

# **STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST**

**Obor č. 3: Chemie**

## **Syntéza substituovaných tetrafluorethylazidů a triazolů pro vývoj nových kandidátů na léčiva**

**Josef Filgas  
Zlínský kraj**

**Vsetín, Brno, Praha, 2017**

# STŘEDOŠKOLSKÁ ODBORNÁ ČINNOST

Obor č. 3: Chemie

**Syntéza substituovaných tetrafluorethylazidů  
a triazolů pro vývoj nových kandidátů na léčiva**

**Synthesis of substituted tetrafluoroethylazides and  
triazoles for the development of new drug candidates**

**Autor:** Josef Filgas

**Škola:** Masarykovo gymnázium, Střední zdravotnická škola  
a Vyšší odborná škola zdravotnická Vsetín, Tyršova 1069,  
755 01 Vsetín

**Kraj:** Zlínský kraj

**Konzultanti:** Mgr. Jaroslav Jurčák  
Ing. Václav Matoušek, Ph.D.  
Ing. Svatava Voltrová, Ph.D.

Vsetín, Brno, Praha, 2017



## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ vypracoval samostatně a použil jsem pouze prameny a literaturu uvedené v seznamu bibliografických záznamů.

Prohlašuji, že tištěná verze a elektronická verze soutěžní práce SOČ jsou shodné.

Nemám závažný důvod proti zpřístupňování této práce v souladu se zákonem č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon) v platném znění.

Ve Vsetíně dne 14. 3. 2017 .....

Josef Filgas

## **Poděkování**

Chtěl bych poděkovat panu Mgr. Jaroslavu Jurčákovi za jeho cenné rady, podporu a také za to, že je mi vždy ve všem pevnou oporou. Velký dík patří Ing. Václavu Matouškovi, Ph.D. za odborné vedení, nesmírné množství věnovaného času a úsilí a mnoho potřebných rad. Děkuji také paní Ing. Svatavě Voltrové, Ph.D. za obětavou spolupráci a užitečné rady nejen během mého pobytu na Akademii věd. Panu Ing. Petru Beierovi, Ph.D. děkuji za umožnění práce na Akademii věd a připomínky k práci. V neposlední řadě děkuji Ing. Jiřímu Václavíkovi za podnětné námitky a nápady. Děkuji své rodině za trpělivost a podporu během příprav na tuto práci.

## Anotace

Tato práce se zabývá syntézou a vlastnostmi fluoralkylovaných triazolů - látek, které mají díky svým jedinečným vlastnostem velký potenciál v syntéze kandidátů na léčiva nebo agrochemikálie. Tyto látky však nebyly dříve synteticky dostupné. Teoretická část podává obecnou charakteristiku organofluorových látek a možnosti jejich syntézy se zaměřením na medicínální využití. Následně se práce věnuje popisu vlastností 1,2,3-triazolů a zejména jejich využití v medicínální chemii, dále charakteristice a využití „click chemie“, konkrétně Huisgenovy 1,3-dipolární cykloadice se zaměřením na azid-alkynovou cykloadici. V experimentální části jsou popsány mechanismy jednotlivých částí syntézy látek potřebných pro přípravu fluoralkylovaných 1,2,3-triazolů a následně příprava samotných těchto látek. Cílem je prokázat, že lze připravit fluoralkylazidy, klíčové výchozí sloučeniny pro syntézu fluoralkylovaných triazolů, a ukázat, že lze pro tuto reakci použít tosylazid, který je levné a snadno dostupné azidační činidlo. Další cíl je prokázat, že lze fluoralkylované triazoly vyrobit pomocí click reakce fluoralkylazidů a poté provést vybrané click reakce. Dalším cílem je návrh vylepšení syntézy fluoralkylazidů pro dosažení vyšších výtěžků a snazší aplikovatelnost reakce (s ohledem na tvorbu meziproduktů, následného zpracování a čištění reakční směsi). Byly připraveny 3 fluoralkylbromidy, z nich následně fluoralkylazidy pomocí metalace a následné elektrofilní azidace tosylazidem. S každým z těchto připravených fluoralkylazidů pak byla provedena click cykloadice se třemi různě substituovanými aryl- a heteroarylacetyleny. Připravené fluoralkylazidy a cílové fluoralkyltriazoly nebyly dosud v literatuře popsány, byly proto charakterizovány pomocí technik nukleární magnetické resonance a hmotnostní spektrometrie ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR a HRMS).

## Klíčová slova

fluor; fluoralkylace; fluoralkylazidy; fluoralkyltriazoly; vývoj nových léčiv; medicínální chemie; click chemie; fluorované stavební bloky

## Annotation

This work describes the synthesis and properties of fluoroalkyltriazoles, a unique class of hitherto unreported compounds which could find use in the synthesis of new drug and pesticide candidates. The theoretical part discusses the properties of organofluorine compounds (focused on medicinal usage) and general ways of their synthesis. In the next part, properties of 1,2,3-triazoles and their utilization especially in medicinal chemistry and the application of „click reactions“ (focused on Huisgen's 1,3 dipolar cycloaddition – copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition) is described. The experimental part illustrates the mechanism of fluoroalkyltriazoles synthesis and describes the preparation of selected fluoroalkylazides (key compounds for the synthesis of fluoroalkyltriazoles), and their subsequent click reactions with a set of aryl- and heteroarylacetylenes. Initially, 3 fluoroalkylbromides were prepared as starting compounds from which 3 corresponding fluoroalkylazides were prepared by metalation/electrophilic azidation sequence with

tosylazide serving as a readily available electrophilic azidation reagent. With each of these fluoroalkylazides, cycloaddition with 3 acetylenes was tested. The last part of the experimental work discusses approaches how to optimize the preparation of azides, particularly how to minimize the formation of undesired side products and devise a simpler workup of the reaction mixture and isolation of products. The title fluoroalkylazides and the resulting triazoles are novel, hitherto unreported compounds which have been characterized with nuclear magnetic resonance and mass spectroscopy ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR and HRMS).

## **Keywords**

fluorine; fluoroalkylation; fluoroalkylazides; fluoroalkyltriazoles; new drug candidates; medicinal chemistry; click chemistry; fluorinated building blocks

## Obsah

1	Úvod.....	9
2	Teoretická část .....	10
2.1	Organofluorová chemie.....	10
2.2	Perfluoralkylace .....	15
2.2.1	Radikálová perfluoralkylace .....	15
2.2.2	Elektrofilní perfluoralkylace.....	16
2.2.3	Nukleofilní perfluoralkylace.....	17
2.3	1,2,3-triazoly .....	17
2.3.1	Click chemie .....	18
2.3.2	Vlastnosti 1,2,3-triazolů a jejich využití v medicíně .....	21
2.3.3	Biokonjugace .....	25
2.3.4	In situ click chemie .....	26
2.4	Fluoralkyltriazoly .....	26
2.4.1	Další možnosti funkcionizace fluoralkyltriazolů .....	27
3	Experimentální část.....	29
3.1	Reakční mechanismy jednotlivých syntéz .....	30
3.1.1	Syntéza fluoralkylbromidů .....	30
3.1.2	Syntéza fluoralkylazidů .....	32
3.1.3	Syntéza fluoralkyltriazolů.....	34
3.2	Pracovní postupy syntéz.....	35
4	Výsledky a jejich diskuze .....	42
4.1	Syntéza fluoralkylazidů.....	42
4.2	Syntéza fluoralkyltriazolů .....	43
5	Závěr .....	44
6	Použitá literatura .....	46
7	Příloha 1: Charakterizace fluoralkylazidů a fluoralkyltriazolů.....	48
8	Příloha 2: Hmotnostní spektra píků produktů na UPLC.....	51
9	Příloha 3: <sup>1</sup> H NMR, <sup>19</sup> F NMR a <sup>14</sup> C NMR spektra syntetizovaných azidů a triazolů .....	60
10	Příloha 5: Fotografie reakčních směsí při syntéze látek 4ca, 4cb a 4cc.....	84



# 1 ÚVOD

Vývoj *nových léčiv*, a zejména vývoj *nových syntetických metod*, které umožňují tvorbu doposud neprozkoumaných medicínálních motivů, je stále více aktuálním tématem organické syntézy a medicínální chemie.

V posledních 20 letech zažívá medicínální chemie rozmach ve výzkumu a vývoj v oblasti organofluorové chemie, což se dá nejlépe dokumentovat na zvýšené frekvenci užití fluorovaných léčiv. Zatímco před 25 lety tvořila fluorovaná léčiva zhruba 5 % celkového trhu, dnes toto číslo přesahuje 10 % a u nově testovaných sloučenin je to každá třetí. Fluorové látky mají na rozdíl od svých nefluorovaných protějšků některé výjimečné vlastnosti, které jsou vhodné pro vývoj léčiv, namátkou jmenujme vliv na fyzikálně-chemické vlastnosti, jako např. ovlivnění acidobazického chování, rozpustnosti v tucích, biodostupnosti, polaritu, afinity k příslušným receptorům, ale i například zvýšená metabolická stabilita, která je často klíčem k nižšímu dávkování, vyšší účinnosti a nižší toxicitě. Syntéza fluorových látek však byla vždy komplikovaná. Až díky pokroku v organofluorové chemii posledních let se zvětšuje potenciálně přístupná množina připravitelných sloučenin („chemical space“), a proto jsme až v dnešní době schopni syntetizovat velké množství různých takových látek.

Jednou ze *zcela nových struktur* jsou fluoralkylované 1,2,3-triazoly. To jsou látky mimořádně stálé ve fyziologických podmínkách, díky triazolovému cyklu jsou mimo mnohých dalších zásadních výhod schopny ve struktuře léčiv nahradit amidy či dvojné vazby, tím molekulu udělat rezistentnější vůči ataku proteáz, což může mít za následek vyšší účinnost látky; takovým příkladem jsou například peptidová léčiva, která jsou zásadní při léčbě těžkých onemocnění jako AIDS, rakovina, Alzheimerova choroba nebo schizofrenie. Fluoralkylované triazoly mají velký potenciál i v jiných odvětvích medicínální chemie a agrochemie, i například jako biokonjugační činidla.

V této práci bylo ukázáno, že tyto dosud nepopsané látky lze připravit „click reakcí“ – velmi efektivní, rychlou a jednoduchou reakcí, díky které je možné potřebné triazoly jako léčiva připravovat rychle, jednoduše, selektivně a efektivně a díky jednoduchému reakčnímu provedení se dá přepokládat relativně nekomplikovaný přenos do průmyslového měřítka.

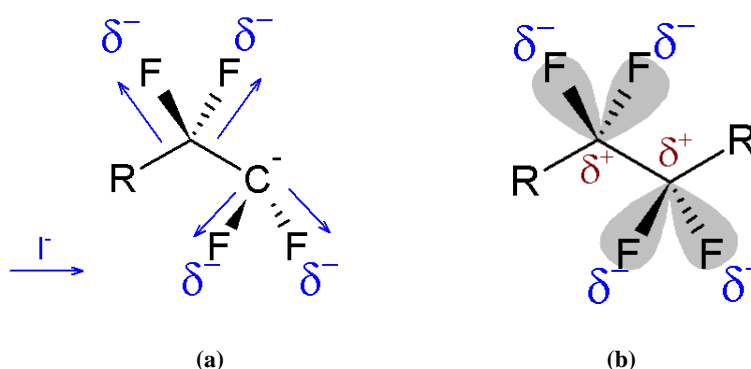
Vzhledem k tomu, že je vysoká frekvence použití triazolů jako motivů, které jsou syntetizovány pomocí click reakce při testování nových kandidátů na léčiva v high-throughput screeningu a kombinatoriální syntéze, lze očekávat, že fluoralkylované 1,2,3-triazoly, které jsou snadno připravitelné z příslušných azidů, tak mohou velmi významným způsobem rozšířit chemický prostor o toto exotické fluorované uskupení, které může přispět k vývoji nových, potenciálně zajímavých struktur v medicínální chemii.

Cílem této práce je syntetizovat nové fluoralkylované azidy – výchozí látky pro přípravu fluoralkylovaných 1,2,3-triazolů –, ukázat, že lze pro jejich přípravu použít jako azidační činidlo tosylazid, který je levný a snadno dostupný, a vylepšit tuto syntézu. Následně prokázat, že lze fluoralkylované triazoly připravit click reakcí fluoralkylazidů a poté připravit vybrané fluoralkyltriazoly a porovnat rychlosti reakce v závislosti na substituentech.

## 2 TEORETICKÁ ČÁST

### 2.1 Organofluorová chemie

Fluor je nejelektronegativnějším prvkem (hodnota elektronegativity dle Paulinga je 3,98), díky čemuž je ve sloučeninách (především ve vazbě C-F) nositelem parciálního záporného náboje a silným zdrojem záporného indukčního efektu. Tato vlastnost např. mění stabilitu alkylového aniontu<sup>1</sup>, ovlivňuje bazicitu, zvyšuje kyselost fluorovaných karboxylových a sulfonových kyselin nebo díky vysokému nahromadění elektronové hustoty na atomech fluoru v řetězci umožňuje preferovat pouze jednu konformaci sousedních  $sp^3$  hybridizovaných atomů uhlíku, a to pravděpodobně antiperiplanární (tzv. *konformační zámek*<sup>2</sup>) (obrázek 1).



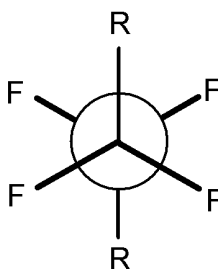
**Obrázek 1:** (a) fluoralkylový anion, (b) konformační zámek (antiperiplanární konformace)

Předpoklad preference antiperiplanární konformace vyplývá z toho, že v této konformaci jsou elektronově bohaté (tedy záporně nabitě) oblasti nejdále od sebe, a je tedy mezi nimi nejmenší odpuzování (nejnižší energie daného stavu). Odpuzování souhlasně nabitých oblastí (volné elektronové páry fluorového atomu, které jsou relativně blízko jádru) vede k preferenci takových konformací, které minimalizují tyto odpuzivé interakce.

---

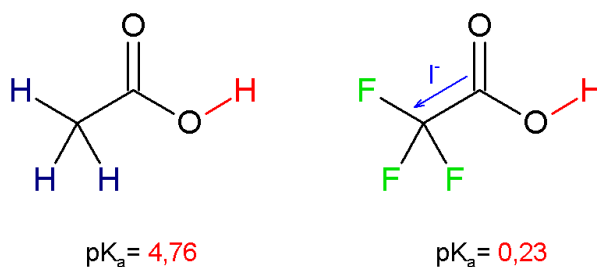
<sup>1</sup> Perfluoroalkylové anionty jsou relativně nestabilní částice, které mají tendenci již za relativně nízkých teplot odštěpovat fluoridový anion alfa nebo beta eliminací.

<sup>2</sup> L. E. Zimmer et al.: Fluorine Conformational Effects in Organocatalysis: An Emerging Strategy for Molecular Design, *Angewandte chemie*, 26. 11. 2011



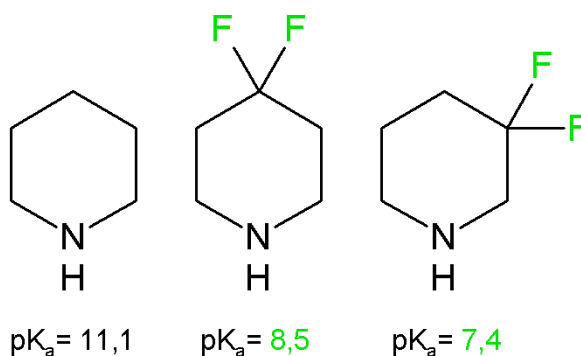
**Obrázek 2:** antiperiplanární konformace tetrafluorethylového strukturního motivu

Díky vysoké elektronegativitě fluoru je také v perfluoralkylovaných látkách výrazně ovlivněna kyselost, resp. bazicita. V takových případech je zvýšena kyselost dané molekuly, bazicita je naopak snížena – u kyselin elektronegativní fluor ještě více zvýší parciální kladný náboj na atomech kyselého vodíku.



**Obrázek 3:** porovnání disociačních konstant kyseliny octové a trifluoroctové

U bází lze pozorovat analogický efekt. Přidáním atomů fluoru do struktury dojde ke snížení její bazicity. Jako příklad může sloužit molekula piperidinu, který patří k nejbazičtějším aminovým bázím užívaných v medicíně. Zaváděním fluorovaných uskupení do blízkosti dusíkového atomu lze vhodně modulovat bazicitu. (obrázek 4).



**Obrázek 4:** porovnání disociačních konstant piperidinu, 4,4-difluoropiperidinu a 3,3-difluoropiperidinu

#### Povaha nevazebných interakcí vysoce fluorovaných sloučenin

Rozpustnost v polárních rozpouštědlech se odvíjí od toho, jestli je molekula látky polární či nepolární, a dokáže tak s rozpouštědlem vytvářet interakce. Polární látky lze rozpouštět v polárních rozpouštědlech, jelikož obsahují ve svých molekulách permanentní silné dipóly,

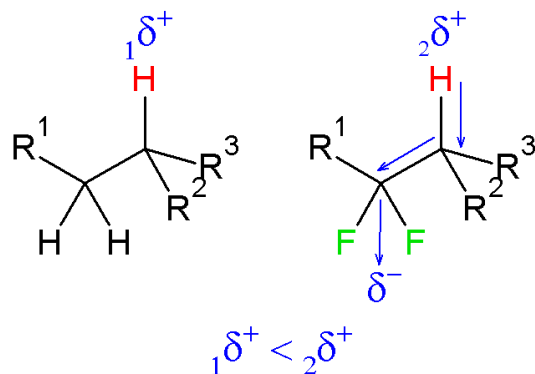
kteře mohou vytvořit van der Waalovy interakce<sup>3</sup> s dipóly molekul rozpouštědla; tyto látky jsou velmi často *hydrofilní*. Nepochární látky se v polárních rozpouštědlech velmi často nerozpouštějí či jen velmi neochotně, protože netvoří dipóly a nejsou schopny vytvořit dostatečně silné interakce s molekulami rozpouštědla, jako tvoří molekuly rozpouštědla mezi sebou (ty se tak raději párují samy se sebou, než-li s nepolárními látkami). Takové nepolární látky nazýváme *hydrofobní*. Běžné nepolární látky jsou bohaté na C-H vazby, které jsou polarizovatelné a dochází u nich k rozdílným okamžitým rozložením náboje, a jsou tak schopny vytvořit okamžité dipóly, díky kterým mohou vytvořit disperzní Londonovy interakce (alespoň) mezi sebou. Takové látky jsou *lipofilní*.

Vazba C-F je díky vysoké elektronegativitě fluoru a extrémní pevnosti jen nepochodně polarizovatelná, a vysoce fluorované látky tak nevázebné interakce prakticky netvoří. Tato „neschopnost“ uděluje perfluorovaným látkám antiadhezivní vlastnosti, čehož se využívá u PTFE (polytetrafluorethylen, teflon; viz dále).

Zabudování atomů fluoru tak také přímo či nepřímo ovlivňuje lipofilitu, resp. hydrofilitu dané sloučeniny. Například je-li k uhlíku v CF<sub>2</sub> skupině navázán uhlík s vazbou C-H, je tato C-H vazba více polarizovaná než v případě analogické nefluorované molekuly. Na druhou stranu, fluorované řetězce (obzvláště to platí pro delší a vysoce fluorované řetězce) mohou molekule udělovat značnou hydrofobitu. Z pohledu medicínálního chemika může být vhodná míra hydrofobity vhodným nástrojem, jak potlačit solvataci hydratačním obalem v určitém místě molekuly a usnadnit tak molekule léčiva lépe vniknout do hydrofobní dutiny receptoru či enzymu.

---

<sup>3</sup> Van der Waalovy interakce jsou založeny na vzniku a interakcích dipólů, a to jak permanentních (Coulombické interakce; polární látky), tak dočasných či okamžitých (Indukční a Londonovy disperzní interakce). Dipól může vznikat buď okamžitým nerovnoměrným rozložením elektronové hustoty v molekule (ve vazbě) (interakce takových dipólů jsou pak nazývány Londonovy disperzní interakce), nebo polarizací nepolární molekuly (vazby) jiným dipólem (indukční interakce).

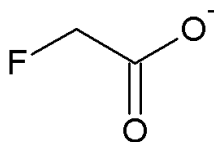


**Obrázek 5:** vliv  $\text{CF}_2$  skupiny na polarizaci molekuly

Instalace fluorovaných skupin do molekul je v dnešní době široce používaný nástroj v medicíně, neboť se s ním dá vhodně ovlivnit elektronová struktura léčiva a celá řada na to navázaných fyzikálně-chemických vlastností.

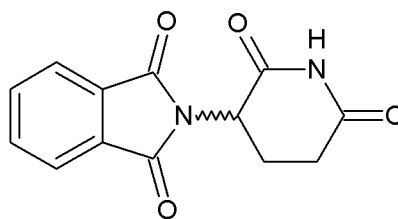
#### Výskyt sloučenin obsahujících fluor v živé a neživé přírodě

V přírodě se fluor vyskytuje téměř výhradně ve formě nerostů (např. kalcit ( $\text{CaF}_2$ ), fluoroapatit ( $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$ ) či kryolit ( $\text{Na}_3[\text{AlF}_6]$ )), v organických látkách jen velmi vzácně. Je to dáno tím, že většina fluoru je vázána v biologicky nedostupné formě ve formě fluoridů právě v nerostech. Příkladem přírodní organofluorové struktury může být fluoracetát (obrázek 6), který je obsažen v některých tropických rostlinách, kde slouží jako obrana, protože díky tomu, že funguje jako vysoce účinný inhibitor citrátového cyklu, je extrémně toxický pro většinu organismů.



**Obrázek 6:** fluoracetát

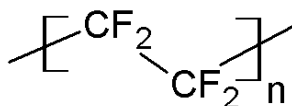
V důsledku velmi nízkého přirozeného výskytu organofluorových látek spolu s vysokou stabilitou C-F vazby nedochází v naprosté většině případů k metabolickému štěpení fluorovaných látek. Vhodné umístění C-F vazby do molekuly tak dokáže učinit léčivo odolné vůči enzymatické degradaci v lidském těle. Metabolická stabilita v lidském organismu je výhodná zvláště z toho pohledu, že nevznikají potenciálně velmi toxické metabolity. Například dříve používaný a nechvalně známý lék thalidomid (obrázek 7), jehož metabolit má teratogenní účinky, je dnes v chemicky modifikované formě znovu intenzivně studován při léčbě rakoviny plasmatických buněk či v pokročilejších stádiích lepry. Vhodným zavedením fluoru do molekuly thalidomidu byly potlačeny nežádoucí metabolické přeměny a léčivo ztratilo na teratotoxicitě.



**Obrázek 7:** thalidomid

### Použití perfluorovaných sloučenin v praxi

Látkou velmi hojně používanou v praxi je teflon (polytetrafluorethylen) (obrázek 8). Díky nepolarizovatelnosti a extrémní pevnosti C-F vazby je teflon velmi inertní a vyniká vysokou odolností vůči agresivním chemikáliím a vysokým teplotám, a to z něj v kombinaci s nepřilnavostí činí vynikající materiál pro tvorbu antiadhezních povrchů, například teflonové pánve, ale i těsnění v chemickém průmyslu.



**Obrázek 8:** struktura polytetrafluorethylenu

Syntéza perfluorovaných látek však byla dlouho synteticky těžko dostupná. Prvními reakcemi syntézy fluorovaných látek byly Balz-Schiemannova syntéza vycházející z arendiazoniových solí, reakce alkyhalogenidů s fluoridem draselným či adice kyseliny fluorovodíkové na nenasycené vazby. Teprve přibližně od 30. let minulého století však lidstvo používá organofluorové sloučeniny ve větším měřítku, nejdříve freony (užívané jako hnací plyny ve sprejích či v chladicích zařízeních v ledničkách) a halony (používané v hasicích zařízeních), o kterých bylo později zjištěno, že narušují ozonovou vrstvu, a tak jsou Montrealským protokolem (1. leden 1989) a Kjótským protokolem (16. únor 2005) v jejich používání a výrobě regulovány. Druhou skupinou fluorových látek, které našly velké využití v praxi, byly polymerní materiály a z nich zejména již zmíněný teflon. Osmdesátá léta 20. století s sebou přinášejí další objevy a praktická využití fluorovaných organických látek jako kapalné krystaly (užívané v LCD obrazovkách), agrochemikálie a postupně i léčiva.

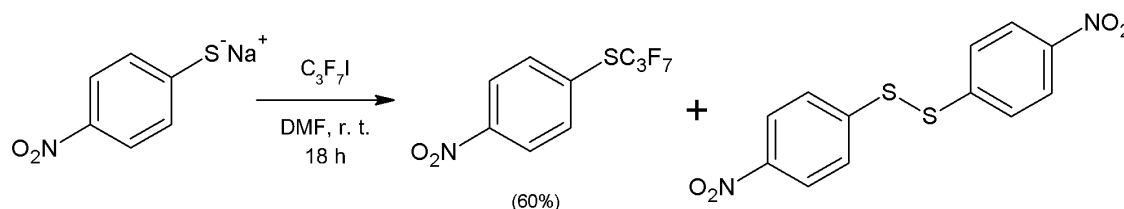
Jedním z důvodů, proč selektivní příprava organofluorových látek dlouho představovala tak obtížný syntetický problém, je mimo odlišných chemických vlastností takových látek také to, že vazba C-F je vysoce stabilní ( $\sim 456 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ) a přímá fluorace C-H vazeb elementárním fluorem je vysoce exotermní a její průběh často obtížně kontrolovatelný. Bylo třeba vyvinout takové způsoby, aby se vysoká exotermičnost reakce snížila a reakce se dala lépe řídit. Mezi tyto metody patří používání fluoru ředěného inertním plynem, aerosolová fluorace a v neposlední řadě proces LaMar (Lagowův-Margraveův proces), při kterém se používá fluorace na heterogenním katalyzátoru na bázi mědi a stříbra. Tyto metody slouží přímo k přípravě perfluorovaných sloučenin. Druhou, synteticky podstatně variabilnější možností je zavádění fluorovaných skupin do molekul – tzv. fluoralkylace.

## 2.2 Perfluoralkylace

Zatímco „klasické“ halogenalkany běžně slouží jako variabilní výchozí látky pro elektrofilní alkylaci, perfluoralkylové bromidy či jodidy neslouží jako elektrofilní perfluoralkylační činidla ve smyslu klasické nukleofilní substituce (spíše naopak – některé z těchto látek slouží jako činidla pro elektrofilní jodaci či bromaci). Kdybychom například nechali reagovat perfluoralkyljodid s alifatickým alkoholem, požadovaný alkyl-perfluoralkylether ve smyslu Williamsovy syntézy by nevznikl. Důvodem tohoto chování, jak již bylo nastíněno, je zejména odlišné uspořádání parciálních nábojů v molekule perfluorovaných látek.

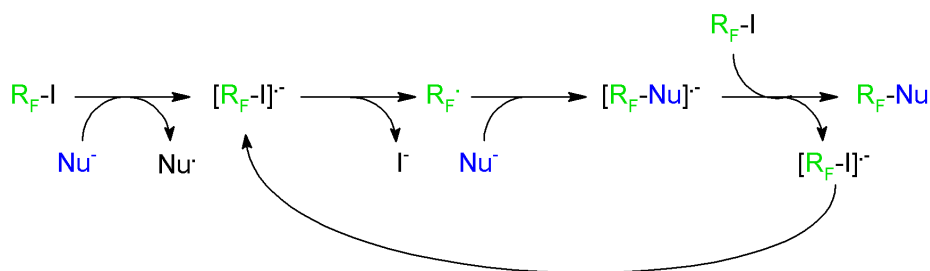
### 2.2.1 Radikálová perfluoralkylace

Existují případy, kdy perfluorované halogenalkany reagují s určitými nukleofily, jako jsou thioláty, rezonančně stabilizovanými karbanionty či enaminy, a produkty této reakce připomínají „klasickou“ elektrofilní alkylaci, avšak vedlejší produkty ukazují na *radikálový průběh reakce*, jak ukazuje reakční schéma na obrázku 9. Výsledek velmi záleží na reakčních podmínkách, například na volbě rozpouštědla, přítomnosti radikálových iniciátorů, redoxních činidel nebo ozáření světlem vhodné vlnové délky.



**Obrázek 9:** reakce *p*-nitrofenylthiolátu sodného 1,1,2,2,3,3,3-heptafluor-1-jodopropanem<sup>4</sup>

Reakce thiolátů s perfluoralkylhalogenidy pravděpodobně probíhají řetězovým radikálovým mechanismem v sekvenci po sobě jdoucích jednoelektronových přenosů.



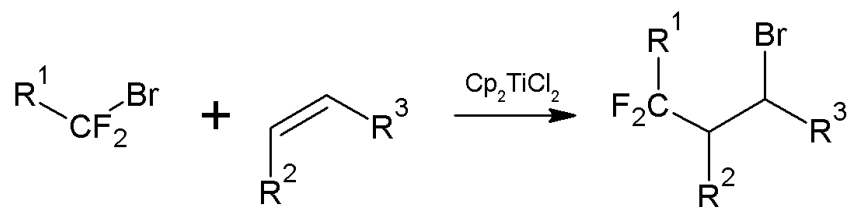
**Obrázek 10:** mechanismus radikálové perfluoralkylace<sup>5</sup>

Na rozdíl od alkylových radikálů mají perfluoralkylové radikály vysloveně elektrofilní charakter a dobře reagují s reakčními partnery s vysokou elektronovou hustotou.

<sup>4</sup> P. Kirsch, A. Hahn, 1998

<sup>5</sup> A. E. Feiring, J. Org. Chem. 1983, 48, 347–354.

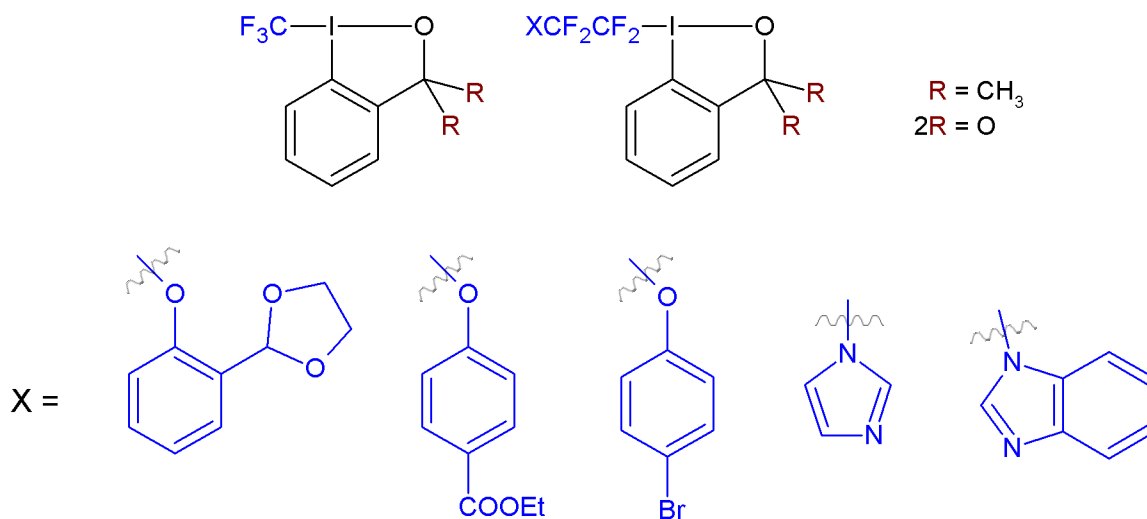
Dalším příkladem radikálové fluoralkylace je adice perfluorhalogenalkanu na dvojnou vazbu. Tato reakce je založena na sekvenci radikálových reakčních kroků, které v konečném efektu vedou k formální adici perfluoralkylbromidů na dvojnou vazbu. K zahájení této reakční kaskády se používá jako katalyzátor dichlor-bis(cyklopentadienyl)titanický komplex.



**Obrázek 11:** schéma radikálové adice na dvojnou vazbu

## 2.2.2 Elektrofilní perfluoralkylace

Elektrofilní fluoralkylace se v dnešní době provádí pomocí různých skupin „elektrofilních fluoralkylačních činidel“<sup>6</sup>, z nichž v poslední době získává na významu rodina látek zvaných *Togniho činidla*. Ta jsou schopna poskytovat elektrofilní skupiny CF<sub>3</sub>- a XCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-<sup>7</sup>. Jejich struktura je vyobrazena na obrázku 12.



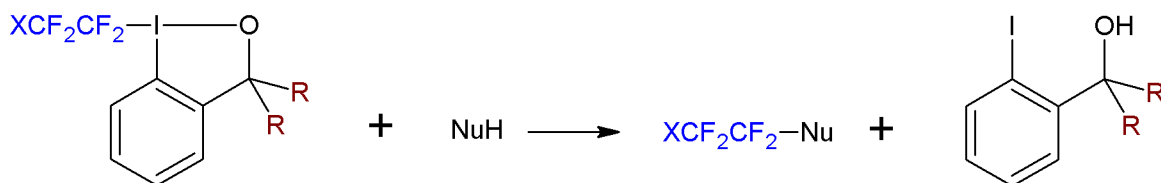
**Obrázek 12:** Togniho činidla pro CF<sub>3</sub>- a XCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>-; některé substituenty X (zde není míněn halogen, nýbrž obecně jakákoliv skupina)

<sup>6</sup> Lépe řečeno formálně elektrofilní fluoralkylační činidla. Ačkoliv jejich syntetické přiřazení dle jejich reakčního chování odpovídá elektrofilům, jejich reakce ve většině případů probíhají radikálovým mechanismem.

<sup>7</sup> Skupiny XCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>- většinou nejsou perfluoralkylované, proto je vhodnější použít obecný pojem fluoralkylace.

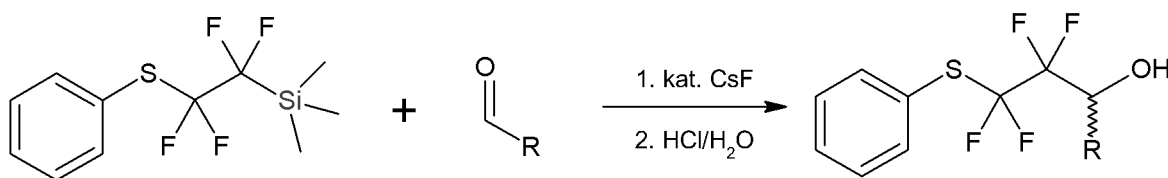


Fluoralkylace pak probíhá dle schématu:



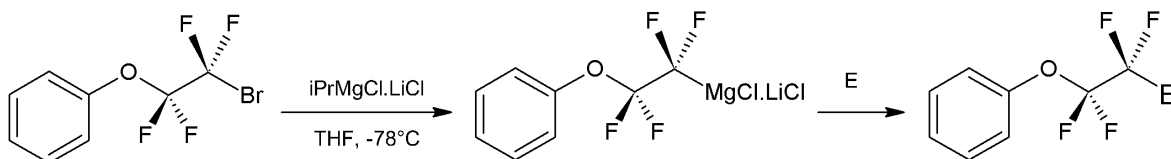
### 2.2.3 Nukleofilní perfluoralkylace

V devadesátých letech I. Ruppert syntetizoval činidlo  $\text{Me}_3\text{SiCF}_3$ , známé jako Ruppertovo činidlo; o několik let později byly následně připraveny delší substituované analogy - činidla  $\text{PhSCF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$  a  $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$ , která slouží pro nukleofilní fluoralkylace. Jejich syntéza je založena na metalaci/silylaci příslušných fluoralkylbromidů. V některých případech však při použití těchto silanů v nukleofilní fluoralkylaci docházelo k velmi nízkým výtěžkům či k téměř nulové reaktivitě – například u fluoralkylace méně reaktivních, stericky bráněných nebo snadno enolizovatelných ketonů.



Obrázek 13: fluoralkylace pomocí silanu

V roce 2016 Budinská et al. překonali problém nízké reaktivity silanů použitím in-situ generovaných fluoralkylmagnesium chloridů. Tato nestabilní fluoralkylační činidla byla získána metalací fluoralkylbromidů komplexem *isopropylmagnesiumchloridu a chloridu lithného* ( $i\text{-PrMgCl}\cdot\text{LiCl}$ ; tzv. turbo Grignard) za vzniku  $\text{XCF}_2\text{CF}_2\text{MgCl}$ , který vykazuje dostatečnou stabilitu při  $-78^\circ\text{C}$  a dokáže vystupovat jako vhodný reakční partner i vůči méně reaktivním substrátům. Díky vypracovanému přístupu k těmto reaktivním intermediátům se otevírá cesta k přípravě fluoralkylovaných azidů, které jsou pro tuto práci stěžejní.



