

Středoškolská odborná činnost

Obor SOČ: Chemie

Nový přístup k nukleofilní tetrafluorethylaci

Jan Kulička

Praha

2016

Středoškolská odborná činnost

Obor SOČ: Chemie

Nový přístup k nukleofilní tetrafluorethylaci

Autor: Jan Kulička

Škola: Gymnázium Praha 7, Nad Štolou 1, Praha 170 00

Kraj: Praha

Vedoucí práce: Alena Budinská

Ing. Petr Beier, Ph.D.

Praha 2016

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem svou práci SOČ vypracoval samostatně a použil jsem pouze podklady (literaturu, projekty, SW atd.) uvedené v seznamu vloženém v práci SOČ.

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

Nemám závažný důvod proti zpřístupnění 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.

V Praze dne

podpis:

Poděkování

Chtěl bych poděkovat Ing. Petru Beierovi, Ph.D. a Aleně Budinské za možnost práce na tomto projektu, odborné vedení, podnětné připomínky a trpělivost při zpracování této práce. Mé díky patří také a Ing. Ivetě Klimánkové a Ing. Jiřímu Václavíkovi za všechny rady, poznámky a komentáře týkající se tohoto projektu.

Abstrakt

Tato práce se zabývá organickými sloučeninami obsahujícími fluor, které dnes díky svým jedinečným vlastnostem nacházejí uplatnění jako např. léčiva, kapalné krystaly, agrochemikálie či polymerní materiály. Široká škála jejich využití souvisí s rozvojem metod, jak takové látky připravit. Teoretická část práce proto shrnuje vlastnosti těchto sloučenin a na několika příkladech z výše zmíněných kategorií je demonstrováno jejich praktické využití. Poslední kapitola teoretické části je věnována známým způsobům zavádění fluoru do organických sloučenin. Cílem experimentální části práce je vývoj metody pro nukleofilní zavádění substituované tetrafluorethylové skupiny ($\text{R-CF}_2\text{CF}_2-$, kde $\text{R} = \text{SAryl}, \text{OAryl}, \text{heretoaryl}$). Bylo připraveno pět výchozích tetrafluorethylbromidů ($\text{R-CF}_2\text{CF}_2-\text{Br}$), ze kterých bylo *in situ* generováno činidlo $\text{R-CF}_2\text{CF}_2-\text{MgCl}$ a jehož využití bylo ukázáno na nukleofilních adicích na aldehydy a ketony. Odpovídající alkoholy byly izolovány ve vysokých výtěžcích a metoda tak umožňuje přímé a selektivní zavedení $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$ skupiny do celé řady organických molekul.

Klíčová slova: fluor, organofluorová chemie, nukleofilní tetrafluorethylace, karbonylové sloučeniny

Abstract

This work is focused on organofluorine compounds, which have diverse applications, such as active ingredients in pharmaceutical and agrochemical industry, liquid crystals or polymers. The growing importance of compounds containing fluorine is connected to the need of new and efficient methods for the synthesis of such compounds. The theoretical part summarizes their properties and applications and also focuses on known procedures for fluoroalkylation. The experimental part of this work is focused on the introduction of substituted tetrafluoroethyl group ($\text{R-CF}_2\text{CF}_2-$, where $\text{R} = \text{SAryl}, \text{OAryl}, \text{Heteroaryl}$): five tetrafluoroethyl bromides ($\text{R-CF}_2\text{CF}_2-\text{Br}$) were prepared. They were subsequently transformed *in situ* to the $\text{R-CF}_2\text{CF}_2-\text{MgCl}$ reagent, which was then used in nucleophilic addition to carbonyl compounds. Corresponding alcohols were isolated in high yields and the method therefore allows selective and efficient synthesis of various compounds bearing the relatively rare $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$ group.

