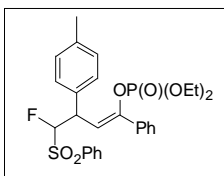
(m, 1H), 7.78–7.82 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.9 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6.9 Hz), 16.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 6.9 Hz), 42.0 (dd, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> = 18.2 Hz, <sup>4</sup>J<sub>CP</sub> = 1.2 Hz), 64.7 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6.0 Hz), 64.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 5.9 Hz), 104.0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 225.2 Hz, <sup>5</sup>J<sub>CP</sub> = 2.4 Hz), 113.4 (dd, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 7.1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 4.7 Hz), 126.1, 127.7, 128.3, 128.5, 128.9, 129.1, 129.2, 129.3, 134.0, 134.7 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 1.2 Hz), 136.0 (d, <sup>3</sup>J<sub>CF</sub> = 0.9 Hz), 136.6, 147.4 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 8.7 Hz); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -185.0 (dd, <sup>2</sup>J<sub>HF</sub> = 46.4 Hz, <sup>3</sup>J<sub>HF</sub> = 28.4 Hz); <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.7 (s); HRMS (ESI) vypočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FNaO<sub>6</sub>PS [M + Na]<sup>+</sup> 541.1221, nalezeno 541.1219; a *syn*-**113i** (26 mg) jako bezbarvou viskózní kapalinu:  $R_f = 0.56$  (hexan-EtOAc 1:1); IR (film)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3083, 3063, 3030, 2983, 2964, 2928, 2869, 2854, 1661, 1600, 1584, 1495, 1331, 1271, 1157, 1037, 1022; <sup>1</sup>H NMR (400

MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17–1.22 (m, 6H), 3.92–4.13 (m, 4H), 5.10 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HF}} = 30.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 9.5, 2.3$  Hz), 5.34 (dd, 1H,  $^2J_{\text{HF}} = 46.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz), 5.87 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 9.5$  Hz,  $^4J_{\text{PH}} = 1.5$  Hz), 7.25–7.36 (m, 6H), 7.38–7.46 (m, 4H), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.57–7.62 (m, 1H), 7.93–7.97 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  16.0 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.8$  Hz), 16.0 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.8$  Hz), 41.3 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 17.4$  Hz), 64.5 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.0$  Hz), 64.6 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.0$  Hz), 104.5 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 227.3$  Hz), 110.4 (dd,  $^3J_{\text{CP}} = 7.2$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 7.1$  Hz), 126.1, 127.6, 128.1, 128.3, 128.9, 129.0, 129.2, 129.6, 134.3, 134.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.3$  Hz), 136.4, 138.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.9$  Hz), 148.4 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 9.2$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -186.3 (dd,  $^2J_{\text{HF}} = 46.5$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 30.0$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -6.4 (s); HRMS (ESI) vypočteno pro C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>FN<sub>2</sub>O<sub>6</sub>PS [M + Na]<sup>+</sup> 541.1221, nalezeno 541.1219.



### Diethyl-(4-benzensulfonyl-4-fluor-1-fenyl-3-*p*-tolyl-but-1-enyl)fosfát, 113m.

Připraven z **104m** (44 mg, 0.2 mmol) a po 1.5 hodině za laboratorní teploty a zpracování reakční směsi byl získán **113m** (72 mg, 68%) jako nažloutlá viskózní kapalina. Po sloupcové chromatografii byl získán majoritní-**113m** jako bezbarvá viskózní kapalina:  $R_f = 0.55$  (hexan-EtOAc 1:1); IR (film)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3060, 3027, 2984, 2927, 2868, 1660, 1584, 1514, 1494, 1331, 1272, 1156, 1035, 1015;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  1.17 (td, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{PH}} = 1.1$  Hz), 1.32 (td, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz,  $^4J_{\text{PH}} = 1.1$  Hz), 2.29 (s, 3H), 3.91–4.28 (m, 4H), 4.91 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HF}} = 28.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.1, 4.4$  Hz), 5.68 (dd, 1H,  $^2J_{\text{HF}} = 46.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 4.4$  Hz), 5.87 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 10.1$  Hz,  $^4J_{\text{HP}} = 1.9$  Hz), 7.04–7.09 (m, 2H), 7.23–7.27 (m, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.42–7.47 (m, 2H), 7.50–7.54 (m, 2H), 7.58–7.61 (m, 1H), 7.78–7.82 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  15.9 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz), 16.0 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz), 21.1, 41.6 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 18.2$  Hz,  $^4J_{\text{CP}} = 1.3$  Hz), 64.6 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.0$  Hz), 64.8 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.0$  Hz), 104.2 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 224.9$  Hz,  $^5J_{\text{CP}} = 2.4$  Hz), 113.6 (dd,  $^3J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 4.6$  Hz), 126.1, 128.2, 128.9, 129.1, 129.1, 129.2, 129.3, 132.9 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.1$  Hz), 133.9, 134.7 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.3$  Hz), 136.7, 137.3, 147.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 8.7$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -185.4 (dd,  $^2J_{\text{HF}} = 46.4$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 28.9$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (203 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  -5.7 (s);

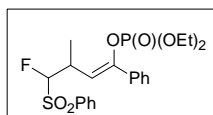




HRMS (ESI) vypočteno pro  $C_{27}H_{31}FO_6PS$   $[M + H]^+$  533.1558, nalezeno 533.1559; a minoritní-**113m** jako nažloutlá viskózní kapalina:  $R_f = 0.50$  (hexan-EtOAc, 1:1);  $^1H$  NMR (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.19 (td, 3H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz,  $^4J_{PH} = 1.1$  Hz), 1.21 (td, 3H,  $^3J_{HH} = 7.0$  Hz,  $^4J_{PH} = 1.1$  Hz), 2.31 (s, 3H), 3.93–4.16 (m, 4H), 5.05 (ddd, 1H,  $^3J_{HF} = 29.5$  Hz,  $^3J_{HH} = 9.6$ , 2.6 Hz), 5.33 (dd, 1H,  $^2J_{HF} = 46.6$  Hz,  $^3J_{HH} = 2.7$  Hz), 5.84 (dd, 1H,  $^3J_{HH} = 9.6$  Hz,  $^4J_{HP} = 1.5$  Hz), 7.11–7.15 (m, 2H), 7.27–7.33 (m, 5H), 7.41–7.45 (m, 2H), 7.47–7.52 (m, 2H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.92–7.96 (m, 2H);  $^{19}F$  NMR (470 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -185.9 (dd,  $^2J_{HF} = 46.6$  Hz,  $^3J_{HF} = 29.5$  Hz);  $^{31}P$  NMR (203 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -6.3 (s).

### Diethyl-(4-benzensulfonyl-4-fluor-3-methyl-1-fenyl-but-1-enyl)fosfát, **113n**.

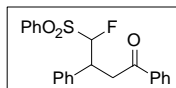
Připraven z **104n** (29 mg, 0.2 mmol) a po 1 hodině za laboratorní teploty a zpracování reakční směsi byl získán **113n** (62 mg, 68%) jako nažloutlá viskózní kapalina. Po sloupcové chromatografii byl získán majoritní-**113n** (46 mg) jako nažloutlá viskózní kapalina:  $R_f = 0.71$  (hexan-EtOAc, 1:1); IR (film)  $\nu_{max}/cm^{-1}$  3062, 2985, 2932, 1662, 1585, 1494, 1330, 1273, 1159, 1036, 1020;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.15 (t, 3H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz), 1.32 (t, 3H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz), 1.41 (d, 3H,  $^3J_{HH} = 6.8$  Hz), 3.80–4.30 (m, 5H), 5.44 (dd, 1H,  $^2J_{HF} = 47.5$  Hz,  $^3J_{HH} = 3.3$  Hz), 5.52 (dd, 1H,  $^3J_{HH} = 9.4$  Hz,  $^4J_{HP} = 2.0$  Hz), 7.31–7.36 (m, 3H), 7.50–7.54 (m, 2H), 7.55–7.61 (m, 2H), 7.65–7.70 (m, 1H), 7.97–8.01 (m, 2H,  $C_{Ar}H$ );  $^{13}C$  NMR (100 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  14.1 (d,  $^3J_{CF} = 5.3$  Hz),



15.8 (d,  $^3J_{CP} = 7.1$  Hz), 16.0 (d,  $^3J_{CP} = 7.0$  Hz), 30.9 (d,  $^2J_{CF} = 19.4$  Hz), 64.5 (d,  $^2J_{CP} = 5.9$  Hz), 64.7 (d,  $^2J_{CP} = 5.9$  Hz), 103.7 (d,  $^1J_{CF} = 223.7$  Hz), 115.8 (dd,  $^3J_{CP} = 6.7$  Hz,  $^3J_{CF} = 2.7$  Hz), 126.0, 128.2, 129.0, 129.1, 129.2, 134.2, 134.8, 137.2, 146.9 (d,  $^2J_{CP} = 8.5$  Hz);  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -191.3 (dd,  $^2J_{HF} = 47.0$  Hz,  $^3J_{HF} = 27.6$  Hz);  $^{31}P$  NMR (162 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -5.6 (s); HRMS (ESI) vypočteno pro  $C_{21}H_{26}FNaO_6PS$   $[M + Na]^+$  479.1064, nalezeno 479.1062; a minoritní-**113n** (16 mg) jako nažloutlá viskózní kapalina:  $R_f = 0.48$  (hexan-EtOAc, 1:1); IR (film)  $\nu_{max}/cm^{-1}$  3063, 2984, 2932, 1663, 1584, 1495, 1328, 1270, 1156, 1036, 1021;  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.21 (t, 3H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz), 1.28 (t, 3H,  $^3J_{HH} = 7.1$  Hz), 1.42 (d, 3H,  $^3J_{HH} = 7.0$  Hz), 3.78–3.92 (m, 1H), 3.95–4.22 (m, 4H), 5.16 (dd, 1H,  $^2J_{HF} = 46.5$  Hz,  $^3J_{HH} = 3.9$  Hz), 5.49 (dd, 1H,  $^3J_{HH} = 9.9$  Hz,  $^4J_{HP} = 1.5$  Hz), 7.29–7.34 (m,

3H), 7.43–7.47 (m, 2H), 7.47–7.53 (m, 2H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.92–7.96 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  15.9 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 7.0$  Hz), 16.0 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 7.0$  Hz), 16.9 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 2.2$  Hz), 32.0 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 18.7$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 1.2$  Hz), 64.5 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.4$  Hz), 64.6 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.5$  Hz), 104.5 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 223.6$  Hz,  $^5J_{\text{CF}} = 1.3$  Hz), 113.7 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 6.6$  Hz,  $^3J_{\text{CF}} = 6.6$  Hz), 125.9, 128.1, 128.8, 129.1, 129.4, 134.2, 134.9, 136.7, 147.4 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 9.1$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -183.4 (dd,  $^2J_{\text{HF}} = 46.4$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 22.8$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -6.0 (s); HRMS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{FNaO}_6\text{PS}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  479.1064, nalezeno 479.1063.

**4-Benzensulfonyl-4-fluor-1,3-difenyl-butan-1-on, 115i.** Směs **7h** (52 mg, 0.1 mmol) a 36% HCl (2 ml) byla zahřáta na 70 °C po dobu 20 hodin. Následně byl přidán nasycený roztok  $\text{NaHCO}_3$  (10 ml) a produkt byl extrahován diethyl etherem (3  $\times$  10 ml). Spojené organické extrakty byly promyty nasyceným roztokem NaCl (10 ml), vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$  a rozpouštědla byla oddestilována za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-EtOAc) poskytla **115i** (28 mg, 75%) jako nažloutlou kapalinu. Majoritní- **115i** (12 mg) jako nažloutlá viskózní kapalina:  $R_f = 0.49$  (hexan-EtOAc, 4:1); IR (film)  $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$  3087, 3063, 3032, 3007, 2925, 2854, 1687, 1597, 1582, 1495, 1327, 1155;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.68 (dd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 18.0$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.2$  Hz), 3.94 (dd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 17.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 2.9$  Hz), 4.53 (dddd, 1H,  $^3J_{\text{HF}} = 30.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 10.1$ ,

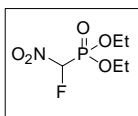


2.7, 2.0 Hz), 5.30 (dd, 1H,  $^2J_{\text{HF}} = 47.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 1.9$  Hz), 7.20–7.31 (m, 3H), 7.34–7.38 (m, 2H), 7.41–7.46 (m, 2H), 7.51–7.61 (m, 3H), 7.66–7.72 (m, 1H), 7.90–7.97 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$

NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  38.5 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 5.0$  Hz), 39.2 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 17.6$  Hz), 104.5 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 226.1$  Hz), 127.7, 128.0, 128.2, 128.6, 128.9, 129.3, 129.4, 133.2, 134.6, 136.3, 136.6, 139.6, 196.2;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -185.1 (dd,  $^2J_{\text{HF}} = 47.6$  Hz,  $^3J_{\text{HF}} = 30.3$  Hz); HRMS (ESI) vypočteno pro  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FNaO}_3\text{S}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  405.0931, nalezeno 405.0932; a minoritní-**115i** (izolován ve směsi s majoritním-**115i** 65:35, 16 mg):  $R_f = 0.44$  (hexan-EtOAc, 4:1).