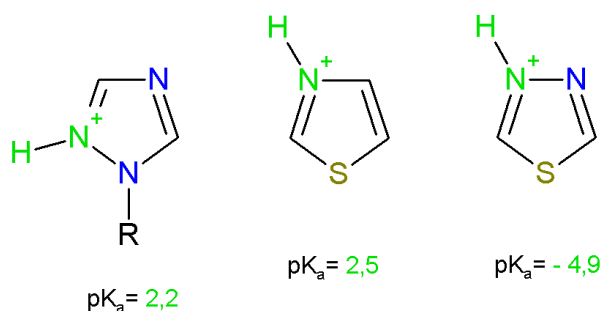
Obrázek 14: příprava a následná funkcionalizace fluoralkylmagnesium chloridů elektrofilu

## 2.3 1,2,3-triazoly

1,2,3-triazoly mají některé příznivé fyzikálně-chemické vlastnosti vhodné pro medicínskou chemii. Jsou to bioisostery amidů (v organismech např. peptidové vazby) a dvojných vazeb. Triazolový cyklus může tvořit  $\pi\text{-}\pi$  interakce s aromatickými kruhy, má velký dipólový moment, díky kterému je na vodíku na C5 uhlíku silnější kladný parciální náboj,

a ten tak může sloužit jako donor vodíkové vazby; zároveň dva atomy dusíku (N2 a N3) s volnými elektronovými páry slouží jako akceptory vodíkových vazeb nebo se mohou koordinovat s kovovými ionty. Navíc na rozdíl od amidů jsou 1,2,3-triazoly velmi stabilní ve fyziologických podmínkách a nepodléhají štěpnému účinku proteáz.

Vzhledem k tomu, že triazolový cyklus je poměrně stabilní a také díky velkému dipólovému momentu, bude pravděpodobně případná na dusících N2 a N3 protonovaná forma velmi silnou kyselinou. Je možno využít analogie se strukturně podobnými látkami:

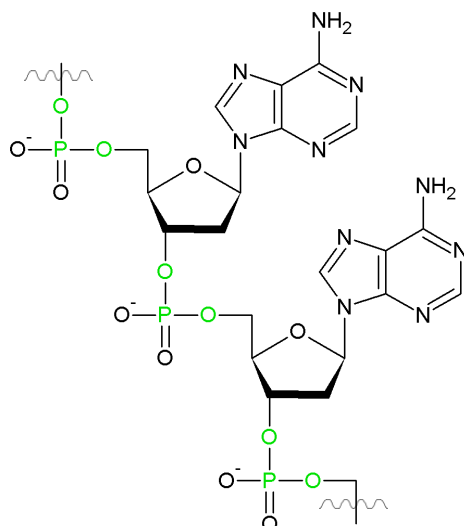


**Obrázek 15:** porovnání disociačních konstant protonovaného 1H-1,2,4-triazolu, thiazolu a 1,3,4-thiadiazolu

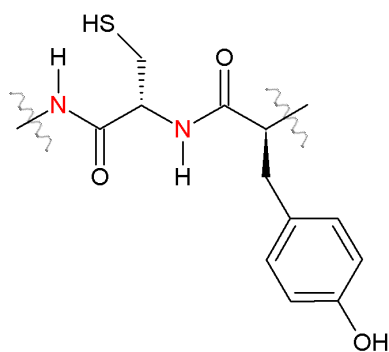
Triazoly tak pravděpodobně nebudou mít zásadní vliv na acidobazické vlastnosti molekuly a při fyziologickém pH nebudou protonované.

### 2.3.1 Click chemie

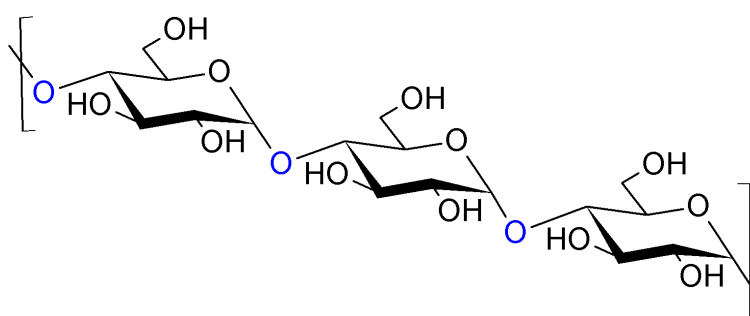
V přírodě obsahuje mnoho pro život důležitých látek vazbu uhlík-heteroatom, a to mnohdy v některých případech stejně často nebo častěji než vazbu uhlík-uhlík. Takové vazby a skupiny udělují biologicky aktivním látkám specifické vlastnosti. Základní biopolymery – nukleové kyseliny, polysacharidy a bílkoviny (resp. peptidy) – jsou kondenzační polymery menších jednotek, ty jsou navzájem spojeny vazbami uhlík-heteroatom.



**Obrázek 16:** nukleotidy DNA spojeny fosfátovými skupinami



**Obrázek 17:** aminokyseliny cystein a tyrosin spojeny peptidovou vazbou



**Obrázek 18:** část řetězce amyλόzy (jednotky  $\alpha$ -D-glukózy)

Většina reakcí, kdy tyto látky v organismech vznikají, probíhají ve vodě, za běžných teplot a v prostředí blízkém neutrálnímu pH, což je ve většině případů odlišné od běžně prováděných podmínek organické syntézy. V syntetické komunitě se proto čím dál tím více prosazuje snaha nalézat takové chemické reakce, které probíhají za obzvláště mírných podmínek a do jisté míry dokáží napodobit dokonalost biochemických reakcí. V roce 2001 K. B. Sharpless et al. uveřejnil přehledový článek obsahující mnoho reakcí, při nichž dochází

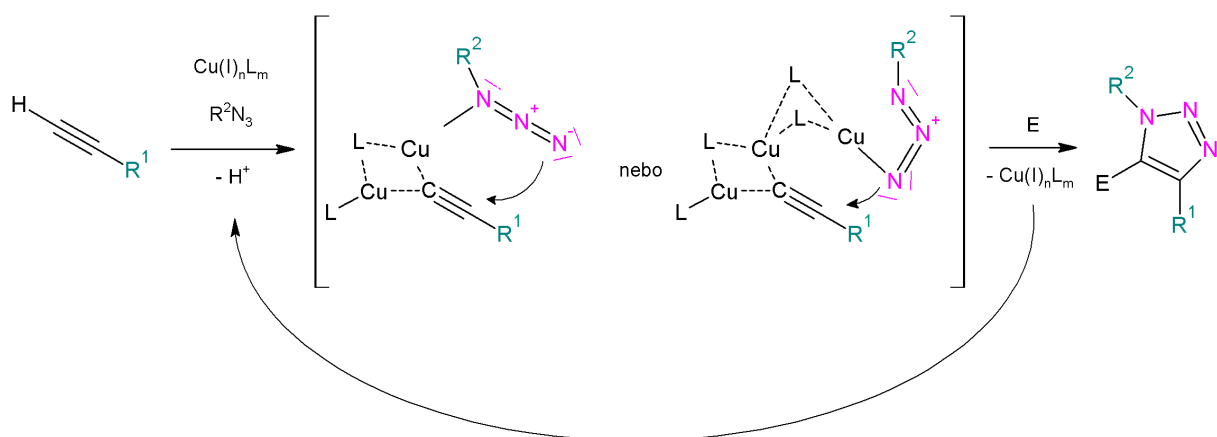
právě ke spojování jednotek přes heteroatomy či jejich skupiny (heterocykly, ...) za běžných laboratorních podmínek (či pouze lehké zvýšení teploty) a ve většině případů ve vodě, a právě tyto reakce definoval jako „*click chemie*“ a společně s tím také kritéria, která musí daná reakce splňovat, aby mohla být nazvána click reakcí:

- reakce musí být modulární, proveditelná ve velkém měřítku, s vysokými výtěžky, musí být stereospecifická (ale ne nutně enantioselektivní)
- vedlejší produkty musí být neškodné a k jejich odstranění nesmí být potřeba chromatografických metod
- reakční podmínky musí být jednoduché (ideálně by měl být proces inertní vůči kyslíku a vodě)
- výchozí látky snadno dostupné
- bez použití rozpouštědel, nebo pouze taková rozpouštědla, která nejsou škodlivá a jsou jednoduše odstranitelná
- jednoduchá izolace produktu
- je-li třeba čištění produktu, musí probíhat bez chromatografických metod – například s použitím krystalizace nebo destilace
- produkt musí být stabilní ve fyziologických podmínkách

Sharpless et al. tyto reakce dělí do dvou skupin: ty, u nichž dochází k přerušení  $\sigma$ -vazby (například nukleofilní otvírání epoxidů), a na ty, u nichž nedochází k žádnému přerušení  $\sigma$ -vazby – např. Diels-Alderova reakce či Huisgenova 1,3-dipolární cykloadice. A právě Huisgenova cykloadice je pro tuto práci stěžejní.

Huisgenova 1,3-dipolární cykloadice je adice dipolární látky s dipolarofilem za vzniku pětičlenného cyklu. Nejvýznamnější z této skupiny reakcí je cykloadice azid-alkyn. Při této reakci reagují azidy s terminálními alkyny a vznikají 1,4 či 1,5 substituované 1*H*-1,2,3-triazoly. Reakce je katalyzována buď měďným katalyzátorem Cu(I) (CuAAC - *Copper(I)-catalysed azide-alkyne cycloaddition*), nebo katalyzátorem s Ru(IV) (RuAAC - *Ruthenium(IV)-catalysed azide-alkyne cycloaddition*). Reakce je v závislosti na použitém katalyzátoru regioselektivní, což je velkou výhodou.

Při použití CuAAC vzniká 1,4 substituovaný produkt. Trojná vazba alkynu je nakoordinována na Cu(I) a vytvoří pi-komplex; vodík na terminálním uhlíku, jsa nejkyselější částicí, odstoupí a vznikne Cu(I) acetylid. Studie ukazují, že intermediát obsahuje dva či tři atomy mědi, vždy jsou dva koordinovány na terminálním uhlíku C1 acetyleny. Ve výsledku poté jeden krajní atom Cu(I) zůstane navázán na terminálním uhlíku acetyleny a druhý či třetí krajní atom mědi aktivuje azid (dle studií navázáním na první či terminální dusík), jehož terminální dusík se naváže na uhlík C2 acetyleny a dusík N1 se naváže na terminální uhlík acetyleny. Vzniká tak 1,4 disubstituovaný 1,2,3-triazol s atomem Cu(I) na uhlíku C4. Ten je odstraněn elektrofilní substitucí.



**Obrázek 19:** mechanismus CuAAC reakce

Jako měďné katalyzátory se používají bromid měďný, acetát měďný či 3-methylsalicylát měďný (CuMeSal).

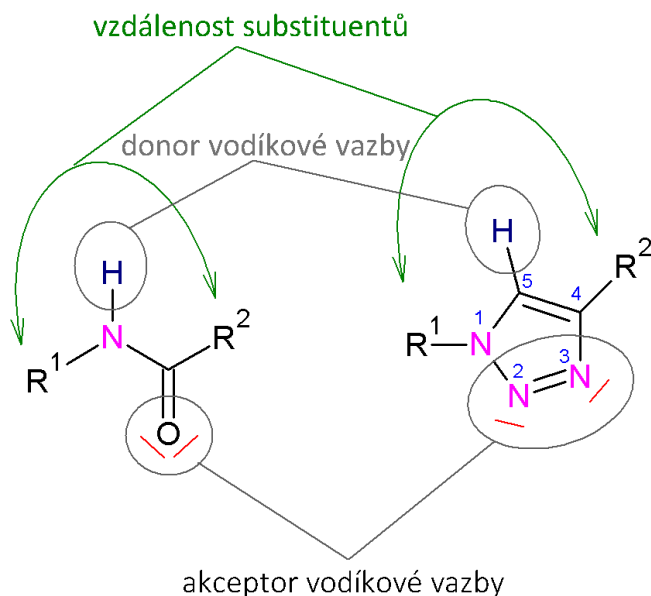
Často se místo měďných katalyzátorů používá směs měďnatých solí s redukčním činidlem (obvykle síran měďnatý a askorbát sodný). Redukční činidlo (askorbát sodný) se přidává i k měďným solím, aby zredukovaly případné oxidované měďnaté soli (například vzdušným kyslíkem, ...), a bylo tak zaručeno, že je reakční směs prostá kyslíku a měďnatých solí.

Užitím RuAAC dochází ke vzniku 1,5 disubstituovaných triazolů. Zde dojde k substituci ligandu ruthenia za azid, a to dusík N1 azidu, následně se pak ruthenium nakoordinuje na trojnou vazbu acetylenu a poté se naváže na uhlík C2 (na rozdíl od mědi), při tom se terminální dusík naváže na terminální uhlík. Následně dojde k navázání N1 dusíku na uhlík C2 a tím vznikne triazol a odstoupí katalyzátor.

Vysoké výtěžky, spolehlivost reakce a především nesmírně široká škála substrátů, které v této reakci dobře fungují, z CuAAC činí jednu z nejoblíbenějších reakcí medicínálních chemiků.

### 2.3.2 Vlastnosti 1,2,3-triazolů a jejich využití v medicínální chemii

1,2,3-triazoly upoutaly velkou pozornost díky své značné podobnosti s amidy – porovnáme-li vzdálenosti možných substituentů, dipólový moment či donory a akceptory vodíkových vazeb (což jsou hlavní charakteristiky pro aktivitu látky v organismu), zjistíme, že se triazoly od amidů téměř neliší (tabulka 1, obrázek 20). Proto jsou 1,2,3-triazoly chemiky přijímány jako *bioisostery amidů*.



**Obrázek 20:** srovnání amidu (zde peptidová vazba) a 1,2,3-triazolu

**Tabulka 1:** srovnání amidů a 1,2,3-triazolů

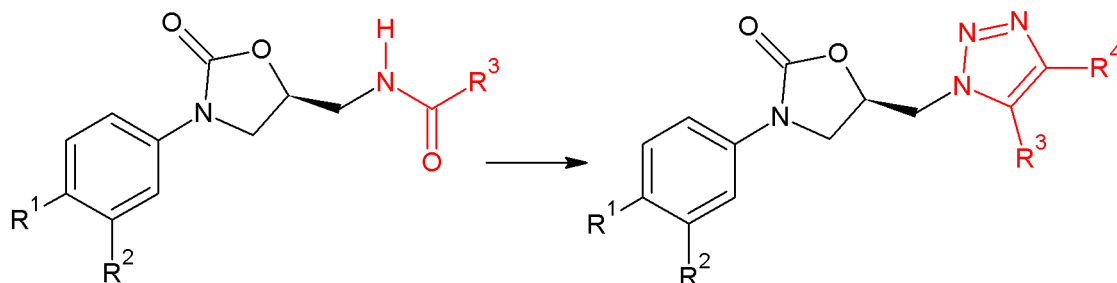
	<b>amidy</b>	<b>1,2,3-triazoly</b>
<b>vzdálenost substituentů R<sup>1</sup> a R<sup>2</sup></b>	3,8 – 3,9 Å	5,0 – 5,1 Å
<b>dipólový moment</b>	~4 Debye	~5 Debye

Volné elektronové páry na dusících N2 a N3 v triazolu mohou sloužit jako akceptory vodíkových vazeb, a zastupovat tak volný elektronový pár kyslíku (jako např. v peptidové vazbě) či dusíku (jako u dusíkatých bází). Díky silnému dipólovému momentu je vodíkový atom na C5 silně polarizován, a tak, přestože není vázán na nějaký silně elektronegativní prvek (O, N, F), je schopen fungovat jako donor vodíkové vazby podobně jako vodík NH u amidů.

1,2,3-triazoly však mají několik výhod. Na rozdíl od amidů jsou 1,2,3-triazoly extrémně odolné vůči proteolytickému štěpení a díky podobnosti s amidy v sekundární struktuře peptidů a proteinů mohou být peptidové vazby nahrazeny 1,2,3-triazolovým cyklem, a léčivo se tak stane stabilnější vůči proteolytickému štěpení. Bylo uveřejněno několik případů, kdy byla amidová skupina nahrazena 1,2,3-triazolem a ve výsledku byla pozorována zlepšení aktivity a zvýšení odolnosti daných látek vůči enzymatické degradaci<sup>8</sup>.

<sup>8</sup> Chemama, M., Fonvielle, M., Arthur, M., Valéry, J.-M. and Etheve-Quellejeu, M. (2009), Synthesis of Stable Aminoacyl-tRNA Analogues Containing Triazole as a Bioisoster of Esters. Chem. Eur. J., 15: 1929–1938

V roce 2003 Phillips et al. nahradili amidovou skupinu linezolidu za 1,2,3-triazol. Linezolid je látka ze skupiny oxazolidinonů se silnými antibakteriálními účinky (proti grampozitivním druhům včetně rezistentních druhů) užívaná jako antibiotikum a záměnou amidu za triazol nedošlo ke změně její aktivity<sup>9</sup>.



Obrázek 21: linezolid a jeho analogy

Reck et al. v roce 2005 uveřejnili, že obsahuje-li molekula oxazolidinonu 1,2,3-triazol a na něm (na uhlíku C4) substituent jako methyl, brom, lineární (*sp*-hybridizovaná) skupina či malým řetězcem substituovaný methyl, vykazuje poté velmi dobré antibakteriální účinky a navíc zvýšenou odolnost vůči monoaminoxidáze A oproti amidům, což ještě více snižuje jejich biologickou degradovatelnost<sup>10</sup>. Tito autoři také syntetizovali nový triazolový analog oxazolidinonu nesoucí (pyridin-3-yl)fenylový zbytek, který vykazoval silnější aktivitu proti grampozitivním patogenům než linezolid<sup>11</sup>.

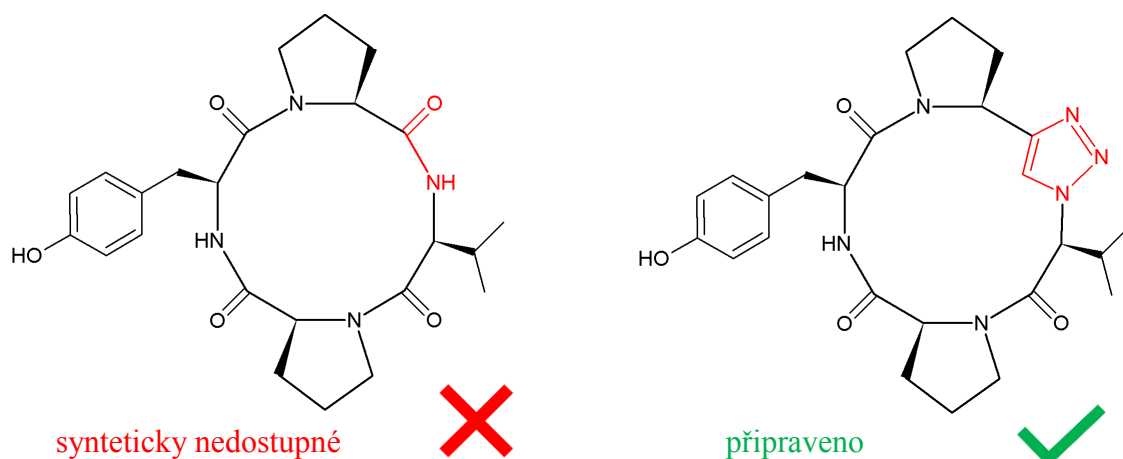
V mnohých případech je účinnou látkou (přirozený inhibitor enzymu, látka účastnící se interakce neuroreceptoru a transmiteru, ...) cyklický peptid, avšak syntéza takových látek *in vitro* často selhávala, a to zejména u malých cyklických peptidů, u nichž je laktamizace peptidu kineticky bržděna z důvodů nevýhodné prostorové orientace. Nahradíme-li však při cyklizaci peptidovou vazbu 1,4-disubstituovaným 1,2,3-triazolem, mnohem robustnější CuAAC reakcí, je pak syntéza cílových peptidových analogů proveditelná.<sup>12</sup>

<sup>9</sup> Phillips OA, Udo EE, Ali AAM, et al. Synthesis and antibacterial activity of 5-substituted oxazolidinones. *Bioorg Med Chem* 2003;11:35-41

<sup>10</sup> Reck F, Zhou F, Eyermann CJ, et al. Novel substituted (pyridin-3-yl) phenyloxazolidinones: antibacterial agents with reduced activity against monoamine oxidase A and increased solubility. *J Med Chem* 2007;50:4868-81

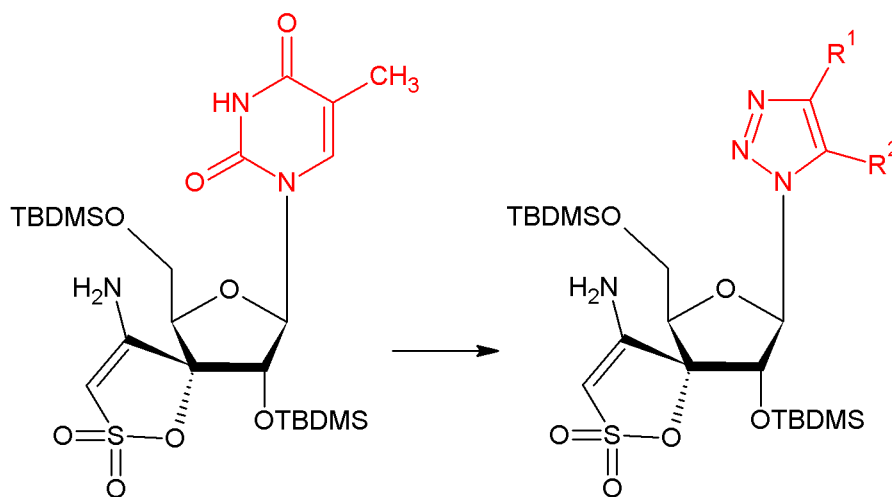
<sup>11</sup> Reck F, Zhou F, Girardot M, et al. Identification of 4-substituted 1,2,3-triazoles as novel oxazolidinone antibacterial agents with reduced activity against monoamine oxidase A. *J Med Chem* 2005;48:499-506

<sup>12</sup> J. H. van Maarseveen: Click Chemistry as a Route to Cyclic Tetrapeptide Analogues: Synthesis of cyclo-[Pro-Val-ψ(triazole)-Pro-Tyr]



**Obrázek 22:** záměna peptidové skupiny za 1,2,3-triazolovou v *cyclotrapeptide* (Maarsevenn)

1,2,3-triazoly jsou aromatické heterocyklické jednotky, díky čemuž jsou isostery aromatických, a především heteroaromatických kruhů; navíc cyklus 1,2,3-triazolu je isoster i dvojně vazby. Byly popsány látky, u nichž záměna dvojně vazby či aromatického heterocyklu za 1,2,3-triazol vedla ke zvýšení aktivity proti prvokům toxickým pro savce (*Trypanosoma brucei rhodesiense*, *Plasmodium falciparum* a *Leishmania donovani*) a u 1,2,3-triazolového analogu látky zvané TSAO-T (1-[[2',5'-bis-O-(*tert*-butyldimethylsilyl)-β-D-ribofuranosyl]thymín]-3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole-2'',2''-dioxid)) byly prokázány účinky proti HIV<sup>13</sup>.



**Obrázek 23:** TSAO-T a jeho 1,2,3-triazolový analog

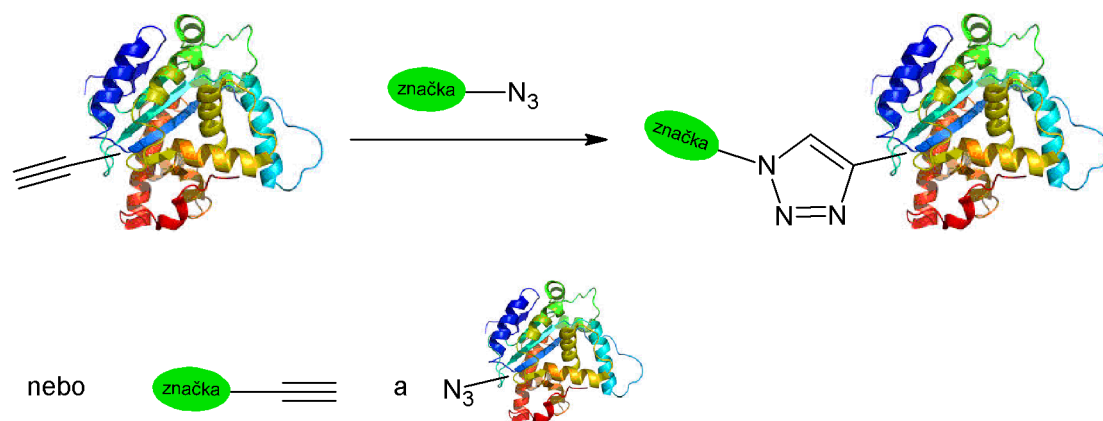
<sup>13</sup> Alvarez R, Velazquez S, San-Felix A, et al. 1,2,3-Triazole-[2,5-bis-O-(*tert*butyldimethylsilyl)-beta-D-ribofuranosyl]3'-spiro-5''-(4''-amino-1'',2''-oxathiole 2'',2''-dioxide) (TSAO) analogs: synthesis and anti-HIV-1 activity. *J Med Chem* 1994;37:4185-94



### 2.3.3 Biokonjugace

Click reakce (CuAAC) je velmi efektivní, ve většině případů dosahuje výtěžku téměř 100 %, proto je tato reakce více než vhodnou pro *konjugační reakce*, kdy je třeba spojovat menší molekuly ve větší.

Díky efektivitě a jednoduchosti reakce ji lze využít pro biokonjugační reakce, lze pomocí ní například do molekul enzymů zavádět nějaké potřebné jednotky, třeba fluorescenční značky. ABPP (*activity-based protein profiling*) je metoda, kdy je na povrch proteinu umístěn terminální acetylen či azid a poté je sem CuAAC reakcí navázána molekula obsahující komplementární druhou část pro tuto reakci – azidovou, resp. acetylenovou skupinu, přičemž tato molekula obsahuje fluorescenční barvivo; tento protein lze poté monitorovat v organismu – lze zjistit místa, kde je protein syntetizován, metabolizován, kde v organismu je ho nejvíce – kde (v jakých orgánech, popř. dle určitých okolností – nemoci, zranění, ...) je ho potřeba a je účinný a mnoho dalšího<sup>14,15</sup>.



Obrázek 24: metoda ABPP

Na protein nemusíme umístit pouze fluorescenční značku. Můžeme použít nějakou signalizační či identifikační skupinu, pomocí které můžeme určit, kde je např. na povrchu nějaká aminokyselina či nějaké konkrétní studované místo.

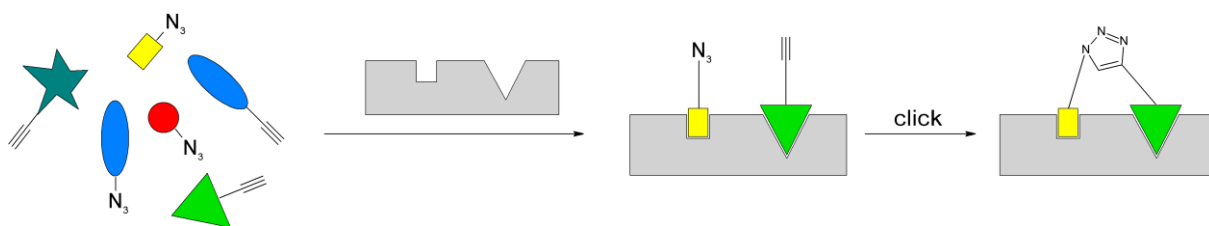
Pomocí CuAAC reakce můžeme i určovat, v jaké vzdálenosti jsou dvě místa na povrchu nějaké částice – buď proteinu či nějakých větších struktur. Umístíme-li na dvě místa na povrchu dané částice azid či acetylen a poté přidáme molekuly různých délek obsahující na koncích komplementární skupiny, click reakce proběhne pouze s molekulami dlouhými, jako je vzdálenost mezi těmi místy, a s delšími, než je tato vzdálenost; kratší molekuly zůstanou v reakční směsi a jejich analýzou (a s vědomím, jak dlouhé molekuly jsme do reakční směsi použili) lze zjistit potřebná data.

<sup>14</sup> Cravatt BF, Sorensen EJ. Chemical strategies for the global analysis of protein function. *Curr Opin Chem Biol* 2000;4:663-8

<sup>15</sup> Nwe K, Brechbiel MW. Growing applications of “click chemistry” for bioconjugation in contemporary biomedical research. *Cancer Biother Radiopharm* 2009;24:289-302

### 2.3.4 *In situ* click chemie

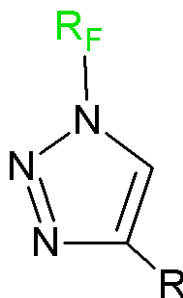
Jestliže má aktivní látka mechanismus účinku takový, že se na cílovou molekulu váže na dvou místech a není známo, jakou strukturu mají mít dané aktivní částice, je možno nechat reagovat směs potenciálních aktivních látek, z nichž každá nese azidovou terminální acetylenovou skupinu, s cílovou molekulou. Na aktivní místo se navážou ty struktury, které jsou k němu komplementární; následně proběhne click reakce a dané dvě aktivní molekuly se spojí; takto vzniklá látka je pak vyizolována a analyzována a na základě toho se zjistí, které molekuly reagují s aktivními místy<sup>16</sup>. Výsledná struktura pak nemusí obsahovat triazol, dvě jednotky se mohou spojit vhodnějším způsobem (je-li třeba).



Obrázek 25: princip *in situ* click chemie

## 2.4 Fluoralkyltriazoly

Jak vyplývá z výše uvedeného, fluoralkylované triazoly budou kombinovat výhodné vlastnosti jak „obyčejných“ 1,2,3-triazolů, tak také fluorovaných látek.



Obrázek 26: triazol s fluoralkylovým řetězcem na dusíku N1

Díky triazolu obsaženém ve struktuře mají velký potenciál ve využití v medicíně - triazoly samy o sobě jsou velmi odolné skupiny, jsou bioisostery amidů a dvojných vazeb - a díky svým chemickým vlastnostem jsou velmi vhodné jako léčiva; tuto možnost rozšiřuje ještě široká komplexita těchto molekul – možnosti množství substituentů na mnoha místech ve struktuře.

<sup>16</sup> Mamidyala SK, Finn MG. *In situ* click chemistry: probing the binding landscapes of biological molecules. *Chem Soc Rev* 2010;39:1252-61

Avšak fluoralkyltriazoly, obsahující navíc fluorovaný řetězec, přináší více výhod. Jsou ještě více odolné vůči biologické enzymatické degradaci, například oxidativnímu odbourávání alkylové skupiny připojené na dusík triazolu. Lze předpokládat, že přítomnost fluorových substituentů může mít vliv na lipofilitu a hydrofilitu molekuly a tím ovlivňovat její rozpustnost, rychlost a účinnost vstřebávání a potenciálně i další vlastnosti.  $\text{CF}_2\text{CF}_2$  skupina slouží jako konformační zámek, díky čemuž může molekula preferenčně zaujímat takovou konformaci, kde je vzájemné odpuzování elektronových párů fluorových atomů minimalizováno.

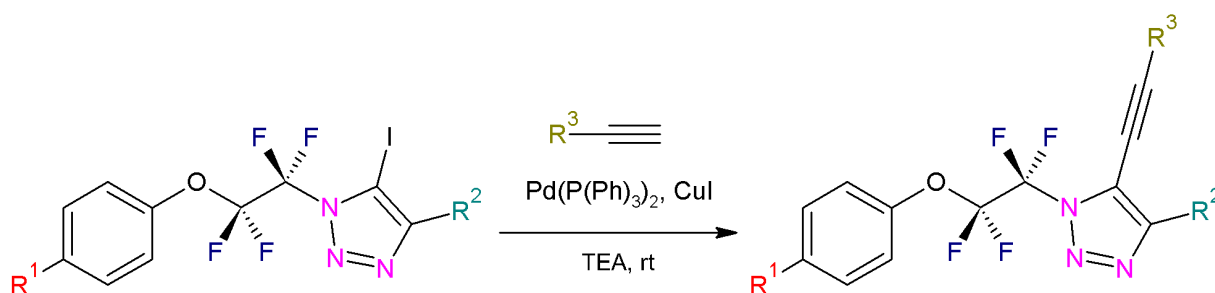
Jedním z cílů této práce je experimentálně prokázat, že je možné fluoralkylazidy a příslušné triazoly připravit v přijatelných výtěžcích, a zavést tak do repertoáru medicínální chemie další nástroj tvorby molekulární komplexity.

### 2.4.1 Další možnosti funkcionalizace fluoralkyltriazolů

Vzniklé triazoly je možné dále substituovat, je-li na triazolovém jádře přítomen halogenový substituent za použití *couplingových reakcí*, jako například *Sonogashirův* nebo *Suzukiho coupling*.

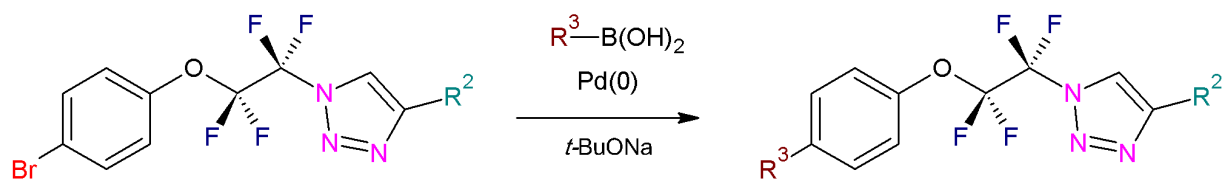
*Sonogashirův coupling* je reakce, jejímž výsledkem je spojení molekuly terminálního alkynu s aryl- nebo vinylhalogenidem za katalýzy komplexů palladia (např. tetrakis(trifenylfosfin)palladia a měďné soli (např.  $\text{CuI}$ ) a v přítomnosti aminové báze (např. triethylaminu)).

Substituce na C5 uhlíku fluoralkyltriazolů je možno provést s využitím 5-jodovaného triazolu, který je přístupný reakcí jodalkynu s fluoralkylazidem. Couplingem s vybraným alkykem pak poskytne v podstatě libovolně 1,4,5-trisubstituované fluoralkyltriazoly.



**Obrázek 27:** možnost využití Sonogashirova couplingu

*Suzukiho coupling* umožňuje spojování aryl/alkenyl halogenidů s aryl/alkenylboronovými kyselinami či jejich deriváty za katalýzy komplexu palladia v přítomnosti kyslíkatého bazického aktivátoru, např. alkoxidy nebo uhličitany. Halogenované triazoly tak mohou být pomocí Suzukiho reakce dále substituovány arylovými či alkenylovými skupinami.

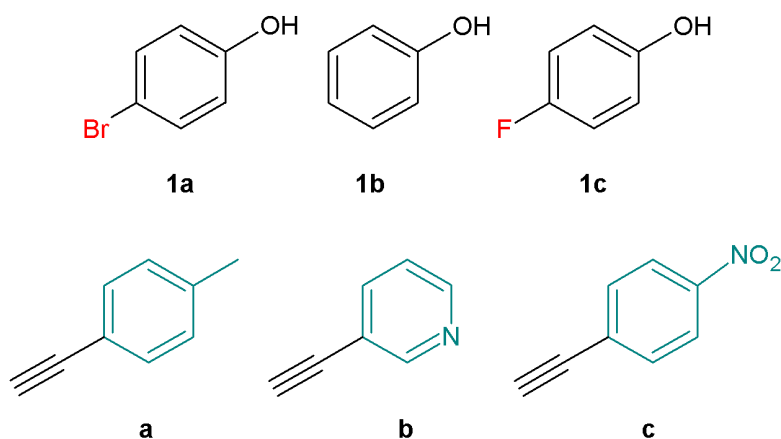


**Obrázek 28:** možnost využití Suzukiho couplingu

### 3 EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

Cílem praktické části je příprava substituovaných fluoralkylbromidů a z nich syntetizovat fluoralkylazidy pomocí *i*-PrMgCl.LiCl a tosylazidu a porovnat tuto reakci s výsledky, kdy byl jako azidační činidlo použit nonaflylazid. Dále vzniklé azidy charakterizovat pomocí <sup>1</sup>H-NMR, <sup>19</sup>F-NMR, <sup>13</sup>C-NMR a HRMS a následně vyzkoušet click reakce s vybranými acetyleny a vzniklé triazoly charakterizovat (NMR a HRMS).