Keywords: Fluorine, organofluorine chemistry, nucleophilic tetrafluoroethylation, carbonyl compounds

Obsah

1	Úvod.....	8
2	Teoretická část.....	9
2.1	Fluor	9
2.1.1	Historie.....	9
2.1.2	Vlastnosti a výskyt.....	9
2.2	Organofluorové sloučeniny	10
2.2.1	Vlastnosti organických sloučenin fluoru.....	11
2.2.2	Využití organofluorových sloučenin	12
2.3	Syntéza organofluorových sloučenin.....	17
2.3.1	Radikálová tetrafluorethylace	18
2.3.2	Elektrofilní tetrafluorethylace	18
2.3.3	Nukleofilní tetrafluorethylace	19
3	Experimentální část.....	21
3.1	Pracovní hypotéza	21
3.2	Chemikálie.....	21
3.3	Pracovní postupy	22
3.3.1	Příprava výchozích tetrafluorethylbromidů	22
3.3.2	Testování rychlosti metalace	23
3.3.3	Adice na karbonylové sloučeniny	24
4	Výsledky a diskuze.....	25
4.1	Příprava tetrafluorethylbromidů	25
4.2	Testování rychlosti metalace	25
4.3	Adice na karbonylové sloučeniny	28
5	Závěr.....	29
6	Seznam zdrojů	30

1 Úvod

Fluor je devátým prvkem periodické tabulky a nejlehčím zástupcem ze skupiny halogenů. Je to mimořádně reaktivní a toxický plyn, který v přírodě můžeme nalézt pouze vázaný ve sloučeninách, nejčastěji ve formě nerozpustných minerálů (např. kazivec, fluoroapatit). Pokud bychom hledali přírodní organické sloučeniny, které ve své struktuře obsahují fluor, příkladů bychom našli pouze velmi málo.

Tyto látky však často vykazují velmi zajímavé vlastnosti, díky čemuž dnes zaujímají nezastupitelné místo v organické chemii a průmyslu. Kapitola 2.2. teoretické části práce shrnuje, jak jsou ovlivněny chemické a fyzikální vlastnosti organických sloučenin po zavedení fluoru a na několika příkladech je demonstrováno jejich využití, které je např. z oblasti farmacie, polymerních materiálů či agrochemikálií.

S neustále rostoucím počtem aplikací organofluorových sloučenin je nutné vyvíjet nové metody pro jejich efektivní syntézu. Poslední kapitola teoretické části (kapitola 2.3) se proto zabývá způsoby fluoralkylace, především metodami zavádění tetrafluorethylových skupin ($-\text{CF}_2\text{CF}_2-$), které jsou stále v porovnání s např. trifluormethylací (CF_3) poměrně málo prozkoumané. Známé metody je možné formálně rozdělit do tří kategorií: na nukleofilní, elektrofilní a radikálovou, a pro každou z nich jsou nastíněna činidla použitelná pro daný způsob tetrafluorethylace.

Cílem této práce je vyvinutí nové metody pro nukleofilní tetrafluorethylaci, která by byla univerzální pro syntézu látek obsahujících poměrně vzácné uskupení $-\text{CF}_2\text{CF}_2-$. Experimentální část se proto nejprve věnuje syntéze pěti výchozích látek obsahujících tuto skupinu, konkrétně substituovaný tetrafluorethyl ($\text{R}-\text{CF}_2\text{CF}_2-$, kde $\text{R} = \text{SAryl}$, OAryl , heretoaryl), a jejich využití je následně ukázáno při syntéze alkoholů pomocí nukleofilní adice na karbonylové sloučeniny.

2 Teoretická část

2.1 Fluor

2.1.1 Historie

Mnohé látky obsahující fluor, jako např. kyselina fluorovodíková, byly známy již v polovině 18. století. Díky vysoké reaktivitě HF i fluoru samotného se elementární fluor poprvé podařilo připravit až v roce 1886, kdy ho francouzský chemik Henry Moissan získal elektrolýzou KF v roztoku HF [1]. Tento objev byl tak převratný, že za něj o 30 let později obdržel Nobelovu cenu za chemii a průmyslová výroba fluoru je na něm dodnes založená.