#### 4.4. Příprava látek odvozených od diethyl-fluornitromethylfosfonátu

**Diethyl-fluornitromethylfosfonát, 100.** Reakce byla prováděna za přístupu vzduchu. Do baňky se **117** (1.08 g, 5.5 mmol, 1 ekv), acetonitrilem (100 ml) a vodou (50 ml) byl přikapáván vodný KOH (0.5 M, 11 ml, 5.5 mmol, 1 ekv). Po 2 hodinách za laboratorní teploty byla baňka ochlazena na 0 °C a ke směsi byl přidán Selectfluor (2.90 g, 8.2 mmol, 1.5 ekv). Po dalších 2 hodinách při 0 °C byla reakční směs extrahována dichlormethanem (1 × 100 ml a poté 2 × 20 ml), spojené organické fáze byly promyty nasyceným roztokem NaCl (80 ml), vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a rozpouštědla byla oddestilována za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-EtOAc, 2:1) poskytla produkt **100** (572 mg, 48%) jako nažloutlou kapalinu:  $R_f = 0.40$  (hexan-EtOAc, 2:1); FTIR (film,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 2989, 2916, 2873, 2854, 1580, 1371, 1220, 1140; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz):  $\delta$  1.38 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 1.39 (t, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz), 4.24–4.37 (m, 4H), 6.05 (d, 1H, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 46.3 Hz);



<sup>1</sup>H NMR (500 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$  1.23 (dt, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 0.7 Hz), 1.24 (dt, 3H, <sup>3</sup>J<sub>HH</sub> = 7.1 Hz, <sup>4</sup>J<sub>PH</sub> = 0.7 Hz), 4.11–4.21 (m, 4H), 6.47 (dd, 1H, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 44.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>PH</sub> = 0.3 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz):  $\delta$  16.1 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 3.6 Hz), 16.2 (d, <sup>3</sup>J<sub>CP</sub> = 3.4 Hz), 65.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6.6 Hz), 66.0 (d, <sup>2</sup>J<sub>CP</sub> = 6.4 Hz), 105.0 (dd, <sup>1</sup>J<sub>CF</sub> = 253.9 Hz, <sup>1</sup>J<sub>CP</sub> = 172.1 Hz); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz):  $\delta$  -161.1 (dd, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 73.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 46.3 Hz); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$  -162.7 (dd, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 73.2 Hz, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 44.8 Hz); <sup>31</sup>P NMR (202 MHz):  $\delta$  2.9 (d, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 73.9 Hz); <sup>31</sup>P NMR (202 MHz, THF-*d*<sub>8</sub>):  $\delta$  3.8 (d, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 73.2 Hz); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 188 (9), 160 (17), 137 (16), 121 (18), 109 (81), 93 (47), 91 (24), 81 (72), 77 (39), 65 (100); HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  vypočteno pro C<sub>5</sub>H<sub>12</sub>FNO<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 216.0432, nalezeno 216.0431. Opakování tohoto postupu v měřítku 2.5-5.5 mmol výchozího **117** poskytlo výtěžky **100** (46-51%). Zvýšení měřítka na 16-20 mmol výchozího diethyl-nitromethylfosfonátu (**117**) poskytovalo výtěžek **100** výrazně nižší (24-32%).

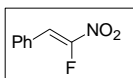
#### Obecný postup přípravy látek 123.

**Metoda A:** Schlenkova baňka s NaH (11 mg, 0.35 mmol, 1.5 ekv), THF (1.5 ml) byla za míchání ochlazena na -78 °C. Diethyl-fluornitromethylfosfonát (**100**) (75 mg, 0.35

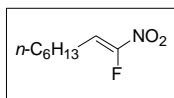
mmol, 1.5 ekv) v THF (0.4 ml) byl přikapán při  $-78^{\circ}\text{C}$  a při této teplotě byla následně přikapána i karbonylová sloučenina (1 ekv). Reakční směs byla během 1-2 hodin ohřata na  $0^{\circ}\text{C}$  a poté byl ke směsi přidán nasycený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Následovala extrakce diethyl etherem ( $3 \times 15$  ml), vysušení spojených extraktů pomocí  $\text{MgSO}_4$  a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytla produkty.

**Metoda B:** Schlenkova baňka s **100** (75 mg, 0.35 mmol, 1.5 ekv) v THF (1.5 ml) byla za míchání ochlazena na  $-78^{\circ}\text{C}$ . Ke směsi byla přidána karbonylová sloučenina (1 ekv) a následně byl přikapán i diisopropyl amin (48  $\mu\text{l}$ , 0.35 mmol, 1.5 ekv) při  $-78^{\circ}\text{C}$ . Reakční směs byla během 1-2 hodin ohřata na  $0^{\circ}\text{C}$  a poté byl ke směsi přidán nasycený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Následovala extrakce diethyl etherem ( $3 \times 15$  ml), vysušení spojených extraktů pomocí  $\text{MgSO}_4$  a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytla produkty.

**(2-Fluor-2-nitrovinyl)benzene, 123a:** Připraven za použití benzaldehydu (24  $\mu\text{l}$ , 0.23 mmol) podle obecné metody B. Byla získána směs *Z*- a *E*-isomerů (*Z*:*E* = 72:28). Sloupcová chromatografie (hexan) poskytla produkt **123a** (30 mg, 80%) jako nažloutlou kapalinu:  $R_f = 0.35$  (hexan-EtOAc, 80:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3083, 3066, 3030, 3014, 1683, 1668, 1539, 1329;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz):  $\delta$  6.79 (d, 1H,  $^3J_{\text{FH}} = 12.9$  Hz, *E*-isomer), 7.38–7.51 (m, 9H, *E*- a *Z*-isomery), 7.66 (m, 2H, *Z*-isomer);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz):  $\delta$  109.9 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.2$  Hz, *Z*-isomer), 110.6 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 24.6$  Hz, *E*-isomer), 127.9 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 6.4$  Hz, *Z*-isomer), 128.0 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 5.1$  Hz, *E*-isomer), 128.6 (*E*-isomer), 129.3 (*Z*-isomer), 129.7 (d,  $^6J_{\text{CF}} = 3.0$  Hz, *Z*-isomer), 130.1 (d,  $^6J_{\text{CF}} = 0.7$  Hz, *E*-isomer), 130.9 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 7.7$  Hz, *Z*-isomer), 131.5 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.8$  Hz, *E*-isomer), 152.7 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 293.1$  Hz, *Z*-isomer);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz):  $\delta$  -111.9 (d,  $^3J_{\text{FH}} = 26.4$  Hz, *Z*-isomer), -105.5 (d,  $^3J_{\text{FH}} = 12.9$  Hz, *E*-isomer); MS (ED):  $m/z$  (rel. int.) 167 (70), 120 (44), 109 (100), 101 (69), 75 (35), 51 (22); HRMS ( $\text{EI}^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_8\text{H}_6\text{FNO}_2$   $[\text{M}]^+$  167.0383, nalezeno: 167.0378.

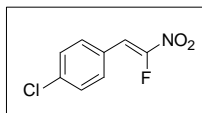


**1-Fluor-1-nitrookt-1-en, 123b:** Připraven za použití *n*-heptanalů (32  $\mu$ l, 0.23 mmol) podle obecné metody B. Byla získána směs *Z*- a *E*-isomerů (*Z*:*E* = 81:19). Sloupcová chromatografie (pentan) poskytla produkt **123b** (30 mg, 77%) jako bezbarvou kapalinu:  $R_f$  = 0.60 (pentan); FTIR (film,  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3089, 2958, 2931, 2861, 1691, 1549, 1467, 1457, 1344, 1084;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz):  $\delta$  0.88 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz, *E*-



isomer), 0.90 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz, *Z*-isomer), 1.21–1.40 (m, 12H, *E*- a *Z*-isomery), 1.49–1.56 (m, 4H, *E*- a *Z*-isomery), 2.31 (dtd, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.4$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 2.7$  Hz, *Z*-isomer), 2.63 (qd, 2H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 2.4$  Hz, *E*-isomer), 5.88 (dt, 1H,  $^3J_{\text{FH}} = 12.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, *E*-isomer), 6.52 (dt, 1H,  $^3J_{\text{FH}} = 24.9$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.2$  Hz, *Z*-isomer);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz):  $\delta$  13.9 (*Z*-isomer), 14.0 (*E*-isomer), 22.4 (*Z*-isomer), 22.5 (*E*-isomer), 24.2 (*Z*-isomer), 25.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 1.0$  Hz, *E*-isomer), 27.9 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.1$  Hz, *Z*-isomer), 28.6 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 1.9$  Hz, *E*-isomer), 28.8 (*Z*-isomer), 28.8 (*E*-isomer), 31.3 (*Z*-isomer), 31.4 (*E*-isomer), 111.9 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 13.4$  Hz, *Z*-isomer), 113.9 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 16.7$  Hz, *E*-isomer), 152.2 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 276.4$  Hz, *E*-isomer), 153.7 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 285.1$  Hz, *Z*-isomer);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz):  $\delta$  -117.4 (d,  $^3J_{\text{FH}} = 24.9$  Hz, *Z*-isomer), -108.4 (d,  $^3J_{\text{FH}} = 12.3$  Hz, *E*-isomer); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 99 (23), 85 (16), 55 (44), 43 (100); HRMS ( $\text{CI}^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{FNO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  176.1087, nalezeno: 176.1083.

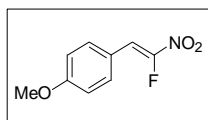
**1-(2-Fluor-2-nitrovinyl)-4-chlorbenzen, 123c:** Připraven za použití 4-chlorbenzaldehydu (32 mg, 0.23 mmol) podle obecné metody B. Byla získána směs *Z*- a *E*-isomerů (*Z*:*E* = 81:18). Sloupcová chromatografie (hexan-EtOAc, 75:1) poskytla produkt **123c** (36 mg, 81%) jako světle žluté jehlicovité krystaly:  $t_r$  = 85–86  $^\circ\text{C}$ ;  $R_f$  = 0.21 (hexan-EtOAc, 75:1); FTIR (film,  $\nu_{\max}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3085, 2960, 2924, 2850, 1669, 1592, 1540, 1495, 1328, 1277, 1209, 1189, 1161, 1092, 952;  $^1\text{H}$  NMR (500



MHz):  $\delta$  6.75 (d, 1H,  $^3J_{\text{FH}} = 12.8$  Hz, *E*-isomer), 7.37 (d, 1H,  $^3J_{\text{FH}} = 26.0$  Hz, *Z*-isomer), 7.39 (m, 2H, *E*-isomer), 7.42 (m, 2H, *E*-isomer), 7.46 (m, 2H, *Z*-isomer), 7.59 (m, 2H, *Z*-isomer);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz):  $\delta$  108.7 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.3$  Hz, *Z*-isomer), 109.6 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 25.8$  Hz, *E*-isomer), 126.3 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 6.3$  Hz, *Z*-isomer), 126.4 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 4.6$  Hz, *E*-isomer), 128.9 (*E*-isomer), 129.7 (*Z*-isomer), 131.1 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 2.9$

Hz, *E*-isomer), 131.9 (d,  $^4J_{CF} = 7.9$  Hz, *Z*-isomer), 136.3 (*E*-isomer), 137.7 (d,  $^6J_{CF} = 3.7$  Hz, *Z*-isomer), 150.7 (d,  $^1J_{CF} = 279.3$  Hz, *E*-isomer), 152.6 (d,  $^1J_{CF} = 293.7$  Hz, *Z*-isomer);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz):  $\delta - 111.3$  (d,  $^3J_{FH} = 26.0$  Hz, *Z*-isomer),  $-104.6$  (d,  $^3J_{FH} = 12.9$  Hz, *E*-isomer); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 201 (61), 154 (40), 143 (97), 120 (100), 99 (34), 75 (19); HRMS ( $\text{Cl}^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_8\text{H}_6\text{FCINO}_2$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  202.0071, nalezeno: 202.0066.

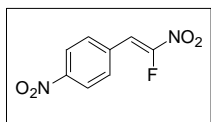
**1-(2-Fluor-2-nitrovinyl)-4-methoxybenzen, 123d:** Připraven za použití 4-methoxybenzaldehydu (27  $\mu\text{l}$ , 0.23 mmol) podle obecné metody B. Byla získána směs *Z*- a *E*-isomerů (*Z*:*E* = 75:25). Sloupcová chromatografie (hexan-EtOAc, 50:1) poskytla produkt **123d** (32 mg, 71%) jako žluté jehlicovité krystaly:  $t_f = 97\text{--}98$  °C;  $R_f = 0.14$  (hexan-EtOAc, 75:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3082, 2971, 2841, 1666, 1525, 1512, 1463, 1456, 1440, 1426, 1324, 1308, 1261, 1183, 1093, 1039, 1011, 943;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz):  $\delta$  3.85 (s, 3H, *E*-isomer), 3.87 (s, 3H, *Z*-isomer), 6.73 (d, 1H,  $^3J_{FH} = 14.7$  Hz, *E*-isomer), 6.93 (m, 2H, *E*-isomer), 6.99 (m, 2H, *Z*-isomer), 7.38 (d, 1H,  $^3J_{FH} =$



$= 26.9$  Hz, *Z*-isomer), 7.57 (m, 2H, *E*-isomer), 7.61 (m, 2H, *Z*-isomer);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz):  $\delta$  55.4 (*E*-isomer), 55.5 (*Z*-isomer), 110.3 (d,  $^2J_{CF} = 6.5$  Hz, *Z*-isomer), 111.7 (d,  $^2J_{CF} = 26.7$  Hz, *E*-isomer), 114.1 (*E*-isomer), 114.9 (*Z*-isomer), 119.9 (d,  $^3J_{CF} = 4.7$  Hz, *E*-isomer), 120.4 (d,  $^3J_{CF} = 6.2$  Hz, *Z*-isomer), 132.6 (d,  $^4J_{CF} = 2.8$  Hz, *E*-isomer), 132.9 (d,  $^4J_{CF} = 7.9$  Hz, *Z*-isomer), 149.8 (d,  $^1J_{CF} = 271.4$  Hz, *E*-isomer), 152.1 (d,  $^1J_{CF} = 288.3$  Hz, *Z*-isomer), 161.5 (*E*-isomer), 162.2 (d,  $^6J_{CF} = 3.2$  Hz, *Z*-isomer);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz):  $\delta -114.9$  (d,  $^3J_{FH} = 26.9$  Hz, *Z*-isomer),  $-107.0$  (d,  $^3J_{FH} = 14.7$  Hz, *E*-isomer); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 197 (100), 150 (68), 139 (60), 136 (38), 107 (69), 77 (27), 63 (18); HRMS ( $\text{Cl}^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_9\text{FNO}_3$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  198.0566, nalezeno: 198.0562.

**1-(2-Fluor-2-nitrovinyl)-4-nitrobenzene, 123e:** Připraven za použití 4-nitrobenzaldehydu (35 mg, 0.23 mmol) podle obecné metody B. Byla získána směs *Z*- a *E*-isomerů (*Z*:*E* = 98:2). Sloupcová chromatografie (hexan-EtOAc, 60:1) poskytla produkt **123e** (35 mg, 73%) jako žluto-oranžový prášek:  $t_f = 158\text{--}159$  °C;  $R_f = 0.32$  (hexan-EtOAc, 10:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3076, 2925, 2853, 1677, 1601, 1518,

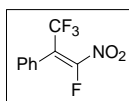
1492, 1348, 1318, 1209, 1098, 1013, 825;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  7.97 (d,



1H,  $^3J_{\text{FH}} = 26.5$  Hz), 8.08 (m, 2H), 8.38 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  108.0 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 5.6$  Hz), 125.0, 132.7 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 7.8$  Hz), 135.6 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 6.4$  Hz), 149.7 (d,  $^6J_{\text{CF}} = 2.4$  Hz), 154.4 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 295.7$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (470

MHz, acetone- $d_6$ ):  $\delta$  -108.2 (d,  $^3J_{\text{FH}} = 26.5$  Hz); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 212 (100), 165 (41), 136 (57), 120 (36), 107 (83), 94 (38), 74 (29), 63 (24), 50 (27); HRMS ( $\text{CI}^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_8\text{H}_6\text{FN}_2\text{O}_4$  [ $\text{M} + \text{H}$ ] $^+$  213.0312, nalezeno: 213.0311.