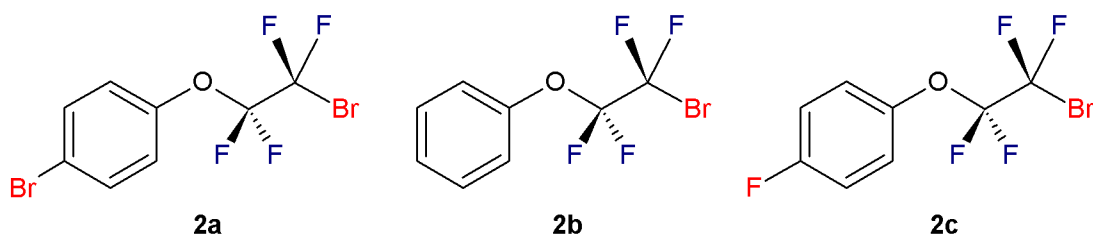
Jako výchozí fenoly byly použity *fenol* (**1b**), *p*-bromfenol (**1a**) a *p*-fluorfenol (**1c**); pro click reakce byly použity acetyleny *p*-ethynyltoluen (**a**), *m*-ethynylpyridin (**b**) a *p*-ethynylnitrobenzen (**c**).



Obrázek 29: fenoly **1a** - **1c** a acetyleny **a** - **c**

Syntetizované bromidy jsou:

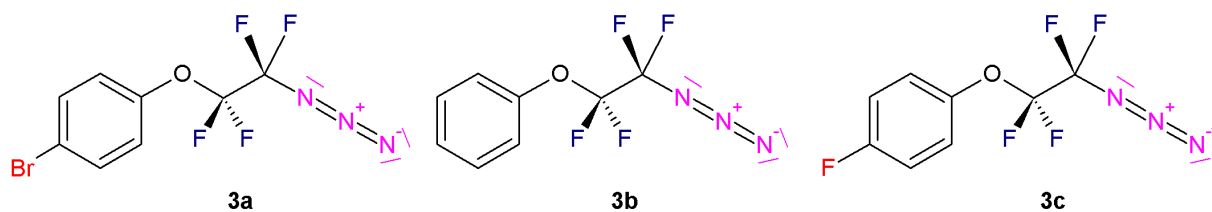
- 4-brom-1-(2-brom-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzen **2a**
- (2-brom-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzen **2b**
- 1-(2-brom-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-4-fluorbenzen **2c**



Obrázek 30: bromidy

Z nich poté azidy:

- 1-(2-azid-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-4-brombenzen **3a**
- (2-azid-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzen **3b**
- 1-(2-azid-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-4-fluorbenzen **3c**



**Obrázek 31:** azidy

Výsledné 1,2,3-triazoly poté byly:

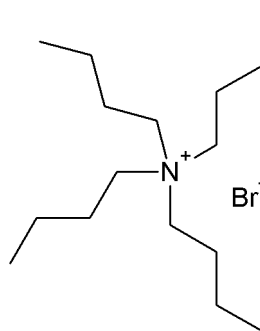
- 1-[2-(4-bromfenoxy)-1,1,2,2-tetrafluorethyl]-4-(tol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazol **4aa**
- 1-[2-(4-bromfenoxy)-1,1,2,2-tetrafluorethyl]-4-(pyrid-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol **4ab**
- 1-[2-(4-bromfenoxy)-1,1,2,2-tetrafluorethyl]-4-(4-nitrofenyl)-1*H*-1,2,3-triazol **4ac**
- 1-(2-fenoxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-4-(tol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazol **4ba**
- 1-(2-fenoxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-4-(pyrid-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol **4bb**
- 1-(2-fenoxy-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-4-(4-nitrofenyl)-1*H*-1,2,3-triazol **4bc**
- 1-[2-(4-fluorfenoxy)-1,1,2,2-tetrafluorethyl]-4-(tol-4-yl)-1*H*-1,2,3-triazol **4ca**
- 1-[2-(4-fluorfenoxy)-1,1,2,2-tetrafluorethyl]-4-(pyrid-3-yl)-1*H*-1,2,3-triazol **4cb**
- 1-[2-(4-fluorfenoxy)-1,1,2,2-tetrafluorethyl]-4-(4-nitrofenyl)-1*H*-1,2,3-triazol **4cc**

## 3.1 Reakční mechanismy jednotlivých syntéz

### 3.1.1 Syntéza fluoralkylbromidů

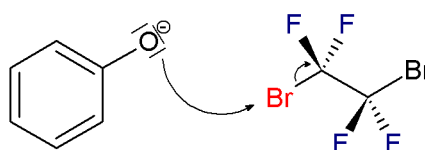
Fluoralkylbromidy představují klíčové výchozí sloučeniny, z nichž se připravují fluoralkylazidy. Lze je připravit reakcí fenolátu s dibromtetrafluorethanem (Halon 2402). Klíčový krok této reakce spočívá v nukleofilnímu útoku fenolátu na brom na halonu.

V reakci se typicky užívají různě substituované fenoláty sodné s katalytickým množstvím bromidu tetrabutylamonného. V původním případě bez přidavku katalyzátoru relativně malý atom sodíku vytváří s fenolátovým aniontem relativně těsný iontový pár, díky čemuž je reaktivita fenolátu poněkud snížena. Přidáním katalytického množství iontově-párovacího činidla tetrabutylamonium bromidu dojde k záměně kationtu a vzniku fenolátu tetrabutylamonného, který tvoří mnohem méně asociovaný iontový pár (v důsledku vyšší sterické náročnosti kationtu), a reakce tak probíhá snáze a rychleji.

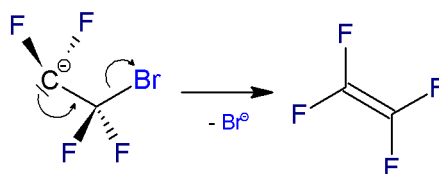


**Obrázek 32:** bromid tetrabutylamonný (*tetrabutylamoniumbromid - TBAB*)

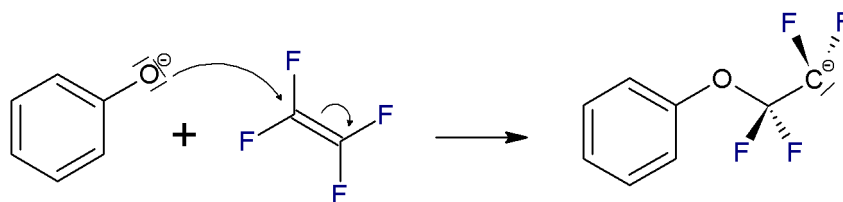
Fenoxidový anion atakuje Halon 2402 na bromu za vzniku nestabilních intermediátů – *O*-bromovaného fenolu a bromtetrafluorethylového aniontu.



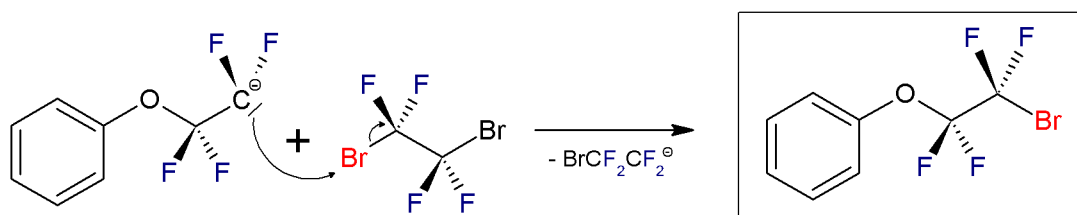
Vzniklý 2-brom-1,1,2,2-tetrafluorethylový anion je velmi nestabilní a eliminuje bromidový anion za vzniku tetrafluorethylenu, který představuje klíčovou elektrofilní částicí.

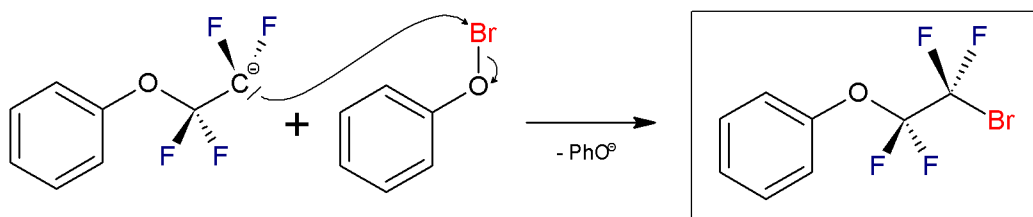


Fenolát, kterého je v reakční směsi stále dostatek, začne simultánně reagovat s právě vznikajícím tetrafluorethylenem za vzniku fenoxytetrafluorethylového aniontu.

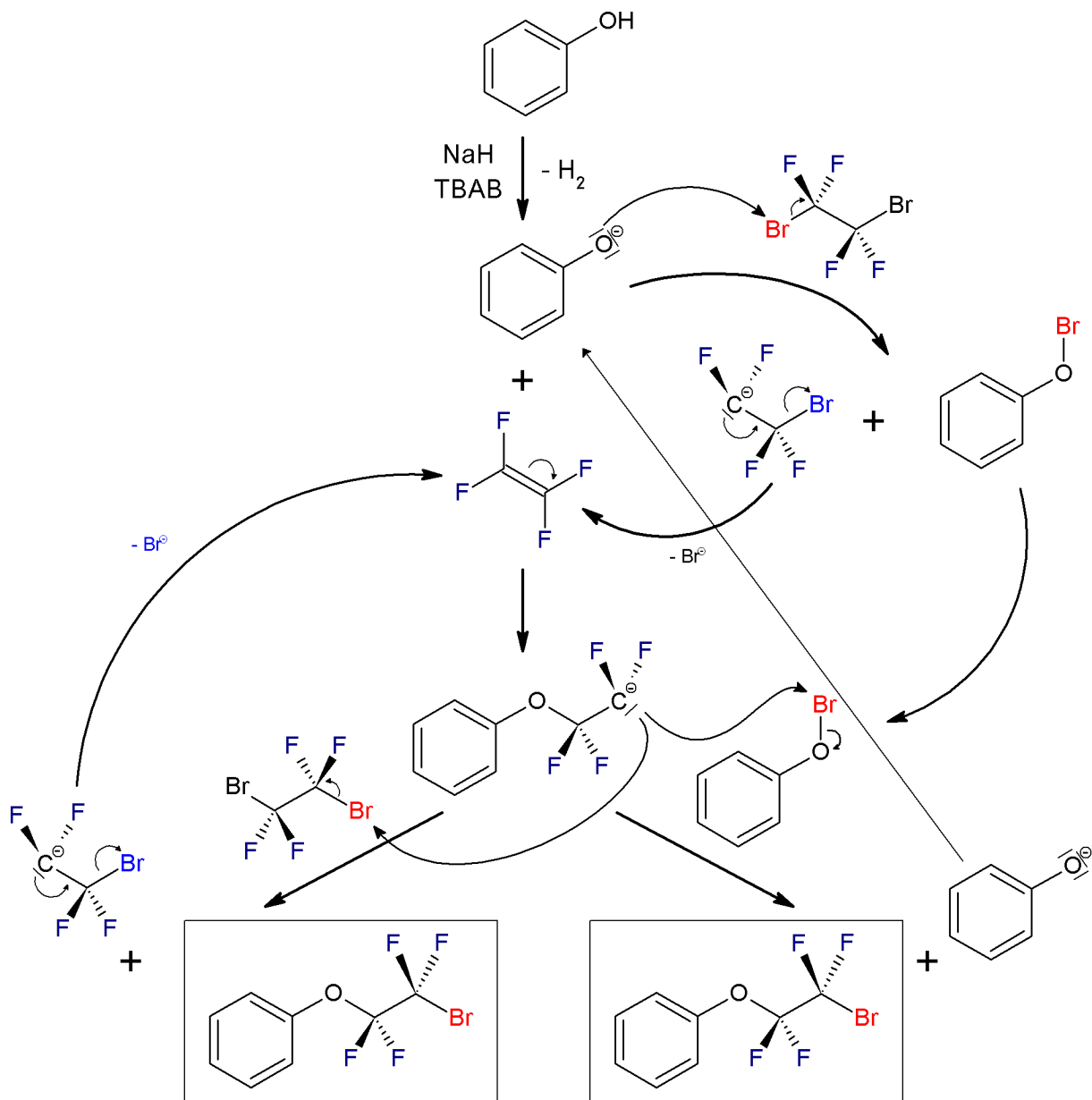


Fenoxytetrafluorethylový anion nukleofilně atakuje jednak Halon 2402 za vzniku fenoxytetrafluorethylbromidu (potřebný produkt), jednak PhOBr taktéž za vzniku produktu. Vzniklý bromtetrafluorethylový anion a fenolát se vrací zpět do reakcí.





Celkový reakční sled zobrazuje následující schéma:

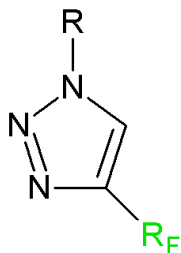


### 3.1.2 Syntéza fluoralkylazidů

Již v minulém století byly známy postupy syntézy, kdy byl fluoralkylový substituent navázán na triazol, avšak na jeden z uhlíků. Takových látek je již popsáno více než 300 (obrázek 33).

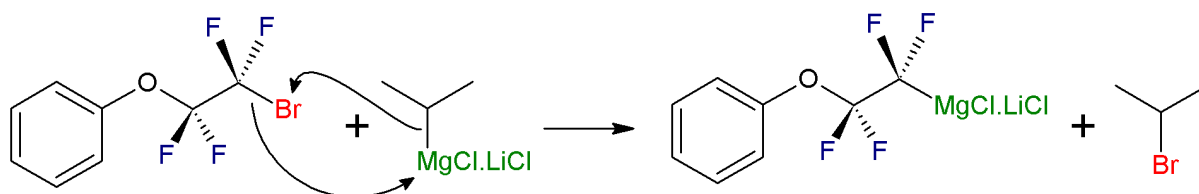


Syntetizovat fluoralkylové triazoly, kde by byl fluoralkylovaný řetězec navázán na dusík, nebylo možné, a to proto, že se nedařilo připravit fluoralkylované azidy.



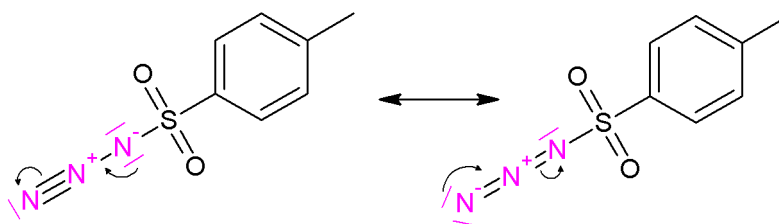
**Obrázek 33:** triazol s fluoralkylovaným substituentem na uhlíku

Budinská et al. v r. 2016 uveřejnili článek, kde použili *i*-PrMgCl.LiCl na metalaci tetrafluorethylovaného bromidu a výsledný fluoralkylmagnesiumchlorid (stabilní při nízkých teplotách) se stal vhodným reaktantem elektrofilní azidaci za vzniku kýženého fluoralkylazidu. Tento krok je pro syntézu fluoralkylovaných triazolů klíčový.

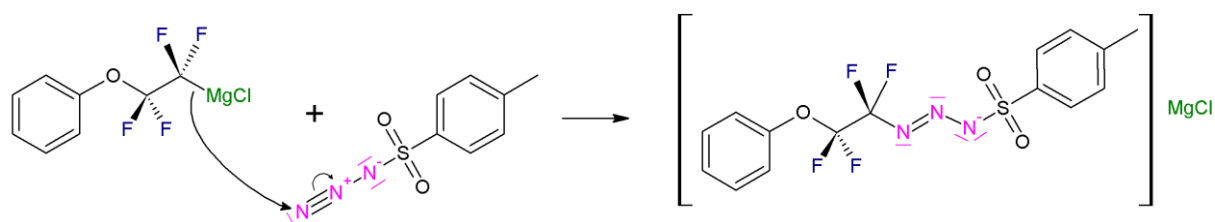


Jako azidační činidlo lze použít *nonafllylazid* (nonafluorbutansulfonyl azid) nebo *tosylazid* (toluensulfonyl azid). Cílem této práce je mj. prověřit reaktivitu snáze dostupného a stabilního tosylazidu, byl proto použit pouze ten.

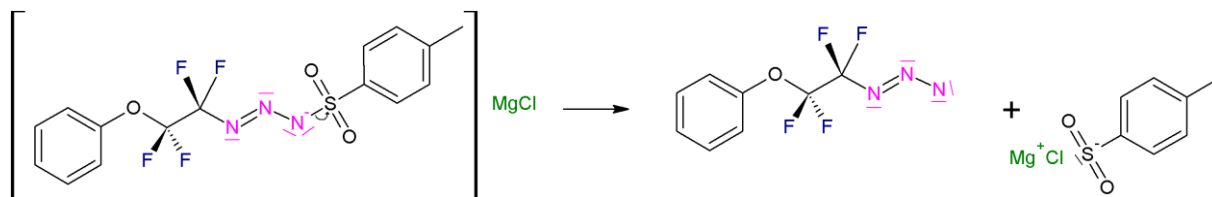
Tosylazid lze popsat následujícími rezonančními strukturami:



Do reakce vstupuje jako akceptor (terminální dusík) el. páru vazby C-Mg.



Poté dojde k rozpadu vzniklé triazenové soli za eliminace toluensulfinátu a vzniku kýženého produktu.

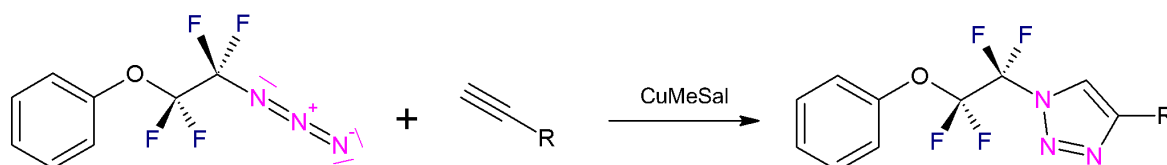


Jelikož fluoralkymagnesium chlorid je jako všechna Grignardova činidla velice citlivý na vodu a reakcí s ní se rozkládá, je nutné reakci provádět v suchém THF.

Vzniklé fluoralkylazidy jsou bezbarvé kapaliny, které lze bez obtíží skladovat. Lze tak vytvořit knihovnu azidů jako výchozích látek pro click reakce s potřebnými acetyleny pro potřebnou syntézu fluoralkylovaných 1,2,3-triazolů.

### 3.1.3 Syntéza fluoralkyltriazolů

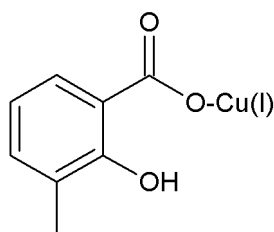
1,2,3-triazoly jsou syntetizovány click reakcí CuAAC za vzniku 1,4-disubstituovaných fluoralkylovaných triazolů s fluoralkylovým řetězcem na dusíku N1.



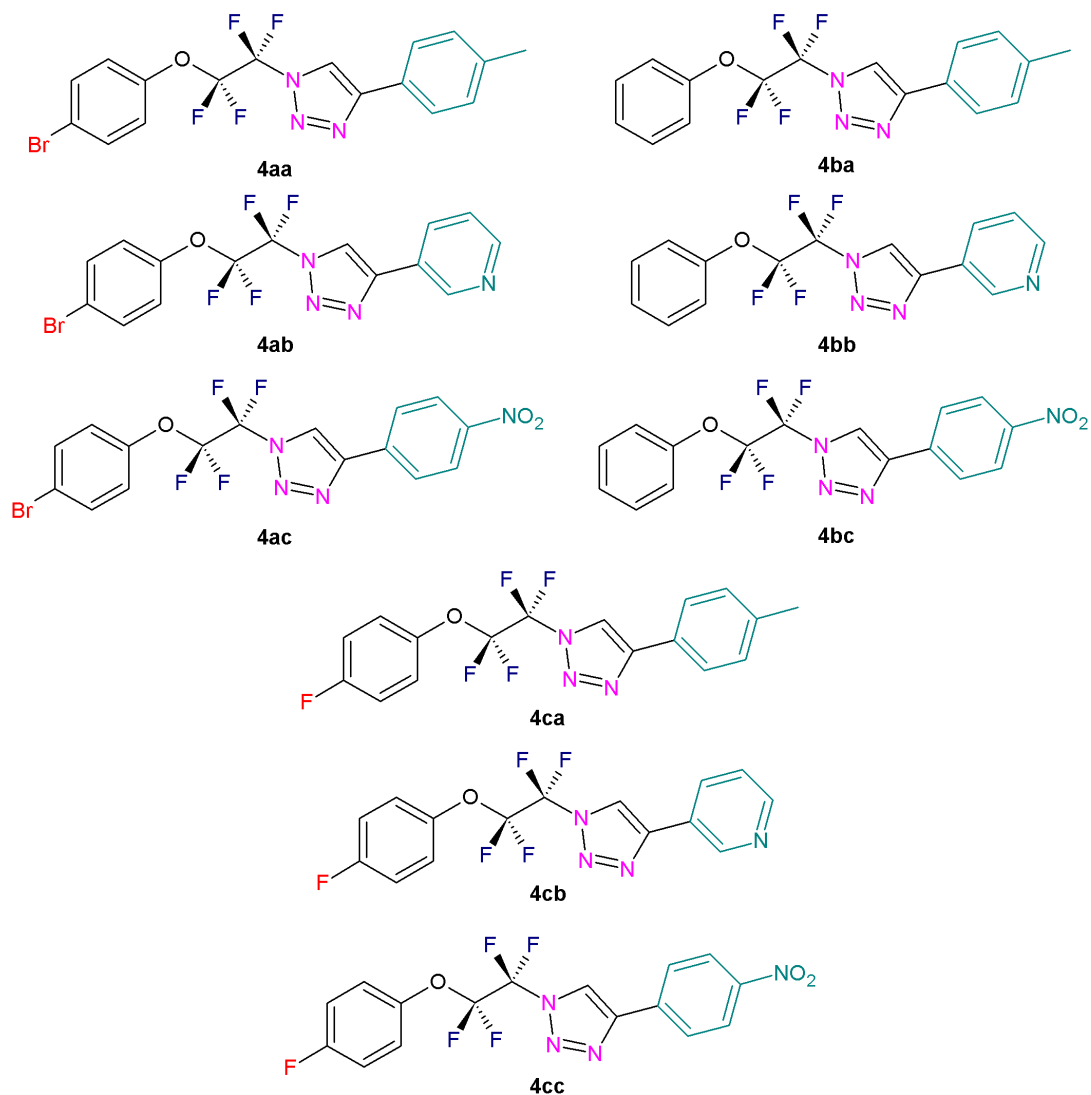
Mechanismus reakce je popsán v [odstavci 2.3.1](#).

Reakce probíhá za laboratorních podmínek, popř. s mírným zvýšením teploty, v THF. Lze ji provést jednoduše a bez následného čištění produktu (pouze extrakcí do organické fáze). Vzniklé triazoly jsou krystalické látky.

Jako katalyzátor se používá 3-methylsalicylát měďný (CuMeSal), což je stabilizovaná, dobře rozpustná forma měďného katalyzátoru.



**Obrázek 34:** CuMeSal (3-methylsalicylát měďný)



Obrázek 35: připravené fluoralkyltriazoly

## 3.2 Pracovní postupy syntéz

Postupy syntéz jednotlivých látek jsou uvedeny pouze pro jednu konkrétní (všeobecná syntetická procedura), ostatní z dané skupiny byly připravovány analogicky.

### Syntéza fluoralkylbromidů (všeobecná procedura P1)

Tabulka 2: chemikálie pro syntézu bromidů

chemikálie	poskytovatel	čistota
<i>p</i> -bromfenol	Sigma Aldrich	99%
fenol	Sigma Aldrich	99%
<i>p</i> -fluorfenol	Sigma Aldrich	99%

hydrid sodný	Sigma Aldrich	60%
bromid tetrabutylamonný	Fluka chemie	98%
1,2-dibrom-1,1,2,2-tetrafluorethan	CF Plus Chemicals	98%
<i>N,N</i> -dimethylformamid	Sigma Aldrich	99%

K suspenzi hydridu sodného v 180 ml bezvodého DMF byl při teplotě 10-15 °C přidán postupně roztok příslušného fenolu ve 100 ml DMF. Reakční směs byla 30 minut míchána při teplotě 10-15 °C až do ukončení vývoje vodíku, poté byl přidán roztok bromidu tetrabutylamonného (TBAB) ve 20 ml DMF, následně byl pomalu přidáván Br-CF<sub>2</sub>-CF<sub>2</sub>-Br tak, aby teplota směsi nepřekročila 15 °C. Po přidání těchto dvou složek byla reakční směs míchána při pokojové teplotě po dobu 1 h a později byla teplota zvýšena ponořením baňky do teplé vodní lázně (60 °C) po dobu 30 min. Reakční směs byla následně nalita na led a extrahována směsí cyklohexanu a etheru.

Spojené organické vrstvy byly promyty vodou a vysušeny bezvodým Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Následně byl vysušený extrakt zahuštěn na rotační vakuové odparce za zisku surového produktu v podobě nažloutlého oleje. Produkt byl izolován vakuovou destilací za tlaku 3,5 mbar.

#### Použitá množství látek:

**Tabulka 3:** výchozí látky pro syntézu bromidu **2a**

název látky	EQ	M <sub>r</sub>	<i>n</i> [mmol]	<i>m</i> [g]	<i>V</i> [ml]
4-bromfenol ( <b>1a</b> )	1	173	178	30,8	
NaH	1,5	24	267	10,7	
Br-CF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -Br	1,5	259,8	267	69	32
TBAB	0,03	322,4	5,34	1,7	

**Tabulka 4:** výchozí látky pro syntézu bromidu **2b**

název látky	EQ	M <sub>r</sub>	<i>n</i> [mmol]	<i>m</i> [g]	<i>V</i> [ml]
fenol ( <b>1b</b> )	1	94,111	178	16,8	
NaH	1,5	24	267	10,7	
Br-CF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -Br	1,5	259,8	267	69	32
TBAB	0,03	322,4	5,34	1,7	

**Tabulka 5:** výchozí látky pro syntézu bromidu **2c**

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [g]	$V$ [ml]
4-fluorfenol ( <b>1c</b> )	1	112,1	51,7	5,9	
NaH	1,5	24	77,6	3,1	
Br-CF <sub>2</sub> -CF <sub>2</sub> -Br	1,5	259,8	77,6	20,2	9,3
TBAB	0,03	322,4	1,5	0,49	

**Výtěžky:**

<b>2a</b>	51,7 g	83 %
<b>2b</b>	41,34 g	85 %
<b>2c</b>	10,27 g	68,5 %

Syntéza fluoralkylazidů (všeobecná procedura P2)**Tabulka 6:** chemikálie pro syntézu azidů

chemikálie	poskytovatel	čistota
<i>i</i> PrMgCl.LiCl (1,3M $\ominus$ v THF)	Sigma Aldrich	-
tosylazid	Skupina Dr. Beiera	95%
THF		

Příslušný fluoralkylbromid rozpuštěn v 10 ml suchého THF. K roztoku byl při -78 °C během 45 minut přikapán roztok *i*-PrMgCl.LiCl, poté byla směs míchána 30 minut. Ke směsi byl při -78 °C během 25 minut přidán tosylazid rozpuštěný v 15 ml THF, následně byla směs za míchání postupně spontánně ohřáta na laboratorní teplotu.

Reakční směs byla podrobena vodnému zpracování, produkt byl extrahován do etheru (3x 60 ml), spojené organické extrakty byly promyty vodou, sušeny bezvodým MgSO<sub>4</sub> a následně zahuštěny za zisku surového produktu ve formě kapaliny, kterou bylo třeba pročistit chromatografií na silikagelu (mobilní fáze byla směs cyklohexanu s ethylacetátem).

## Použitá množství látek:

Tabulka 7: výchozí látky pro syntézu azidu 3a

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]	$V$ [ml]
<i>p</i> -BrPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> Br (2a)	1	352	10	3519	
<i>i</i> -PrMgCl.LiCl	1,05	145	10,5	1525	8
tosylazid	2	197	20	3940	

Tabulka 8: výchozí látky pro syntézu azidu 3b

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]	$V$ [ml]
PhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> Br (2b)	1	273	10	2730	
<i>i</i> -PrMgCl.LiCl	1,05	145	10,5	1525	8
tosylazid	2	197	20	3940	

Tabulka 9: výchozí látky pro syntézu azidu 3c

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]	$V$ [ml]
<i>p</i> -FPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> Br (2c)	1	291	10	2910	
<i>i</i> -PrMgCl.LiCl	1,05	145	10,5	1525	8
tosylazid	2	197	20	3940	

## Výtěžky:

<b>3a</b>	855 mg	27,2 %
<b>3b</b>	670 mg	28,5 %
<b>3c</b>	911,8 mg	36,04 %

## Syntéza fluoralkyltriazolů

Tabulka 10: chemikálie pro syntézu triazolů

chemikálie	poskytovatel	čistota
4-ethynyltoluen	Sigma Aldrich	95%
3-ethynylpyridin	Sigma Aldrich	95%
4-ethynyl-1-nitrobenzen	Sigma Aldrich	95%

3-methylsalicylát měďný	Sigma Aldrich	95%
THF		

Příslušný fluoralkylazid a příslušný arylacetylen byly smíchány a rozpuštěny ve 3 ml suchého THF. Poté byl přidán CuMeSal a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě.

*Pozn.:* U reakčních směsí, kde vystupoval *p*-nitrofenylacetylen jako reakční partner, začala reakce probíhat až po zvýšení teploty reakční směsi na 50 °C.

#### Použitá množství látek:

**Tabulka 11:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4aa**

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]
<i>p</i> -BrPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3a</b> )	1	314	1	314
4-ethynyltoluen ( <b>a</b> )	1	116,2	1	116
CuMeSal	0,09	341,6	0,09	30,6

**Tabulka 12:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4ab**

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]
<i>p</i> -BrPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3a</b> )	1	314	1	314
3-ethynylpyridin ( <b>b</b> )	1	103,1	1	103
CuMeSal	0,03	341,6	0,03	10,2

**Tabulka 13:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4ac**

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]
<i>p</i> -BrPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3a</b> )	1	314	1	314
4-(ethynyl)nitrobenzen ( <b>c</b> )	1	147,1	1	147
CuMeSal	0,09	341,6	0,09	30,6

**Tabulka 14:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4ba**

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]
PhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3b</b> )	1	235,1	1	235
4-ethynyltoluen ( <b>a</b> )	1	116,2	1	116
CuMeSal	0,09	341,6	0,09	30,6

**Tabulka 15:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4bb**

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]
PhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3b</b> )	1	235,1	1	235
3-ethynylpyridin ( <b>b</b> )	1	103,1	1	103
CuMeSal	0,09	341,6	0,09	30,6

**Tabulka 16:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4bc**

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]
PhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3b</b> )	1	235,1	1	235
4-ethynylnitrobenzen ( <b>c</b> )	1	147,1	1	147
CuMeSal	0,09	341,6	0,09	30,6

**Tabulka 17:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4aa** (2)

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]
<i>p</i> -BrPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3a</b> )	1	314	0,38	120
4-ethynyltoluen ( <b>a</b> )	1	116,2	0,38	44,1
CuMeSal	0,05	341,6	0,025	8,5

**Tabulka 18:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4ab** (2)

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]
<i>p</i> -BrPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3a</b> )	1	314	0,5	157
3-ethynylpyridin	1	103,1	0,5	51,6
CuMeSal	0,05	341,6	0,025	8,5

**Tabulka 19:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4ba** (2)

název látky	EQ	$M_r$	$n$ [mmol]	$m$ [mg]
PhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3b</b> )	1	235,1	0,5	118
4-ethynyltoluen ( <b>a</b> )	1	116,2	0,5	58,1
CuMeSal	0,05	341,6	0,025	8,5



**Tabulka 20:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4ca**

název látky	EQ	M <sub>r</sub>	n [mmol]	m [mg]
<i>p</i> -FPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3c</b> )	1	253,1	1	253
4-ethynyltoluen ( <b>a</b> )	1	116,2	1	116
CuMeSal	0,05	341,6	0,05	17,1

**Tabulka 21:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4cb**

název látky	EQ	M <sub>r</sub>	n [mmol]	m [mg]
<i>p</i> -FPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3c</b> )	1	253,1	1	253
3-ethynylpyridin ( <b>b</b> )	1	103,1	1	103
CuMeSal	0,05	341,6	0,05	17,1

**Tabulka 22:** výchozí látky pro syntézu triazolu **4cc**

název látky	EQ	M <sub>r</sub>	n [mmol]	m [mg]
<i>p</i> -FPhOCF <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> N <sub>3</sub> ( <b>3c</b> )	1	253,1	1	253
4-ethynylnitrobenzen ( <b>c</b> )	1	147,1	1	147
CuMeSal	0,05	341,6	0,05	17,1

**Výtěžky:**

<b>4aa</b>	82 mg	19 %
<b>4ab</b>	290 mg	70 %
<b>4ac</b>	221,2 mg	48 %
<b>4ba</b>	187,6 mg	53 %
<b>4bb</b>	265 mg	78 %
<b>4bc</b>	59 mg	15 %
<b>4ab (2)</b>	199 mg	95 %
<b>4aa (2)</b>	132 mg	81 %
<b>4ba (2)</b>	149,1 mg	85 %
<b>4ca</b>	265 mg	72 %
<b>4cb</b>	146 mg	41 %
<b>4cc</b>	275,1 mg	69 %

## 4 VÝSLEDKY A JEJICH DISKUZE

### 4.1 Syntéza fluoralkylazidů

Všechny reakce fluoralkylbromidů s tosylazidem proběhly v relativně uspokojivých výtěžcích (s přihlédnutím k možným ztrátám při zpracování reakční směsi, které lze vylepšit). Tosylazid jako relativně dostupné elektrofilní azidační činidlo tak lze použít.

Nejprve byly provedeny syntézy azidů **3a** a **3b**. Azid **3c** byl syntetizován až po provedení click reakcí s prvními dvěma azidy.

Při extrakci reakční směsi ve směsi voda/ether často nastával problém, kdy se dobře nerozdělovala organická a vodná fáze, přičemž docházelo ke vzniku obtížně separovatelných emulzí (které patrně velkou měrou přispěly ke snížení izolovaného výtěžku). To mohlo nastat z několika důvodů:

- (a) při reakci vznikající toluensulfínátový anion jako relativně lipofilní anion brání účinnému dělení fází
- (b) ještě nedošlo k rozpadu veškerého tosyltriazénového intermediátu, ten pravděpodobně ve směsi voda/ether precipituje, a vzniká tak jeho sraženina, která znemožňuje dělení fází (identita a stabilita předpokládaného tosyltriazénového intermediátu však nebyla studována)
- (c) při reakci vzniká hydroxid hořečnatý a jeho huspeninová sraženina, která zabraňovala účinnému rozdělení vodné a organické fáze

Na místě byl tento problém řešen tak, že bylo ke směsi přidáno ještě více etheru, přičemž poté docházelo k jistému postupnému dělení fází.

Způsob, kterým by se patrně dalo vylepšit zpracování reakční směsi, je urychlení rozpadu hořečnaté soli tosyltriazénového intermediátu. Tento děj není v literatuře detailně studován a není plně jasné, jaké všechny faktory se promítají do jeho rychlosti, zejména to, jak rychlost jeho rozpadu závisí na struktuře nukleofilního partneru a azidačního činidla. Jsou popsány postupy syntéz „klasických“ organických azidů elektrofilní azidací, u kterých byl po metalaci výchozího halogenidů přidán ve vodě rozpuštěný pyrofosforečnan sodný, který komplexoval hořečnaté ionty<sup>17</sup>. Taková směs byla poté míchána ve dvoufázovém systému ether/voda, kde docházelo k postupnému rozpouštění produktu v etheru a soli se rozpouštěly ve vodě.

---

<sup>17</sup> Peter A. S. Smith, Charles D. Rowe, Leonard B. Bruner: Azides and amines from Grignard reagents and tosyl azide; *J. Org. Chem.*, 1969, 34 (11), pp 3430–3433

Komplexací hořečnatých kationtů pyrofosforečnanem by se nejspíše také zabránilo vzniku huspeninovitě sraženiny hydroxidu hořečnatého a tím by se patrně přispělo k lepšímu dělení fází a vyššímu výtěžku produktu<sup>18</sup>.

Třetím řešením by mohla být suchá destilace produktů, která autorům L. B. Brunerovi a kol. zvýšila výtěžek azidů. Avšak vzhledem k reaktivnosti či případně tepelné nestálosti azidů při teplotách destilace není zcela jasné, jestli by tento krok v konečném důsledku přinesl zvýšení výtěžků.