30. léta 20. století můžeme označit jako počátek organofluorové chemie, kdy se začaly využívat chlor-fluorované uhlovodíky (známé pod názvem freony) v chladicích zařízeních, hasicích přístrojích nebo ve sprejích jako hnací plyny. Další aplikací, která o několik let později navázala na freony, byla syntéza polymerních materiálů, především polytetrafluorethylenu (Teflonu). Až druhá polovina 20. století však byla obdobím největšího rozvoje organické chemie fluoru, kdy se tyto látky začaly používat jako léčiva, agrochemikálie či kapalné krystaly. O použití organofluorových látek blíže pojednává kapitola 2.2.

2.1.2 Vlastnosti a výskyt

Fluor je za normálních podmínek zelenožlutý plyn s bodem tání $-219,6\text{ }^{\circ}\text{C}$ a bodem varu $-188,1\text{ }^{\circ}\text{C}$. V Paulingově stupnici elektronegativity má nejvyšší hodnotu rovnou 3,98 právě fluor. Je vysoce toxický a korozivní a díky jeho extrémní reaktivitě se přímo slučuje téměř se všemi prvky včetně zlata, platiny a vzácných plynů.

V přírodě se vyskytuje pouze ve sloučeninách, a to nejčastěji ve formě fluoridů F^- . Mezi anorganické zástupce patří minerály kazivec (fluorit) CaF_2 , kryolit $\text{Na}_3[\text{AlF}_6]$ či fluoroapatit $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$. Fluorit byl přidáván do kovových rud, aby se se snížila jejich teplota tání. Ze stejného důvodu se dnes syntetický kryolit používá jako aditivum při výrobě hliníku z taveniny oxidu hliníku. Pro člověka je důležitý zejména kvůli výskytu fluoridů v zubní sklovině.

Nejčastějším prekurzorem syntézy sloučenin fluoru je kyselina fluorovodíková, kterou lze připravit reakcí fluoritu se silnější kyselinou, např. kyselinou sírovou. Je to jediná kyselina, která leptá křemičité sklo ($\text{SiO}_2 + 6 \text{HF} \rightarrow \text{H}_2[\text{SiF}_6] + 2 \text{H}_2\text{O}$), a musí se proto skladovat ve speciálních lahvích z polymerních materiálů (polyethylen, polytetrafluorethylen). Při manipulaci s kyselinou fluorovodíkovou je nutné dbát zvýšené bezpečnosti, neboť se jedná o silnou žiravinu a zároveň toxickou látku. Leptá kůži, oči a sliznice a vysoká toxicita je způsobena fluoridem, který proniká až ke kostem a odvádí je.

Kyselina fluorovodíková je vlastně roztok fluorovodíku ve vodě, neboť čistý fluorovodík má teplotu varu $19,5 \text{ }^\circ\text{C}$ [2]. Fluorovodík tvoří poměrně silné vodíkové můstky, jež jsou zodpovědné za jeho řetězcovou strukturu:

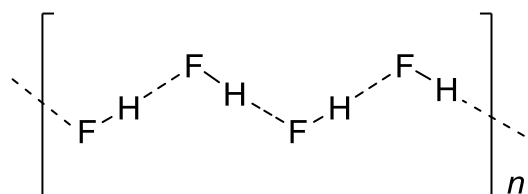


Schéma 1: Řetězcová struktura fluorovodíku

Další známou anorganickou sloučeninou fluoru je fluorid sírový, SF_6 . Za normálních podmínek je to inertní bezbarvý plyn. Jelikož má vyšší molární hmotnost než vzduch, šíří se v něm zvuk pomaleji, čehož se často využívá v populárně vědeckých představeních: po vdechnutí tohoto plynu člověk mluví hlubokým hlasem (účinek je tedy opačný, než v případě helia). Průmyslově se používá především jako izolant (dielektrické médium).

2.2 Organofluorové sloučeniny

Přestože se elementární fluor přímo slučuje s většinou prvků, nenalezneme tento prvek prakticky v žádných přírodních organických sloučeninách. Je to dáno tím, že je v minerálech vázán velmi pevně ve formě fluoridu. Většina alifatických fluoruhlodíků, chlorfluoruhlodíků a odvozených sloučenin je v metabolismech organismů zcela ignorována. Jelikož nejsou rozpustné ani ve vodě, ani v tucích, jsou po nějaké době nezměněné vyloučeny z organismu.