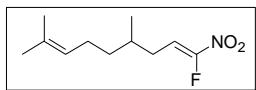
**(2-Fluor-2-nitro-1-trifluoromethylvinyl)benzen, 123h:** Připraven za použití trifluoroacetofenonu (30  $\mu\text{l}$ , 0.23 mmol) podle obecné metody A. Byla získána směs *E*- a *Z*-isomerů (*E*:*Z* = 98:2). Sloupcová chromatografie (pentan) poskytla produkt **123h** (28 mg, 53%) jako nažloutlou kapalinu:  $R_f = 0.50$  (hexan); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 1697, 1565, 1490, 1456, 1351, 1306, 1152, 1111, 1077, 1070, 955, 911, 843, 791;  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz):  $\delta$  7.29 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.51 (m, 1H);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz):



$\delta$  112.2 (qd,  $^2J_{\text{CF}} = 34.7$  Hz,  $^2J_{\text{CF}} = 6.7$  Hz), 121.3 (qd,  $^1J_{\text{CF}} = 276.4$  Hz,  $^4J_{\text{CF}} = 3.8$  Hz), 125.4, 128.7 (d,  $^4J_{\text{CF}} = 3.1$  Hz), 129.1, 130.5, 152.3 (bd,  $^1J_{\text{CF}} = 312.2$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz):  $\delta$  -96.6 (q,  $^4J_{\text{FF}} = 24.3$  Hz), -61.4 (d,  $^4J_{\text{FF}} = 24.3$  Hz); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 235 (9),

177 (28), 169 (64), 127 (100), 120 (51); HRMS ( $\text{EI}^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_5\text{F}_4\text{NO}_2$  [ $\text{M}$ ] $^+$  235.0256, nalezeno: 235.0252.

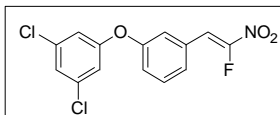
**1-Fluor-4,8-dimethyl-1-nitronona-1,7-dien, 123i:** Připraven za použití citronellalu (36 mg, 0.23 mmol) podle obecné metody B. Byla získána směs *Z* a *E*-isomerů (*Z*:*E* = 72:28). Sloupcová chromatografie (hexan) poskytla produkt **123i** (31 mg, 63%) jako bezbarvou kapalinu:  $R_f = 0.24$  (hexan); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2958, 2927, 2873, 2858, 1690, 1639, 1548, 1377, 1346, 849, 737;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz):  $\delta$  0.963 (d, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, *E*-isomer), 0.964 (d, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 6.7$  Hz, *Z*-isomer), 1.26 a 1.38 (2  $\times$  m, 2



$\times$  2H, *E* a *Z* isomery), 1.61 a 1.69 (2  $\times$  m, 2  $\times$  6H, *E* a *Z* isomery), 1.70 (m, 1H, *E*-isomer), 1.73 (m, 1H, *Z*-isomer), 1.97 a 2.05 (2  $\times$  m, 2  $\times$  2H, *E* a *Z* isomery), 2.18 (dddd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 14.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.5$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 2.6$  Hz, *Z*-isomer),

2.31 (dddd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 14.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.7$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 2.8$  Hz, *Z*-isomer), 2.52 (dddd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 2.4$  Hz, *E*-isomer), 2.65 (dddd, 1H,  $^2J_{\text{HH}} = 16.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 5.8$  Hz,  $^4J_{\text{HF}} = 2.7$  Hz, *E*-isomer), 5.07 (m, 2H, *E* a *Z* isomery), 5.89 (dt, 1H,  $^3J_{\text{HF}} = 12.6$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, *E*-isomer), 6.54 (dt, 1H,  $^3J_{\text{HF}} = 24.7$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 8.4$  Hz, *Z*-isomer);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz):  $\delta$  17.6 (*E* a *Z* isomery), 19.4 (*E* a *Z* isomery), 25.4 (*E* a *Z* isomery), 25.7 (*E* a *Z* isomery), 31.3 (*Z*-isomer), 32.2 (*Z*-isomer), 32.77 (*E*-isomer), 32.82 (*E*-isomer), 36.51 (*Z*-isomer), 36.54 (*E*-isomer), 110.8 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 13.3$  Hz, *Z*-isomer), 112.8 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 16.9$  Hz, *E*-isomer), 123.8 (*Z*-isomer), 124.0 (*E*-isomer), 131.85 (*E*-isomer), 131.93 (*Z*-isomer), 152.5 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 279.8$  Hz, *E*-isomer), 154.1 (d,  $^1J_{\text{CF}} = 282.3$  Hz, *Z*-isomer);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz):  $\delta$  -117.0 (d,  $^3J_{\text{FH}} = 24.7$  Hz, *Z*-isomer), -107.4 (d,  $^3J_{\text{FH}} = 12.6$  Hz, *E*-isomer); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 198 (9), 109 (19), 95 (12), 81 (11), 69 (100), 55 (38), 41 (73); HRMS (CI $^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}_2\text{F}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  216.1400, nalezeno: 216.1403.

**1,3-Dichlor-5-[3-(2-fluor-2-nitroviny)fenoxy]benzen, 123j:** Přípraven za použití 3-(3,5-dichlorfenoxy)benzaldehydu (62 mg, 0.23 mmol) podle obecné metody B. Byla získána směs *Z* a *E*-isomerů (*Z*:*E* = 77:23). Sloupcová chromatografie (hexan-EtOAc, 60:1) poskytla produkt **123j** (52 mg, 69%) jako žlutou kapalinu:  $R_f = 0.27$  (hexan-EtOAc, 60:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 3085, 1679, 1580, 1575, 1547, 1486, 1346, 1290, 1253, 1154, 1095, 735, 682, 665;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz):  $\delta$  6.78 (bd, 1H,  $^3J_{\text{HF}} = 12.0$  Hz, *E*-isomer), 6.89 (d, 4H,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, *E* a *Z* isomery), 7.09 (dddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz,  $^6J_{\text{HH}} = 0.5$  Hz,  $^7J_{\text{HF}} = 0.5$  Hz, *E*-isomer), 7.10 (t, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, *E*-isomer), 7.13 (t, 1H,  $^4J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, *Z*-isomer), 7.14 (m, 1H, *E*-isomer), 7.15 (ddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 2.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz, *Z*-isomer), 7.24 (dddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.6$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.0$  Hz, *E*-isomer), 7.32 (m, 1H, *Z*-isomer), 7.39 (d, 1H,  $^3J_{\text{HF}} = 25.8$  Hz, *Z*-isomer), 7.43 (dddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 8.3$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 0.5$  Hz,  $^5J_{\text{HH}} = 0.5$  Hz,  $^6J_{\text{HF}} = 0.5$  Hz, *E*-isomer), 7.47 (dddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.4$  Hz, *Z*-isomer), 7.50 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, *Z*-isomer);  $^{13}\text{C}$  NMR (126

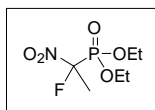


Hz, *E*-isomer), 7.47 (dddd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 1.5$  Hz,  $^4J_{\text{HH}} = 0.4$  Hz, *Z*-isomer), 7.50 (dd, 1H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $^3J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz, *Z*-isomer);  $^{13}\text{C}$  NMR (126



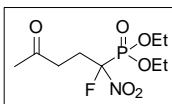
MHz):  $\delta$  108.8 (d,  $^2J_{CF} = 6.0$  Hz, Z-isomer), 109.5 (d,  $^2J_{CF} = 25.3$  Hz, E-isomer), 117.1 (E-isomer), 117.3 (Z-isomer), 120.6 (d,  $^4J_{CF} = 3.0$  Hz, E-isomer), 121.1 (E-isomer), 121.3 (d,  $^4J_{CF} = 8.0$  Hz, Z-isomer), 122.4 (d,  $^6J_{CF} = 2.5$  Hz, Z-isomer), 123.7 (E-isomer), 123.9 (Z-isomer), 125.7 (d,  $^4J_{CF} = 3.1$  Hz, E-isomer), 126.9 (d,  $^4J_{CF} = 7.6$  Hz, Z-isomer), 129.9 (d,  $^3J_{CF} = 6.3$  Hz, Z-isomer), 130.0 (d,  $^3J_{CF} = 5.2$  Hz, E-isomer), 130.4 (E-isomer), 131.0 (Z-isomer), 135.7 (E-isomer), 135.8 (Z-isomer), 150.9 (d,  $^1J_{CF} = 281.7$  Hz, E-isomer), 152.8 (d,  $^1J_{CF} = 294.7$  Hz, Z-isomer), 155.7 (E-isomer), 156.3 (d,  $^5J_{CF} = 0.8$  Hz, Z-isomer), 157.9 (Z-isomer), 158.2 (E-isomer);  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz):  $\delta$  -110.3 (d,  $^3J_{FH} = 25.8$  Hz, Z-isomer), -104.4 (d,  $^3J_{FH} = 12.0$  Hz, E-isomer); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 327 (100), 277 (32), 233 (23), 217 (22), 199 (20), 183 (38), 136 (25), 120 (68), 107 (39), 75 (33), 63 (35), 55 (20); HRMS (EI $^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{NO}_3\text{FCl}_2$   $[\text{M}]^+$  326.9865, nalezeno: 326.9868.

**Diethyl-(1-fluor-1-nitroethyl)fosfonát, 126a:** Schlenkova baňka s **100** (71 mg, 0.33 mmol, 1 ekv) v THF (1.5 ml) byla za míchání ochlazena na 0 °C. K roztoku byl přidán DBU (61 mg, 0.40 mmol, 1.2 ekv) v THF (0.5 ml) a následně byl přidán MeI (82  $\mu\text{l}$ , 1.32 mmol, 4 ekv). Reakční směs byla během 1 hodiny ohřata na 10 °C a poté byl ke směsi přidán nasycený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Následovala extrakce diethyl etherem (3  $\times$  15 ml), vysušení spojených extraktů pomocí  $\text{MgSO}_4$  a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-EtOAc, 2:1) poskytla produkt **126a** (54 mg, 72%) jako bezbarvou kapalinu:  $R_f = 0.35$  (hexan-EtOAc, 2:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ): 2988, 2936, 2917, 1573, 1479, 1445, 1393, 1383, 1372, 1277, 1165, 1098, 1046, 1018, 984;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  1.39 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz), 1.40 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz), 2.10 (dd, 3H,  $^3J_{\text{FH}} = 21.7$  Hz,  $^3J_{\text{PH}} = 11.6$  Hz), 4.25–4.40 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):  $\delta$  16.2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.6$  Hz), 16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.6$  Hz), 21.7 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 21.0$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 4.4$  Hz), 65.7 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz), 65.9 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz), 115.5 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 251.0$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 181.8$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz):  $\delta$  -130.2 (dq,  $^2J_{\text{FP}} = 86.0$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 21.6$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz):  $\delta$  5.6 (d,  $^2J_{\text{FP}} = 86.0$  Hz); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 127 (24), 121 (59), 109 (42), 101 (21), 93 (50), 91 (36), 81 (53), 65 (100), 43 (48), 30 (26); HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_6\text{H}_{13}\text{FNO}_5\text{PNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  252.0408, nalezeno: 252.0408.



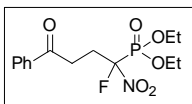
**Obecný postup přípravy látek 127 konjugovanou adicí:** Schlenkova baňka s **100** (50-100 mg, 0.23-0.46 mmol, 1-2 ekv) v THF (1-2 ml) byla za míchání ochlazena na  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Ke směsi byl přidán Michaelovský akceptor (1-1.5 ekv) a poté diisopropyl amin (32-64  $\mu\text{l}$ , 0.23-0.64 mmol, 1-2 ekv). Reakční směs byla během 2 hodin ohřata na laboratorní teplotu a poté byl ke směsi přidán nasycený roztok  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (10 ml). Následovala extrakce diethyl etherem ( $3 \times 15\text{ ml}$ ), vysušení spojených extraktů pomocí  $\text{MgSO}_4$  a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu poskytla čisté produkty **127**.

**Diethyl-(1-fluor-1-nitro-4-oxopentyl)fosfonát, 127a:** Připraven podle obecného postupu za použití **100** (50 mg, 0.23 mmol, 1 ekv), THF (1 ml), methyl vinyl ketonu (**104a**) (28  $\mu\text{l}$ , 0.35 mmol, 1.5 ekv) a *i*- $\text{Pr}_2\text{NH}$  (32  $\mu\text{l}$ , 0.23 mmol, 1 ekv). Oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO (bez následné sloupcové chromatografie) poskytlo **127a** (63 mg, 97%) jako bezbarvou kapalinu:  $R_f = 0.48$  (hexan-EtOAc, 1:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}}\text{ cm}^{-1}$ ): 2964, 2934, 2874, 1573, 1446, 1371, 1358, 1164, 1099, 1020, 985;  $^1\text{H NMR}$  (500 MHz):  $\delta$  1.39 (td, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1\text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HP}} = 0.8\text{ Hz}$ ), 1.40 (td, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1\text{ Hz}$ ,  $^4J_{\text{HP}} = 0.8\text{ Hz}$ ), 2.18 (s, 3H), 2.41–2.50 (m, 1H), 2.66–2.85 (m, 3H), 4.22–4.35 (m, 4H);  $^{13}\text{C NMR}$  (126 MHz):  $\delta$  16.1 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 2.4\text{ Hz}$ ), 16.2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 2.4\text{ Hz}$ ), 28.4 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 19.2\text{ Hz}$ ,  $^2J_{\text{CP}} = 5.1\text{ Hz}$ ), 29.8, 35.1 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 6.6\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{CP}} = 3.3\text{ Hz}$ ), 65.8 (d,  $^2J_{\text{CF}} = 6.9\text{ Hz}$ ), 65.9 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.6\text{ Hz}$ ), 116.8 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 253.5\text{ Hz}$ ,  $^1J_{\text{CP}} = 181.2\text{ Hz}$ ), 204.5;  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz):  $\delta$   $-138.6$  (ddd,  $^2J_{\text{FP}} = 85.9\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 30.0\text{ Hz}$ ,  $^3J_{\text{FH}} = 13.9\text{ Hz}$ );  $^{31}\text{P NMR}$  (162 MHz):  $\delta$  5.1 (d,  $^2J_{\text{FP}} = 86.2\text{ Hz}$ ); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 183 (87), 155 (40), 127 (100), 109 (45), 101 (61), 81 (57), 65 (24), 43 (82); HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_9\text{H}_{17}\text{FNO}_6\text{PNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  308.0670, nalezeno: 308.0669.