## 4.2 Syntéza fluoralkyltriazolů

Všechny click reakce fluoralkylazidů s vybranými acetyleny proběhly většinou v uspokojivých či excelentních výtěžcích. V případech, kde byl použitý azid nízké čistoty, jsme pozorovali snížení reakční rychlosti nebo v horším případě snížení výtěžku cílového produktu (například v důsledku přítomnosti nečistot, které působí jako katalytické jedy CuAAC).

V případech snížené reakční rychlosti se problém dal uspokojivě vyřešit mírným zvýšením reakční teploty nebo přidavkem dodatečného množství měďného katalyzátoru.

Z použitých substrátů vykazoval nejnižší pozorovanou rychlost 4-nitrofenylacetylen, u něhož bylo nutno reakci provozovat při zvýšené teplotě. Toto chování je patrně důsledkem snížené elektronové hustoty na alkynové skupině díky přítomnosti elektronakceptorní nitroskupiny na aromatickém jádře.

Jednoznačně lze tedy prohlásit, že k úspěšné syntéze fluoralkyltriazolů je nutné, aby vzniklé azidy byly přečištěny na co nejvyšší čistotu.

---

<sup>18</sup> Prostému okyselení reakční směsi pro rozpuštění hydroxidu hořečnatého jsme se chtěli vyhnout, protože je známo, že sulfináty jsou v kyselém prostředí nestabilní a mohou tvořit řadu vedlejších produktů, které by mohly výsledný azid zkontaminovat.

## 5 ZÁVĚR

V úvodu teoretické části byly popsány vlastnosti, využití a příprava organofluorových látek se zaměřením na jejich využití v medicíně. Organofluorové látky mají řadu výjimečných vlastností, které mohou být výhodou při vývoji nových kandidátů na léčiva. Zavedením fluoru do struktur látek jsme schopni ovlivňovat acidobazické chování, lipofilitu, resp. hydrofilitu těchto molekul, tím rozpustnost a biodostupnost potenciálních léčiv v organismu, což může zvyšovat účinnost léčiva. Jelikož většina fluorovaných látek vykazuje vysokou metabolickou stabilitu, také se tím zvyšuje účinnost léčiva a zároveň se tím také může snižovat toxicita dané látky, jelikož nemusí vznikat toxické metabolity. Syntéza organofluorových látek však není často dobře dostupná vzhledem k jejich odlišným vlastnostem. Proto se vypracovávají nové postupy a zejména v posledních 20 letech zažila organofluorová chemie velký rozmach.

Druhým popsaným tématem v teoretické části byly 1*H*-1,2,3-triazoly. Jsou to oblíbené struktury medicíně chemiků. Jsou bioisostery amidů a dvojných vazeb, můžeme jimi tedy nahrazovat např. peptidové vazby. Na rozdíl od amidů (peptidových vazeb) jsou však triazoly ve fyziologických podmínkách stabilnější, protože nepodléhají štěpení proteázami; navíc jsme pomocí nich schopni připravit i struktury, které jinak nejsou synteticky dostupné – např. cyklické peptidy, které jsou základem některých léčiv na těžká onemocnění, jako je Alzheimerova choroba, AIDS nebo schizofrenie. Díky aromaticitě triazolového cyklu je tento schopen tvořit  $\pi$ - $\pi$  interakce s jinými aromáty (např. aromatickými aminokyselinami v aktivním či alosterickém místě enzymu) či komplexovat kovy. Nespornou předností 1,2,3-triazolů je, že jsme je schopni syntetizovat „click reakcí“ – jednoduchou, rychlou, selektivní a efektivní (v jistém smyslu ideální) reakcí, při které nevznikají žádné nežádoucí produkty, dobře se zpracovává a předpokládá se u ní snadný přenos do průmyslového měřítka.

V závěru teoretické části jsou nastíněny vlastnosti fluoralkylovaných 1,2,3-triazolů. Tyto látky s vysokou pravděpodobností disponují všemi výhodnými vlastnostmi jak organofluorových látek, tak 1,2,3-triazolů – jsou to vysoká metabolická stabilita a účinnost léčiva, nízká toxicita, možnost ovlivnění acidobazických vlastností, lipofility (resp. hydrofility) a zejména je příprava takových látek teoreticky velmi jednoduchá, rychlá, selektivní, efektivní a proveditelná v průmyslovém měřítku.

V experimentální části byly v úvodu popsány postupy jednotlivých syntetických kroků a reakční mechanismy těchto reakcí.

Bylo prokázáno, že lze připravit fluoralkylované azidy z výchozího fluoralkylovaného bromidu metalací pomocí činidla zvaného „turbo Gignard“ (*i*-PrMgCl.LiCl) a následnou elektrofilní azidací. Bylo ukázáno, že jako azidační činidlo lze použít relativně levný a snadno dostupný tosylazid. Při zpracování reakční směsi extrakcí v systému voda/ether však nastává problém nedělení fází. To je zřejmě způsobeno srážením intermediární tosyltriazenové hořečnaté soli či vznikem huspeninové sraženiny hydroxidu hořečnatého. Řešením tohoto

problému by mohlo být po provedení azidace přidat ve vodě rozpuštěný pyrofosforečnan sodný, který komplexuje hořečnaté ionty, čímž urychlí rozpad tosyltriazenového meziprojektu a hořečnaté soli se naváží do formy ve vodě dobře rozpustného komplexu.

Dále bylo prokázáno, že „click reakce“ CuAAC fluoralkylovaného azidu s acetylenem probíhá, a to často ve vysokých výtěžcích (až 95 %) za vzniku krystalických fluoralkyltriazolů.

Při testování reaktivity fluoralkylazidů bylo zjištěno, že při použití azidů s nízkou čistotou bylo potřeba vícekrát přidat katalyzátor, jelikož nečištěná směs zřejmě obsahovala látku působící jako katalytický jed.

Reakce s 3-ethynylpyridinem byly nejrychlejší (patrně díky prekoordinaci pyridinového kruhu), zatímco reaktivita 4-ethynylnitrobenzenu byla nejnižší a reakce s tímto substrátem bylo třeba provádět při 50 °C.

V úplném závěru lze zkonstatovat, že práce otevřela syntetický přístup k naprosto novým, dosud nepopsaným druhům látek a rozšířila repertoár medicínální chemie o potenciálně atraktivní skupinu látek. Dá se předpokládat, že díky tomu mohou fluoralkyltriazoly významným způsobem obohatit medicínálně-chemické projekty ve výzkumných týmech farmaceutických firem po celém světě.

## 6 POUŽITÁ LITERATURA

1. BLASTIK, ZSÓFIA E. et al.: Azidoperfluoroalkanes: Synthesis and Application in Copper(I)Catalyzed Azide-Alkyne Cycloaddition; Wiley-VCH, 2016. DOI 10.1002/ange.201609715.
2. BOCK, V. D. et al: Click Chemistry as a Route to CyclicTetrapeptide Analogues: Synthesis of cyclo-[Pro-Val-,,(triazole)-Pro-Tyr]. 2005, DOI 10.1021/ol053095o.
3. BOGDAN, A. R. et al.: Synthesis of 5-Iodo-1,2,3-triazole-Containing Macrocycles Using Copper Flow Reactor Technology. 2011, DOI 10.1021/ol201567s.
4. BRÄSE, Stefan, GILL Carmen, KNEPPER, Kerstin, ZIMMERMANN, Viktor: Organic Azides: An Exploding diversity of a Unique Class of Compounds, 2005. DOI 10.1002/anie.200400657.
5. BUDINSKÁ, A. et al.: New Approach Towards Nucleophilic Tetrafluoroethylation; poster.
6. BUDINSKÁ, A. et al.: Nucleophilic Tetrafluoroethylation Employing in Situ Formed Organomagnesium Reagents. 2016, DOI 10.1021/acs.orglett.6b02890.
7. CHERNYKH Y. et al.: Development of PhSCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> as a Tandem Anion and Radical Tetrafluoroethylene Equivalent: Preparation of Tetrafluoroethyl-Substituted Alcohols and Tetrafluorotetrahydropyrans. 2011, DOI 10.1002/ejoc.201100667.
8. CHERNYKH Y. et al.: Development of PhSCF<sub>2</sub>CF<sub>2</sub>SiMe<sub>3</sub> as a Tandem Anion and Radical Tetrafluoroethylene Equivalent: Preparation of Tetrafluoroethyl-Substituted Alcohols and Tetrafluorotetrahydropyrans. 2011, DOI 10.1055/s-0031-1290917
9. DMOWSKI, W.: 1,2-Dibromotetrafluoroethane (Freon 114B2) as a building block for fluorine compounds; Journal of Fluorine Chemistry. DOI 10.1016/j.jfluchem.2012.06.018.
10. HUNTER, L.: The C–F bond as a conformational tool in organic and biological chemistry. 2010, DOI 10.3762/bjoc.6.38.
11. KIRSCH, Peer. *Modern fluoroorganic chemistry: synthesis, reactivity, applications*. Weinheim: Wiley-VCH, c2004. ISBN 3-527-30691-9.
12. MAMIDYALA, SK, FINN, MG.: In situ click chemistry: probing the binding landscapes of biological molecules. *Chem Soc Rev* 2010;39:1252-61.
13. MATOUŠEK, V. et al.: Expanding the Scope of Hypervalent Iodine Reagents for Perfluoroalkylation: From Trifluoromethyl to Functionalized Perfluoroethyl. 2016, DOI 10.1002/chem.201503531.
14. MCMURRY, John. *Organická chemie*. Přeložil Jan BUDKA, přeložil Radek CIBULKA, přeložil Dalimil DVOŘÁK, přeložil Jaroslav KVÍČALA, přeložil Pavel LHOTÁK, přeložil Jiří SVOBODA. Brno: Vysoké učení technické v Brně, nakladatelství VUTIUM, 2015. Překlady vysokoškolských učebnic. ISBN 978-80-7080-930-3.
15. MOHAMMED, I. et al.: 1,2,3-Triazoles as Amide Bioisosteres: Discovery of a New Class of Potent HIV-1 Vif Antagonists. 2016, DOI 10.1021/acs.jmedchem.6b00247.
16. SHARPLESS, K. B. et al.: CLICK CHEMISTRY, 2005. DOI 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.

17. SINGH, P. et al.: Synthesis, docking and in vitro antimalarial evaluation of bifunctional hybrids derived from  $\beta$ -lactams and 7-chloroquinoline using click chemistry. 2011, DOI 10.1016/j.bmcl.2011.11.082.
18. SMITH, P. A. S., ROWE, C. D., BRUNER, L. B.: Azides and amines from Grignard reagents and tosyl azide; *J. Org. Chem.*, 1969, 34 (11), pp 3430–3433
19. TOULGOAT, F. et al.: An Efficient Preparation of New Sulfonyl Fluorides and Lithium Sulfonates. 2007, DOI 10.1021/jo701318n.
20. WANG, P. G. et al.: The impact of click chemistry in medicinal chemistry, 2012. ISSN 1746-0441.
21. ZIMMER, L. E. et al.: Fluorine Conformational Effects in Organocatalysis: An Emerging Strategy for Molecular Design, *Angewandte chemie*, 2011.

## 7 PŘÍLOHA 1: CHARAKTERIZACE FLUORALKYLAZIDŮ A FLUORALKYLTRIAZOLŮ

*1-(2-Azid-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)-4-brombenzen (3a):*

bezbarvý olej,  $R_f$  (petrolether) = 0.77;  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.54-7.51 (m, 2H), 7.13-7.11 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  147.93, 132.92, 123.53, 120.37, 115.84 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 276.7$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 32.3$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 113.57 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 313.1$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 44.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -87.39 (t,  $^3\text{J}_{\text{F-F}} = 3.8$  Hz, 2F), -93.95 (t,  $^3\text{J}_{\text{F-F}} = 3.8$  Hz, 2F); HRMS (EI+)  $m/z$  vyp.  $\text{C}_8\text{H}_4\text{BrF}_4\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 312.9474, nal. 312.9476.

*1-(2-Azid-1,1,2,2-tetrafluorethoxy)benzen (3b):*

bezbarvý olej,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46-7.42 (m, 2H), 7.36-7.32 (m, 1H), 7.29-7.27 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.99, 129.90, 126.92, 121.76, 115.99 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 274.2$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 32.3$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 113.85 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 313.1$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 45.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -87.00 (t,  $^3\text{J}_{\text{F-F}} = 3.8$  Hz, 2F), -94.24 (t,  $^3\text{J}_{\text{F-F}} = 3.8$  Hz, 2F); HRMS (EI+)  $m/z$  vyp.  $\text{C}_8\text{H}_5\text{F}_4\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 235.0369, nal. 235.0367.

*1-(2-Azid-1,1,2,2-tetrafluoroethoxy)-4-fluorbenzen (3c):*

bezbarvý olej,  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22-7.19 (m, 2H), 7.11-7.06 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161.10 (d,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 246.4$  Hz), 144.64, 123.59 (d,  $^3\text{J}_{\text{C-F}} = 9.1$  Hz), 116.63 (d,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 23.2$  Hz), 115.91 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 275.7$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 32.3$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 113.68 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 313.1$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 44.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -68.08 (t,  $^3\text{J}_{\text{F-F}} = 3.8$  Hz, 2F), -86.30 (t,  $^3\text{J}_{\text{F-F}} = 3.8$  Hz, 2F), -115.12 (tt,  $^3\text{J}_{\text{H-F}} = 11.3$  Hz,  $^4\text{J}_{\text{H-F}} = 3.8$  Hz, 1F); HRMS (EI+)  $m/z$  vyp.  $\text{C}_8\text{H}_4\text{F}_5\text{N}_3\text{O}$   $[\text{M}]^+$ : 253.0275, nal. 253.0274.

*1-(2-(4-Bromfenoxy)-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazol (4aa):*

bezbarvé krystaly, b.t. 87-90 °C (nekor.);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.13 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 2H), 7.51-7.48 (m, 2H), 7.29-7.27 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H), 2.40 (s, 3H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  148.55, 147.51, 139.36, 133.06, 129.87, 129.15, 126.15, 123.60, 120.62, 117.88, 115.80 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 277.8$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 38.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 111.48 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 271.7$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 38.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 21.50;  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -86.36 (t,  $^3\text{J}_{\text{F-F}} = 3.8$  Hz, 2F), -99.11 (t,  $^3\text{J}_{\text{F-F}} = 3.8$  Hz, 2F); HRMS (EI)  $m/z$  vyp.  $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{OBrF}_4$   $[\text{M}]^+$ : 430.01726, nal. 430.01731.

*3-(1-(2-(4-Bromfenoxy)-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin (4ab):*

bezbarvé krystaly, b.t. 94-96 °C (nekor.);  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9.18 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.28-8.26 (m, 1H), 7.517.47 (m, 2H), 7.47 (br s, 1H), 7.06-7.04 (m, 2H);  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  150.26, 147.76, 147.39, 147.34, 145.60, 133.46, 133.08, 124.67, 123.51, 120.70, 118.87, 115.70 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 277.8$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 35.3$  Hz,  $\text{CF}_2$ ), 111.45 (tt,  $^1\text{J}_{\text{C-F}} = 272.7$  Hz,  $^2\text{J}_{\text{C-F}} = 39.4$  Hz,  $\text{CF}_2$ );  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -86.27 (t,  $^3\text{J}_{\text{F-F}} = 3.8$



Hz, 2F), -99.01 (t,  $^3J_{F-F} = 3.8$  Hz, 2F); HRMS (EI) m/z vyp.  $C_{15}H_{10}N_4OBrF_4$  [M]<sup>+</sup>: 416.99686, nal. 416.99693.

*1-(2-(4-Bromfenoxy)-1,1,2,2-tetrafluorethyl)-4-(4-nitrofenyl)-1H-1,2,3-triazol (4ac):*

bezbarvé krystaly, b.t. 137-144 °C (nekor.);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.35 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 2H), 8.11-8.08 (m, 2H), 7.52-7.50 (m, 2H), 7.07-7.05 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  148.19, 147.39, 146.30, 135.07, 133.15, 126.91, 124.60, 123.52, 120.80, 119.95, 115.69 (tt,  $^1J_{C-F} = 277.8$  Hz,  $^2J_{C-F} = 38.4$  Hz,  $CF_2$ ), 111.47 (tt,  $^1J_{C-F} = 272.7$  Hz,  $^2J_{C-F} = 44.4$  Hz,  $CF_2$ );  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -86.25 (t,  $^3J_{F-F} = 3.8$  Hz, 2F), -99.03 (t,  $^3J_{F-F} = 3.8$  Hz, 2F); HRMS (EI) m/z vyp.  $C_{16}H_{10}N_4O_3BrF_4$  [M]<sup>+</sup>: 460.98669, nal. 460.98672.

*1-(1,1,2,2-Tetrafluor-2-fenoxyethyl)-4-p-tolyl-1H-1,2,3-triazol (4ba):*

bezbarvé krytaly, b.t. 65-67 °C (nekor.);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.18 (s, 1H), 7.83-7.81 (m, 2H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.33-7.30 (m, 3H), 7.20-7.18 (m, 2H), 2.43 (s, 3H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  148.53, 148.50, 139.28, 129.93, 129.84, 127.16, 126.22, 126.14, 121.76, 118.00, 115.90 (tt,  $^1J_{C-F} = 276.7$  Hz,  $^2J_{C-F} = 38.4$  Hz,  $CF_2$ ), 111.59 (tt,  $^1J_{C-F} = 271.6$  Hz,  $^2J_{C-F} = 45.4$  Hz,  $CF_2$ ), 21.46;  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -86.24 (t,  $^3J_{F-F} = 3.8$  Hz, 2F), -99.35 (t,  $^3J_{F-F} = 3.8$  Hz, 2F); HRMS (ESI) m/z vyp.  $C_{17}H_{14}N_3OF_4$  [M + H]<sup>+</sup>: 352.10675, nal. 352.10681.

*3-(1-(1,1,2,2-Tetrafluor-2-fenoxyethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin (4bb):*

bezbarvé krystaly, b.t. 70-74 °C (nekor.);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  9.10 (br s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.29-8.27 (m, 1H), 7.43 (br s, 1H), 7.38-7.35 (m, 2H), 7.30-7.26 (m, 1H), 7.16-7.14 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  150.09, 148.41, 147.25, 145.37, 133.71, 129.95, 129.72, 127.23, 124.08, 121.67, 119.02, 115.78 (tt,  $^1J_{C-F} = 277.8$  Hz,  $^2J_{C-F} = 36.4$  Hz,  $CF_2$ ), 111.55 (tt,  $^1J_{C-F} = 272.7$  Hz,  $^2J_{C-F} = 42.4$  Hz,  $CF_2$ );  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -86.16 (br t, 2F), -99.28 (br t,  $^3J_{F-F} = 3.8$  Hz, 2F); HRMS (ESI) m/z vyp.  $C_{15}H_{11}N_4OF_4$  [M + H]<sup>+</sup>: 339.08635, nal. 339.08642.

*4-(4-Nitrofenyl)-1-(1,1,2,2-tetrafluor-2-fenoxyethyl)-1H-1,2,3-triazol (4bc):*

bezbarvé krystaly, b.t. 110-111 °C (nekor.);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.37 (s, 1H), 8.35-8.33 (m, 2H), 8.11-8.09 (m, 2H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.32-7.28 (m, 1H), 7.17-7.15 (m, 2H);  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  148.42, 148.14, 146.26, 135.18, 130.02, 127.33, 126.90, 124.57, 121.70, 120.07, 115.79 (tt,  $^1J_{C-F} = 276.7$  Hz,  $^2J_{C-F} = 37.3$  Hz,  $CF_2$ ), 111.58 (tt,  $^1J_{CF} = 273.7$  Hz,  $^2J_{C-F} = 41.4$  Hz,  $CF_2$ );  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  -85.65 (t,  $^3J_{F-F} = 3.8$  Hz, 2F), -98.80 (t,  $^3J_{F-F} = 3.8$  Hz, 2F); HRMS (ESI) m/z vyp.  $C_{16}H_{11}N_4O_3F_4$  [M + H]<sup>+</sup>: 383.07618, nal. 383.07629.

*1-(1,1,2,2-Tetrafluor-2-(4-fluorfenoxy)ethyl)-4-(p-tolyl)-1H-1,2,3-triazol (4ca):*

bezbarvé krystaly, b.t. 83-88 °C (nekor.); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.17 (s, 1H), 7.82-7.80 (m, 2H), 7.31-7.29 (m, 2H), 7.10 (br s, 2H), 7.08-7.06 (m, 2H), 2.43 (s, 3H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.15 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 246.4 Hz), 148.53, 144.19, 139.34, 129.86, 128.80, 126.14, 123.64 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9.1 Hz), 117.92, 116.68 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 24.2 Hz), 115.84 (tt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 277.8 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 38.4 Hz, CF<sub>2</sub>), 111.52 (tt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 271.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 43.4 Hz, CF<sub>2</sub>), 21.47; <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -86.51 (br t, 2F), -99.14 (br t, <sup>3</sup>J<sub>F-F</sub> = 3.8 Hz, 2F), -115.16 až -115.21 (br m, 1F); HRMS (ESI) m/z vyp. C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 370.09733, nal. 370.09740.

*3-(1-(1,1,2,2-Tetrafluor-2-(4-fluorfenoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol-4-yl)pyridin (4cb):*

bezbarvé krystaly, b.t. 61-67 °C (nekor.); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.19 (br s, 1H), 8.87 (br s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.28 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.14-7.10 (m, 2H), 7.05-7.01 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.12 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 246.7 Hz), 149.97, 147.25, 145.67, 144.05, 144.02, 133.28, 125.29, 123.50 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 8.7 Hz), 118.97, 116.67 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 23.8 Hz), 115.71 (tt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 276.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 36.4 Hz, CF<sub>2</sub>), 111.47 (tt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 41.4 Hz, CF<sub>2</sub>); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -86.63 (t, <sup>3</sup>J<sub>F-F</sub> = 3.8 Hz, 2F), -99.05 (t, <sup>3</sup>J<sub>F-F</sub> = 3.8 Hz, 2F), -114.91 až 114.97 (br m, 1F); HRMS (ESI) m/z vyp. C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 357.07693, nal. 357.07695.

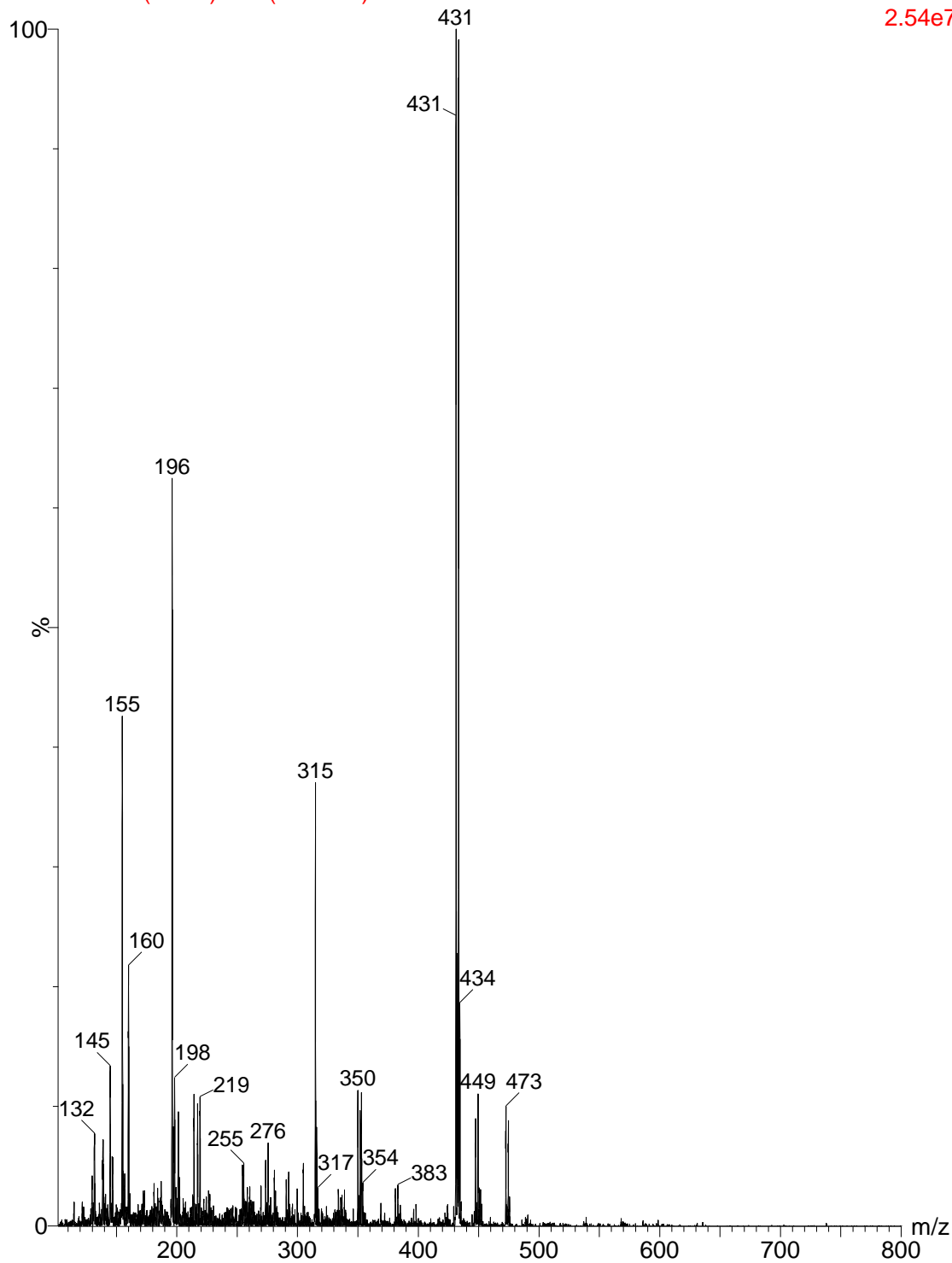
*4-(4-Nitrofenyl)-1-(1,1,2,2-tetrafluor-2-(4-fluorfenoxy)ethyl)-1H-1,2,3-triazol (4cc):*

bezbarvé krystaly, b.t. 116-123 °C (nekor.); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.37 (s, 1H), 8.34-8.42 (m, 2H), 8.11-8.08 (m, 2H), 7.16-7.13 (m, 2H), 7.08-7.04 (m, 2H); <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 161.21 (d, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 246.4 Hz), 148.15, 146.28, 144.03, 135.09, 126.90, 124.57, 123.58 (d, <sup>3</sup>J<sub>C-F</sub> = 9.1 Hz), 120.03, 116.77 (d, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 24.2 Hz), 115.72 (tt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 277.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 38.4 Hz, CF<sub>2</sub>), 111.50 (tt, <sup>1</sup>J<sub>C-F</sub> = 272.7 Hz, <sup>2</sup>J<sub>C-F</sub> = 41.4 Hz, CF<sub>2</sub>); <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -85.93 (t, <sup>3</sup>J<sub>F-F</sub> = 3.8 Hz, 2F), -98.60 (t, <sup>3</sup>J<sub>F-F</sub> = 3.8 Hz, 2F), -114.31 až 114.37 (br m, 1F); HRMS (ESI) m/z vyp. C<sub>16</sub>H<sub>10</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>F<sub>5</sub> [M + H]<sup>+</sup>: 401.06676, nal. 401.06668.

## 8 PŘÍLOHA 2: HMOTNOSTNÍ SPEKTRA PÍKŮ PRODUKTŮ NA UPLC

JF03-1h 678 (5.014) Cm (658:685)

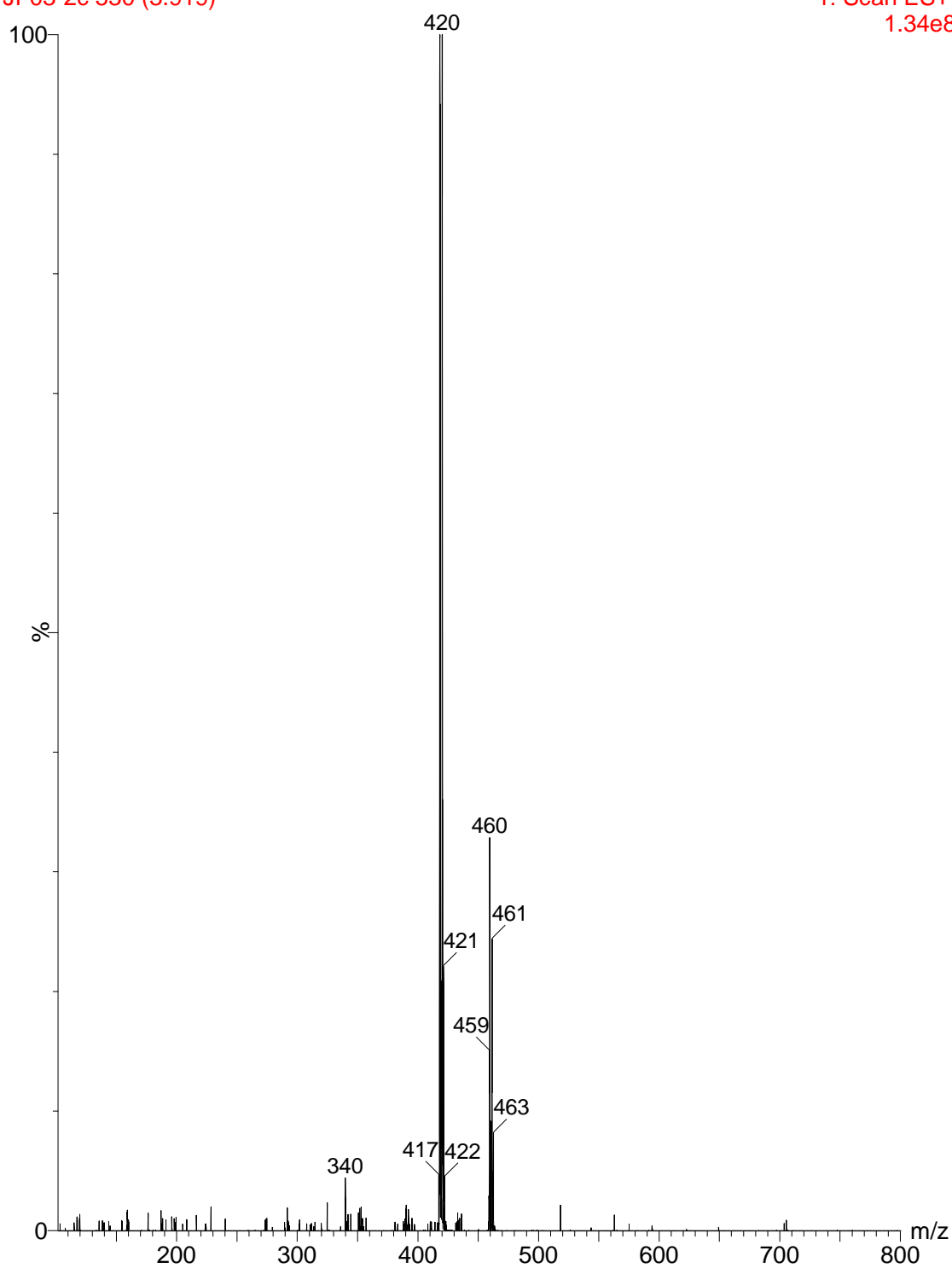
1: Scan ES+  
2.54e7



Příloha 2.a: hmotnostní spektrum signálu s produktem 4aa v 5.00

JF03-2c 530 (3.919)

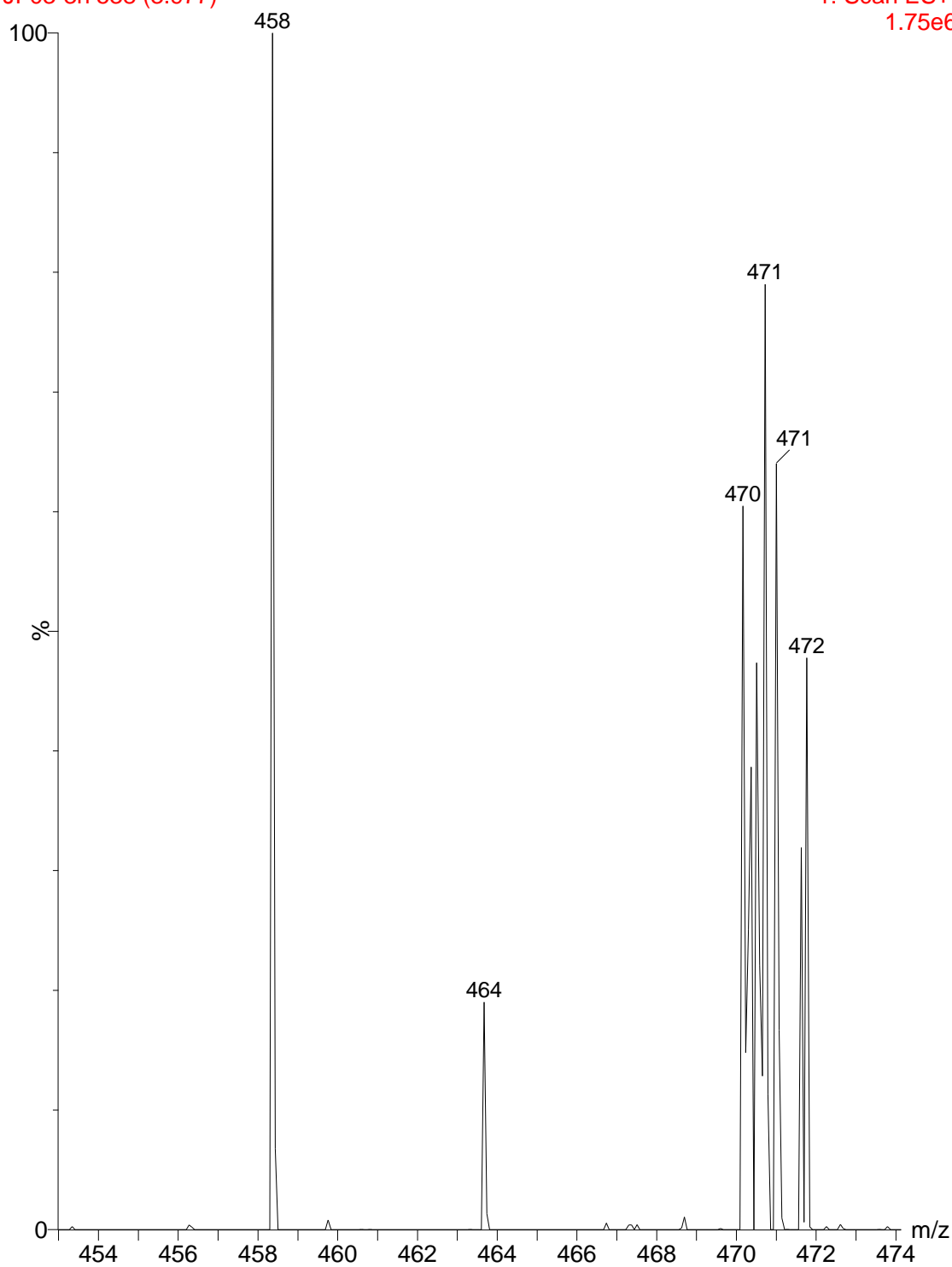
1: Scan ES+  
1.34e8



**Příloha 2.b:** hmotnostní spektrum signálu s produktem **4ab** v 3.92

JF03-3h 538 (3.977)