Pouze některé mikroorganismy, houby a rostliny mají schopnost tyto látky

syntetizovat, i přesto se však počet izolovaných látek obsahujících fluor se pohybuje v řádu jednotek [3]. První popsanou látkou tohoto typu je fluoracetát, který je obsažen ve zhruba 40 rostlinách v Austrálii či Africe [4]. Pro ostatní organismy (hmyz, savce) je to vysoce toxická látka, takže daným rostlinám slouží jako jed na ochranu před okusem. Podobným příkladem je fluorcitrát, který vzniká při metabolismu fluoracetátu v citrátovém cyklu reakcí fluoracetyl-koenzymu A s oxalacetátem. Jako poslední příklad lze uvést ω -fluor mastné kyseliny, které byly izolovány ze semen keřů rostoucích v západní Africe.

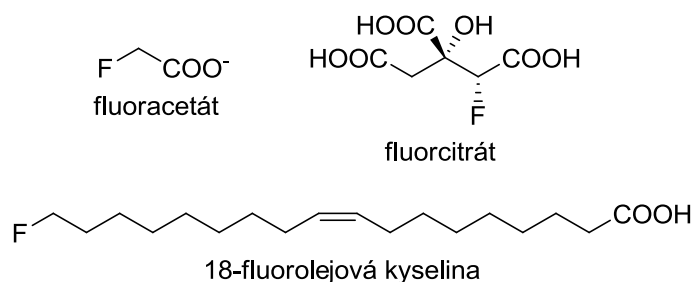


Schéma 2: Příklady přírodních metabolitů obsahujících fluor

2.2.1 Vlastnosti organických sloučenin fluoru

Proč tedy syntetizovat takovéto látky? Záměna vodíku za fluor v organických molekulách výrazně mění jejich vlastnosti. Vazba C–F je díky vysoké elektronegativitě fluoru vysoce polární a patří mezi jednu z nejsilnějších vazeb v organické chemii. Je to dáno také tím, že orbitály 2s a 2p fluoru se dokonale překrývají s odpovídajícími orbitály uhlíku, z čehož plyne i nízká polarizovatelnost vazby uhlík-fluor [5].

Mezi fyzikální vlastnosti, které se liší při substituci fluorem v organických sloučeninách, patří jejich bod varu. Důsledkem nízké polarizovatelnosti molekul perfluorovaných uhlovodíků je mezi nimi pouze slabá interakce a teplota varu těchto sloučenin je proto nižší v porovnání s alkany [6]. Tyto látky také často tvoří třetí fázi (tzv. fluorovou), jež se nemísí s fází vodnou ani organickou. Perfluorované uhlovodíky mají též schopnost rozpouštět některé plyny, např. kyslík, a jelikož jsou vysoce inertní a pro organismus netoxické, mohou sloužit jako náhrady krve pro přenos kyslíku [7].

Přítomností fluoru se samozřejmě mění také chemické vlastnosti daných látek. Fluor působí velice silným záporným indukčním efektem, díky čemuž výrazným způsobem ovlivňuje kyselost a bazicitu organických sloučenin. Například pK_a kyseliny

octové je 4.76 a pK_a kyseliny trifluoroctové je 0.52 [6], takže se jedná přibližně o čtyři řády silnější kyselinu. Bazicitu organických bází je substitucí fluorem naopak snížena.

Jak již bylo řečeno, vazba C–F je velmi silná, z čehož plyne vysoká stabilita vůči bazické hydrolyze. Dalším důsledkem je zvýšená lipofilita a schopnost tvořit vodíkové můstky, což jsou důležité vlastnosti z hlediska biologické aktivity.

2.2.2 Využití organofluorových sloučenin

Lidé začali průmyslově používat fluor ve 30. letech 20. století ve formě freonů. Freon je označení pro skupinu halogenderivátů uhlovodíků, které obsahují kovalentně vázané atomy fluoru a chloru. Jsou to bezbarvé netoxické plyny bez zápachu, které nepůsobí korozivně. Nejpoužívanějším z nich byl freon CFC-012 (dichlordifluormethan). Ukázalo se však, že při vstupu těchto látek do vysokých vrstev atmosféry dochází přítomným UV zářením k tvorbě radikálů, které ničí ozónovou vrstvu [8].