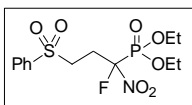


**Diethyl-(1-fluor-1-nitro-4-oxo-4-fenylbutyl)fosfonát, 127p:** Připraven podle obecného postupu za použití **100** (100 mg, 0.46 mmol, 2 ekv), THF (2 ml), fenyl vinyl ketonu (30 mg, 0.23 mmol, 1 ekv) a *i*- $\text{Pr}_2\text{NH}$  (64  $\mu\text{l}$ , 0.46 mmol, 2 ekv). Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc, 4:2:1) poskytla **127p** (65 mg,

82%) jako bezbarvou kapalinu:  $R_f = 0.35$  (hexan- $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -EtOAc, 4:2:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3089, 3063, 1689, 1598, 1572, 1478, 1449, 1393, 1349, 1321, 1276, 1182, 1162, 1098, 1018, 983, 969, 847, 746, 590, 542;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz):  $\delta$  1.40 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz), 1.42 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.0$  Hz), 2.89–3.04 (m, 3H), 3.25–3.34 (m, 1H), 4.25–4.41 (m, 4H), 7.45–7.50 (m, 2H), 7.56–7.62 (m, 1H), 7.91–7.96 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz):  $\delta$  16.2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.6$  Hz), 16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.6$  Hz), 28.9 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 19.0$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 5.2$  Hz), 30.6 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 6.8$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 3.4$  Hz), 65.8 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz), 66.0 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz), 117.0 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 253.8$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 181.1$  Hz), 127.9, 128.6, 133.5, 135.9, 196.1;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz):  $\delta$  -138.5 (ddd,  $^2J_{\text{FP}} = 86.2$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 29.7$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 12.8$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz):  $\delta$  5.0 (d,  $^2J_{\text{FP}} = 86.0$  Hz); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 245 (5), 225 (4), 183 (6), 139 (5), 127 (4), 115 (4), 105 (100), 77 (21); HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNO}_6\text{PNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  370.0826, nalezeno 370.0824.

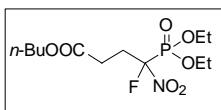


**Diethyl-(3-benzensulfonyl-1-fluor-1-nitropropyl)fosfonát, 127b:** Připraven podle obecného postupu za použití **100** (50 mg, 0.23 mmol, 1 ekv), THF (1 ml), fenyl vinyl sulfonu (39 mg, 0.23 mmol, 1 ekv) a *i*-Pr $_2$ NH (32  $\mu\text{l}$ , 0.23 mmol, 1 ekv). Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-EtOAc, 2:1) poskytla **127b** (42 mg, 48%) jako světle žlutou viskózní kapalinu:  $R_f = 0.45$  (hexan-EtOAc, 1:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}} \text{ cm}^{-1}$ ): 3066, 1576, 1488, 1480, 1448, 1394, 1371, 1324, 1306, 1291, 1277, 1149, 1087, 1024, 957;  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz):  $\delta$  1.36 (td, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{HP}} = 0.8$  Hz), 1.37



(td, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz,  $^4J_{\text{HP}} = 0.8$  Hz), 2.85–2.95 (m, 2H), 2.96–3.05 (m, 1H), 3.34–3.40 (m, 1H), 4.20–4.35 (m, 4H), 7.59–7.64 (m, 2H), 7.69–7.74 (m, 1H), 7.89–7.93 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz):  $\delta$  16.2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.6$  Hz), 28.2 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 19.8$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 5.7$  Hz), 48.9 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 6.3$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 3.7$  Hz), 66.2 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7.0$  Hz), 66.4 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.7$  Hz), 115.3 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 255.2$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 179.3$  Hz), 128.0, 129.6, 134.4, 138.0;  $^{19}\text{F}$  NMR (470 MHz):  $\delta$  -138.2 (ddd,  $^2J_{\text{FP}} = 84.4$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 24.6$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 15.8$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (202 MHz):  $\delta$  4.5 (d,  $^2J_{\text{FP}} = 84.4$  Hz); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 281 (16), 259 (41), 212 (23), 139 (31), 125 (100), 109 (23), 77 (69), 65 (23); HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{FNO}_7\text{PSNa}$   $[\text{M} + \text{Na}]^+$  406.0496, nalezeno: 406.0495.

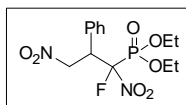
**Butyl-(4-(diethoxyfosforyl)-4-fluor-4-nitrobutyrát), 127i:** Připraven podle obecného postupu za použití **100** (100 mg, 0.46 mmol, 2 ekv), THF (2 ml), butylakrylátu (33  $\mu$ l, 0.23 mmol, 1 ekv) a *i*-Pr<sub>2</sub>NH (64  $\mu$ l, 0.46 mmol, 2 ekv). Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-EtOAc, 3:1) poskytla **127i** (52 mg, 66%) jako bezbarvou kapalinu:  $R_f$  = 0.50 (hexan-EtOAc, 2:1); FTIR (film,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 2963, 2936, 1739, 1600, 1574, 1445, 1392, 1372, 1349, 1278, 1189, 1163, 1099, 1019, 984; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz):  $\delta$  0.93 (t, 3H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 7.4 Hz), 1.34–1.37 (m, 2H), 1.39 (td, 3H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 7.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{HP}}$  = 0.8 Hz), 1.41 (td, 3H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 7.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{HP}}$  = 0.8 Hz), 1.58–1.64 (m, 2H), 2.32 (ddd, 1H, <sup>4</sup> $J_{\text{HP}}$  = 16.3 Hz, <sup>2</sup> $J_{\text{HH}}$  = 10.6 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 5.8 Hz), 2.58 (dddd, 1H, <sup>4</sup> $J_{\text{HP}}$  = 16.6 Hz, <sup>2</sup> $J_{\text{HH}}$  = 10.6 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 5.3 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{HF}}$  = 0.6 Hz), 2.71–2.83 (m, 1H),



2.84–2.93 (m, 1H), 4.10 (t, 2H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 6.7 Hz), 4.23–4.37 (m, 4H); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz):  $\delta$  13.6, 16.2 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{CP}}$  = 5.6 Hz), 16.3 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{CP}}$  = 5.6 Hz), 19.0, 26.6 (dd, <sup>3</sup> $J_{\text{CP}}$  = 7.2 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{CF}}$  = 4.6 Hz), 29.8 (dd, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  = 19.1 Hz, <sup>2</sup> $J_{\text{CP}}$  = 5.1 Hz), 30.4, 65.0, 65.9 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{CP}}$  = 6.9 Hz), 66.0 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{CP}}$  = 6.6 Hz), 116.6 (dd, <sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  = 254.3 Hz, <sup>1</sup> $J_{\text{CP}}$  = 180.7 Hz); <sup>19</sup>F NMR (470 MHz):  $\delta$  -139.3 (ddd, <sup>2</sup> $J_{\text{FP}}$  = 85.5 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{FH}}$  = 29.9 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{FH}}$  = 12.1 Hz); <sup>31</sup>P NMR (202 MHz):  $\delta$  5.5 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{FP}}$  = 85.5 Hz); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 270 (100), 242 (46), 221 (55), 214 (53), 193 (27), 167 (46), 155 (39), 139 (37), 127 (45), 101 (50), 81 (23), 57 (23), 41 (24); HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  vypočteno pro C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>FNO<sub>7</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 344.1269, nalezeno: 344.1269.

**Diethyl-(1-fluor-1,3-dinitro-2-fenylpropyl)fosfonát, 127j:** Připraven podle obecného postupu za použití **100** (100 mg, 0.46 mmol, 2 ekv), THF (2 ml),  $\beta$ -nitrostyrenu (34 mg, 0.23 mmol, 1 ekv) a *i*-Pr<sub>2</sub>NH (64  $\mu$ l, 0.46 mmol, 2 ekv). Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc, 7:2:1) poskytla směs diastereomerů **127j** (d.r. 51:49) (56 mg, 67%) jako bezbarvou kapalinu:  $R_f$  = 0.27 (hexan-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc, 7:2:1); FTIR (film,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 3091, 3067, 3036, 1578, 1562, 1497, 1478, 1457, 1443, 1393, 1378, 1348, 1277, 1162, 1098, 1021, 986, 701; <sup>1</sup>H NMR (400 MHz):  $\delta$  1.22 (td, 3H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 7.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{HP}}$  = 0.8 Hz), 1.23 (td, 3H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 7.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{HP}}$  = 0.7 Hz), 1.41 (td, 3H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 7.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{HP}}$  = 0.7 Hz), 1.46 (td, 3H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 7.1 Hz, <sup>4</sup> $J_{\text{HP}}$  = 0.7 Hz), 3.78–3.89 (m, 1H), 3.99–4.16 (m, 3H), 4.33–4.41 (m, 4H),

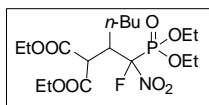
4.72–4.98 (m, 5H), 5.36–5.42 (m, 1H), 7.24–7.27 (m, 2H), 7.30–7.34 (m, 3H), 7.36–7.39 (m, 5H);  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz):  $\delta$  15.9 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.8$  Hz), 16.1 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 2.6$  Hz), 16.2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 2.4$  Hz), 16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.5$  Hz), 47.9 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 17.4$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 4.5$  Hz), 48.0 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 18.6$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 6.7$  Hz), 65.8 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 6.9$  Hz), 66.1 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7.2$  Hz), 66.82 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7.6$  Hz), 66.83 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 7.6$  Hz), 74.3 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 7.1$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 5.7$



Hz), 74.8 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 2.2$  Hz), 116.6 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 259.2$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 173.4$  Hz), 116.7 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 262.4$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 178.0$  Hz), 129.0, 129.1, 129.65, 129.67, 129.76, 129.77, 129.9 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 2.5$  Hz), 130.0 (d,  $^3J_{\text{CF}} = 3.3$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz):  $\delta$ –

142.1 (dd,  $^2J_{\text{FP}} = 88.3$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 31.6$  Hz), –137.9 (dd,  $^2J_{\text{FP}} = 77.6$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 25.1$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz):  $\delta$  3.3 (d,  $^2J_{\text{FP}} = 77.7$  Hz), 4.2 (d,  $^2J_{\text{FP}} = 88.4$  Hz); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 318 (21), 271 (66), 243 (20), 215 (100), 133 (53), 115 (66), 109 (81), 104 (67), 91 (49), 81 (44), 77 (21), 65 (30); HRMS (ESI $^+$ ):  $m/z$  vypočteno pro  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{FN}_2\text{O}_7\text{PNa}$  [ $\text{M} + \text{Na}$ ] $^+$  387.0728, nalezeno: 387.0727.

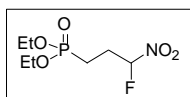
**Diethyl-(2-(1-(diethoxyfosforyl)-1-fluor-1-nitrohex-2-yl)malonát, 127q:** Připraven podle obecného postupu za použití **100** (100 mg, 0.46 mmol, 2 ekv), THF (2 ml), diethyl-pentylidenmalonátu (53 mg, 0.23 mmol, 1 ekv) a *i*-Pr $_2$ NH (64  $\mu\text{l}$ , 0.46 mmol, 2 ekv). Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-CH $_2$ Cl $_2$ -EtOAc, 7:2:1) poskytla méně polární diastereomer **127q** (14 mg, 14%) a diastereomerní směs **127q** (d.r. 27:73, méně:více polární) (32 mg, 32%) jako bezbarvé kapaliny. Méně polární diastereomer **127q**:  $R_f = 0.42$  (hexan-CH $_2$ Cl $_2$ -EtOAc, 6:2:1); FTIR (film,  $\nu_{\text{max}}$  cm $^{-1}$ ): 1752, 1737, 1576, 1393, 1345, 1277, 1157, 1097, 1020, 983, 738;  $^1\text{H}$  NMR (400



MHz):  $\delta$  0.89 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 1.27 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 1.29 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.1$  Hz), 1.29–1.46 (m, 4H), 1.37 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 1.39 (t, 3H,  $^3J_{\text{HH}} = 7.2$  Hz), 1.83–1.99 (m, 2H), 3.45–3.60 (m, 2H), 4.15–4.25 (m, 4H), 4.25–4.37 (m, 4H);  $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz):  $\delta$  13.8, 13.9, 16.2 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.5$  Hz), 16.3 (d,  $^3J_{\text{CP}} = 5.5$  Hz), 22.8, 26.1, 30.1, 43.7 (dd,  $^2J_{\text{CF}} = 18.8$  Hz,  $^2J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz), 49.9 (dd,  $^3J_{\text{CF}} = 7.5$  Hz,  $^3J_{\text{CP}} = 3.1$  Hz), 61.5, 62.2, 66.07 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 4.0$  Hz), 66.12 (d,  $^2J_{\text{CP}} = 4.2$  Hz), 119.7 (dd,  $^1J_{\text{CF}} = 260.5$  Hz,  $^1J_{\text{CP}} = 179.1$  Hz), 166.7, 167.7;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz):  $\delta$ –138.0 (dd,  $^2J_{\text{FP}} = 85.2$  Hz,  $^3J_{\text{FH}} = 26.9$  Hz);  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz):  $\delta$  5.0 (d,  $^2J_{\text{FP}} = 85.2$  Hz); MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 398

(48), 351 (37), 305 (41), 301 (36), 249 (72), 237 (100), 183 (97), 155 (52), 137 (48), 109 (47), 81 (45); HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  vypočteno pro C<sub>17</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>9</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 444.1793, nalezeno: 444.1793.