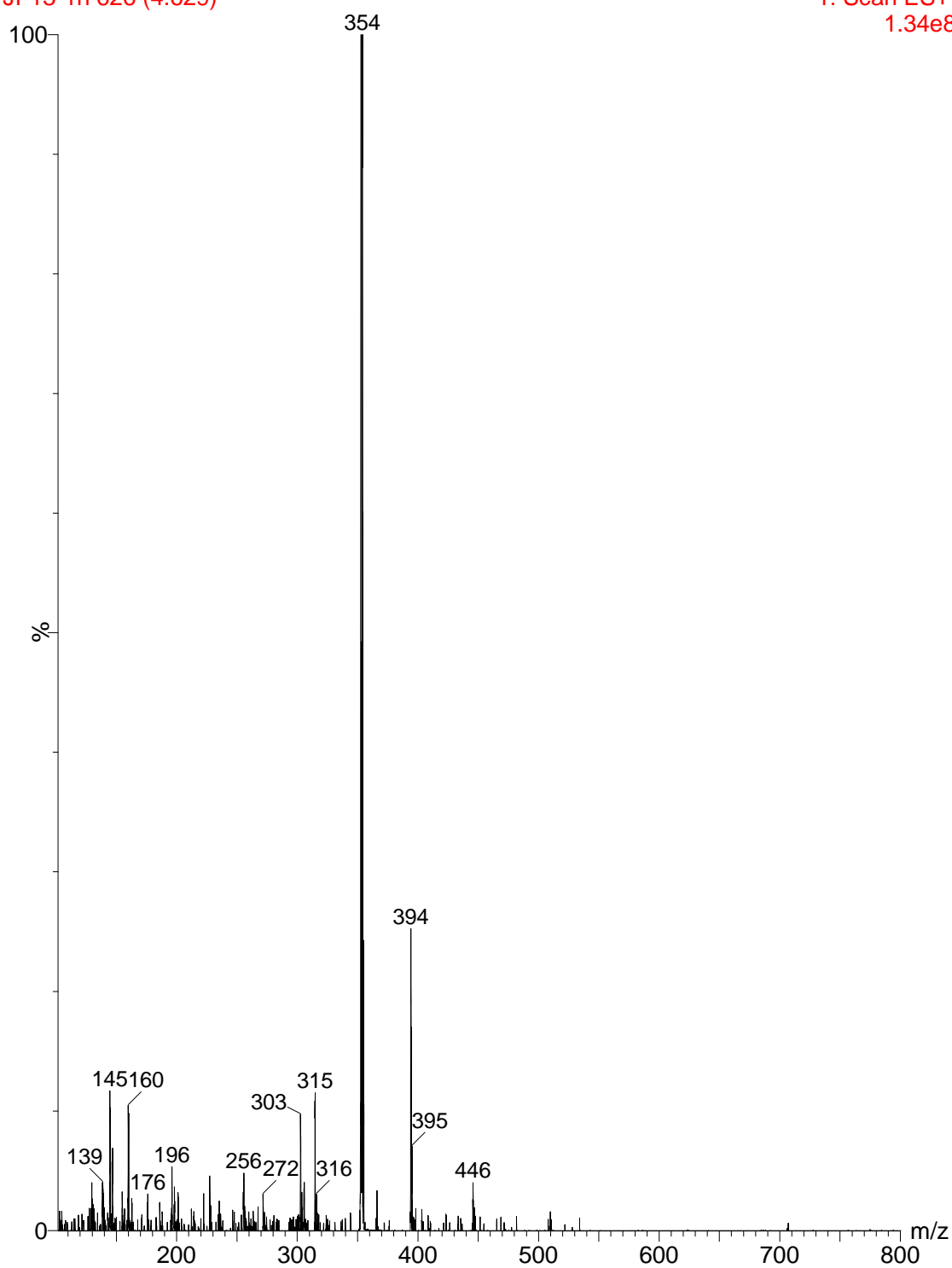
1: Scan ES+  
1.75e6



Příloha 2.c: hmotnostní spektrum signálu s produktem 4ac v 3.97

JF13-1h 626 (4.629)

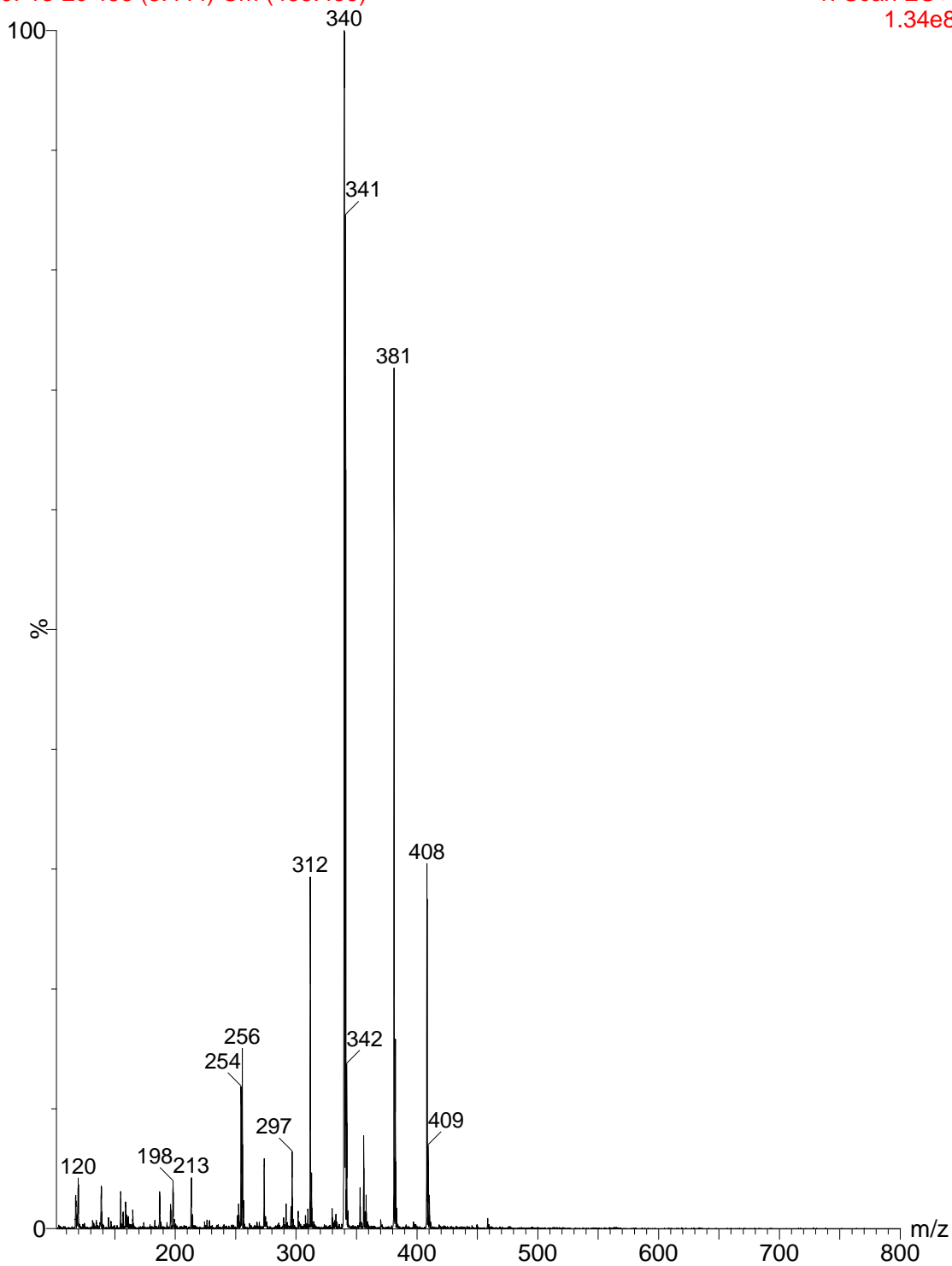
1: Scan ES+  
1.34e8



Příloha 2.d: hmotnostní spektrum signálu s produktem **4ba** v 4.63

JF13-2c 466 (3.444) Cm (466:499)

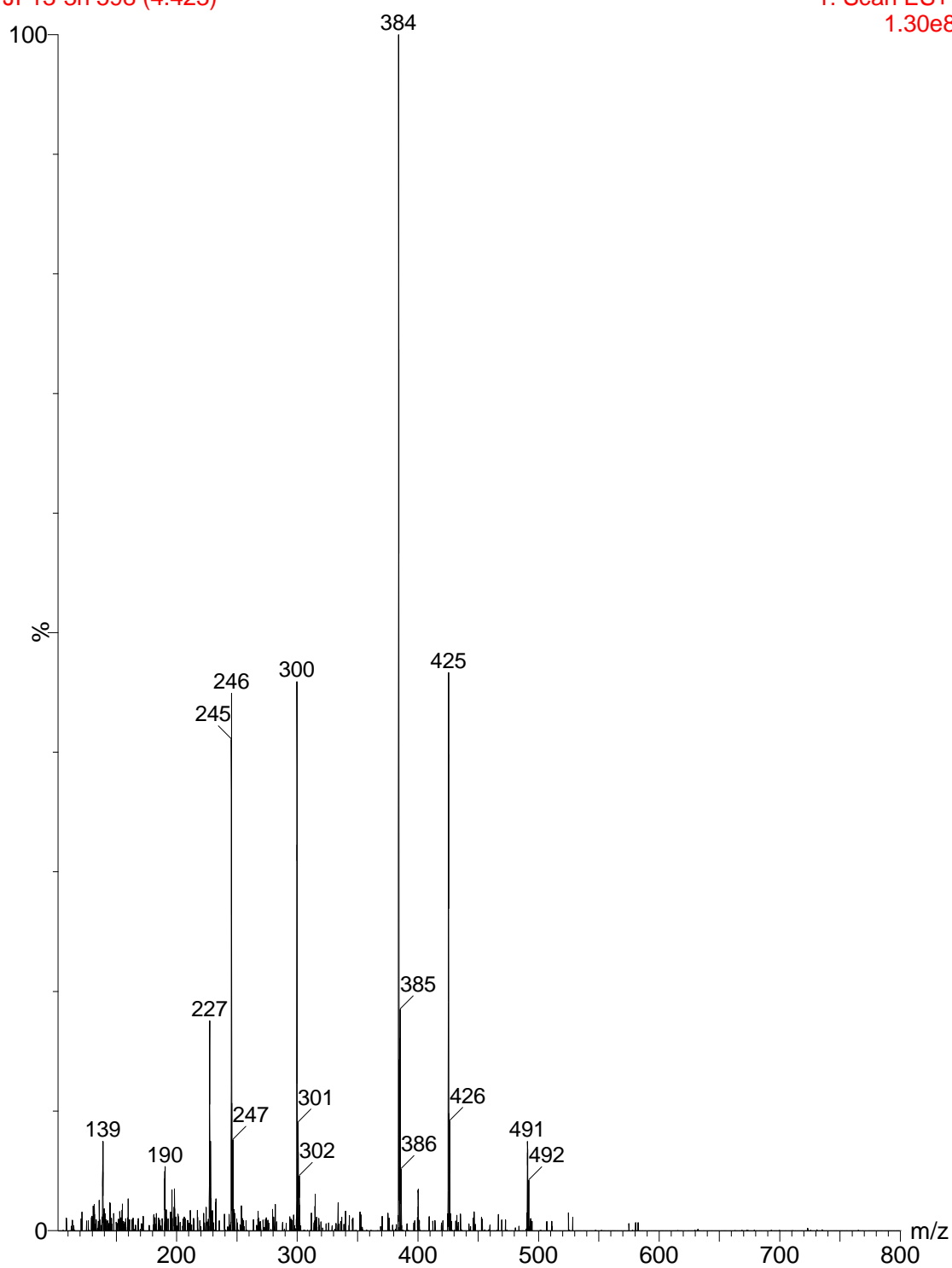
1: Scan ES+  
1.34e8



Příloha 2.e: hmotnostní spektrum signálu s produktem **4bb** v 3.44

JF13-3h 598 (4.423)

1: Scan ES+  
1.30e8

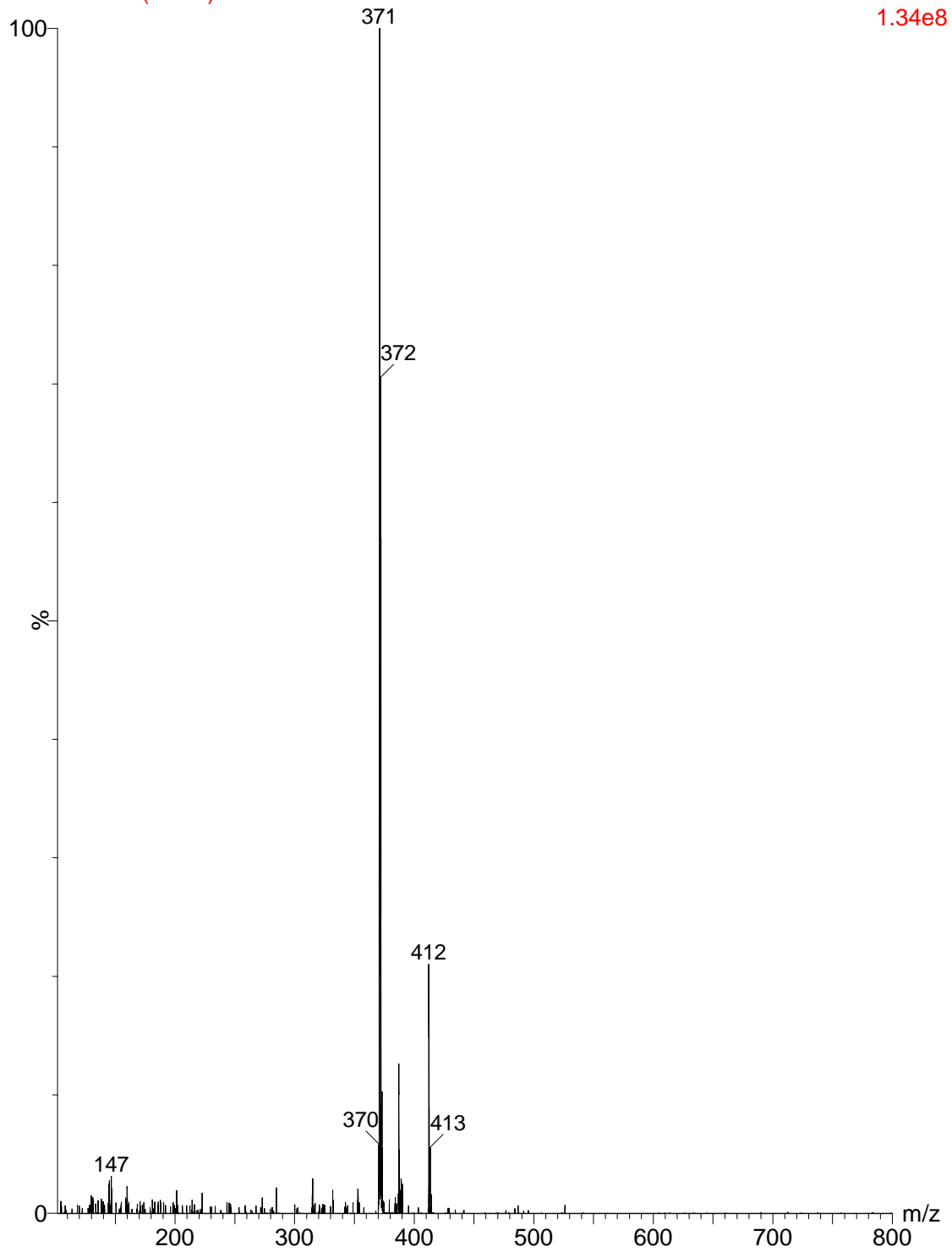


Příloha 2.f: hmotnostní spektrum signálu s produktem **4bc** v 4.42



JF23-1d 630 (4.659)

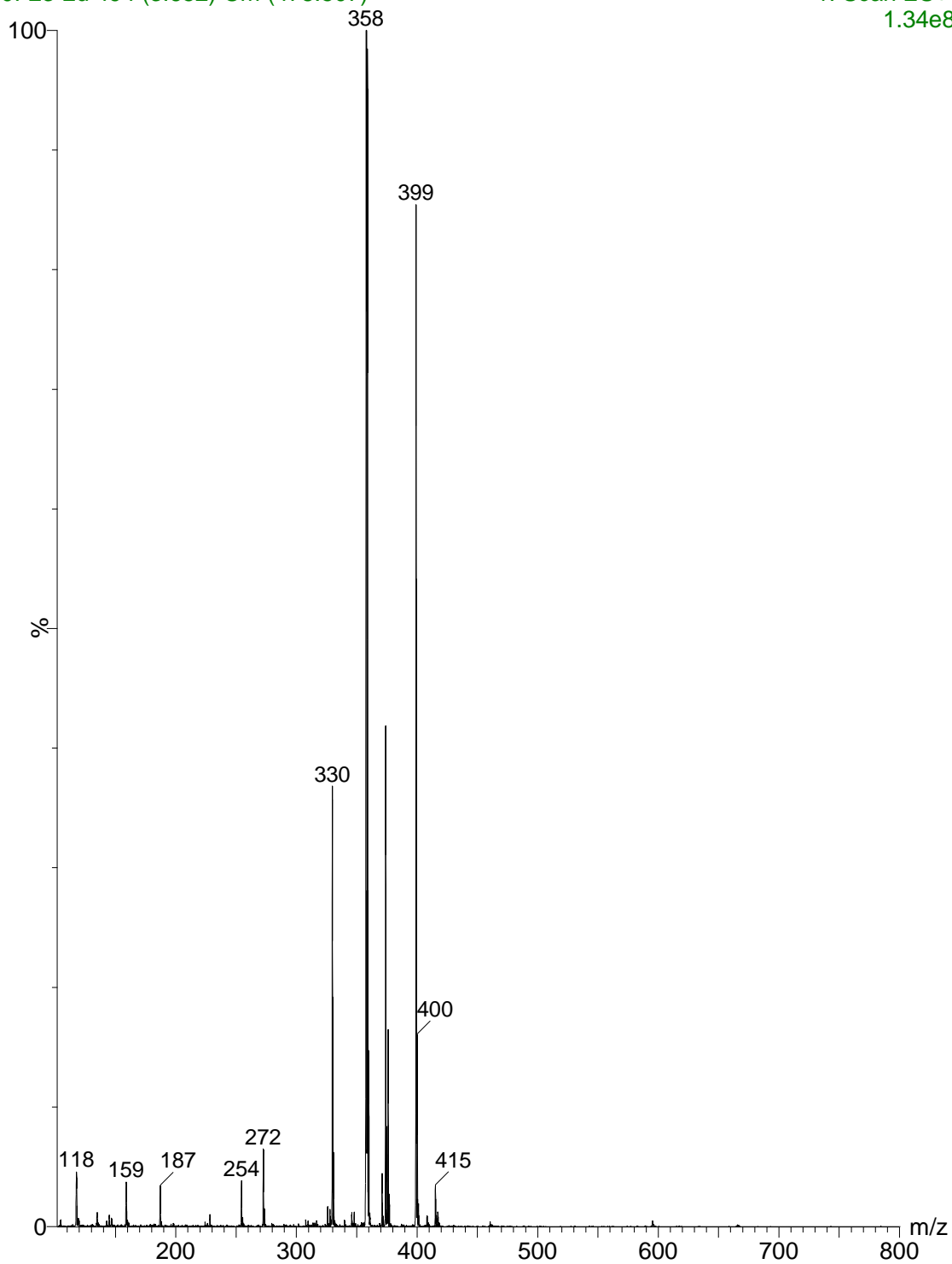
1: Scan ES+  
1.34e8



Příloha 2.g: hmotnostní spektrum signálu s produktem **4ca** v 4.65

JF23-2d 494 (3.652) Cm (478:507)

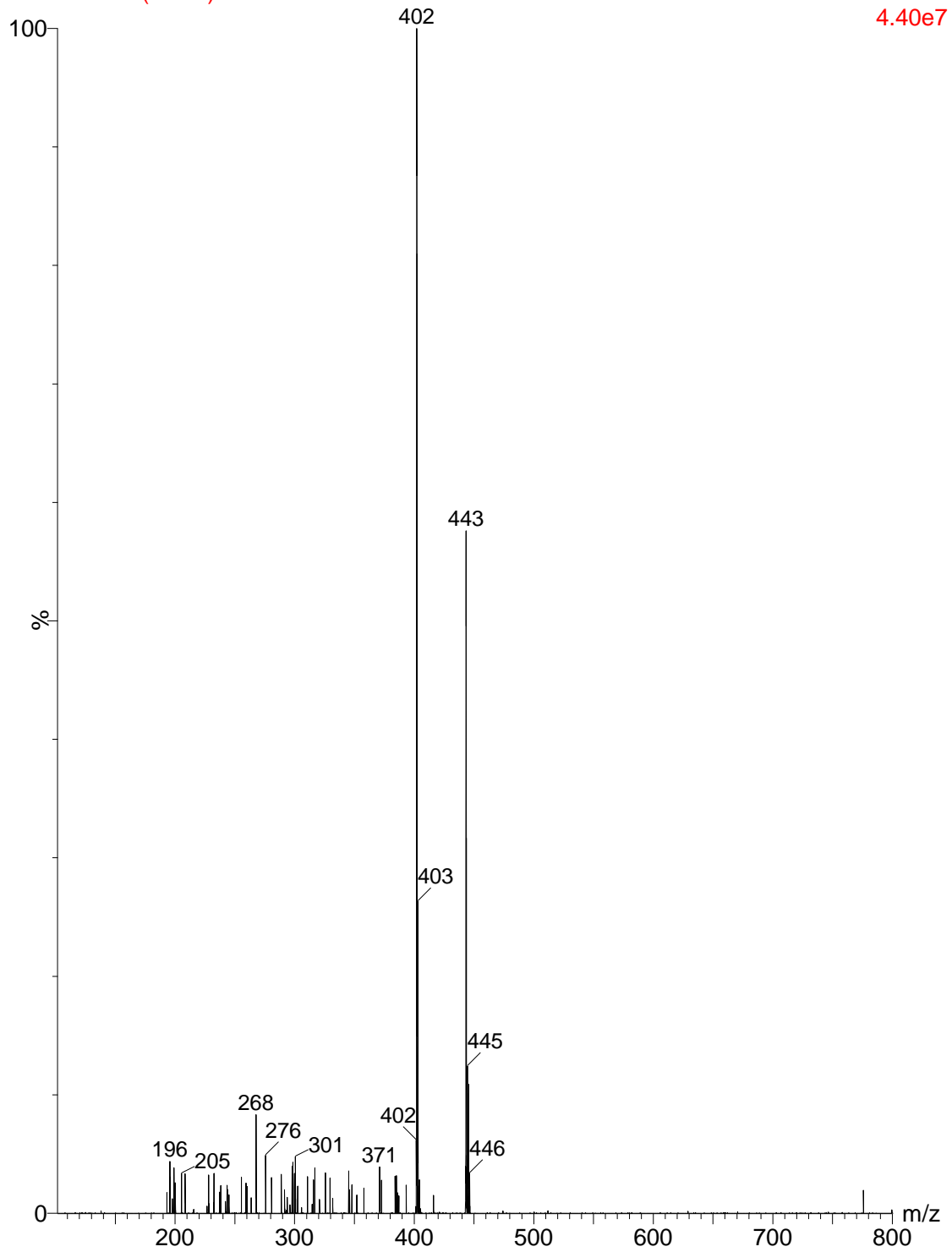
1: Scan ES+  
1.34e8



Příloha 2.h: hmotnostní spektrum signálu s produktem **4cb** v 3.65

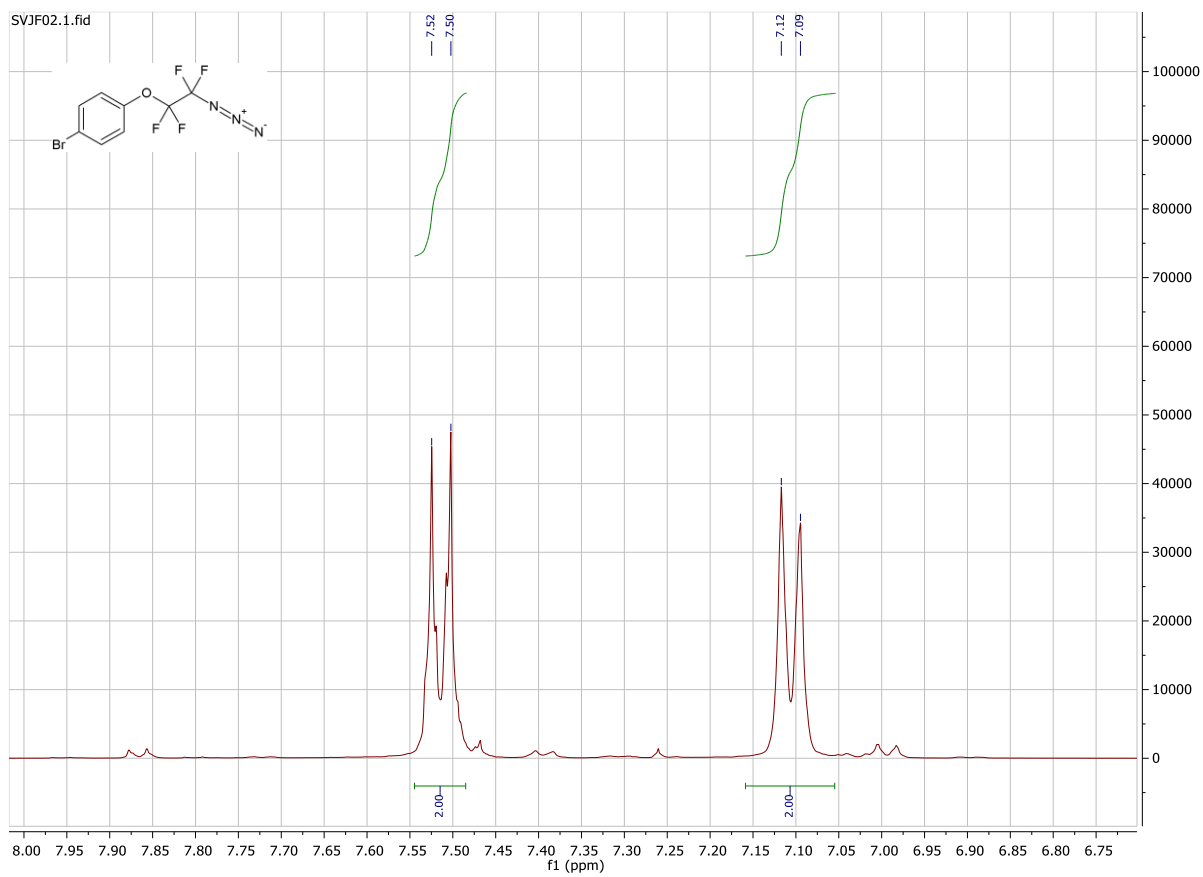
JF23-3d 596 (4.406)

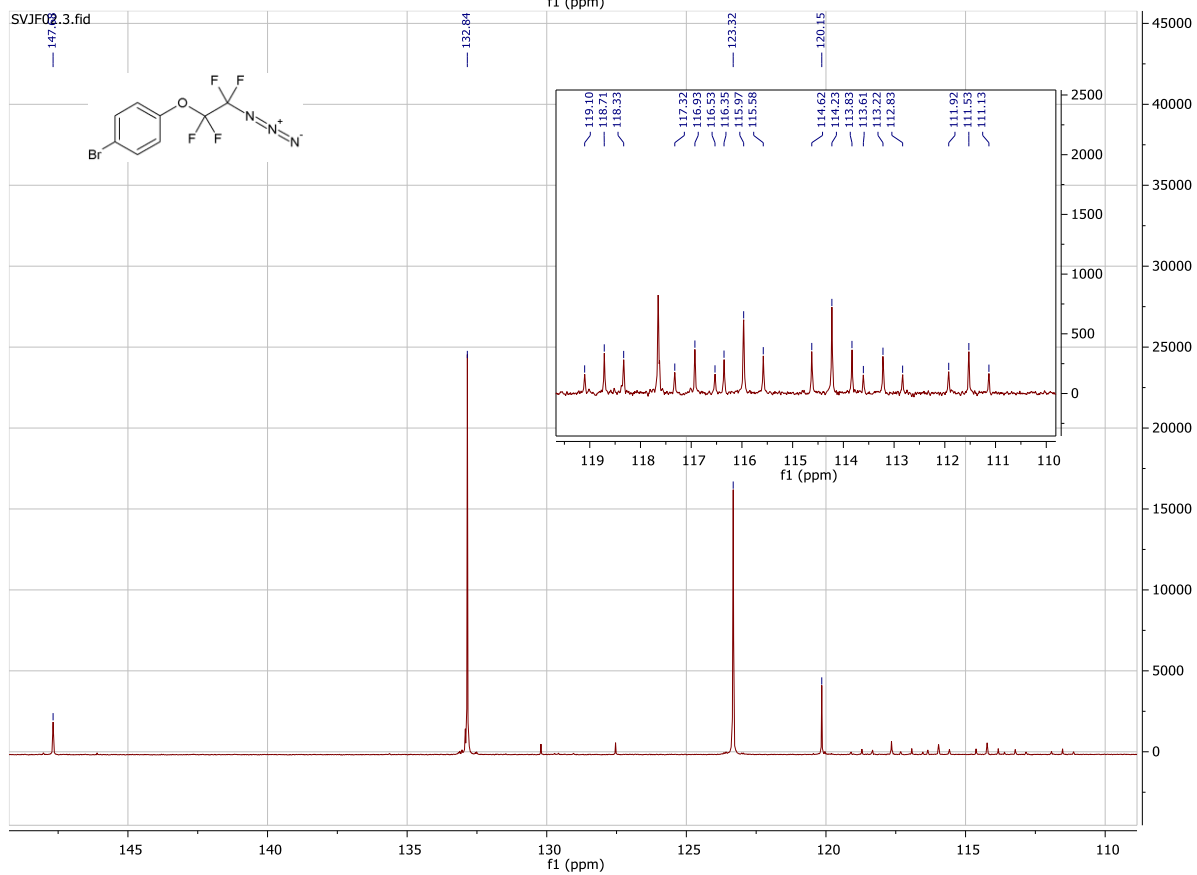
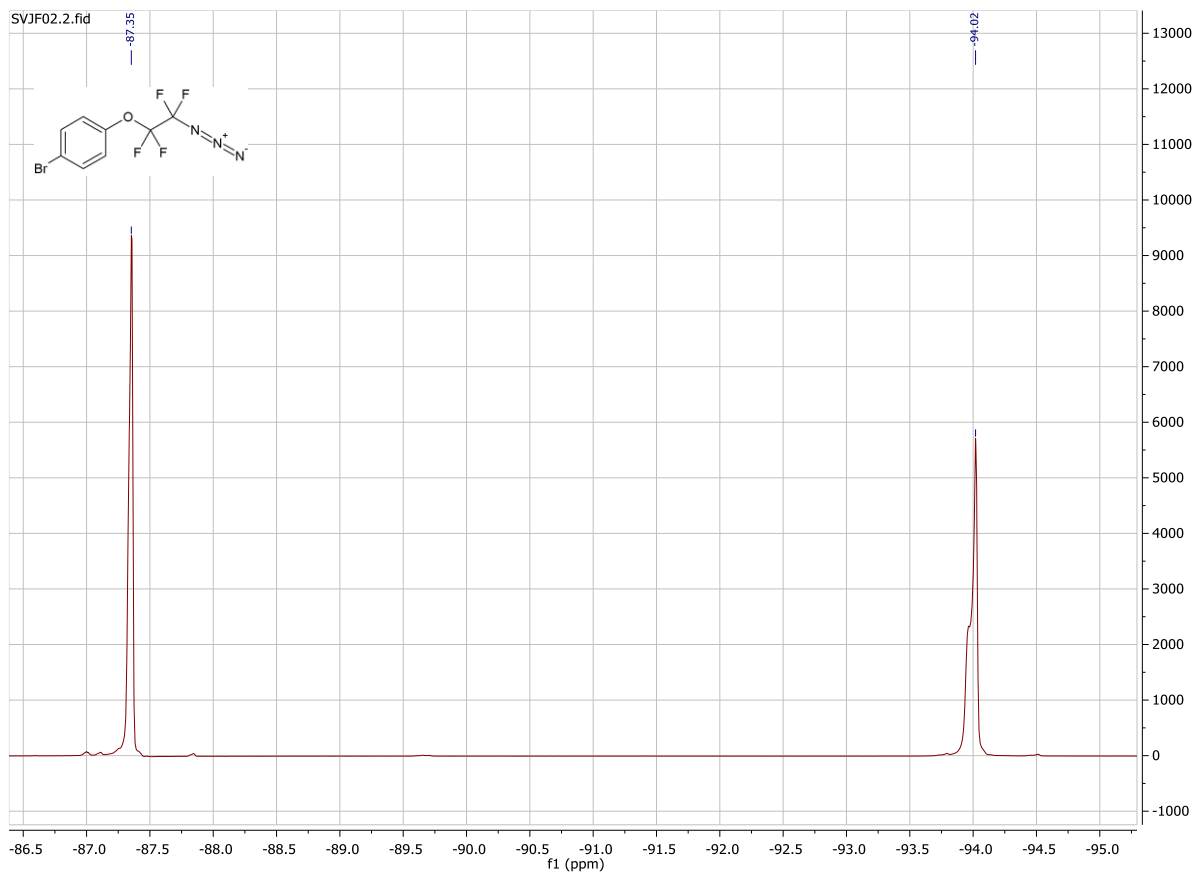
1: Scan ES+  
4.40e7

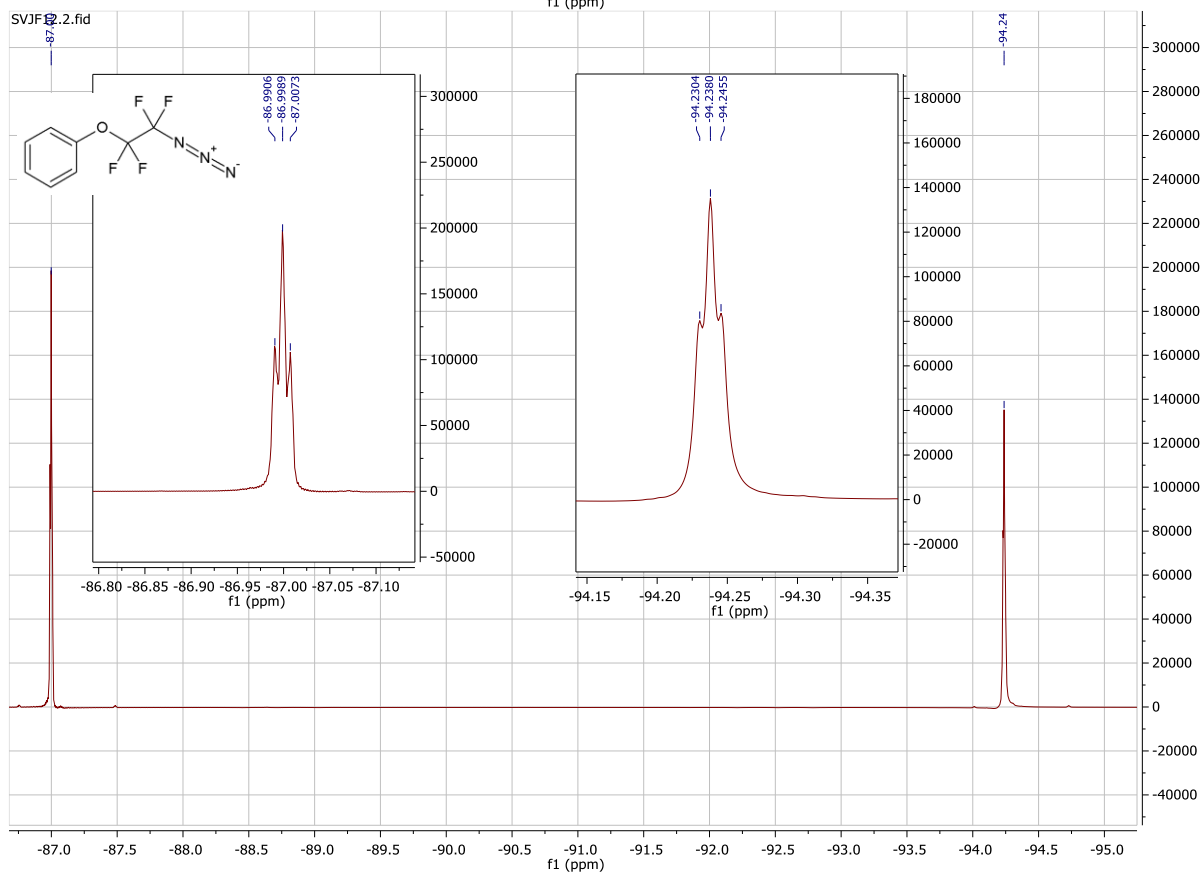
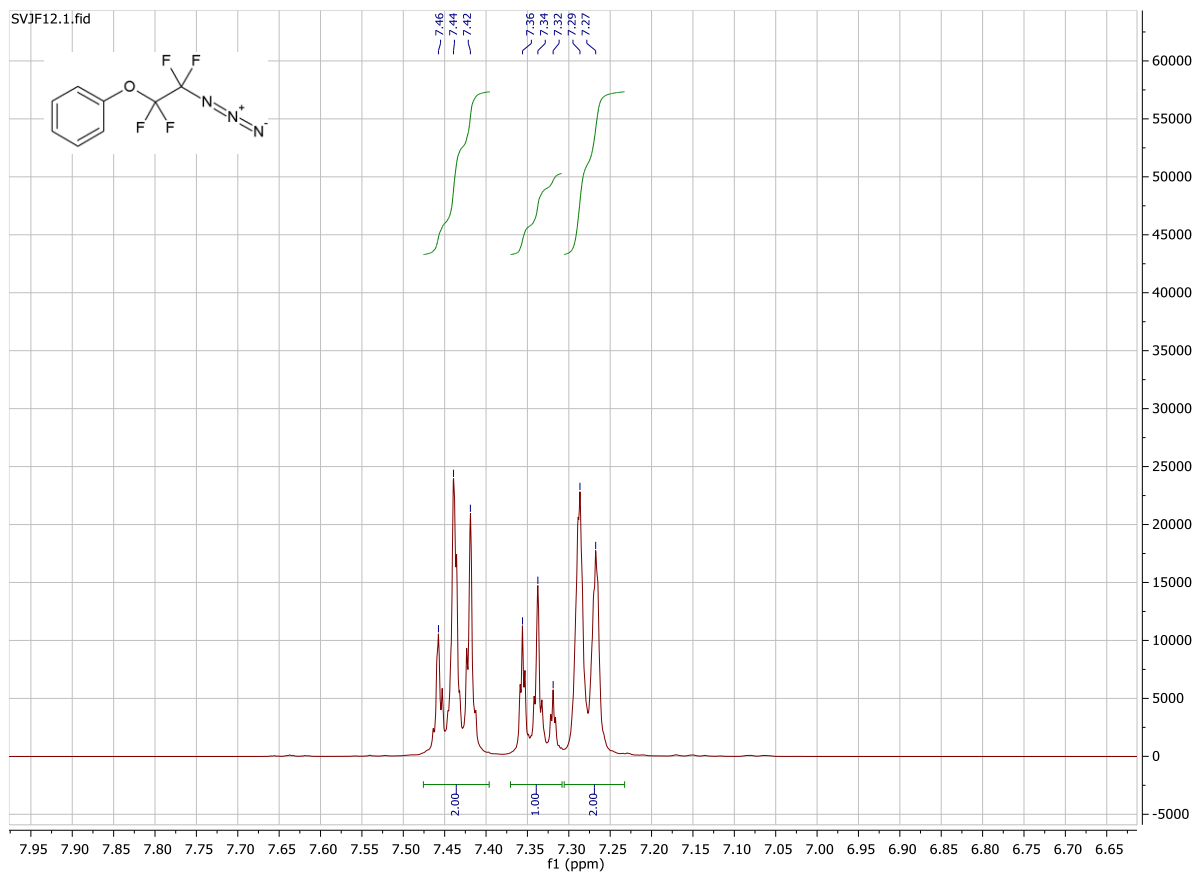