Díky Kjótskému protokolu se již freony nepoužívají, nicméně i přesto došlo v oblasti organofluorové chemie za posledních několik desetiletí k obrovskému vývoji. Tyto látky se díky svým vlastnostem, zmíněných v kapitole 2.1, využívají jako např. polymerní materiály, agrochemikálie, kapalně krystalové a důležitou roli hrají také ve farmaceutickém průmyslu. Odhaduje se, že zhruba 40 % agrochemikálií a 20 % používaných léčiv obsahuje aspoň jeden atom fluoru [9]. Vybraní zástupci z několika kategorií budou blíže popsáni níže.

2.2.2.1 Kapalně krystalové

Kapalně krystalový je stav látky mezi kapalným a pevným skupenstvím. Tato mezofáze má zajímavé vlastnosti, díky kterým se dnes hojně používají se v LCD obrazovkách. Vývoj LCD obrazovek sahá až do 60. let 20. století. Princip fungování lze vysvětlit na jednoduchém zdroji světla, které prochází přes polarizátor. Pokud takto polarizované světlo projde kapalně krystalovým, dojde ke stočení roviny polarizovaného světla. Jelikož se krystalové nacházejí v elektrickém poli, můžeme změnou napětí pomocí tranzistorů ovlivnit, do jaké míry je polarizované světlo stočeno. Následně světlo prochází barevnými filtry (červeným, modrým nebo zeleným) a nakonec druhým polarizátorem. Na tomto polarizátoru se tedy světlo buď absorbuje, nebo prochází dál, obrazovkou k pozorovateli. Ten vidí ve výsledku právě takovou barvu, která vznikla

popsaným mechanismem.

Proč tedy používat v LCD obrazovkách zrovna fluor? Důvodů je několik. Přidáním fluoru do těchto látek se zvětšuje rozmezí teplot, při kterém má daná látka vlastnosti kapalných krystalů. Dalšími důležitými vlastnostmi jsou vyšší rozpustnost a rychlejší reakce na změnu napětí [10]. Příklady organofluorových sloučenin používaných jako kapalně krystalové látky jsou zobrazeny na schématu 3.

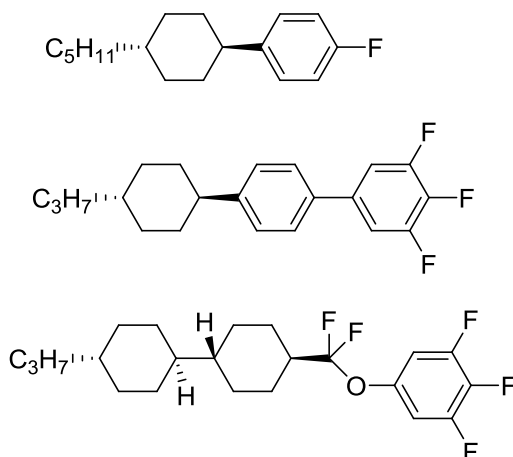


Schéma 3: Struktury používaných látek v LCD displejích [10]

2.2.2.2 Farmaceutický průmysl

Je mnoho důvodů, proč se fluorované sloučeniny začaly využívat také ve farmaceutickém průmyslu [11]. Mechanismus účinku většiny léků je založen na principu interakce se specifickými cílovými strukturami (biologickými receptory) a zavádění fluoru do cílové molekuly se provádí právě za účelem modifikace síly a/nebo selektivity těchto interakcí [12].

Spektrum využití silně fluorovaných látek je velmi široké. Používají se jako anestetika [13], rentgenové a ultrafialové kontrastní látky [14] či náhražky krve [7]. Tyto látky bývají vysoce fluorované, aby byly chemicky nereaktivní. Jsou navrženy tak, aby se v ideálním případě vylučovaly plícemi nebo pokožkou.