**Diethyl-(3-fluor-3-nitropropyl)fosfonát, 128c:** Připraven podle obecného postupu za použití **100** (100 mg, 0.46 mmol, 2 ekv), THF (2 ml), diethyl-vinylfosfonátu (38 mg, 0.23 mmol, 1 ekv) a *i*-Pr<sub>2</sub>NH (64 μl, 0.46 mmol, 2 ekv). Reakční směs byla během 2 hodin ohřata na laboratorní teplotu, při ní míchána po 17 hodin a poté byl ke směsi přidán nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl (10 ml). Následovala extrakce diethyl etherem (3 × 15 ml), vysušení spojených extraktů pomocí MgSO<sub>4</sub> a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO. Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc, 6:2:1) poskytla **128c** (26 mg, 47%) jako bezbarvou kapalinu:  $R_f$  = 0.25 (hexan-CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-EtOAc, 6:2:1); FTIR (film,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>): 2985, 2933, 2906, 1574,



1480, 1443, 1392, 1251, 1165, 1099, 1054, 1026, 965, 539; <sup>1</sup>H NMR (500 MHz):  $\delta$  1.30 (t, 3H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 7.1 Hz), 1.32 (t, 3H, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 7.1 Hz), 1.73–1.97 (m, 2H), 2.33–2.56 (m, 2H), 4.05–4.17 (m, 4H), 5.93 (ddd, 1H, <sup>2</sup> $J_{\text{FH}}$  = 50.3 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{HH}}$  = 6.2 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{HF}}$  = 4.1 Hz); <sup>13</sup>C NMR (126 MHz):  $\delta$  16.4 (d, <sup>3</sup> $J_{\text{CP}}$  = 5.9 Hz), 19.3 (dd, <sup>1</sup> $J_{\text{CP}}$  = 145.8 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{CF}}$  = 3.5 Hz), 27.1 (dd, <sup>2</sup> $J_{\text{CF}}$  = 20.7 Hz, <sup>2</sup> $J_{\text{CP}}$  = 4.0 Hz), 62.2 (d, <sup>2</sup> $J_{\text{CP}}$  = 6.5 Hz), 109.8 (dd, <sup>1</sup> $J_{\text{CF}}$  = 239.9 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{CP}}$  = 16.3 Hz); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz):  $\delta$  -148.8 (dt, <sup>2</sup> $J_{\text{FH}}$  = 50.3 Hz, <sup>3</sup> $J_{\text{FH}}$  = 20.9 Hz); <sup>31</sup>P NMR (162 MHz):  $\delta$  27.8; MS (EI):  $m/z$  (rel. int.) 216 (21), 169 (14), 149 (19), 141 (51), 121 (100), 109 (18), 81 (25), 59 (23), 41 (18); HRMS (ESI<sup>+</sup>):  $m/z$  vypočteno pro C<sub>7</sub>H<sub>16</sub>FNO<sub>5</sub>P [M + H]<sup>+</sup> 244.0745, nalezeno: 244.0744.

### Kvantově chemické výpočty pK<sub>a</sub>

Kvantově chemické výpočty byly provedeny ve skupině Dr. Ruliška pomocí programu Turbomole 6.4 a chemického modelu RI-PBE+D3/def2-TZVP// RI-PBE+D3/def2-SVP. Solvatační efekty byly započítány metodou COSMO-RS<sup>193</sup> za použití programu COSMOTHERM (BP86/def-TZVP nastavení parametrů). Gibbsova volná energie byla poté vypočtena jako suma následujících příspěvků:

$$G = E_{\text{el}} + G_{\text{solv}} + E_{\text{ZPVE}} - RT \ln(q_{\text{trans}} q_{\text{rot}} q_{\text{vib}}),$$

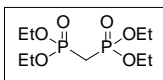
kde  $E_{\text{el}}$  je energie systému ve vakuu,  $G_{\text{solv}}$  je solvatační volná energie,  $E_{\text{ZPVE}}$  je vibrační energie nulového bodu a  $-RT \ln(q_{\text{trans}} q_{\text{rot}} q_{\text{vib}})$  započítává entropické hodnoty a teplotní korekci enthalpie. Výsledné hodnoty  $\text{p}K_{\text{a}}$  byly vypočítány pomocí vztahu:

$$\text{p}K_{\text{a}} = -\Delta G_{\text{diss}}/(RT \ln 10),$$

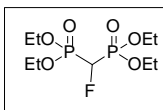
kde  $\Delta G_{\text{diss}}$  je rozdíl volné energie pro disociaci protonované formy (kyseliny) na deprotonovanou formu (bázi) a proton. Jako absolutní solvatační energie protonu v DMSO byla použita hodnota  $\Delta G_{\text{DMSO}}^0(\text{H}^+) = -1141.1 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ , ve které je zahrnuta korekce  $7.9 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  kvůli změně počtu molů ( $\Delta n$ ).

#### 4.5. Příprava výchozích látek

**Tetraethyl-methylenbisfosfonát,<sup>194</sup> 38:** Do baňky s ethoxidem sodným (34 g, 0.5 mol, 1 ekv) v suchém ethanolu (150 ml) byl po hodině míchání přidán diethyl-fosfit (69 g, 0.5 mol, 1 ekv). Výsledná směs byla míchána 1 hodinu za laboratorní teploty a poté byla směs zakonzentrována na RVO. Odparek byl rozpuštěn v dichlormethanu (165 ml) a míchán 2 týdny. Již po 2 dnech míchání za laboratorní teploty se roztok kalil a měnil barvu do žluta. Po 2 týdnech byla přidána voda (160 ml), organická fáze byla oddělena, vysušena pomocí MgSO<sub>4</sub> a zakonzentrována na RVO. Vakuová destilace při tlaku 0.5 Torr poskytla frakci o teplotě varu 130-140 °C, čistý **38** (16 g, 0.06 mol, 22%). <sup>1</sup>H NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům.<sup>194</sup>



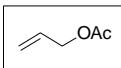
**Tetraethyl-fluormethylenbisfosfonát,<sup>95</sup> 39:** Pro přípravu **39** byl použit mírně modifikovaný postup známý z literatury.<sup>95</sup> Dobře vysušená baňka s NaH (600 mg, 25 mmol, 1 ekv) v THF (150 ml) pod argonem byla ochlazená na 0 °C a následně byl přidán bisfosfonát **38** (7.21 g, 25 mmol, 1 ekv) v THF (15 ml). Roztok byl dále míchán (0 °C po dobu 15 minut, dále 1 hodinu za laboratorní teploty a poté znovu ochlazen na 0 °C) a ke směsi byl přidán Selectfluor (7.09 g, 20 mmol, 0.8 ekv). Po dalších 15 minutách byl přidán k reakční směsi suchý DMF (60 ml) a po dalších 5 minutách byla odebrána chladicí lázeň. Míchání reakční směsi pokračovalo za



laboratorní teploty další 3 hodiny. Následně byla reakční směs ochlazená na 0 °C a ke směsi byl přidán dichlormethan (65 ml) a pomalu byl přidán též nasycený roztok NH<sub>4</sub>Cl (65 ml). Po chvíli byla organická vrstva oddělena a vodná vrstva dále extrahována dichlormethanem (3 × 50 ml). Spojené organické extrakty byly promyty vodou, nasyceným roztokem NaCl, vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a oddestilování rozpouštědél za sníženého tlaku pomocí RVO poskytlo surový produkt. Sloupcová chromatografie na silikagelu (EtOAc-hexan, 2:1 až EtOAc (100%)) poskytla produkt **39** (3.1 g, 10 mmol, 50%). <sup>1</sup>H NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům, <sup>19</sup>F NMR spektrum bylo odlišné oproti literatuře.<sup>95</sup> <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>): -228.26 (td, <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> = 62.9 Hz, <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> = 45.9 Hz).

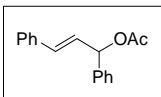


**Allyl-acetát**<sup>195</sup>: Allyl alkohol (7.0 g, 0.12 mol, 1 ekv) byl přidán do vychlazené směsi pyridinu (15 ml) a acethydridu (12.0 g, 0.12 mol, 1 ekv) při 0 °C. Reakční směs byla míchána 5 minut při 0 °C a poté byla chladicí lázeň sejmuta a reakční směs ponechána 20 hodin při laboratorní teplotě. Poté byla reakční směs převedena do



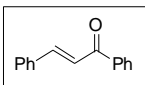
vychlazeného roztoku HCl (10 ml, 36%) ve vodě (50 ml). Extrakce pentanem (4 × 20 ml), promytí spojených extraktů nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (30 ml), vysušení pomocí MgSO<sub>4</sub> a oddestilování pentanu za sníženého tlaku (150 Torr) při laboratorní teplotě pomocí RVO poskytlo surový produkt. Destilace poskytla frakci o teplotě varu 100-105 °C, čistý produkt (4.15 g, 35%). <sup>1</sup>H NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům.<sup>196</sup>

**1,3-difenylallyl-acetát**<sup>197</sup>: Do baňky s *trans*-1,3-difenylallyl alkoholem (5.0 g, 23.8 mmol, 1 ekv), dichlormethanem (degasovaným) (50 ml) pod argonem byl přidán triethylamin (6.6 ml, 47.6 mmol, 2 ekv). Směs byla ochlazena na 0 °C a následně byl



přidán acethydrid (4.5 ml, 47.6 mmol, 2 ekv). Reakční směs byla dále míchána při laboratorní teplotě po 4 dny (po 17 hodinách byl v reakční směsi ještě přítomen výchozí alkohol dle TLC analýzy), následně byla reakční směs převedena do nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (50 ml), organická vrstva byla oddělena, promyta vodou (50 ml), nasyceným roztokem NaCl (50 ml), vysušena pomocí MgSO<sub>4</sub> a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO poskytlo surový produkt. Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-EtOAc, 12:1) poskytla produkt (5.6 g, 90%). <sup>1</sup>H NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům.<sup>197</sup>

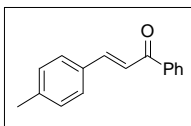
**1,3-Difenylprop-2-en-1-on**,<sup>198</sup> **104i**: K roztoku NaOH (0.40 g, 10 mmol, 1 ekv) ve vodě (4 ml) a MeOH (3 ml) byl přidán acetofenon (1.20 g, 10 mmol, 1 ekv) a výsledná směs byla ochlazena na 0 °C. Nakonec byl ke směsi přidán benzaldehyd



(1.10 g, 10 mmol, 1 ekv) při 0 °C, po 15 minutách byla reakční směs ohřáta na laboratorní teplotu a míchána 4 hodiny. Nakonec byla reakční směs umístěna do lednice přes noc, ale očekávaná krystalizace produktu se neuskutečnila. Reakční směs byla převedena do nasyceného roztoku NH<sub>4</sub>Cl (20 ml), který byl poté extrahován diethyl etherem (3 × 20 ml),

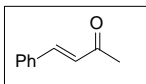
spojené organické extrakty byly promyty vodou (15 ml), vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$  a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO poskytlo surový produkt. Pokusy o krystalizaci selhávaly a proto byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (hexan-EtOAc, 10:1), která poskytla **104i** (1.20 g, 56%).  $^{13}\text{C}$  NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům.<sup>198</sup>

**1-Fenyl-3-tolylprop-2-en-1-on, <sup>199</sup> 104m:** Do baňky s acetofenonem (612 mg, 5 mmol, 1 ekv) v methanolu (6 ml) pod argonem byl přidán *p*-methylbenzaldehyd (612 mg, 5 mmol, 1 ekv). Následně byl přidán hydroxid sodný (400 mg, 10 mmol, 2 ekv) a výsledná reakční směs byla 1 hodinu míchána za laboratorní teploty. Poté byla



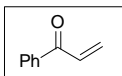
reakční směs ochlazena na 0 °C po dobu 30 minut a vytvořené krystaly byly zachyceny na fritě, promyty studeným ethanolem, vodou a studeným ethanolem a vysušeny pod vakuem. Rekrystalizace matečných louhů poskytla další produkt **104m**, (celkem 1.01 g, 93%).  $^1\text{H}$  NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům.<sup>199</sup>

**4-fenylbut-3-en-2-on, 104o:** Do baňky s acetonem (2.9g, 50 mmol, 10 ekv) a benzaldehydem (0.5 g, 5 mmol, 1 ekv) byl za laboratorní teploty přidán vodný roztok NaOH (5M, 1ml, 1 ekv). Reakční směs byla po 6 hodinách převedena do nasyceného



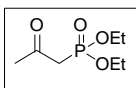
roztoku  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (20 ml), který byl poté extrahován diethyl etherem ( $3 \times 20$  ml), spojené organické extrakty byly promyty vodou (15 ml), vysušeny pomocí  $\text{MgSO}_4$  a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO poskytlo surový produkt. Pokusy o krystalizaci selhávaly a proto byl surový produkt přečištěn pomocí sloupcové chromatografie (hexan-EtOAc, 12:1), která poskytla **104o** (340 mg, 47%).  $^1\text{H}$  NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům.<sup>200</sup>

**Fenyl vinyl keton, <sup>201</sup> 104p:** Ve Schlenkové baňce s 3-chlorpropiofenonem (1.50 g, 9 mmol, 1 ekv) pod argonem byl přidán chloroform (20 ml). Následně byl do vzniklého roztoku přikápan za laboratorní teploty triethyl amin (3.00 ml, 22 mmol, 2.4 ekv). Po 18 hodinách byla reakční směs promyta 1M HCl ( $3 \times 30$  ml), vodou (30 ml), nasyceným roztokem



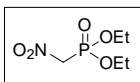
hydrogenuhlčitanu sodného (30 ml) a nakonec nasyceným roztokem NaCl (1 × 30 ml). Organická fáze byla vysušena pomocí MgSO<sub>4</sub> a oddestilování rozpouštědel za sníženého tlaku pomocí RVO poskytlo dostatečně čistý produkt **104p** (1.10 g, 93%).<sup>201</sup> <sup>1</sup>H NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům.<sup>201</sup>