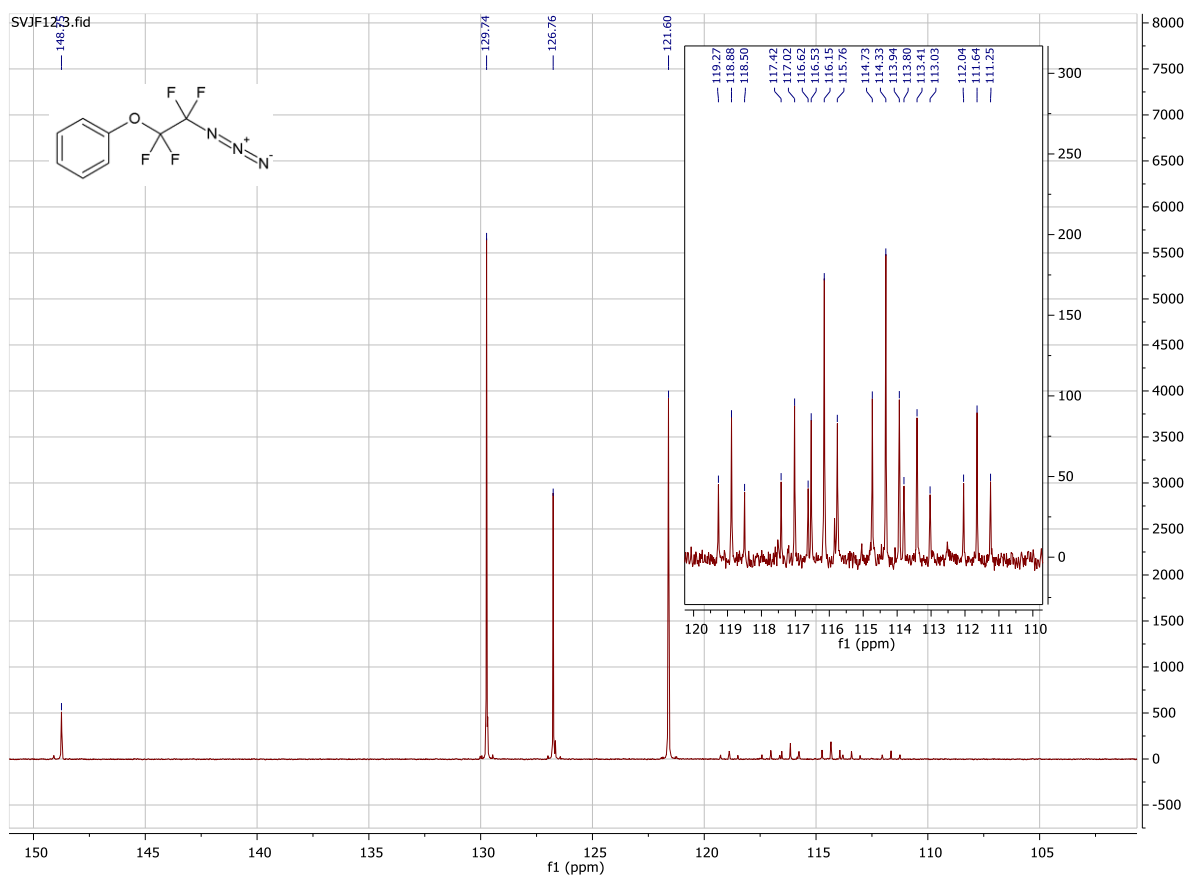
Příloha 2.i: hmotnostní spektrum signálu s produktem **4cc** v 4.40

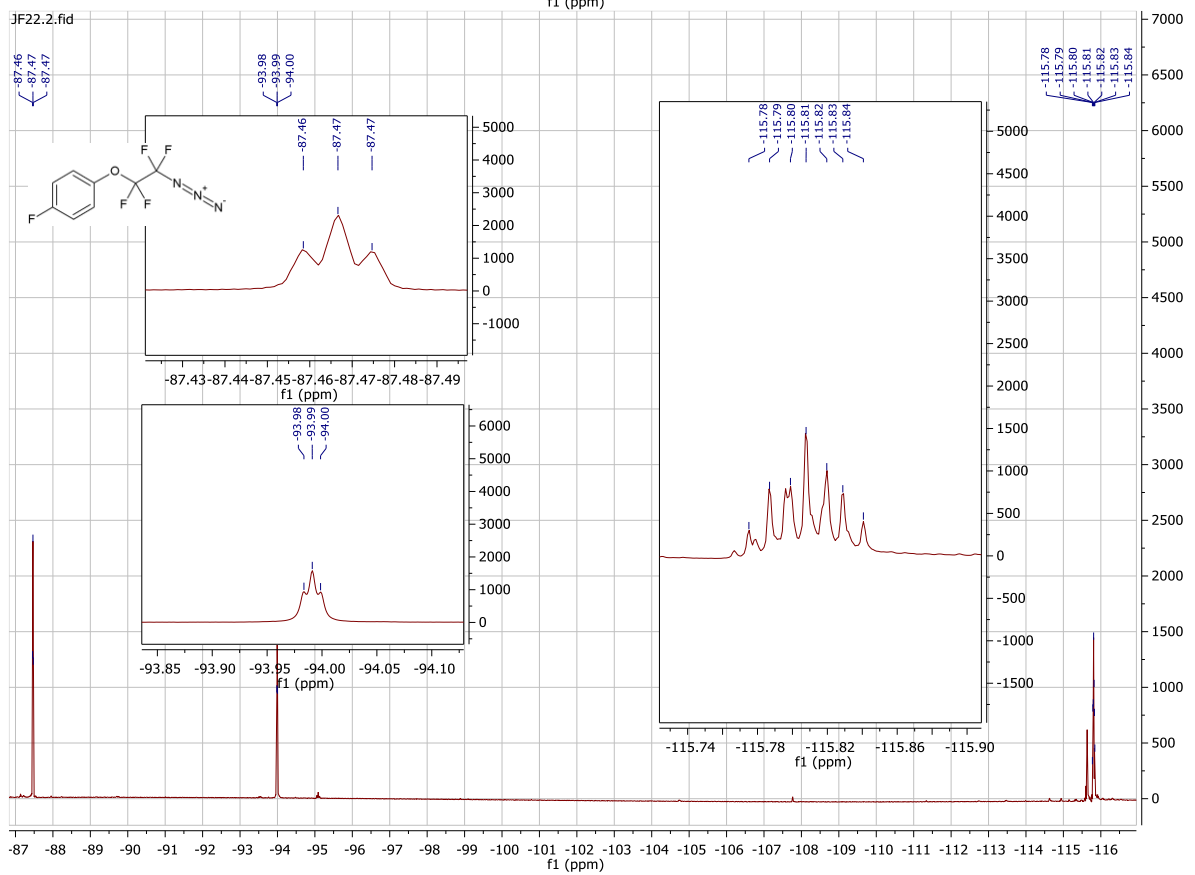
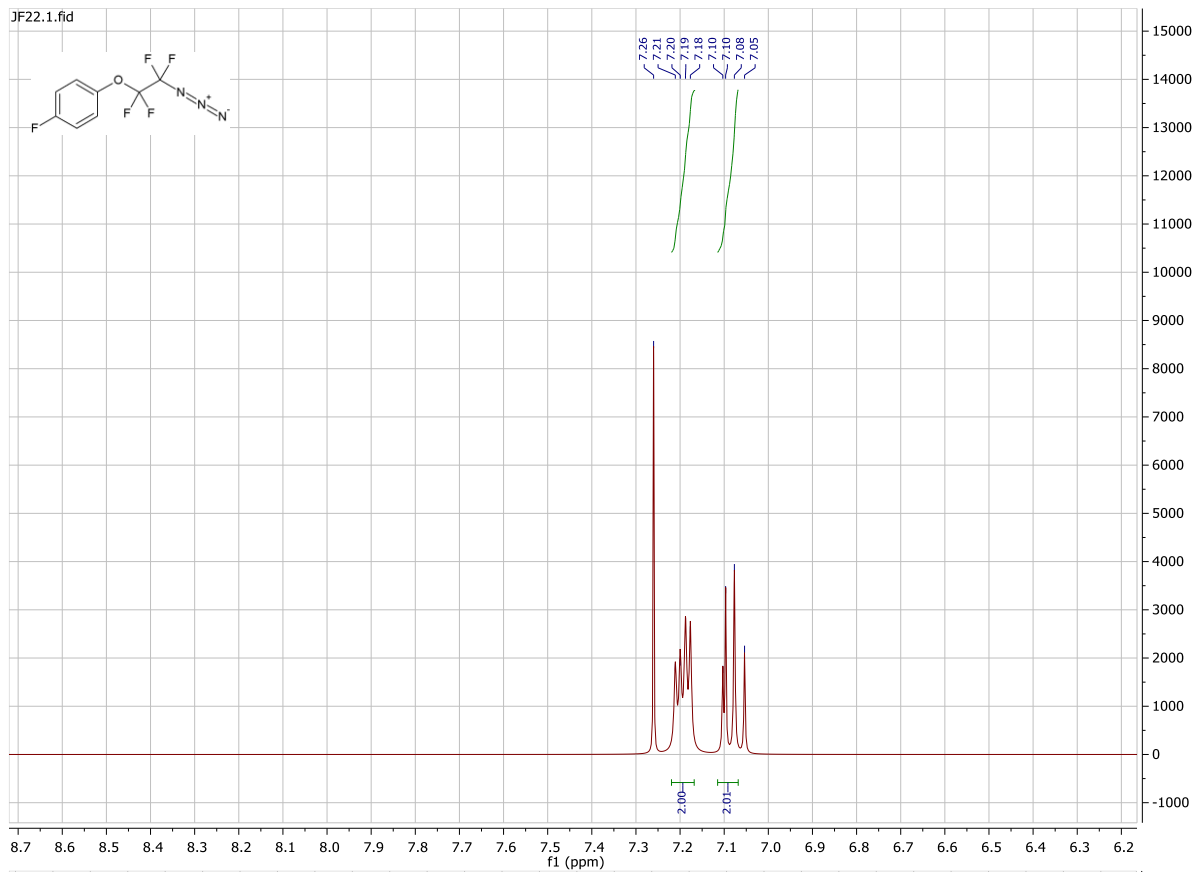
## 9 PŘÍLOHA 3: $^1\text{H}$ NMR, $^{19}\text{F}$ NMR A $^{14}\text{C}$ NMR SPEKTRA SYNTETIZOVANÝCH AZIDŮ A TRIAZOLŮ



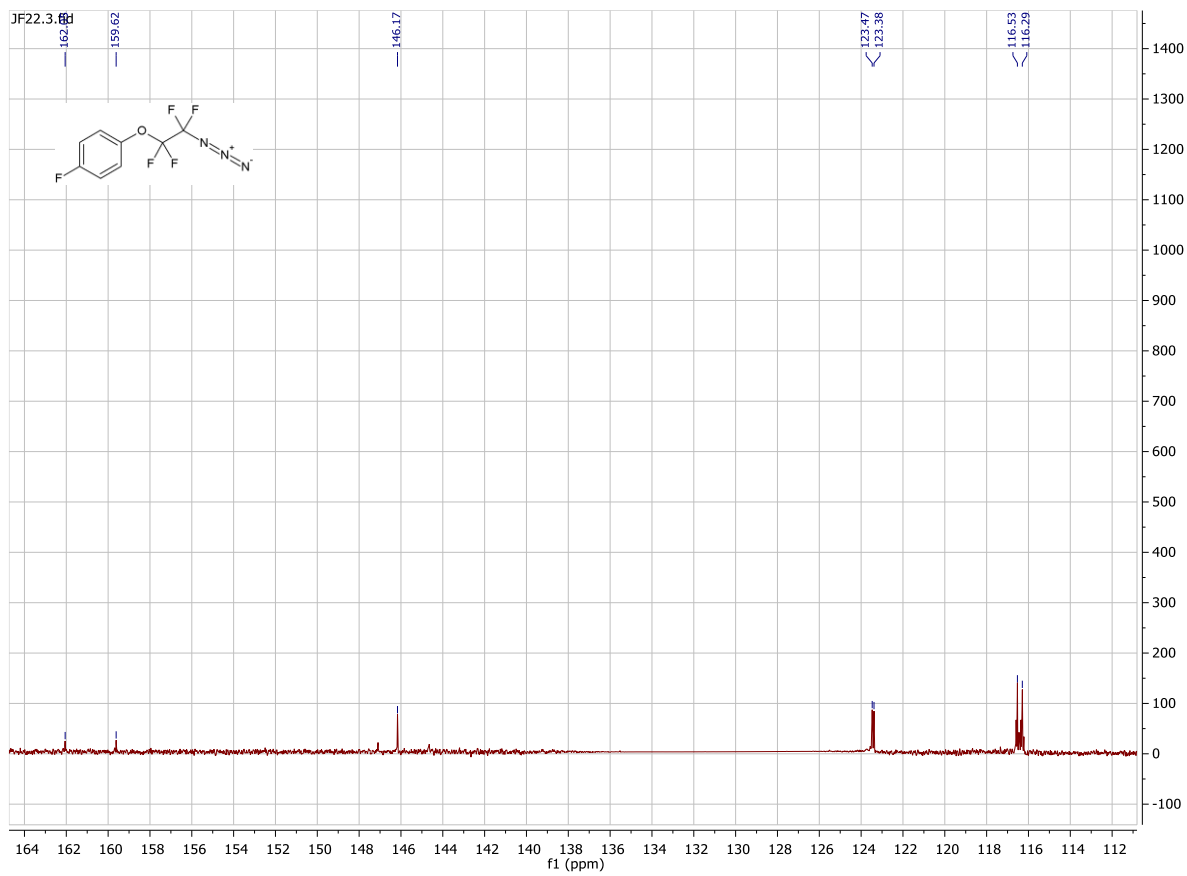


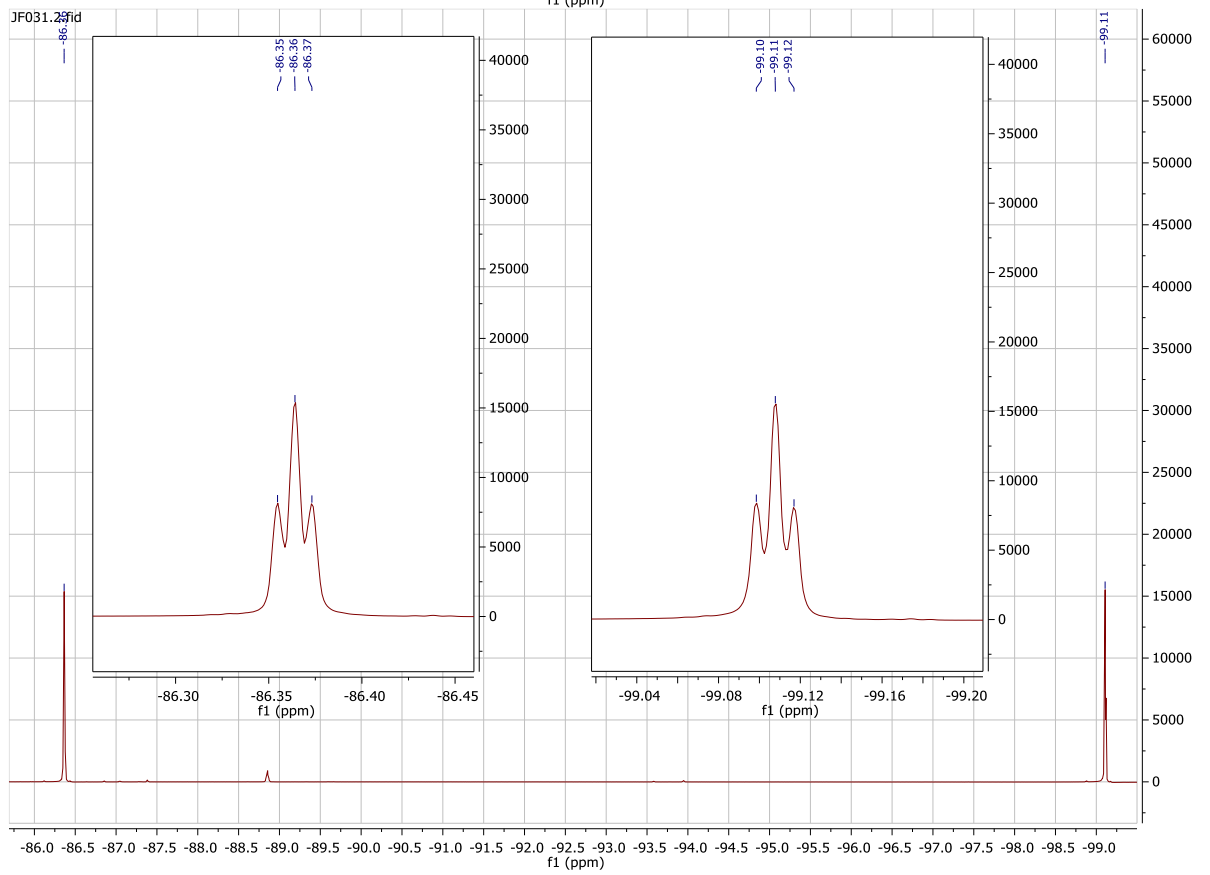
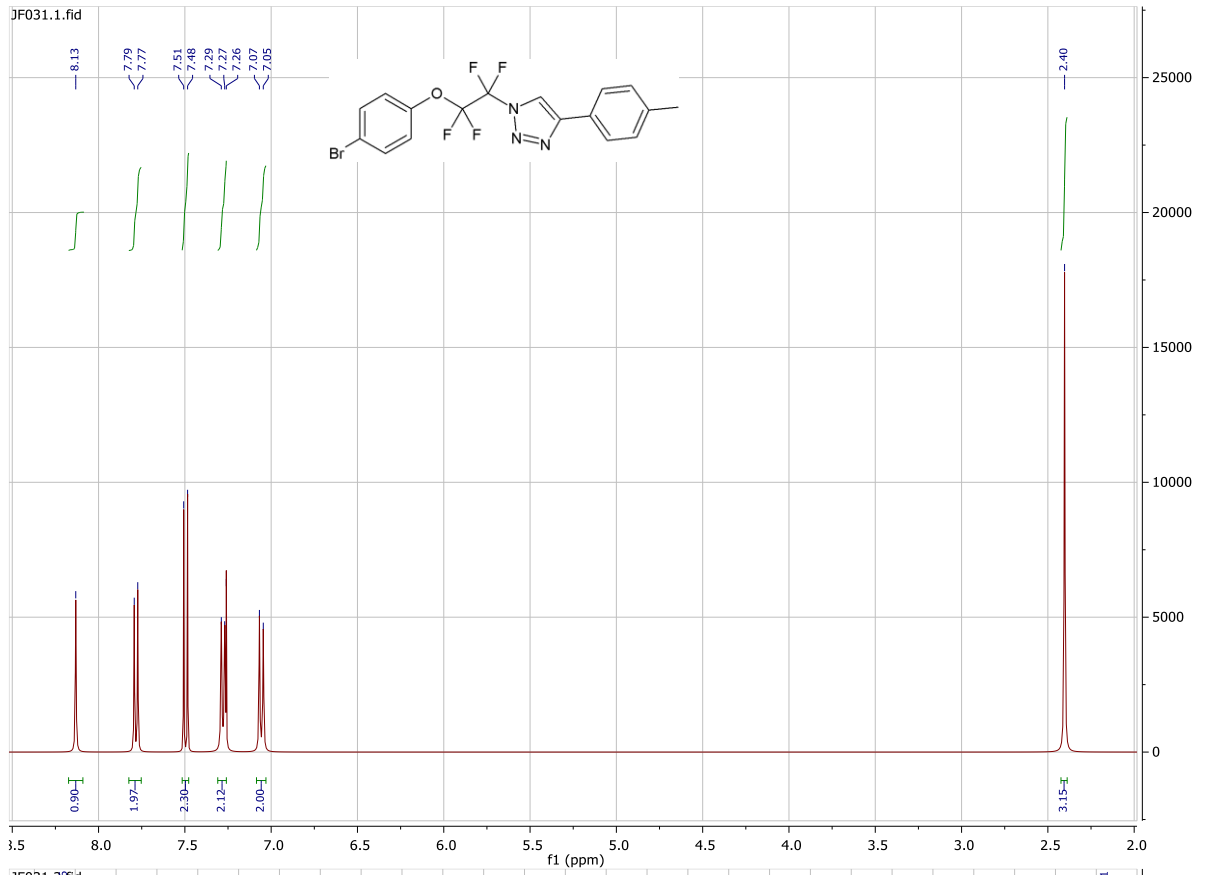


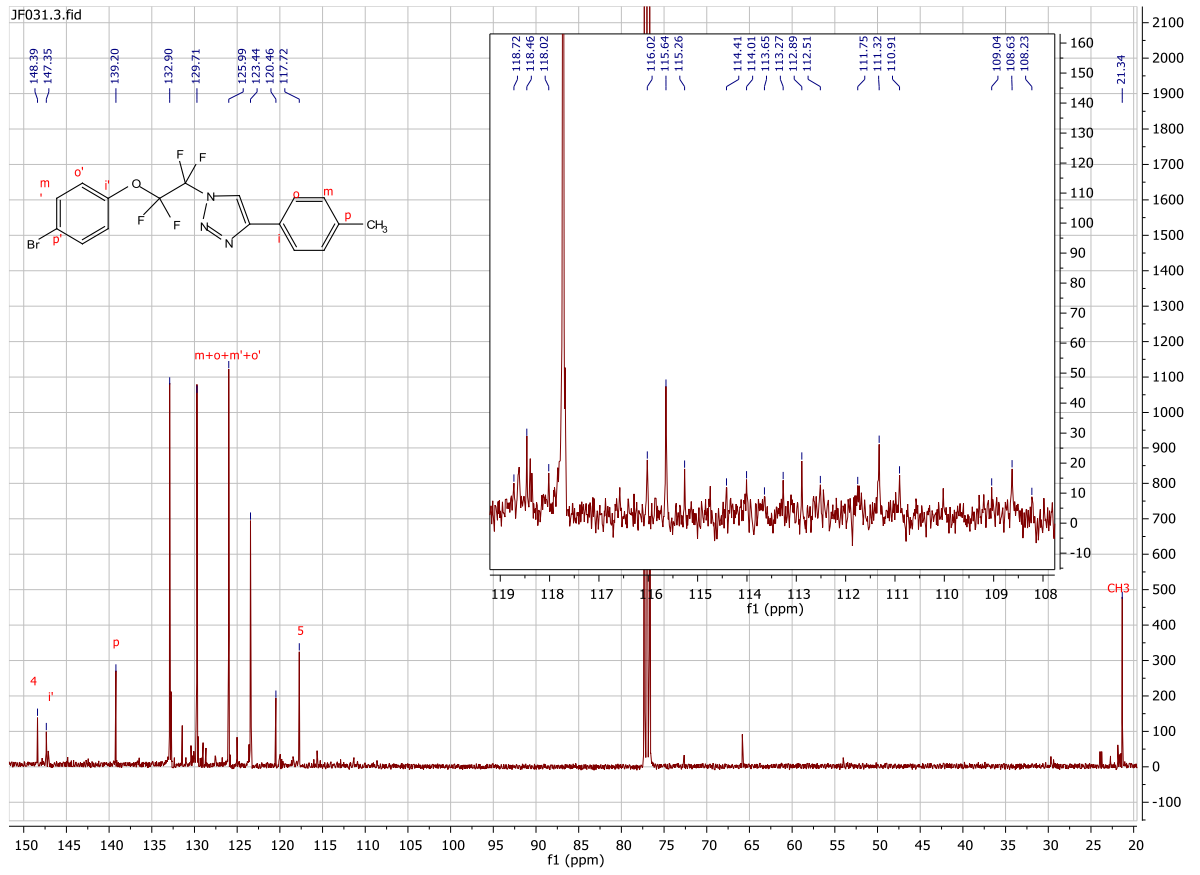


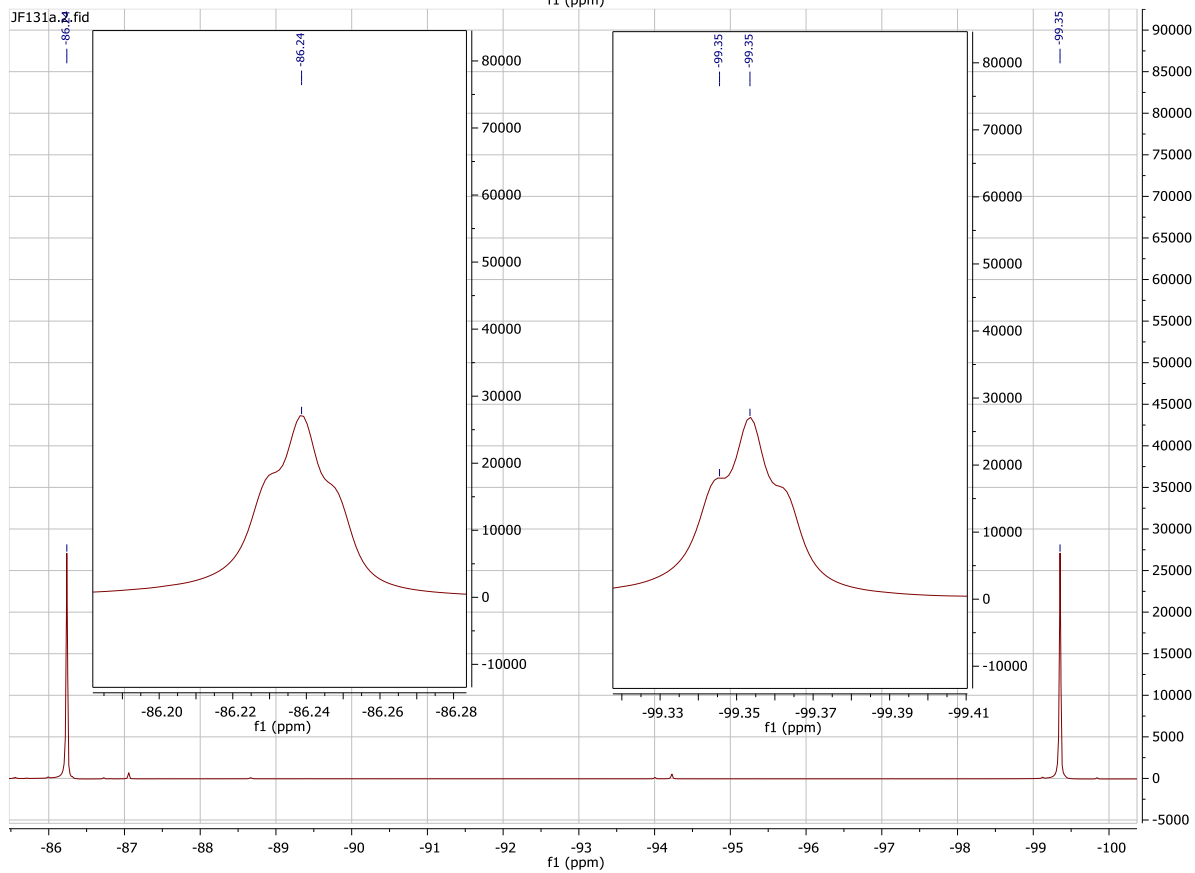
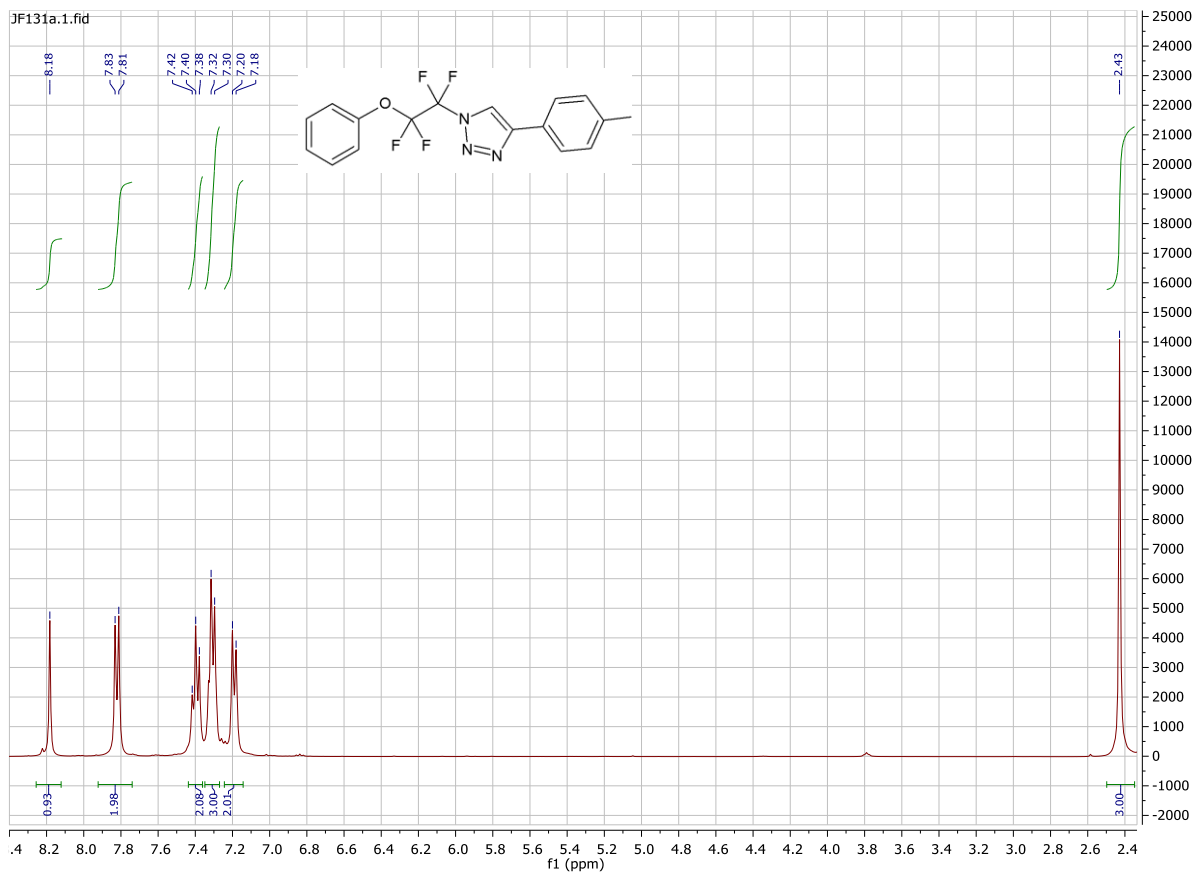