Majoritu farmaceutických přípravků však tvoří mírně fluorované molekuly – takové, jež obsahují jeden nebo několik atomů fluoru. Podobná velikost fluoru s vodíkem ho předurčuje k tomu, aby bylo možné vodík fluorem nahradit při zachování molekulové stavby a tvaru [15]. Díky své vysoké elektronegativitě však zásadně mění

rozložení náboje na molekule. Na molekulární úrovni to umožňuje měnit lipofilní charakter, interakce s určitými proteiny (receptory), a tím ovlivňování určitých metabolických drah [16]. Lipofilní charakter často rozhoduje o tom, zda bude látka vstřebána, ovlivňuje schopnost léků dostat se do určitého orgánu a jejich finální rozdělení v rámci různých orgánových soustav živočichů.

Existují však i výjimky, kdy fluorované ekvivalenty daných látek mohou mít nižší lipofilní charakter. Jako příklad lze uvést substituce fluorem na α -uhlíku vedle karbonylové skupiny. Při přítomnosti trifluormethylové skupiny lze hydrataci karbonylové skupiny vytvořit geminální diol (schéma 4) [10].

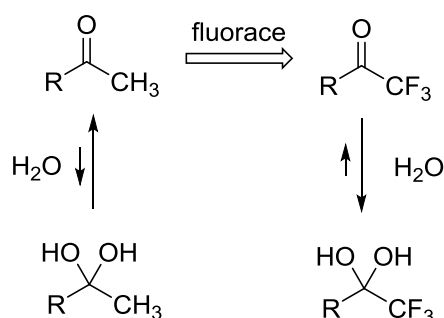
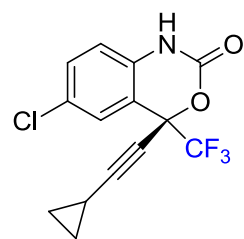


Schéma 4: Snížení lipofilního charakteru karbonylových sloučenin

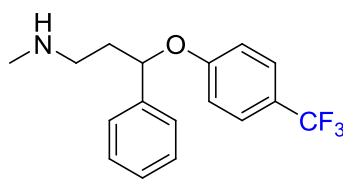
Další zajímavou vlastností je, že fluor dokáže tvořit vodíkové můstky. Fluor má tři volné elektronové páry, které může použít na tvorbu vodíkového můstku s vodíkem vázaným na silně elektronegativní prvek. Vodíková vazba může vznikat jak intramolekulárně, tak mezi molekulami. Síla těchto interakcí značně závisí na konkrétní látce a prostředí, ale dá se říct, že síla vodíkové vazby mezi C-F a H-O je zhruba poloviční mezi typickým O a H [6].

Fluory přítomné na aromatickém jádře způsobují, že jsou okolní vodíky kyselejší, a tudíž jsou schopny tvořit vodíkové můstky snadněji. Díky tomu je např. rozložení elektronové hustoty na 1,3-difluorbenzenu a thyminu velmi podobné [17]. 2,4-Difluortoluen je možné inkorporovat do DNA, kde se slabším vodíkovým můstkem páruje s adeninem. Studuje se, jaký vliv mají tyto „pseudobáze“ na párování bází, replikaci, interakci s různými enzymy, např. DNA polymerázou, a formování dvojšroubovice [18].

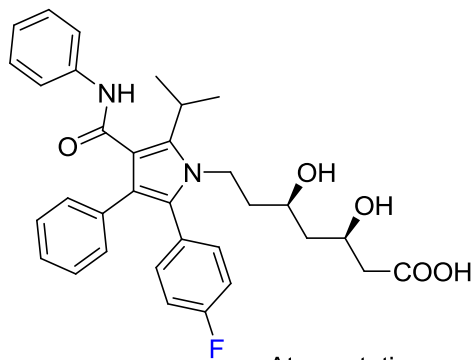
Největší využití organofluorových látek ve farmaceutickém průmyslu je ve formě léčiv [9]. Na schématu 5 je možné vidět některé příklady:



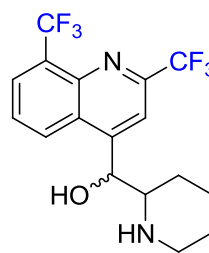
Efavirenz



Fluoxetine (Prozac)