**Diethyl-2-oxopropylfosfonát**<sup>202</sup>: Pro přípravu diethyl-2-oxopropylfosfonátu byl použit mírně modifikovaný postup známý z literatury.<sup>202</sup> Směs chloracetonu (27.8 g, 0.3 mol, 1 ekv), suchého acetonitrilu (100 ml) a suchého acetonu (100 ml) pod argonem byla ochlazená na 0 °C. Ke směsi byl za 0 °C přisypán suchý jodid draselný (49.8 g, 0.3 mol, 1 ekv) (sušen při 100 °C 2 h), a směs byla míchána 15 minut při 0 °C. Následně byl rychle přikapán triethyl-fosfit (52.2 ml, 0.3 mol, 1 ekv) a reakční



směs byla míchána dalších 30 minut za 0 °C, poté byla chladicí lázeň odstraněna a směs byla míchána za laboratorní teploty přes noc. Po 20 hodinách byla reakční směs zpracována přidáním vody (150 ml) a aceton a acetonitril byly oddestilovány na RVO. K vodné fázi byl přidáván Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, aby vzniklá směs měla pH 10 a tento roztok byl extrahován dichlormethanem (5 × 60 ml). Spojené dichlormethanové extrakty byly vysušeny pomocí MgSO<sub>4</sub> a oddestilování dichlormethanu za sníženého tlaku pomocí RVO poskytlo surový produkt. Vakuová destilace při tlaku 0.5 Torr poskytla frakci o teplotě varu 112-120 °C, čistý produkt (35.3 g, 61%). <sup>1</sup>H NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům.<sup>202</sup>

**Diethyl-nitromethylfosfonát**<sup>182</sup>, **117**: Diethyl-2-oxopropylfosfonát (6.0 g, 31 mmol, 1 ekv) byl rozpuštěn v acetanhydridu (4.0 ml, 40 mmol, 1.3 ekv) a směs byla zahřáta na 32-35 °C. Čerstvě připravená směs kyseliny dusičné (65%) (2.6 ml, 40 mmol, 1.3 ekv) a acetanhydridu (3.1 ml, 31 mmol, 1 ekv) byla přikapána ke směsi. Smíchání kyseliny dusičné a acetanhydridu je silně exotermický proces, který byl prováděn po částech (cca 0.4 ml kyseliny dusičné a 0.5 ml acetanhydridu byly nejprve smíchány a ihned přikapány k reakční směsi a tento proces byl 6-7 × opakován). Vzniklá reakční směs byla míchána dále 1 hodinu během které byla směs ochlazená na laboratorní teplotu. Dále byla přidána voda (20 ml) a směs byla míchána další hodinu za laboratorní teploty. Produkt byl extrahován diethyl etherem (3 × 30 ml), spojené etherické extrakty byly vysušeny



pomocí  $\text{MgSO}_4$  a oddestilování diethyl etheru za sníženého tlaku pomocí RVO poskytlo surový produkt. Sloupcová chromatografie na silikagelu (hexan-EtOAc, 1:1) poskytla čistý **117** (3.30 g, 54%).  $^1\text{H}$  NMR a  $^{31}\text{P}$  NMR spektra látky odpovídala publikovaným datům.<sup>182</sup>

## 5. Závěr

V rámci disertační práce jsem se nejprve zabýval reaktivitou tetraethylfluormethylenbisfosfonátu (**39**). Tato látka prokázala svoji užitečnost při přípravě  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -fluormethylenbisfosfonátů (**101**) z alkyl halogenidů.<sup>171</sup> Tento postup je provozně jednoduchá jednostupňová reakce, která se odehrává za mírných reakčních podmínek (laboratorní teplota, slabá báze). Přímá hydrolyza esterových fosfonátových funkcí  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -fluormethylenbisfosfonátů (**101**) poskytuje důležité biologicky aktivní  $\alpha$ -alkyl- $\alpha$ -fluormethylenbisfosfonové kyseliny (**103**). Bylo ukázáno, že alkoxidy jsou schopné za vyšších teplot umožňovat štěpení vazby C-P u fluorovaných bisfosfonátů a poskytovat tak z nich  $\alpha$ -fluorofosfonáty (**45**).<sup>171</sup> Dále je tetraethylfluormethylenbisfosfonát (**39**) schopný podstupovat konjugované adice s Michaelovskými akceptory s terminálními dvojnými nebo trojnými vazbami v prostředí nadbytku slabé báze v dobrých výtěžcích. Michaelovské akceptory se substituovanými dvojnými vazbami v  $\beta$  poloze se ukázaly být nereaktivní.<sup>173</sup> Zkoumána byla též palladiovými komplexy katalyzovaná allylace tetraethylfluormethylenbisfosfonátu (**39**), ve které byla prokázána nižší reaktivita fluorovaného bisfosfonátu (**39**) oproti nefluorovanému (**38**). Bohužel příprava chirálních sloučenin odvozených od **39** pomocí ať už palladiovými komplexy katalyzované allylační reakce nebo Mitsunobuovy reakce byla neúspěšná. Nicméně bylo prokázáno, že i poměrně slabá báze jako je uhličitán cesný je schopná deprotonovat bisfosfonát **39** a jeho reaktivita zejména v Michaelovských adicích ukazuje, že se jedná o poměrně měkký nukleofil dle Pearsonovy klasifikace například v porovnání s lithiem diethylfluormethylfosfonátem (**41**).

Dále byla uskutečněna velmi efektivní konjugovaná adice diethyl-1-fluor-1-fenylsulfonylethylfosfonátu (**43**) na Michaelovské akceptory za použití katalytického nebo ekvimolárního množství uhličitanu cesného. Tyto adukty **111** mohou být desulfonylovány za použití hořčiku v methanolu a vznikají tak  $\alpha$ -fluorofosfonáty. Reakcí **43** s chalkony a obdobnými ketony za přítomnosti hydridu sodného vznikají neočekávané produkty  $\gamma$ -fluor- $\gamma$ -fenylsulfonylenol fosfáty (**113**), které mohou být hydrolyzovány na  $\gamma$ -fluor- $\gamma$ -fenylsulfonyl ketony (**115**). Překvapivý

vznik produktů **113** může být vysvětlen novým typem přesmyku přes 6-členný oxafosfínanový cyklus.<sup>178</sup> Podobné přesmyky přes 5-členné oxafosfolanové cykly již totiž byly popsány<sup>180</sup> a přes 4-členné oxafosfetanové cykly probíhá HWE reakce.<sup>181</sup>

Tato práce též obsahuje informace o přípravě a reaktivitě zcela nového fluorovaného fosfonátového synthonu diethyl-fluornitromethylfosfonátu (**100**). Fosfonát **100** byl využitý v stereoselektivní přípravě 1-fluor-1-nitroalkenů (**123**) z aldehydů pomocí HWE reakce, ale ketony se v tomto případě ukázaly jako málo reaktivní. Vzniklé 1-fluor-1-nitroalkeny (**123**), dosud neznámé látky, mají určitý potenciál vykazovat zajímavé biologické aktivity, díky své strukturní podobnosti s  $\beta$ -nitrostyreny.<sup>187-189</sup> Alkylace fosfonátu **100** nebyla příliš úspěšná, pouze methylace pomocí methyl jodidu poskytla dobrý výtěžek kýženého produktu. Alkylační reakce fosfonátu **100** pomocí jiných alkylačních činidel činily obtíže pravděpodobně kvůli nízké stabilitě diethyl-fluornitromethylfosfonátového aniontu, který snadno podléhá rozkladu při teplotách nad 0 °C. Ovšem konjugovaná adice fosfonátu **100** na Michaelovské akceptory jak s terminálními tak s  $\beta$ -substituovanými dvojnými vazbami byla úspěšná a byly tak připraveny  $\alpha$ -fluor- $\alpha$ -nitroalkylfosfonáty (**127**). V některých případech docházelo k defosfonylaci látek **127** na **128** v reakční směsi, pravděpodobně přítomností fluoridového iontu z rozloženého výchozího fosfonátu **100**.

Přestože jsou fosfonáty **39**, **43** a **100** chemicky příbuzné látky, jejich reaktivita byla v některých případech odlišná. Například v konjugovaných adicích s methyl vinyl ketonem reagovaly fosfonáty **43** a **100** excelentně v přítomnosti katalytického množství báze, bisfosfonát **39**, pravděpodobně ze sterických důvodů, katalytickou reakci nepodléhal. Bisfosfonát **39** a produkt jeho konjugované adice **105a** jsou stericky objemnější, což zabraňuje efektivní výměně protonu mezi **39** a odpovídajícím enolátovým intermediátem a proto reakce vyžaduje nadbytek báze.

Dále je ovšem pozoruhodné, že fosfonáty **39** a **43** nebyly v bazickém prostředí reaktivní vůči  $\beta$ -substituovaným Michaelovským akceptorům, zato fosfonát **100** s například  $\beta$ -nitrostyrenem poskytoval produkt konjugované adice v dobrém výtěžku. Z dosažených výsledků je možné usuzovat, že sterické bránění karbaniontů a nukleofilicita u zkoumaných fluorovaných fosfonátů roste v řadě **100** < **43** < **39**. Ve stejném pořadí se nacházejí vypočtené hodnoty  $pK_a$ .

## 6. Seznam použité literatury

1. Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, str. 1.
2. O'Hagan, D.; Harper, D.B. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133.
3. Gribble, G.W. *The Handbook of Environmental Chemistry Vol. 3, Part N Organofluorines* (ed. by A.H.Neilson), Springer-Verlag Berlin, Heidelberg **2002**, str. 121.
4. Shaffer, T.H.; Wolfson, M.R.; Clark, L.C. *Pediatr. Pulmonol.* **1992**, *14*, 102-109.
5. Molina, M.J.; Rowland, F.S. *Nature* **1974**, *249*, 810-812.
6. (a) Moissan, H. *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1534-1544; (b) Moissan, H. *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *103*, 202-205; (c) Moissan, H. *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *103*, 256-258.
7. Tedder, J.M. *Adv. Fluorine Chem.* **1961**, *2*, 104-137.
8. Lagow, R.J.; Margrave, J.L. *Prog. Inorg. Chem.* **1979**, *26*, 161-209.
9. Bockemüller, W. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *506*, 20-21.
10. Fredenhagen, K.; Cadenbach, G. *Chem. Ber.* **1934**, *67*, 928-936.
11. Sandford, G. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 437-454.
12. Burdon, J. *J. Fluorine Chem.* **1987**, *35*, 15-16.
13. (a) Chambers, R.D.; Hutchinson, J. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 45-52; (b) Chambers, R.D.; Hutchinson, J. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *92*, 229-232.
14. Chambers, R.D.; Spink, R.C.H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 883-884.
15. Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, str. 33.
16. Edgell, W.F.; Parts, L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 4899-4902.
17. Sharma, R.K.; Fry, J.L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112-2114.
18. Sun, H.; DiMagno, S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050-2051.
19. Gordon, D.M.; Danishefsky, S.J. *Carbohydr. Res.* **1990**, *206*, 361-366.
20. Bruns, S.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 247-254.
21. Olah, G.A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, 779-780.
22. Olah, G.A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, 780-783.
23. Middleton, W.J. *Org. Synth.* **1990**, 528-530.

- 24 Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, str. 36.
- 25 Midgely, T.; Henne, A.L.; McNary R.R. *Chem. Abstr.* **1932**, 26, 9395-9396.
- 26 Yarovenko, N.N.; Raksha, M.A.; Shemanina, V.N.; Vasileva A.S. *J. Gen. Chem. USSR* **1957**, 27, 2246-2250.
- 27 Takaoka, A.; Iwakiri, H.; Ishikawa, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, 52, 3377-3380.
- 28 Middleton, W.J. *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 574-578.
- 29 Lal, G.S.; Pez, G.P.; Pesaresi, R.J.; Prozonc, F.M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7048-7054.
- 30 Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, str. 60.
- 31 Wilkinson, J.A. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 505-519.
- 32 Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, str. 74.
- 33 Rozen, S. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1717-1736.
- 34 Lal, G.S.; Pez, G.P.; Syvret R.G. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1737-1757.
- 35 Purrington, S.T.; Jones, W.A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 761-762.
- 36 Barnette, W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 452-454.
- 37 Umemoto, T.; Tomita, K. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3271-3274.
- 38 Banks, R.E.; DuBoisson, R.A.; Tsiliopoulos, E. *J. Fluorine Chem.* **1986**, 32, 461-466.
- 39 DesMarteau, D.D.; Singh, S.; Zuberi, S.S.; Witz, M.; Huang, H.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 7194-7196.
- 40 Banks, R.E.; Mohialdin-Khaffaf, S.N.; Lal, G.S.; Sharif, I.; Syvret, R.G. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 595-596.
- 41 Differding, E.; Rüegg, G.M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 31, 3815-3818.
- 42 Christe, K.O. *J. Fluorine Chem.* **1984**, 25, 269-273.
- 43 Umemoto, T.; Fukami, S.; Tomizawa G.; Harasawa, K.; Kawada, K.; Tomita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 8563-8575.
- 44 Umemoto, T.; Tomita, K.; Kawada, K. *Org. Synth.* **1990**, 69, 129-143.
- 45 Differding, E.; Lang, R.W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 6087-6090.



- 46 Takeuchi, Y.; Suzuki, T.; Satoh, A.; Shiragami, T.; Shibata N. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 5708-5711.
- 47 Ihara, M.; Taniguchi, N.; Kai, T.; Satoh, K.; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1992**, 221-227.
- 48 Davis, F.A.; Kasu, P.V.N.; Sundarababu, G.; Qi, H. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7546-7547.
- 49 Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4359-4362.
- 50 (a) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K.A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3703-3706; (b) Steiner, D.D.; Mase, N.; Barbas, C.F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3706-3710.
- 51 Beeson, T.D.; MacMillan D.W.C. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8826-8828.
- 52 Brace, N. O. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *93*, 1-25.
- 53 Dolbier, Jr. W. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557-1584.
- 54 (a) Ji, Y; Brueckl, T.; Baxter, R.D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I.B.; Su, S.; Blackmond, G.; Baran, P.S. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2011**, *108*, 14411-14415; (b) Nagib, D.A.; MacMillan, D.W.C. *Nature* **2011**, *480*, 224-228.
- 55 Langlois, B.R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7525-7528.
- 56 Prakash, G.K.S.; Ledneczki, I.; Chacko, S.; Ravi, S.; Olah, G.A. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1036-1040.
- 57 Christie, K.O.; Zhang, X.; Bau, R.; Hegge, J.; Olah, G.A.; Prakash, G.K.S.; Sheehy, J.A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 481-487.
- 58 Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757-1777.
- 59 KIELTSCH, I; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754-757.
- 60 Prakash, G.K.S.; Zhang, Z.; Wang, F.; Ni, C.; Olah, G.A. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 792-798.
- 61 Prakash, G.K.S.; Weber, C.; Chacko, S.; Olah, G.A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1863-1866.
- 62 Liu, G.; Wang, X.; Lu, X.; Xu, X.H.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *ChemistryOpen* **2012**, *1*, 227-231.
- 63 Zhang, W.; Zhu, J.; Hu, J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5006-5008.
- 64 Kirsch, P. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**, str. 102.