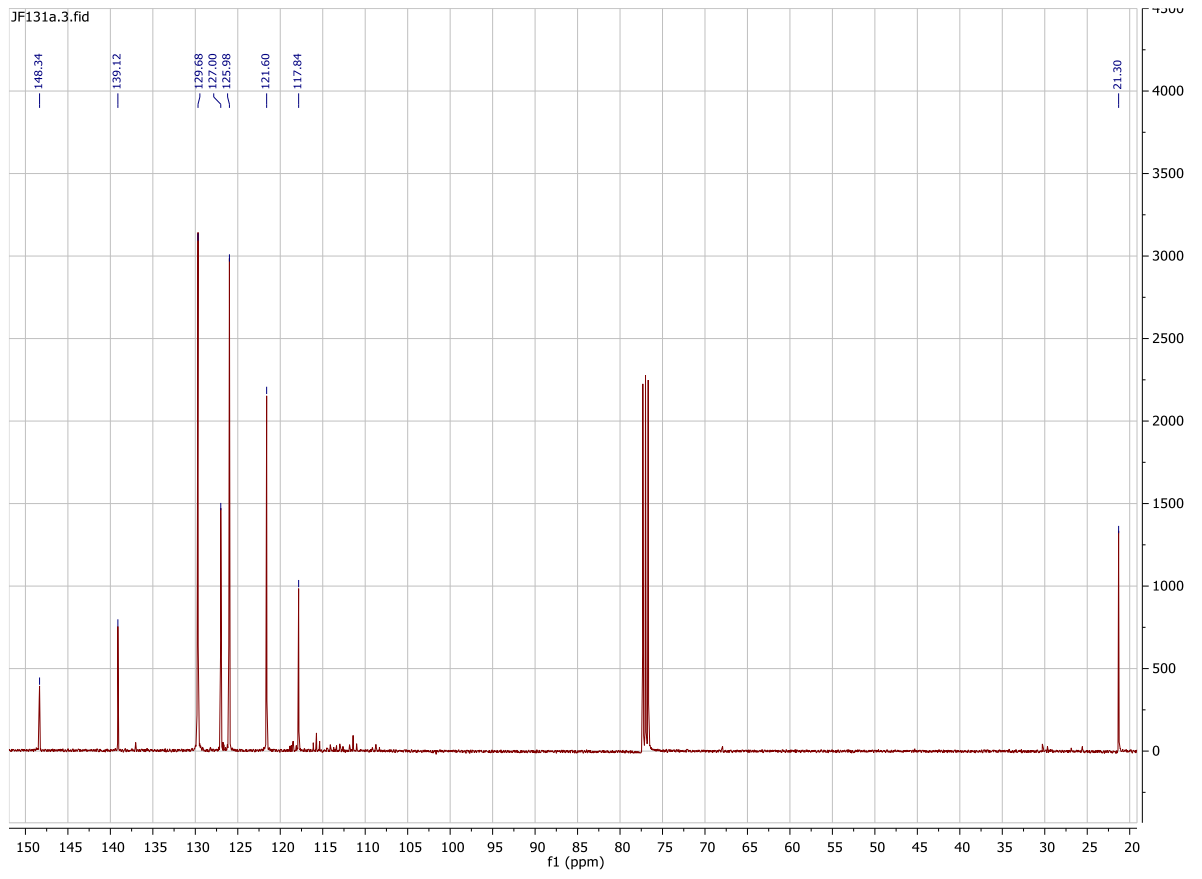


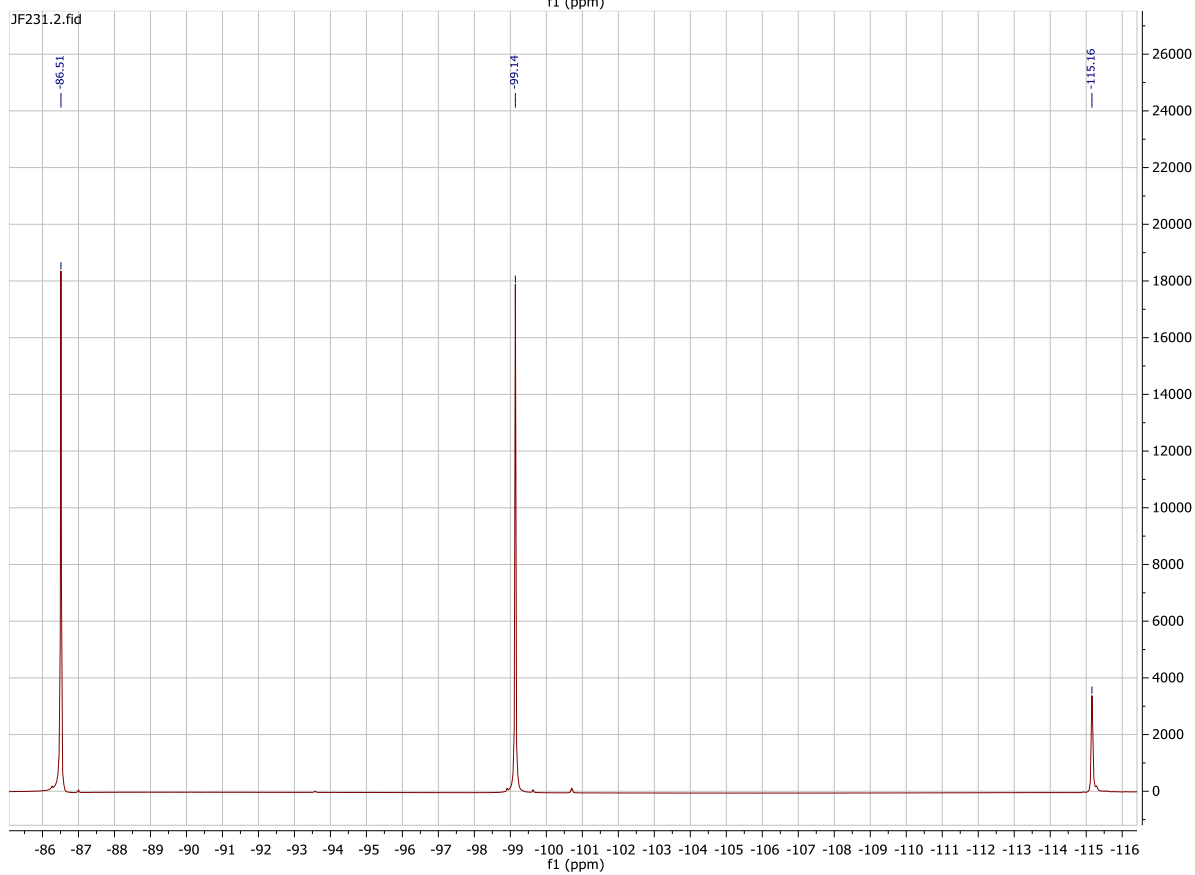
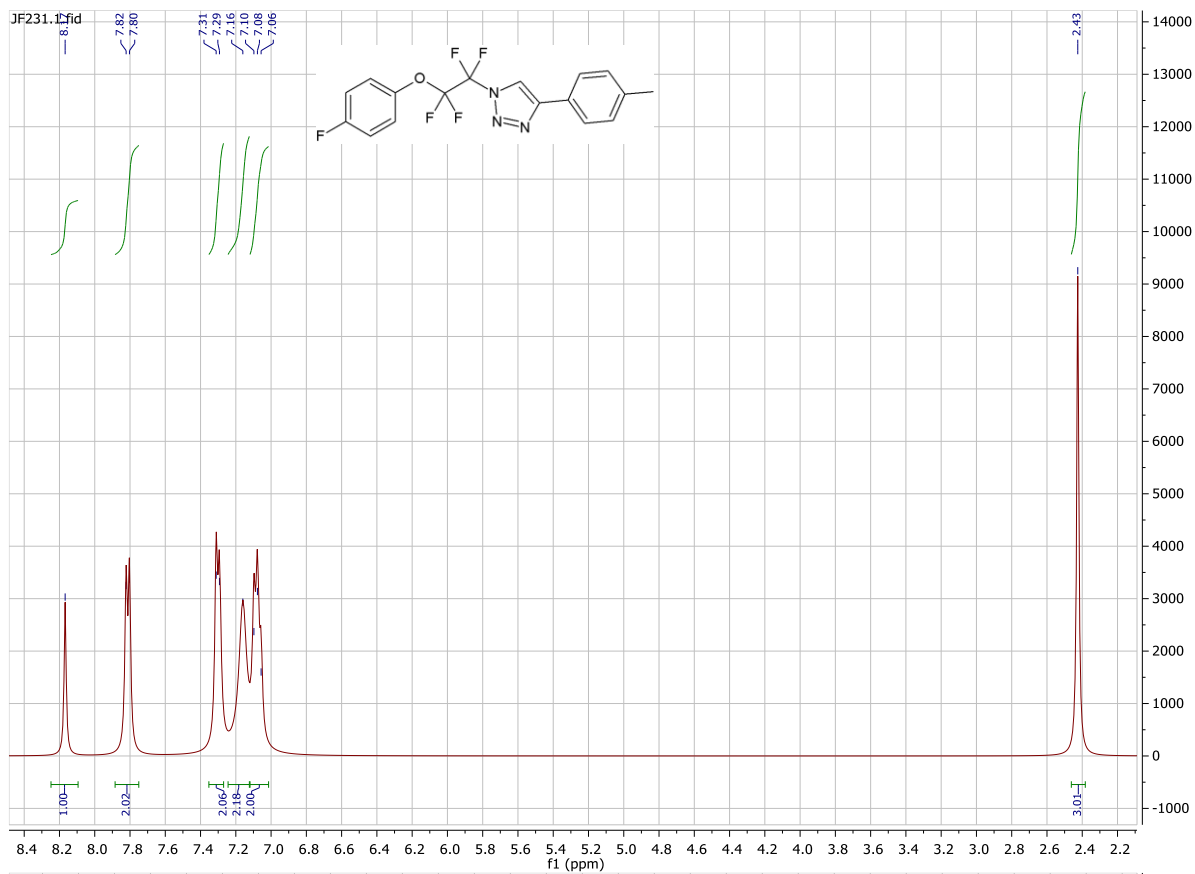


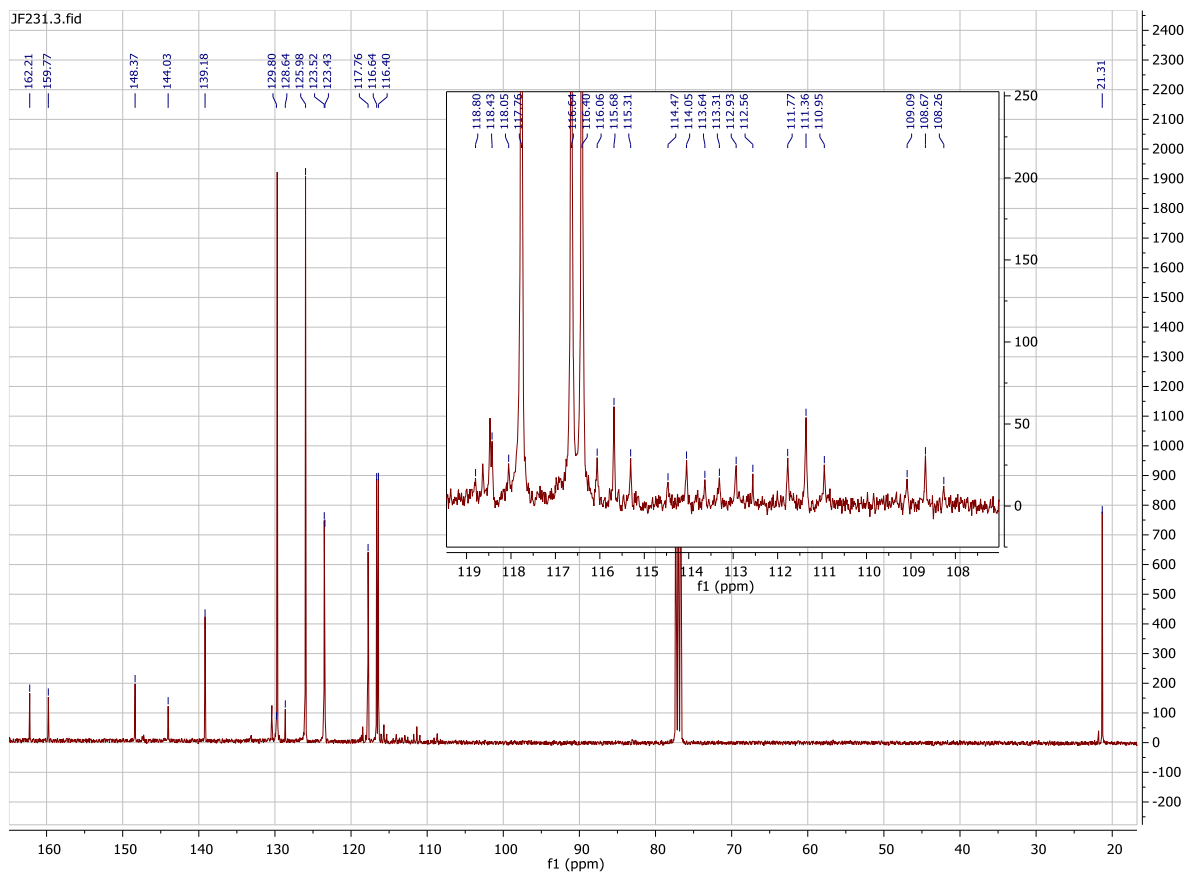


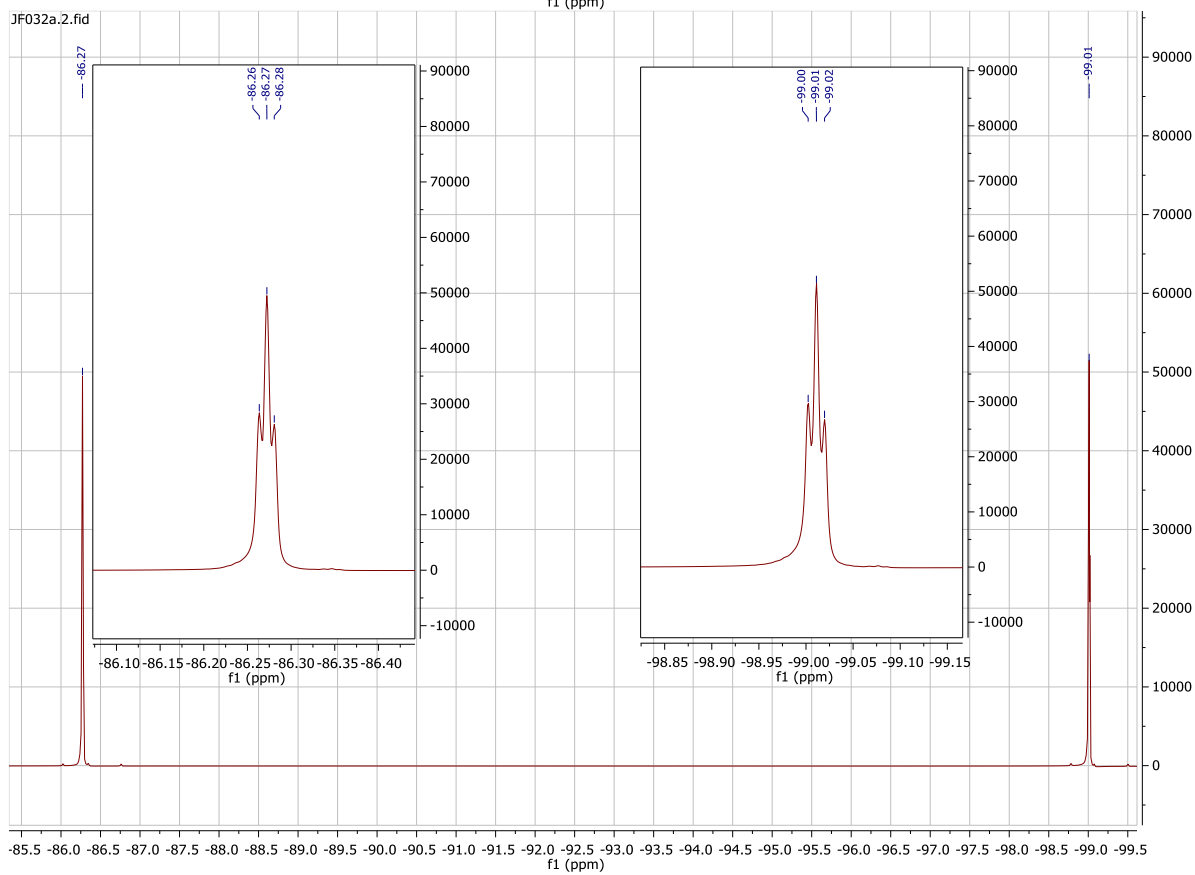
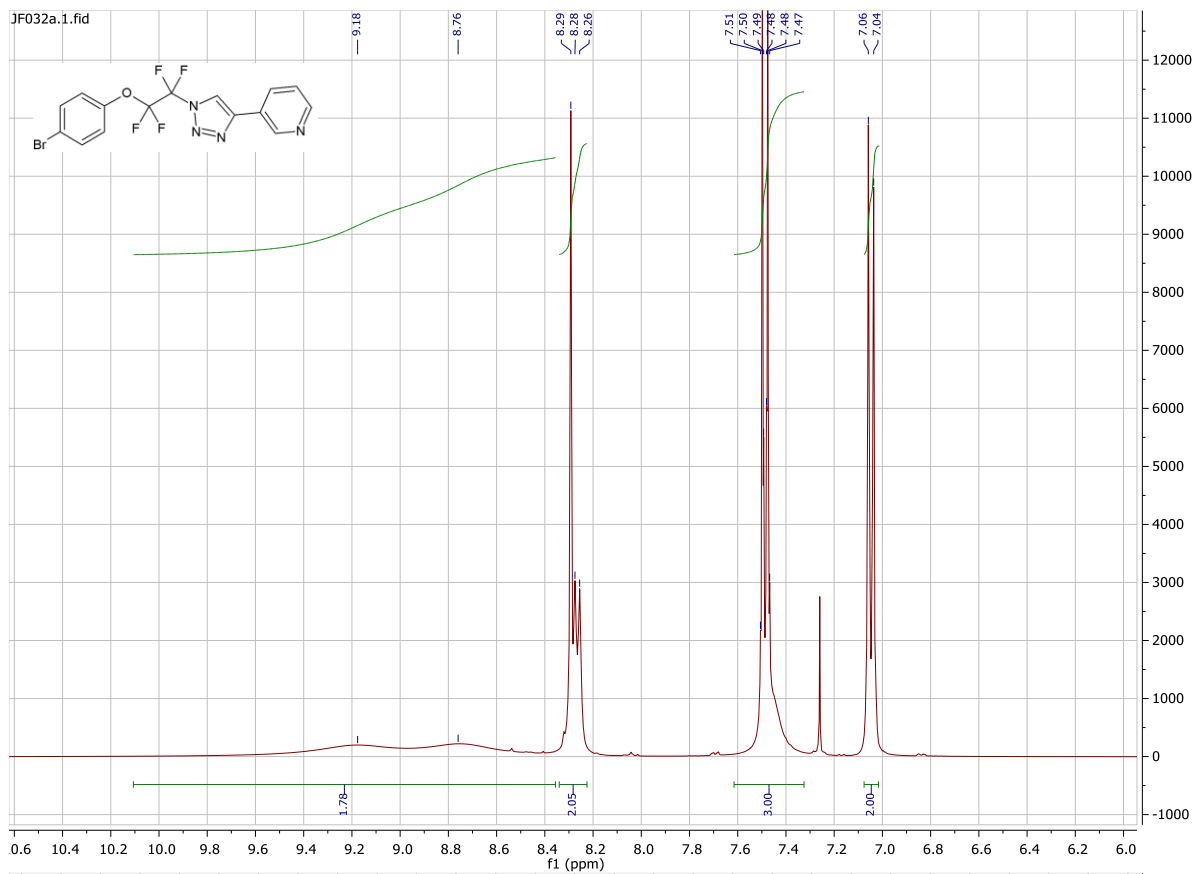




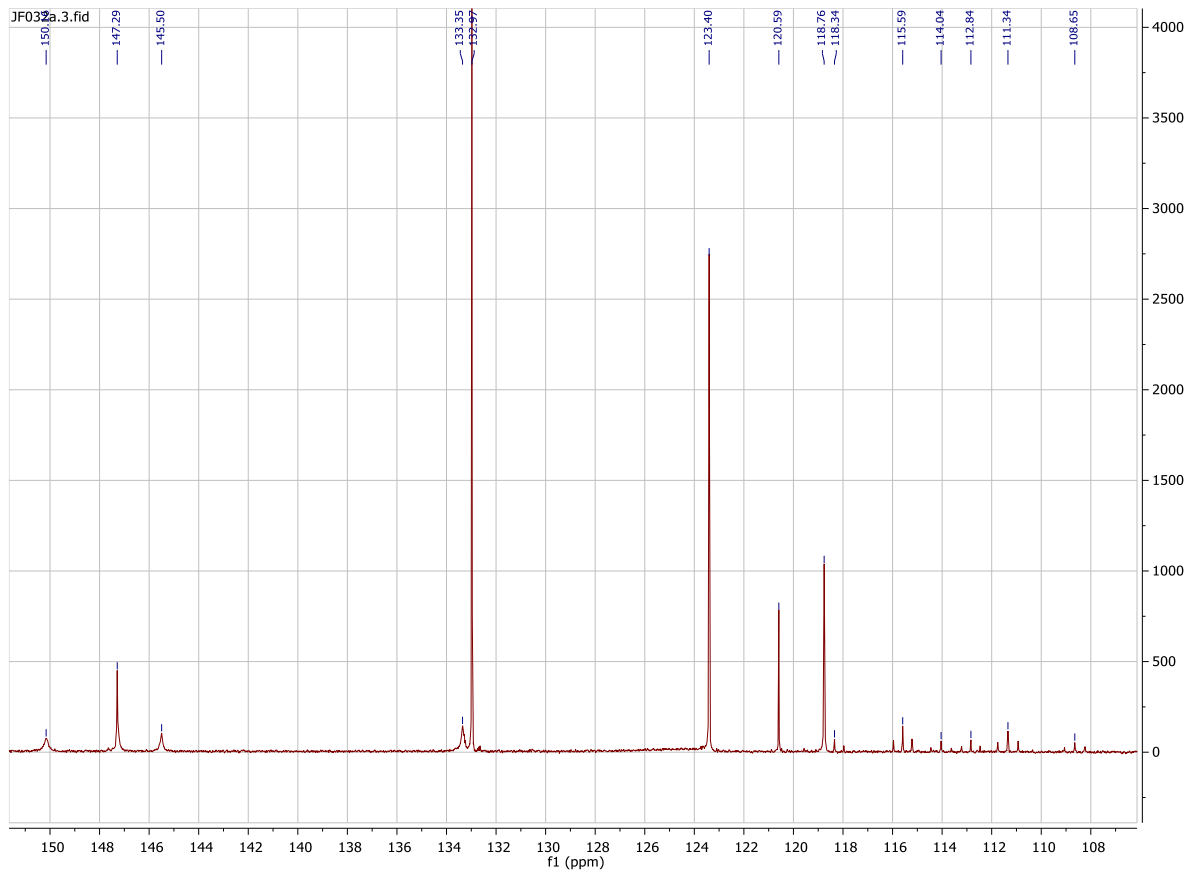


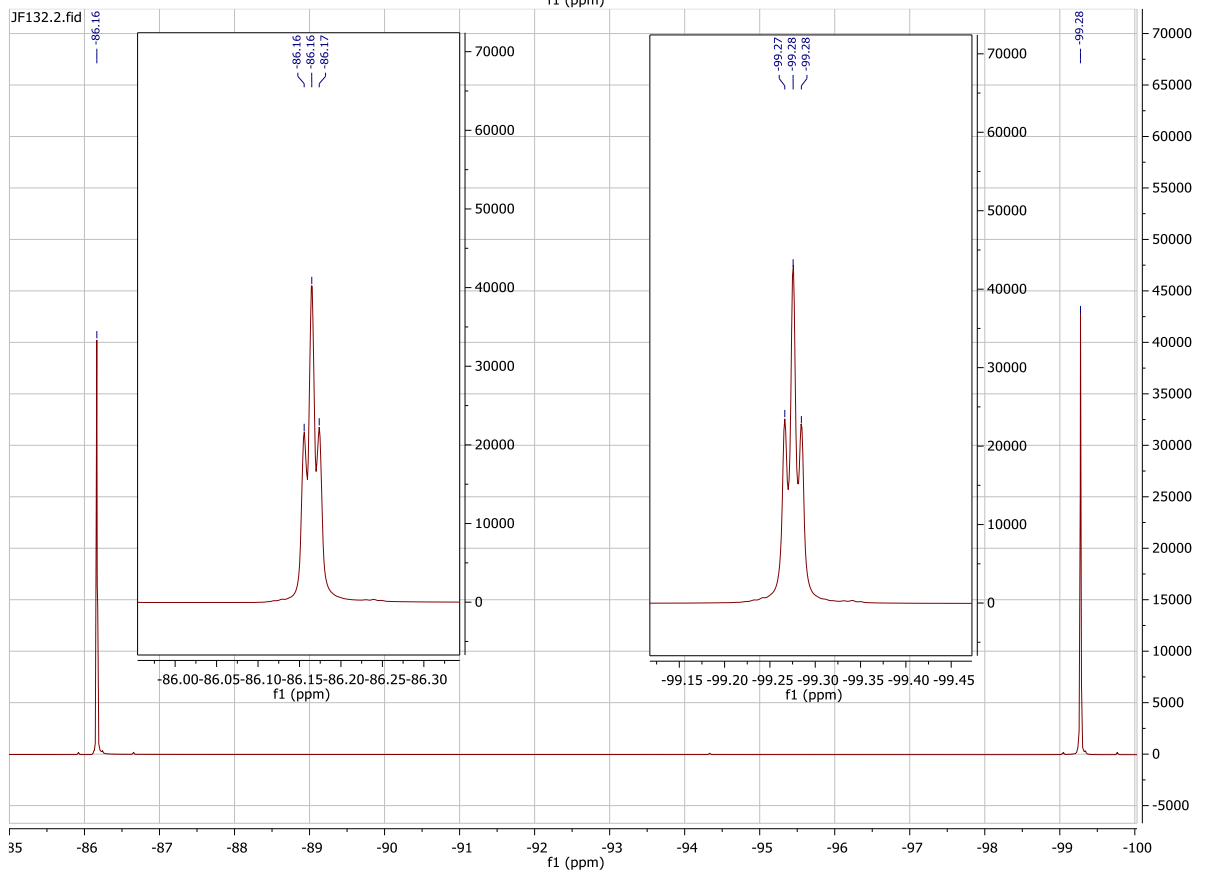
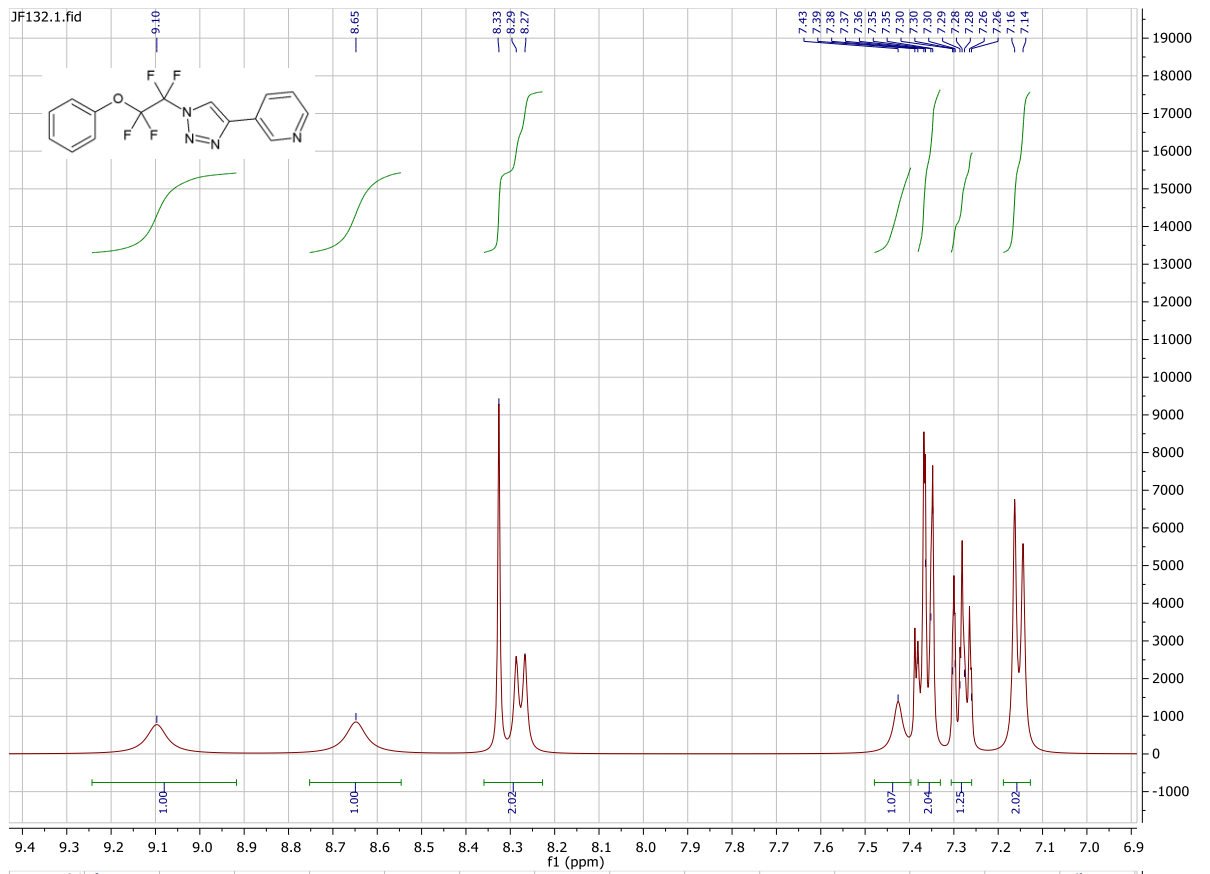


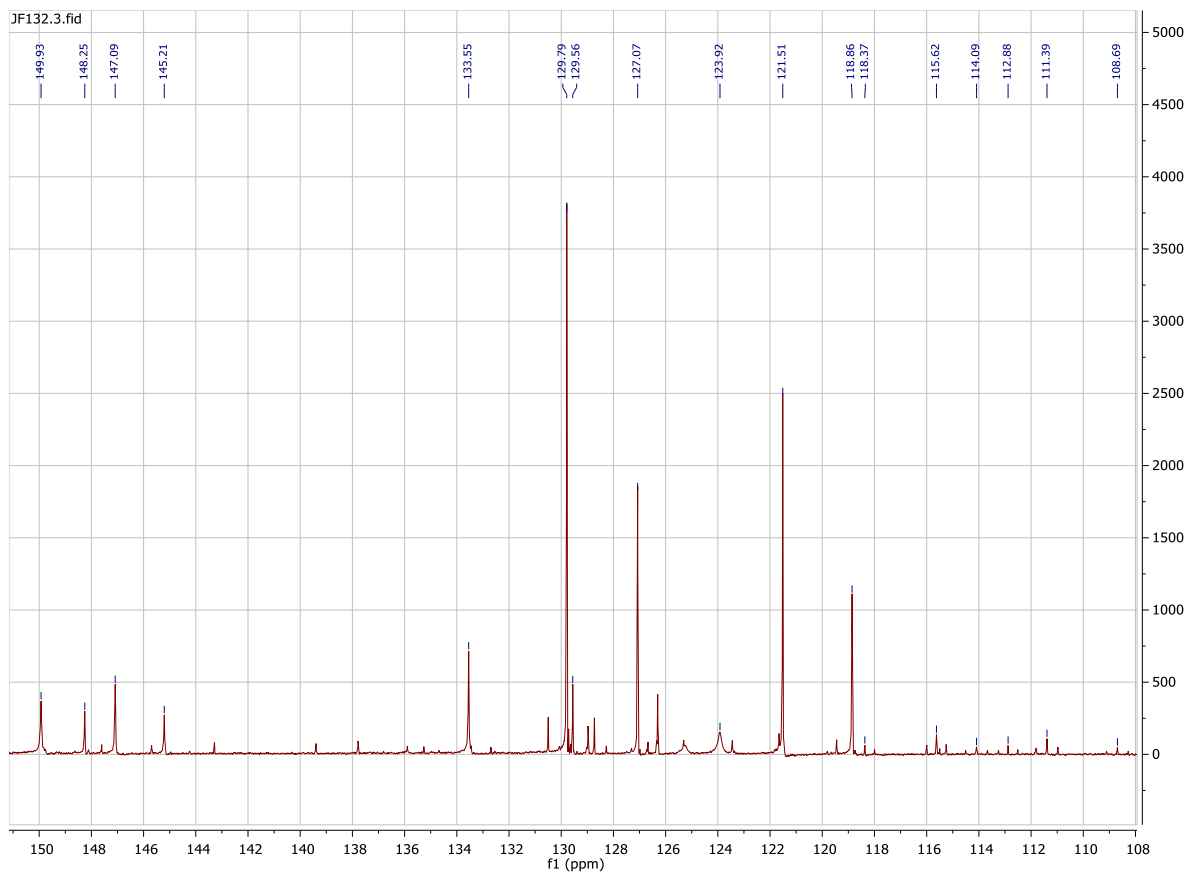


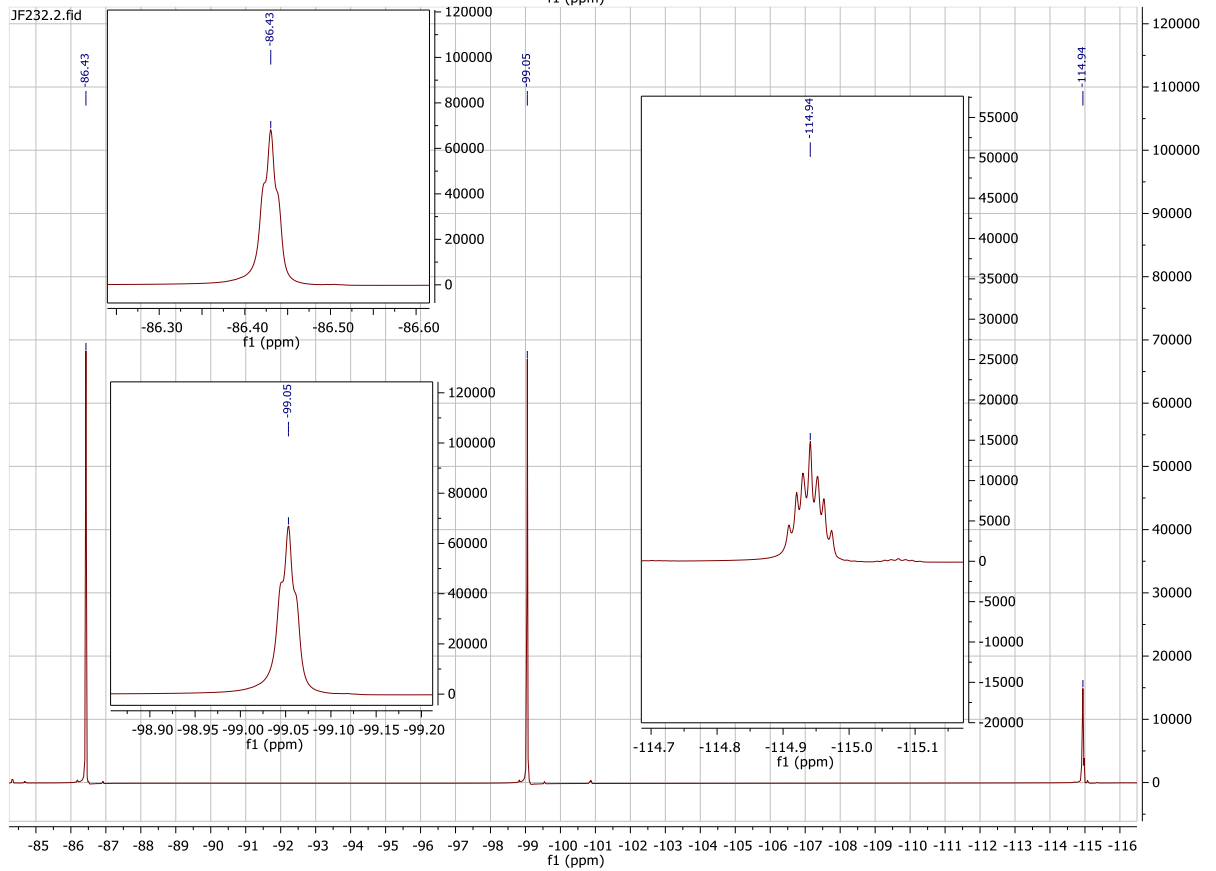
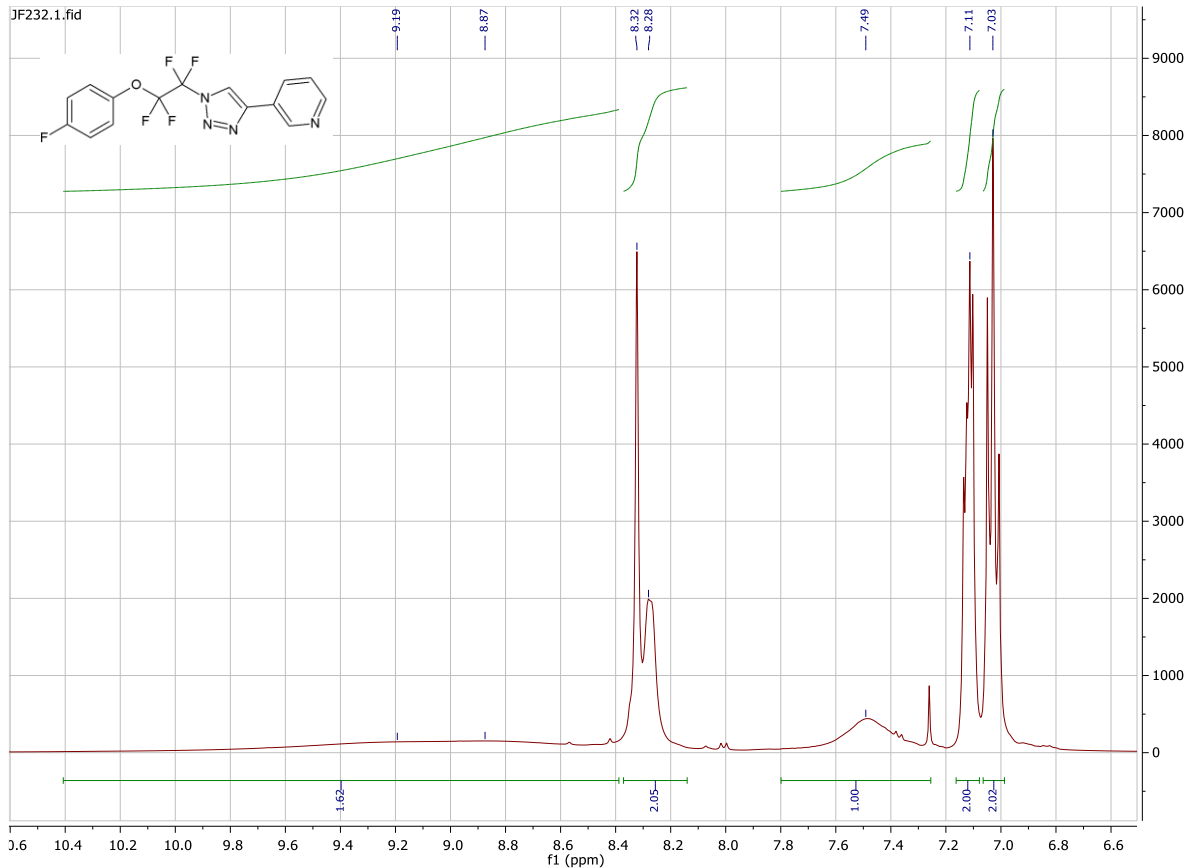