Atorvastatin



Mefloquin (Lariam)

Schéma 5: Příklady léčiv obsahujících fluor

Efavirenz je HIV antivirotikum, které inhibuje enzym reverzní transkriptázu a který obsahuje jednu CF_3 skupinu. Atorvastatin obsahuje jeden atom fluoru a v roce 2006 to byl nejlépe prodávaný lék na snížení cholesterolu, který vydělal zhruba 14,4 miliardy dolarů za rok. Fluoxetin, který je známý především pod obchodním názvem Prozac, se používá jako antidepresivum. Jedná se selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu a je předepisován při léčbě depresí, obsedantně kompulzivní poruchy, bulimie či panické poruchy. Jako poslední příklad lze uvést Mefloquin, prodávaný pod obchodním názvem Lariam, což je lék na prevenci a léčbu malárie. Obsahuje dvě CF_3 skupiny a Světová zdravotnická organizace ho označila jako jeden z nejdůležitějších léků v základním systému zdravotní péče [19].

2.2.2.3 Agrochemikálie

Studie ukazují, že podíl sloučenin používaných v zemědělství, které obsahují alespoň jeden atom fluoru, roste a nyní dosahuje hodnoty kolem 40 %, nejvíce v herbicidech a insekticidech [20]. Větší cena fluorovaných chemikálií je vyvážena mnohonásobně větší účinností a tím pádem množstvím látek, které jsou vypuštěny do životního prostředí, je menší.

Herbicity mají různé mechanismy účinku. Některé působí jako inhibitory biosyntézy karotenoidů (např. Norflurazon či Fluridon) a zabraňují tvoření antioxidantů, které chrání fotosyntetický aparát rostliny [21]. Rostliny pak nejsou schopny fotosyntézy. Dalšími zástupci často používaných herbicidů jsou např. Flutriafol či Fluotrimazol [10].

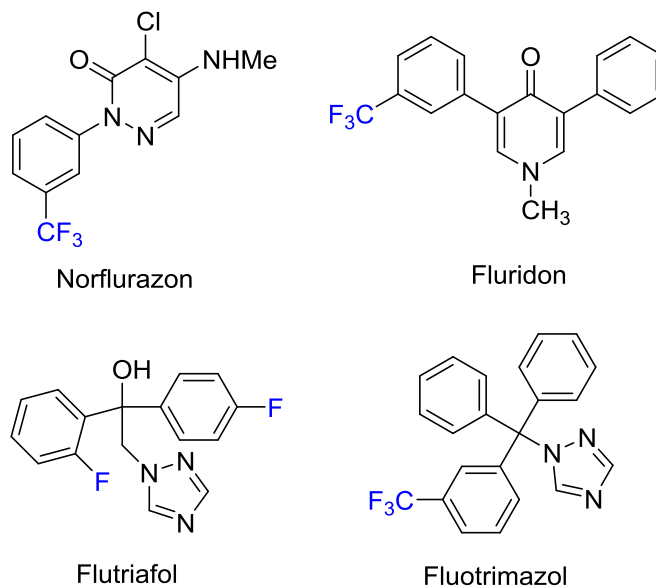


Schéma 6: Fluorované látky používané jako agrochemikálie

2.2.2.4 Polymerní materiály

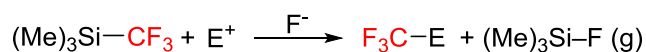
Organofluorové sloučeniny se stále velmi hojně využívají jako polymerní materiály. Toto odvětví vzniklo objevem polytetrafluorethylenu (jinak nazývaný PTFE nebo Teflon) v roce 1938 R. J. Plunketem. PTFE je extrémně odolný vůči širokému spektru agresivních chemikálií, například elementárnímu fluoru, roztokům alkalických hydroxidů nebo horkým anorganickým kyselinám. Svě chemické vlastnosti a strukturu si udrží skoro od absolutní nuly do 260 °C. Dále má velmi nízkou povrchovou energii, což umožňuje jeho používání jako složka funkčního povrchu kuchyňských pánví. Novější použití je používání tenké vrstvy PTFE (membrány) v oblečení a obuvi. Tato textilie pod obchodním názvem Goretex zajišťuje nepromokavost, ale zároveň umožňuje průchod vodní páry. PTFE s nízkou molekulovou hmotností (od 3 000 do 50 000 Daltonů) je používán jako vysoce efektivní mazivo s velkou rezistencí vůči chemické degradaci [22].