- 65 (a) Han, W.; Li, Y.; Tang, H.; Liu, H. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 7-16; (b) Langlois, B.R.; Billard, T. *ACS Symp. Ser.* **2005**, *911*, 57-86; (c) Billard, T.; Bruns, S.; Langlois, B.R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 2101-2103.
- 66 Prakash, G.K.S.; Parag, V.J.; Batamack, P.T.D.; Olah, G.A. *Science* **2012**, *338*, 1324-1327.
- 67 (a) Prakash, G.K.S.; Yudin, A.K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786; (b) Singh, R.P.; Shreeve, J.M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613-7632; (c) Prakash, G.K.S.; Mandal, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123-131.
- 68 Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195-2198.
- 69 Prakash, G.K.S.; Krishnamurti, R.; Olah, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393-395.
- 70 (a) Krishnamurti, R.; Bellew, D.R.; Prakash, G.K.S. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 984-989; (b) Skiles, J.W.; Fuchs, V.; Miao, C.; Sorcek, R.; Grozinger, K.G.; Mauldin, S.C.; Vitous, J.; Mui, P.W.; Jacober, S.; Chow, G.; Matteo, M.; Skoog, M.; Weldon, S.M.; Possanza, G.; Keirns, J.; Letts, G.; Rosenthal, A.S. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 641-662; (c) Broicher, V.; Geffken, D. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 5243-5244; (d) Sevenard, D.V.; Sosnovskih, V.Ya.; Kolomeitsev, A.A.; Königsmann, M.H.; Rösenthaller, G.V. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 7623-7627.
- 71 Prakash, G.K.S.; Mandal, M.; Olah, G.A. *Synlett* **2001**, 77-78.
- 72 Zanardi, A.; Novikov, M.A.; Martin, E.; Benet-Buchholz, J.; Grushin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20901-20913.
- 73 (a) Novak, P.; Lishchynskiy, A.; Grushin, V.V. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 7767-7770; (b) Novak, P.; Lishchynskiy, A.; Grushin, V.V. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 16167-16170.
- 74 (a) Stahly, G.P. *J. Fluorine Chem.* **1989**, *43*, 53-66; (b) Prakash, G.K.S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G.A. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2218-2224.
- 75 (a) Prakash, G.K.S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5203-5206; (b) Prakash, G.K.S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G.A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4315-4318.
- 76 (a) Li, Y.; Hu, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5882-5886; (b) Liu, J.; Hu, J. *Chem Eur. J.* **2010**, *16*, 11443-11454.

- 77 (a) Ni, C.; Zhang, L.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699-5713; (b) Shen, X.; Ni, C.; Hu, J. *Helv. Chim. Acta* **2012**, *95*, 2043-2051.
- 78 Ni, C.; Zhang, L.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3767-3771.
- 79 (a) Sabol, J.S.; McCarthy, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3101-3104; (b) Dunkel, M.; Reither, V. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 787-792; (c) Ye, J.D.; Liao, X.; Piccirilli, J.A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 7902-7910.
- 80 Hagiwara, T.; Fuchikami, T. *Synlett* **1995**, 717-718.
- 81 (a) Zhao, Y.; Huang, W.; Zheng, J.; Hu, J. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5342-5345; (b) Fier, P.S.; Hartwig, J.F. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5524-5527.
- 82 Yuan, Z.L.; Wei, Y.; Shi, M. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 7361-7366.
- 83 Seyferth, D.; Simon, R.M.; Sepelak, D.J.; Klein, H.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4634-4639.
- 84 Bowler, M.W.; Cliff, M.J.; Waltho, J.P.; Blackburn, G.M. *New. J. Chem.* **2010**, *34*, 784-794.
- 85 Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349-367.
- 86 Romanenko, V.D.; Kukhar, V.P. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3868-3935.
- 87 Blackburn, G. M. *Chem. Ind. (London)* **1981**, 134-138.
- 88 McKenna, C. E.; Shen, P. D. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4573-4576.
- 89 Berkowitz, D.B.; Bose, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 13-33.
- 90 Bhattacharya, A.K.; Thyagarajan, G. *Chem. Rev.* **1981**, *81*, 415-430.
- 91 Murphy, P.J. *Organophosphorus reagents*, **2004**, Oxford University press, Oxford, str. 186.
- 92 Blackburn, G.M.; Taylor, G.E. *J. Organomet. Chem.* **1988**, *348*, 55-61.
- 93 Burton, D.J. *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 339-357.
- 94 (a) Liu, X.; Adams, H.; Blackburn, G.M. *Chem. Commun.* **1998**, 2619-2620; (b) Liu, X.; Zhang, X. R.; Blackburn, G.M. *Phosphorus, Sulfur Silicon* **1999**, *144*, 541-544; (c) Liu, X.; Brenner, C.; Guranowski, A.; Starzynska, E.; Blackburn, G.M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 1244-1247.
- 95 Xu, Y.; Quian, L.; Prestwich, G.D. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2267-2270.
- 96 Lal, G.S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791-2796.
- 97 (a) Iorga, B.; Savignac, P. *Synlett* **2001**, 447-457; (b) Iorga, B.; Eymery, F.; Savignac, P. *Synthesis* **2000**, 576-580; (c) Iorga, B.; Eymery, F.; Savignac, P.

- Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3693-3696; (d) Iorga, B.; Eymery, F.; Savignac, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 2671-2686.
- 98 Wnuk, S.F.; Bergolla, L.A.; Garcia, P.I., Jr. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3065-3071.
- 99 Ma, J.A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119-6146.
- 100 (a) Hamashima, Y.; Suzuki, T.; Shimura, Y.; Shimizu, T.; Umebayashi, N.; Tamura, T.; Sasamoto, N.; Sodeoka, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1447-1450; (b) Kim, S.M.; Kim, H.R.; Kim, D.Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2309-2311.
- 101 (a) Blackburn, G.M.; Kent, D.E. *Chem. Commun.* **1981**, 511-513; (b) Blackburn, G.M.; Kent, D.E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 913-917.
- 102 (a) Berkowitz, D.B.; Bose, M.; Pfannenstiel, T.J.; Doukov, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4498-4508; (b) Zapata, A.J.; Gu, Y.; Hammond, G.B. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 227-234; (c) Xu, Y.; Qian, L.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5320-5330; (d) Van der Veken, P.; Senten, K.; Kertész, I.; Haemers, A.; Augustyns, K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 969-972; (e) Burke, T.R., Jr.; Smyth, M.S.; Nomizu, M.; Otaka, A.; Roller, P.P. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1336-1340.
- 103 Bisceglia, J.A.; Orelli, L.R. *Curr. Org. Chem.* **2012**, *16*, 2206-2230.
- 104 Burton, D.J.; Yang, Z.Y.; Qiu, W. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1641-1715.
- 105 Blackburn, G.M.; Parratt, M.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1425-1430.
- 106 Thenappan, A.; Burton, D.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2311-2317.
- 107 Berkowitz, D.B.; Bose, M.; Asher, N.G. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2009-2012.
- 108 Cherkupally, P.; Slazhnev, A.; Beier P. *Synlett* **2011**, 331-334.
- 109 Obayashi, M.; Ito, E.; Matsui, K.; Kondo, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 2323-2326.
- 110 Berkowitz, D.B.; Eggen, M.J.; Shen, Q.; Shoemaker, R.K. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4666-4675.
- 111 Pajkert, R.; Milewska, M.; Koroniak, H.; Kolomeitsev, A.A.; Roesenthaler, G.V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6046-6049.
- 112 (a) Cherkupally, P.; Beier, P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *141*, 76-82; (b) Roesenthaler, G.V.; Kukhar, V.P.; Belik, M.Y.; Mazurenko, K.I.; Sorochinsky, A.E. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9902-9910.
- 113 Cherkupally, P.; Beier, P. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *137*, 34-43.
- 114 Lequeux, T.; Lebouc, F.; Lopin, C.; Yang, H.; Gouhier, G.; Pietre, S.R. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 185-188.

- 115 (a) Francis, M.D.; Centner, R.L. *J. Chem. Educ.* **1978**, *55*, 760; (b) Dunn, C.J.; Galinet, L.A.; Wu, H.; Nugent, R.A.; Schlachter, S.T.; Staide, N.D.; Aspar, D.G.; Elliot, G.A.; Essani, N.A.; Rohloff, N.A.; Smith, R.J. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1993**, *266*, 1691-1698.
- 116 (a) Jung, A.; Bisaz, S.; Bartholdi P.; Fleisch, H. *Calcif. Tissue Res.* **1973**, *13*, 27-40; (b) Van Beek, E.; Lowik, C.; Que I.; Papapoulos, S. *J. Bone Miner. Res.* **1996**, *11*, 1492-1497; (c) Ebetino, F.H.; Francis, M.D.; Rogers, M.J.; Russell, R.G.G. *Rev. Contemp. Pharmacother.* **1998**, *9*, 233-243; (d) Jung, A.; Bisaz S.; Fleisch, H. *Calcif. Tissue Res.* **1973**, *11*, 269-280.
- 117 Kavanagh, K.L.; Guo, K.; Dunford, J.E.; Wu, X.; Knapp, S.; Ebetino, F.H.; Rogers, M.J.; Russell R.G.G.; Oppermann, U. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2006**, *103*, 7829-7834.
- 118 (a) Marma, M.S.; Xia, Z.; Stewart, C.; Coxon, F.; Dunford, J.E.; Baron, R.; Kashemirov, B.A.; Ebetino, F.H.; Triffitt, J.T.; Russell R.G.G.; McKenna, C.E. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 5967-5975; (b) McKenna C.E. *US, Patent* 4,478,763, 1984.
- 119 (a) Chen, W.; Flavin, M.T.; Filler, R.; Xu, Z.-Q. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 3979-3988; (b) Hutchinson, D.W. *Antiviral Res.* **1985**, *5*, 193-205.
- 120 Talanian, R.V.; Brown, N.C.; McKenna, C.E.; Ye, T.G.; Levy, J.N.; Wright, G.E. *Biochemistry* **1989**, *28*, 8270-8274.
- 121 Deutsch, E.; Libson, K. *Comments Inorg. Chem.* **1984**, *3*, 83-103.
- 122 Szajnman, S.H.; Rosso, V.S.; Malayil, L.; Smith, A.; Moreno, S.N.J.; Docampo, R.; Rodriguez, J.B. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1424-1433.
- 123 (a) Blackburn, G.M.; Kent, D.E.; Kolkman, F. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1984**, 1119-1125; (b) Blackburn, G.M.; Eckstein, F.; Kent, D.E.; Perre`e, T.D. *Nucleosides Nucleotides* **1985**, *4*, 165-167; (c) Blackburn, G.M.; Perre`e, T.D.; Rashid, A.; Bisbal, C.; Lebleu, B. *Chem. Scripta* **1986**, *26*, 21-24.
- 124 Prakash, G.K.S.; Zibinsky, M.; Upton, T.G.; Kashemirov, B.A.; McKenna, C.E.; Oertell, K.; Goodman, M.F.; Batra, V.K.; Pedersen, L.C.; Beard, W.A.; Shock, D.D.; Wilson, S.H.; Olah, G.A. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **2010**, *107*, 15693-15698.
- 125 Arabshahi, L.; Khan, N.N.; Butler, M.; Noonan, T.; Brown, N.C.; Wright, G.E. *Biochemistry* **1990**, *29*, 6820-6826.

- 126 (a) Hamilton, C.J.; Roberts, S.M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 1051-1056; (b) Hamilton, C.J.; Roberts, S.M.; Shipitsin, A. *Chem. Commun.* **1998**, 1087-1088.
- 127 (a) Boyle, N.A.; Rajwanshi, V.K.; Prhac, M.; Wang, G.; Fagan, P.; Chen, F.; Ewing, G.J.; Brooks, J.L.; Hurd, T.; Leeds, J.M.; Bruice, T.W.; Cook, P.D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 2695-2700; (b) Han, Q.; Sarafianos, S.G.; Arnold, E.; Parniak, M.A.; Gaffney, B.L.; Jones, R.A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5243-5246; (c) Eliahu, S.; Martin-Gil, A.; Perez de Lara, M.J.; Pintor, J.; Camden, J.; Weisman, G.A.; Lecka, J.; Sevigny, J.; Fischer, B. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 3305-3319.
- 128 (a) Davisson, V.J.; Woodside, A.B.; Neal, T.R.; Stremmler, K.E.; Muehlbacher M.; Poulter, C.D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4768-4779; (b) Stremmler, K.E.; Poulter, C.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5542-5544.
- 129 (a) Nieschak, J.; O'Hagan, D. *Chem. Commun.* **1995**, 719-720; (b) Nieschak, J.; Batsanov, A.S.; O'Hagan, D.; Howard, J.A.K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 165-176; (c) Chambers, R.D.; Jaouhari, R.; O'Hagan, D. *Chem. Commun.* **1988**, 1169-1170; (d) Chambers, R.D.; Jaouhari, R.; O'Hagan, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5101-5108.
- 130 (a) Moolenaar, W.H. *Exp. Cell Res.* **1999**, *253*, 230-238; (b) Goetzl, E.J.; Dolezalova, H.; Kong, Y.; Hu, Y.L.; Jaffe, R.B.; Kalli, K.R.; Conover, C.A. *Cancer Res.* **1999**, *59*, 5370-5375; (c) Hla, T.; Lee, M. J.; Ancellin, N.; Paik, J. H.; Kluk, M. J. *Science* **2001**, *294*, 1875-1878.
- 131 (a) Xu, Y.; Prestwich, G.D. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4021-4024; (b) Xu, Y.; Fang, Y.; Prestwich, G.D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1461-1464; (c) Xu, Y.; Qian, L.; Pontsler, A.V.; McIntyre, T.M.; Prestwich, G.D. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 43-49; (d) Xu, Y.; Aoki, J.; Shimizu, K.; Umez-Goto, M.; Hama, K.; Takanezawa, Y.; Yu, S.; Mills, G.B.; Arai, H.; Qian, L.; Prestwich, G.D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3319-3327.
- 132 Phillion, D.P.; Cleary, D.G. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2763-2764.
- 133 Wnuk, S.F.; Robins, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2519-2520.
- 134 Chen, W.; Flavin, M. T.; Filler, R.; Xu, Z.-Q. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8975-8978.
- 135 Pattison, F.L.M.; Buchanan, R.L.; Dean, F.H. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1700-1713.