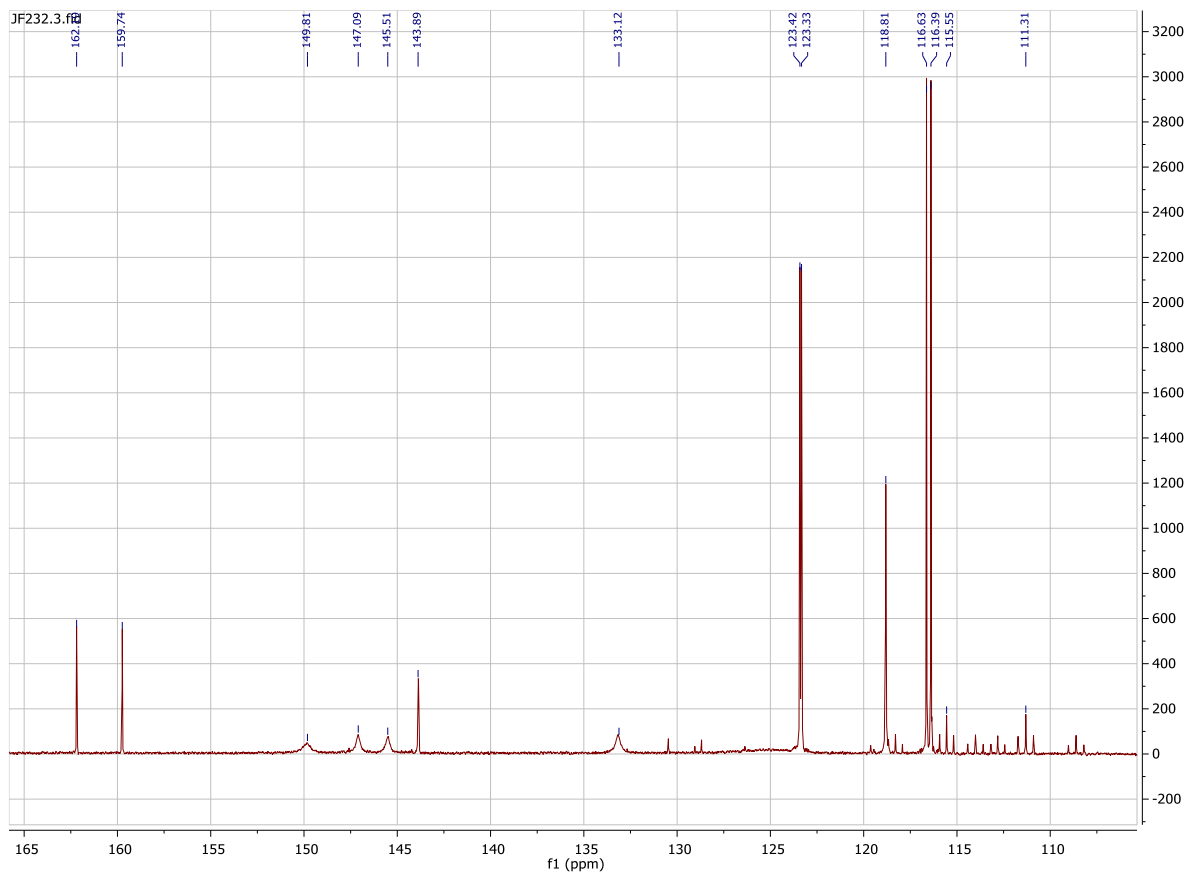


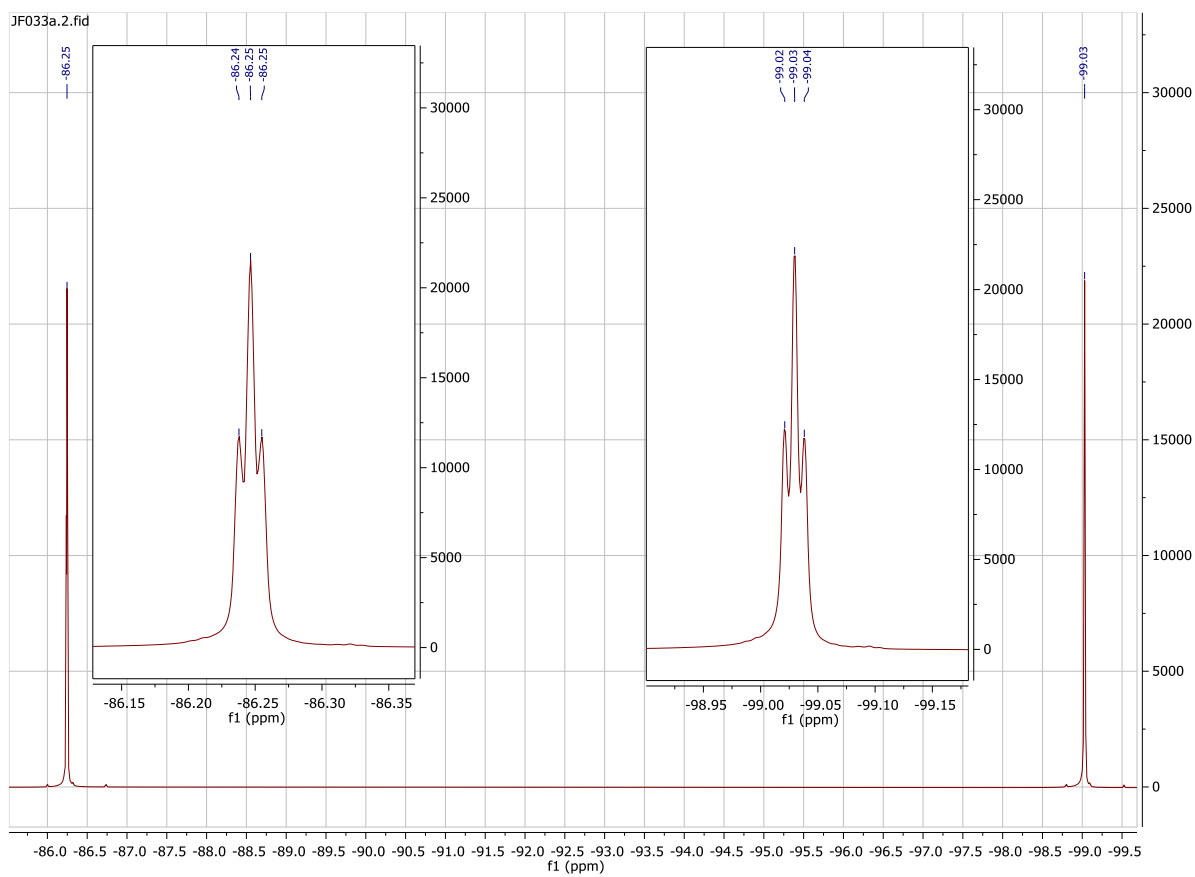
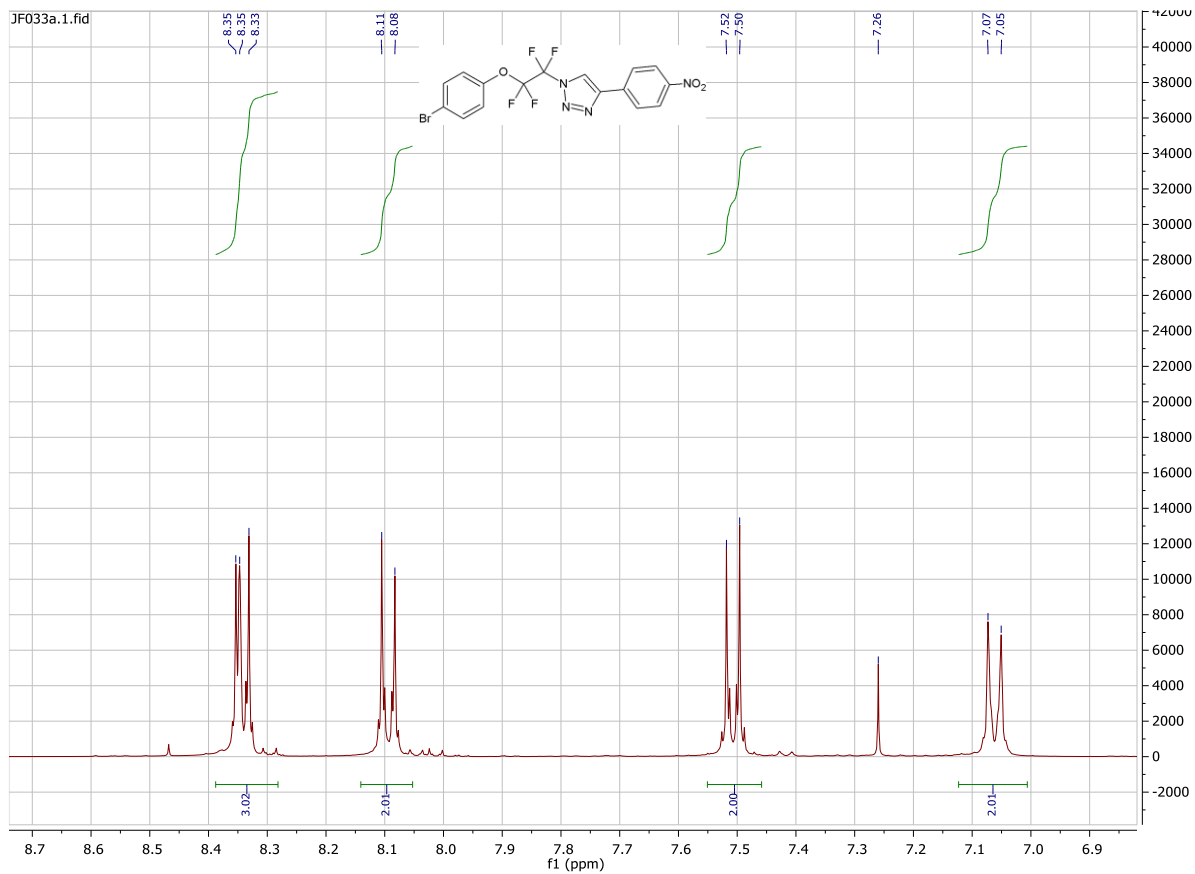


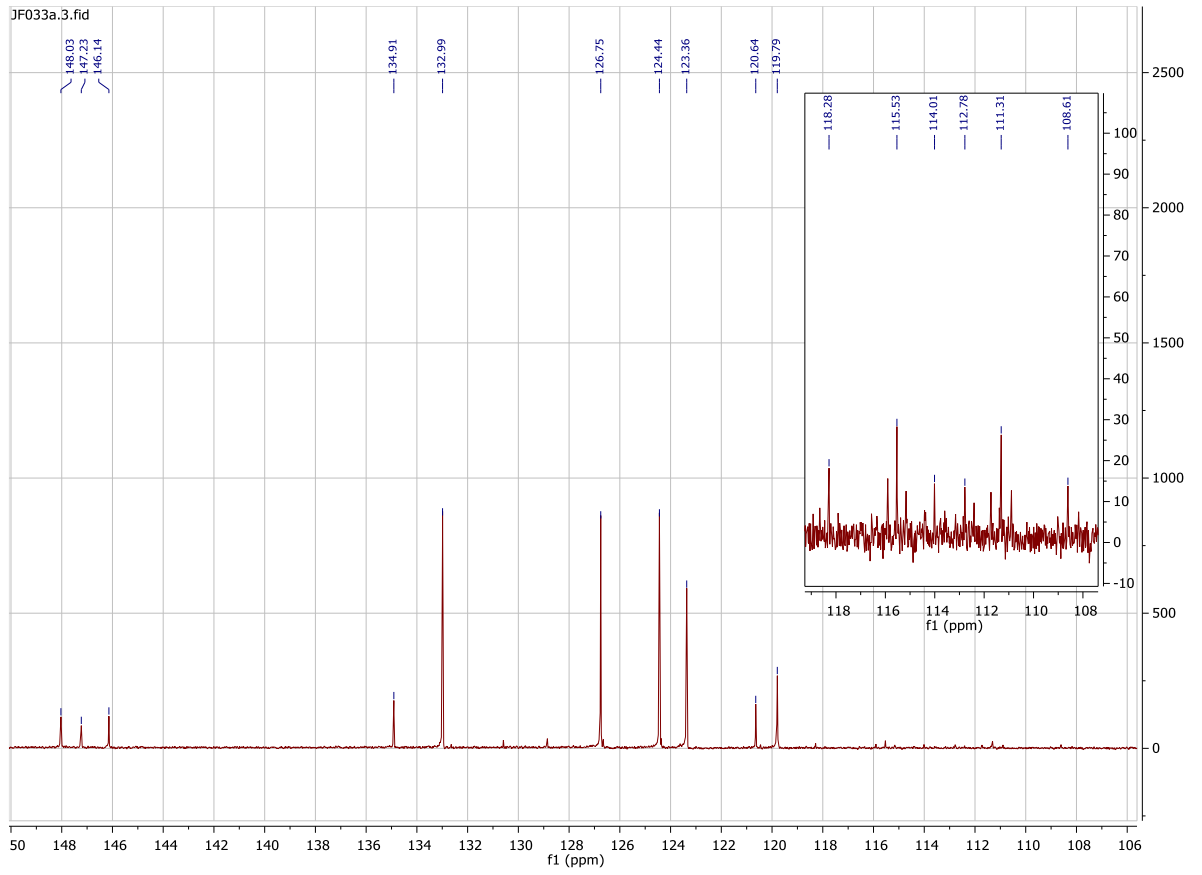


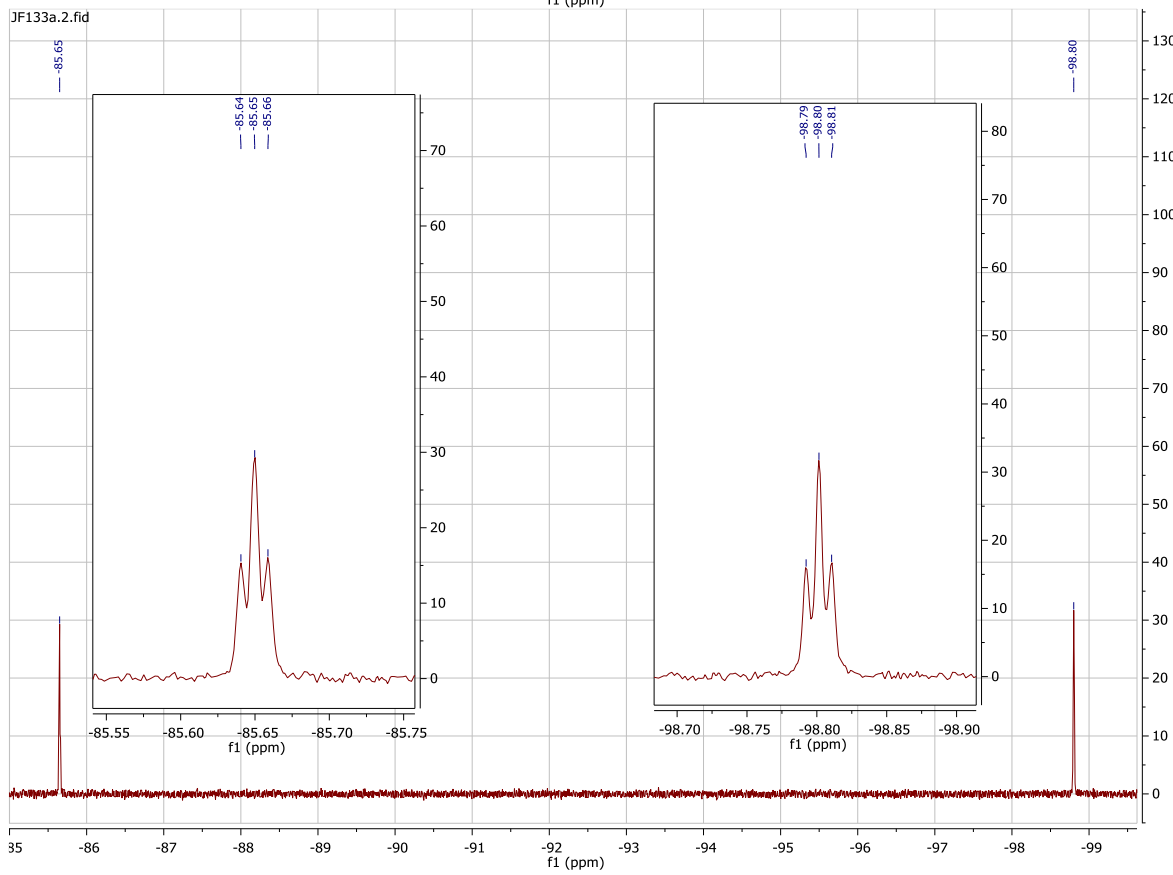
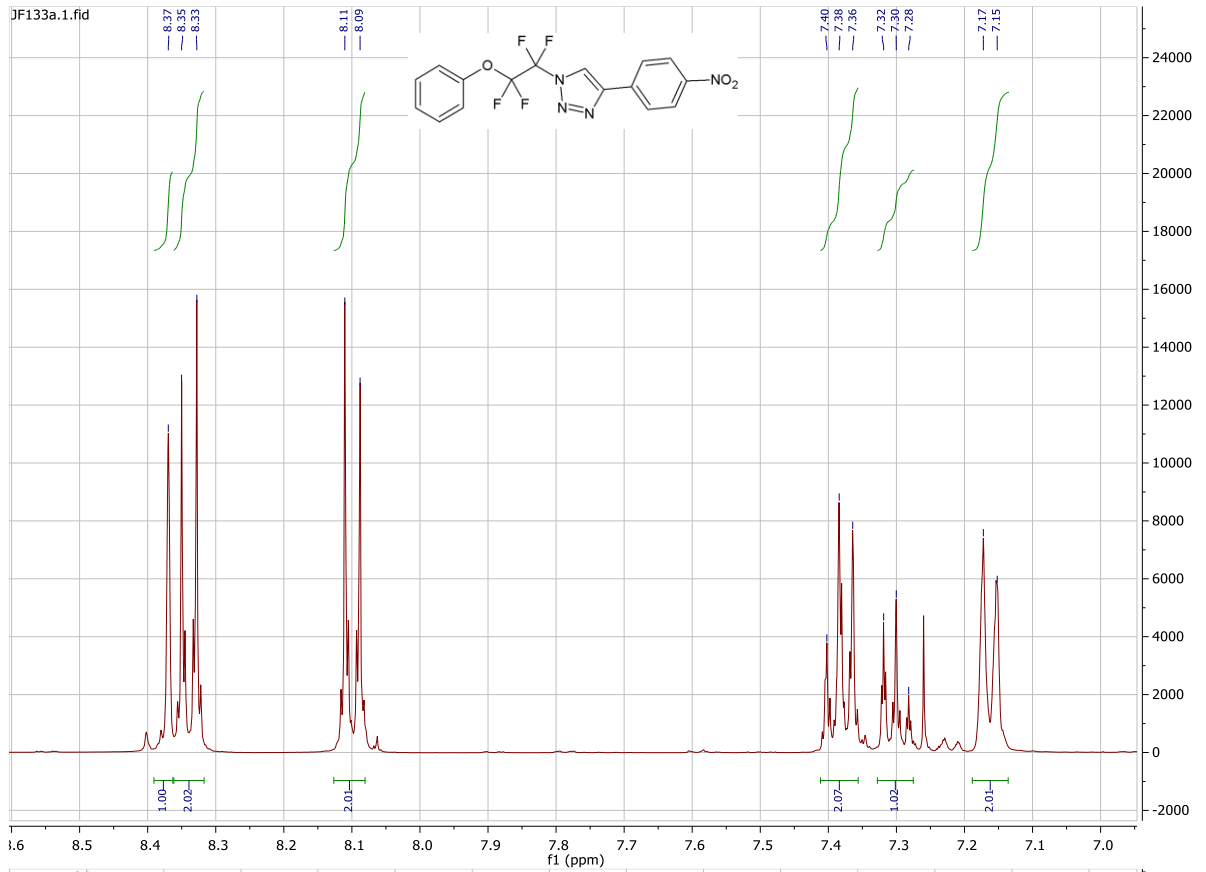




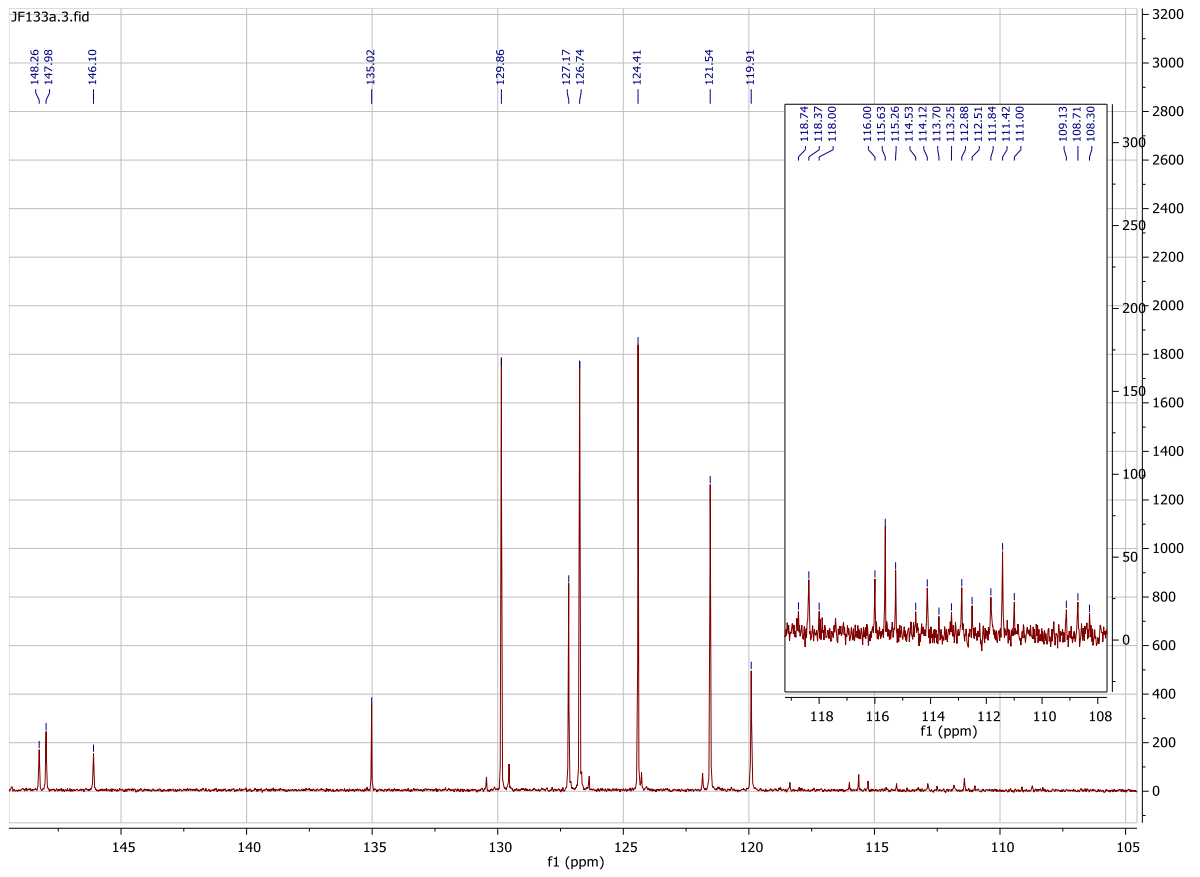


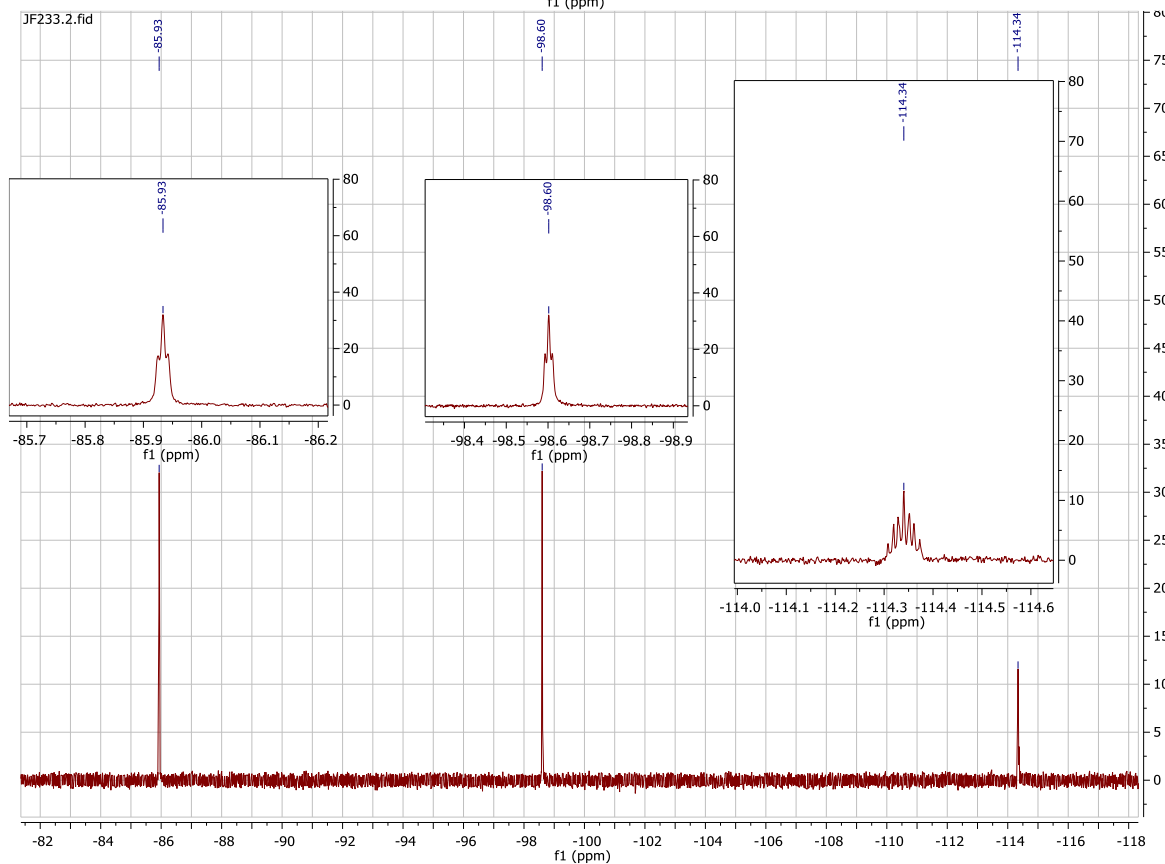
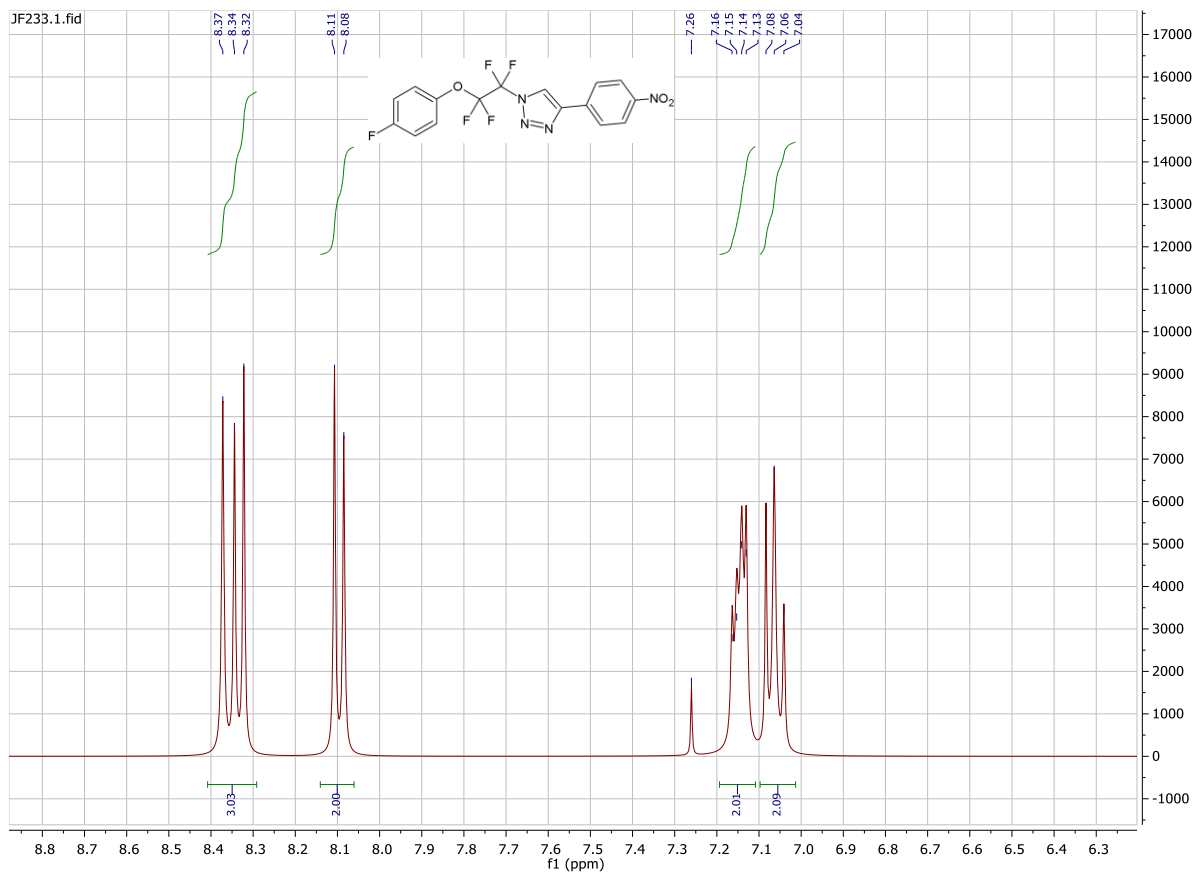


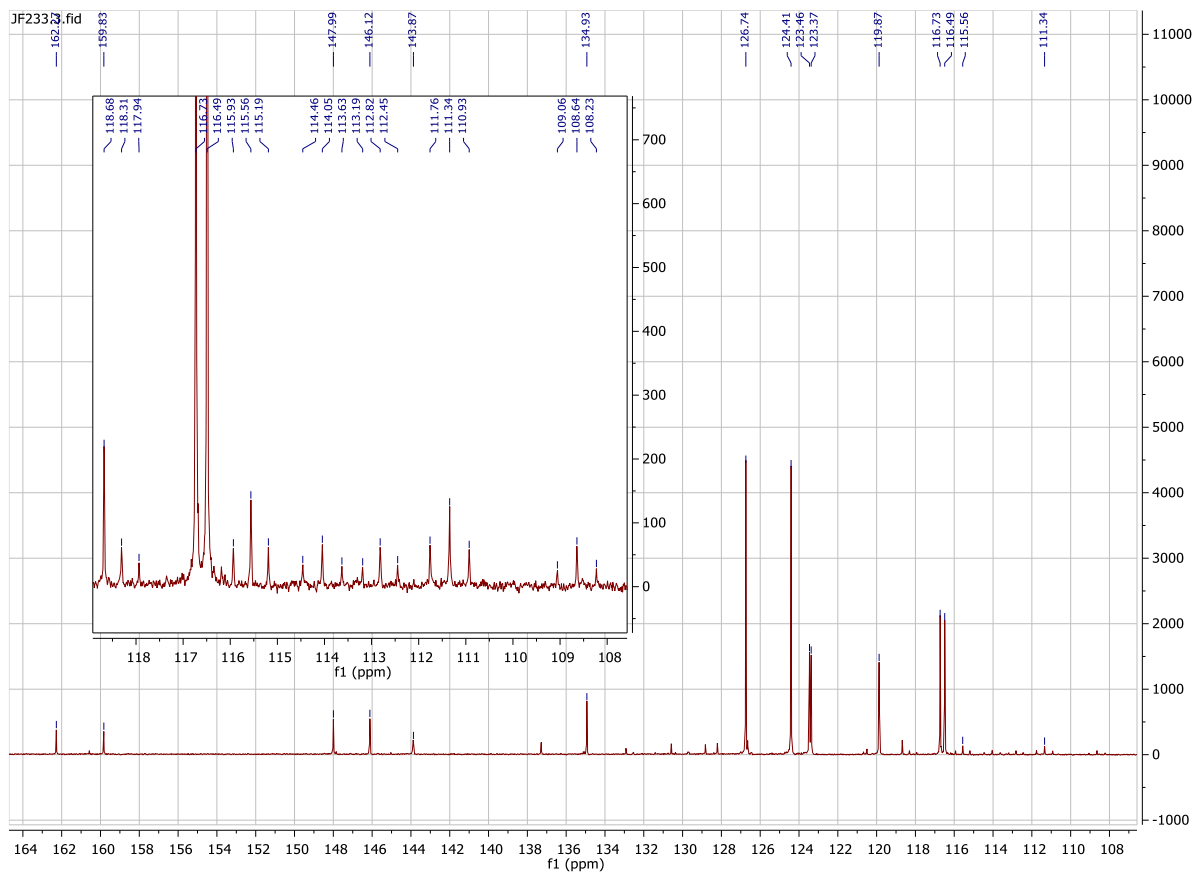




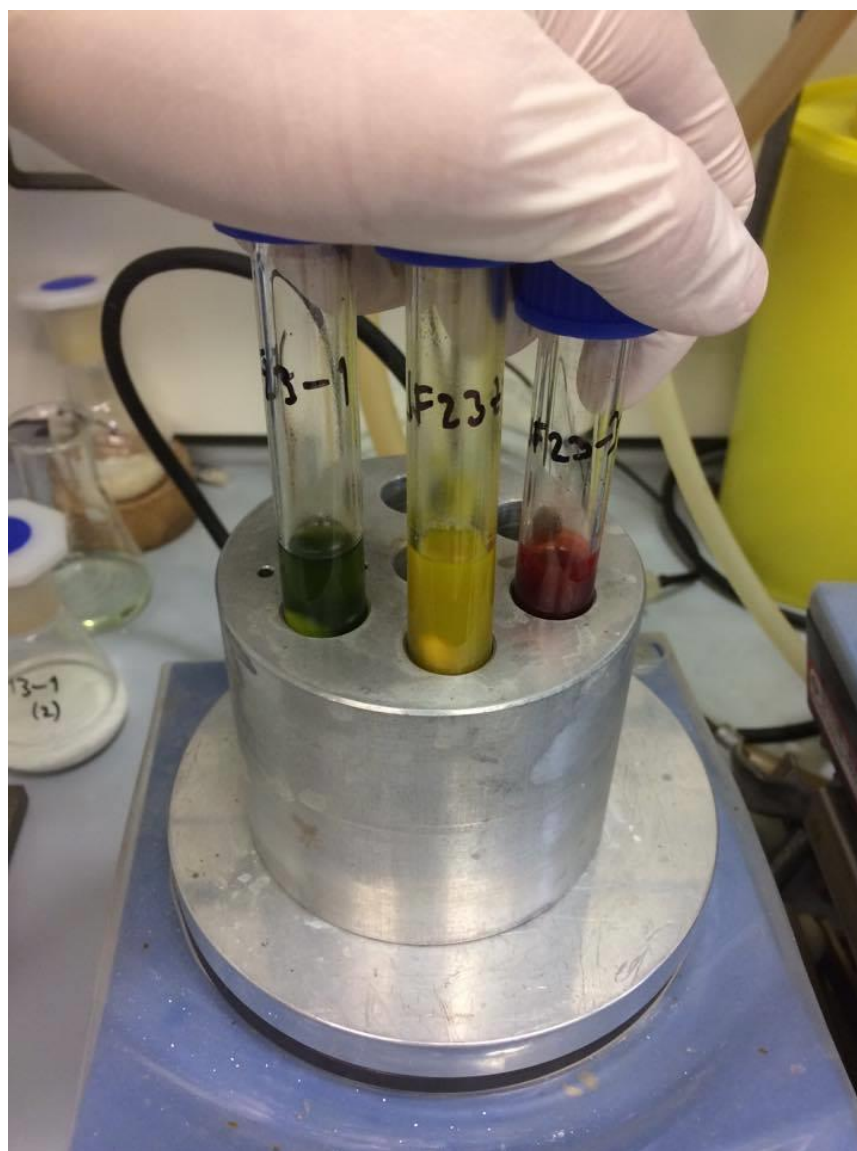








## 10 PŘÍLOHA 5: FOTOGRAFIE REAKČNÍCH SMĚSÍ PŘI SYNTÉZE LÁTEK 4CA, 4CB A 4CC



Příloha 5: fotografie reakčních směsí při syntéze produktů 4ca, 4cb, a 4cc