- 136 Buchanan, R.L.; Pattison, F.L.M. *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 3466-3468.
- 137 Bernady, K.F.; Poletto, J.F.; Nocera, J.; Mirando, P.; Schaub, R.E.; Weiss, M.J. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4702-4715.
- 138 Gottwald, L.K.; Kun, E. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 877-879.
- 139 Fuchikami, T.; Yamanouchi, A.; Suzuki, Y. *Chem. Lett.* **1984**, 1573-1576.
- 140 Ishikawa, N.; Takaoka, A. *J. Fluorine Chem.* **1984**, *25*, 203-212.
- 141 (a) Kitazume, T.; Sato, T.; Ishikawa, N. *Chem. Lett.* **1984**, 1811-1814; (b) Kitazume, T.; Murata, K.; Ikeya, T. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 143-150; (c) Kitazume, T.; Murata, K.; Ikeya, T. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *32*, 233-238; (d) Kitazume, T.; Sato, T.; Kobayashi, T.; Lin, J.T. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 1003-1006.
- 142 Shionoya, M.; Kimura, E.; Iitaka, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9237-9245.
- 143 Leeper, F.J.; Rock, M. *J. Fluorine Chem.* **1991**, *51*, 381-396.
- 144 (a) Nichols, P.J.; DeMattei, J.A.; Barnett, B.R.; LeFur, N.A.; Chunag, T.-H.; Piscopio, A.D.; Koch, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1495-1498; (b) Kyung, K.B.; Mi, K.S.; Young, K.D. *J. Fluorine Chem.* **2009**, *130*, 759-761.
- 145 Companyo, X.; Hejnova, M.; Kamlar, M.; Vesely, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5021-5024.
- 146 (a) Hee, L.J.; Young, K.D. *Synthesis* **2010**, *11*, 1860-1864; (b) Shibata, N.; Nishimine, T.; Shibata, N.; Tokunaga, E.; Kawada, K.; Kagawa, T.; Sorochinsky, A.E.; Soloshonok, V.A. *Chem. Commun.* **2012**, 4124-4126.
- 147 Fukuzumi, T.; Shibata, N.; Sugiura, M.; Yasui, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4973-4977.
- 148 Ni, C.; Li, Y.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6829-6833.
- 149 Prakash, G.K.S.; Chacko, S.; Alconcel, S.; Stewart, T.; Mathew, T.; Olah, G.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 4933-4936.
- 150 Mizuta, S.; Shibata, N.; Goto, Y.; Furukawa, T.; Nakamura, S.; Toru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6394-6395.
- 151 Ni, C.; Zhang, L.; Hu, J. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5699-5713.
- 152 Furukawa, T.; Shibata, N.; Mizuta, S.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 8051-8054.
- 153 (a) Alba, A.-N.; Companyo, X.; Moyano, A.; Rios, R. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 7035-7038; (b) Ullah, F.; Zhao, G.-L.; Deiana, L.; Zhu, M.; Dziedzic, P.;

- Ibrahem, I.; Hammar, P.; Sun, J.; Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10013-10017; (c) Zhang, S.; Zhang, Y.; Ji, Y.; Li, H.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2009**, 4886-4888.
- 154 Prakash, G.K.S.; Chacko, S.; Vaghoo, H.; Shao, N.; Gurung, L.; Mathew, T.; Olah, G.A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1127-1130.
- 155 Zhao, X.; Liu, D.; Zheng, S.; Gao, N. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 665-667.
- 156 Prakash, G.K.S.; Gurung, L.; Jog, P.V.; Tanaka, S.; Thomas, T.E.; Ganesh, N.; Haiges, R.; Mathew, T.; Olah, G.A. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3579-3583.
- 157 Ogasawara, M.; Murakami, H.; Furukawa, T.; Takahashi, T.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2009**, 7366-7368.
- 158 Prakash, G.K.S.; Wang, F.; Shao, N.; Mathew, T.; Rasul, G.; Haiges, R.; Stewart, T.; Olah, G.A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 5358-5362.
- 159 Bergmann, E.D.; Cohen, S.; Shahak, I. *J. Chem. Soc.* **1959**, 3278-3289.
- 160 Kitazume, T.; Nakayama, Y. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 2795-2799.
- 161 Hutchinson, J.; Sandford, G.; Vaughan, J.F.S. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2867-2876.
- 162 (a) Ulomskiy, E.N.; Medvedeva, N.R.; Shchepochkin, A.V.; Eltsov, O.S.; Rusinov, V.L.; Chupakhin, O.N.; Deeva, E.G.; Kiselev, O.I. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2011**, *47*, 1164-1169; (b) Kukaniev, M.A.; Parkanyi, C. *J. Heterocycl. Chem.* **2011**, *48*, 1308-1311; (c) Timonen, J.M.; Haukka, M.; Vainiotalo, P.; Aulaskari, P.H.; Nieminen, R.M.; Sareila, O.; Goulas, A.; Moilanen, L.J.; Moilanen, E. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 3845-3850; (d) Reszka, P.; Schulz, R.; Methling, K.; Bednarski, P.J.; Lalk, M. *ChemMedChem* **2010**, *5*, 103-117; (e) Takeshita, H.; Watanabe, J.; Kawakami, K.; Takahashi, H.; Takemura, M.; Kimura, Y.; Kitamura, A.; Someya, K.; Nakajima, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3893-3896; (f) Guillou, S.; Bonhomme, F.J.; Janin, Y.L. *Synthesis* **2008**, *21*, 3504-3508; (g) Xie, L.; Zhao, C.-H.; Zhou, T.; Chen, H.-F.; Fan, B.-T.; Chen, X.-H.; Ma, J.-Z.; Li, J.-Y.; Bao, Z.-Y.; Lo, Z.; Yu, D.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 6435-6449; (h) Jabin, I.; Heindl, N.D.; Rapp, R.D.; Laskin, J.D. *J. Heterocycl. Chem.* **2000**, *37*, 31-40.
- 163 Li, H.; Zhang, S.; Yu, C.; Song, X.; Wang, W. *Chem. Commun.* **2009**, 2136-2138.
- 164 Takeuchi, Y.; Takagi, K.; Nagata, K.; Koizumi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **1991**, *39*, 3120-3122.



- 165 Wang, X.W.; Cui, H.-F.; Wang, H.-F.; Yang, Y.-Q.; Zhao, G.; Zhu, S.-Z. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2468-2473.
- 166 Cui, H.-F.; Li, P.; Wang, X.-W.; Chai, Z.; Yang, Y.-Q.; Cai, Y.P.; Zhu, S.Z.; Zhao, G. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 312-317.
- 167 Kamlar, M.; Bravo, N.; Alba, A.-N.R.; Hybelbaureová, S.; Císařová, I.; Veselý, J.; Moyano, A.; Rios, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5464-5470.
- 168 Moon, H.W.; Kim, D.Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2012**, *33*, 2845-2846.
- 169 Inoue, S.; Okauchi, T.; Minami, T. *Synthesis* **2003**, 1971-1976.
- 170 (a) Iorga, B.; Eymery, F.; Savignac, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4477-4480; (b) Martynov, B.I.; Sokolov, V.B.; Aksinenko, A.Y.; Goreva, T.V.; Epishina, T.A.; Pushin, A.N. *Russian Chem. Bull.* **1998**, *47*, 1983-1984.
- 171 Beier, P.; Opekar, S.; Zibinsky, M.; Bychinskaya, I.; Prakash, G.K.S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 4035-4038.
- 172 (a) Waschbüsch, R.; Carran, J.; Savignac, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1997**, 1135-1139; (b) Blackburn, G.M.; Parratt, M.J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 1270-1271; (c) Blackburn, G.M.; Parratt M.J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1986**, 1417-1424; (d) Patois, C.; Savignac, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1711-1712; (e) Differding, E.; Duthaler, R.O.; Krieger, A.; Rüegg, G.M.; Schmit, C. *Synlett* **1991**, 395-396; (f) Zhang, X.; Qiu, W.; Burton, D.J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2681-2684.
- 173 Opekar, S.; Beier, P. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 363-366.
- 174 Davis, F.A.; Reddy, R.E.; Szewczyk, J.M.; Reddy, G.V.; Portonovo, P.S.; Zhang, H.; Fanelli, D.; Reddy, R.T.; Zhou, P.; Carrol, P.J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2555-2563.
- 175 Koizumi, T.; Hagi, T.; Horie, Y.; Takeuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, *35*, 3959-3962.
- 176 (a) McCarthy, J. R.; Matthews, D. P.; Stemerick, D. M.; Huber, E. W.; Bey, P.; Lippert, B. J.; Snyder, R. D.; Sunkara, P. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7439-7440; (b) McCarthy, J. R.; Huber, E. W.; Le, T.; Laskovics, M. F.; Matthews, D. P. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 45-58; (c) Matthews, D. P.; Gross, R. S.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1027-1030; (d) McCarthy, J. R.; Matthews, D. P.; Paolini, J. P. *Org. Synth.* **1995**, *72*, 225.

- 177 (a) Berkowitz, D. B.; de la Salud-Bea, R.; Jahng, W.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1821-1824; (b) Wnuk, S. F.; Garcia, P. I.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2047-2050; (c) Andrei, D.; Wnuk, S. F. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 405-408; (d) Wnuk, S. F.; Lalama, J.; Robert, J.; Garmendia, C. A. *Nucleosides, Nucleotides, and Nucleic Acids* **2007**, *26*, 1051-1055; (e) Sacasa, P. R.; Zayas, J.; Wnuk, S. F. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5424-5427.
- 178 Opekar, S.; Pohl, R.; Eigner, V.; Beier, P. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 4573-4579.
- 179 Brown, A.C.; Carpino, L.A. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1749-1750.
- 180 (a) Ratner, V.G.; Lork, E.; Pashkevich, K.I.; Röscenthaler, G.V. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *102*, 73-77. (b) Zhu, X.-Y.; Chen, J.-R.; Lu, L.-Q.; Xiao, W.-J. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 6032-6037. (c) Sokolsky, A.; Smith, A.B. III *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4470-4473.
- 181 (a) Larsen, R.O.; Aksnes, G. *Phosphorus, Sulfur Silicon* **1983**, *15*, 219-237. (b) Lefebvre, G.; Seyden-Penne, J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1970**, 1308-1309. (c) Corey, E.J.; Kwiatowski, G.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 5654-5656.
- 182 Chemagin, A.V.; Yashin, N.V.; Grishin, Y.K.; Kuznetsova, T.S.; Zefirov, N.S. *Synthesis* **2010**, 259-266.
- 183 Blaszczyk, R.; Gajda, A.; Zawadzki, S.; Czubacacka, E.; Gajda, T. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 9840-9848.
- 184 Rongyu, Z.; Jian, C. *Synthesis* **1990**, 817-819.
- 185 Wu, S.-Y.; Casida, J.E. *Chem. Res. Toxicol.* **1995**, *8*, 1070-1075.
- 186 Peng, W.; Shreeve, J.M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4905-4910.
- 187 Kim, J.H.; Kim, J.H.; Lee, G.E.; Lee, J.E.; Chung, I.K. *Mol. Pharmacol.* **2003**, *63*, 1117-1124.
- 188 Carter, K.C.; Finnon, Y.S.; Daeid, N.N.; Robson, D.C.; Waddell, R. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **2002**, *24*, 187-197.
- 189 Milhazes, N.; Calheiros, R.; Marques, M.P.M., Garrido, J.; Cordeiro M.N.D.S.; Rodrigues, C.; Quinteira, S.; Novais, C.; Peixe, L.; Borges, F. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 4078-4088.
- 190 (a) Thenappan, A.; Burton, D.J. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 2311-2317. (b) Artamkina, G.A.; Tarasenko, E. A.; Lukashev, N.V.; Beletskaya I.P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 901-904.

- 191 (a) Bordwell, F.G. *Acc. Chem. Res.* **1988**, *21*, 456-463. (b) Qi, C.; Du, Y.; Lu, Y.; Sun, X.; Zhang, X.-M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8078-8085.
- 192 Sheppard, W.A.; Sharts, C.M. *Organic Fluorine Chemistry*, W.A. Benjamin, New York, **1969**, str. 4.
- 193 Klamt, A.; Jonas, V.; Buerger, T.; Lohrenz, J.C.W. *J. Phys. Chem. A* **1998**, *102*, 5074-5085.
- 194 Hormi, O.E.O.; Pajunen, E.O.; Avail, A.-K.C.; Pennanen, P.; Näsman, J.H.; Sundel, M. *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 1865-1867.
- 195 Schuetz, R.D.; Millard, F.W. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 297-300.
- 196 Amatore, C.; Jutand, A.; Meyer, G.; Mottier, L. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 466-473.
- 197 Watson, I.D.G.; Styler, S.A.; Yudin, A.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5086-5087.
- 198 Miura, Y.; Tanaka, A.; Hirotsu, K. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6638-6643.
- 199 Wattanasin, S.; Murphy, W.S. *Synthesis* **1980**, 647-650.
- 200 Leung, P. S.-W.; Teng, Y.; Toy, P. H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4996-4999.
- 201 Jang, H.Y.; Huddleston, R.R.; Kirsche, M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 15156-15157.
- 202 Lengkeek, N.A.; Greenwood, P.F.; Nguyen, B.; Koutsantonis, G.A.; Piggott, M.J. *J. Comb. Chem.* **2010**, *12*, 141-150.

## Poděkování

Na tomto místě bych rád poděkoval Ing. Petru Beierovi, Ph.D. za vedení mé disertační práce, za veškerý čas, který mi věnoval a za spoustu užitečných rad.

Dále bych chtěl poděkovat kolegům, kteří se podíleli na získání výsledků mé disertační práce. Jedná se zejména o Ing. Radka Pohla, Ph.D. (měření NMR spekter a charakterizace spekter), Ing. Václava Eignera (Röntgenostrukturní analýza) (VŠCHT, Praha), kolegy z týmu Molekulární spektroskopie na Ústavu organické chemie a biochemie (měření a charakterizace IR spekter), kolegy z týmu Hmotnostní spektrometrie na Ústavu organické chemie a biochemie (měření HRMS spekter) a kolegy z týmu doktora Rulišky (výpočty konstant  $pK_a$ ). Také bych chtěl poděkovat všem svým kolegům ze skupiny doktora Beiera za přátelský kolektiv.

Tato práce vznikla za podpory Akademie Věd ČR AVZ (40550506), RVO: 61388963 a grantu GAČR (203/08/P310).