2.3 Syntéza organofluorových sloučenin

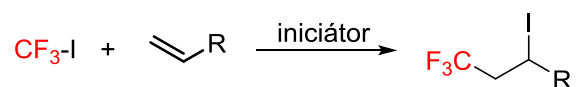
Než se ale takovéto látky začnou vyrábět průmyslově, musí být nalezen způsob jak je syntetizovat v laboratoři. Když nechal Moissan reagovat fluor s organickými substráty, docházelo často i za nízkých teplot k nekontrolovatelným reakcím a výbuchům. Důvodem je vytvoření vysoce stabilní vazby mezi uhlíkem a fluorem (přibližně 456 kJ/mol) a nízká disociační energii fluoru (přibližně 157 kJ/mol) [10]. Chemici museli vyvinout nové, bezpečnější a kontrolovatelné metody. Jedny z používaných metod jsou: zředění fluoru inertním plynem, aerosolová fluorace a Lagowův-Margravnikův proces. Poslední jmenovaná reakce používá niklový reaktor a fluor zředěný dusíkem nebo héliem. Pomocí těchto metod byly připraveny mnohé perfluorované uhlovodíky.

Dalším způsobem přípravy těchto látek je zavádění fluorovaných uhlovodíkových zbytků. Přímé zavádění trifluormethylových skupin (CF_3) do molekul je poměrně hojně prostudované a formálně ho můžeme rozdělit na nukleofilní, radikálové a elektrofilní. Nejpopulárnější a nejpoužívanější činidlo pro nukleofilní trifluormethylaci je bezpochyby trifluormethyltrimethylsilan, CF_3SiMe_3 , známý také jako Ruppertovo-Prakashovo činidlo [23]. Perfluorované uhlovodíkové halogenidy slouží jako základní zdroj radikálů. Např. trifluormethyljodid, CF_3I , může být použit na přenos fluoralkylových radikálů na široké spektrum cílových molekul, které mají centra bohatá na elektrony jako například alkeny, alkyne a areny [24]. Pro elektrofilní trifluormethylaci lze využít činidla založená na hypervalentním jódu, známá také jako Togniho činidla [25].

1) nukleofilní trifluormethylace



2) radikálová trifluormethylace



3) elektrofilní trifluormethylace

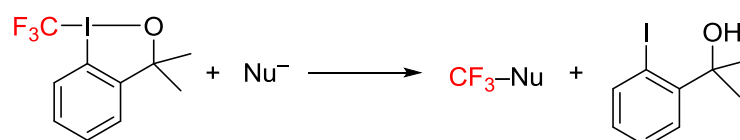


Schéma 7: Způsoby zavádění trifluormethylových skupin

Metody zavádění tetrafluorethylových ($-\text{CF}_2\text{CF}_2\text{H}$) a tetrafluorethylenových ($-\text{CF}_2\text{CF}_2-$) skupin jsou však prozkoumané o poznání méně. Při syntéze těchto látek se nejčastěji vychází z 1,2-dihalotetrafluorethanů (nejčastěji z 1,2-dibromtetrafluorethanu, známého jako Halon 2402) a jednotlivé způsoby můžeme rozdělit do podobných kategorií jako u trifluormethylace: na radikálovou, elektrofilní a nukleofilní.

2.3.1 Radikálová tetrafluorethylace

Zmíněný 1,2-dibromtetrafluorethan může podléhat radikálové adici např. na alkeny [26]. Do reakce se v katalytickém množství přidává dichlorbis(cyklopentadienyl)titanický komplex a železné hobliny a adiční produkty vznikají ve vysokých výtěžcích.

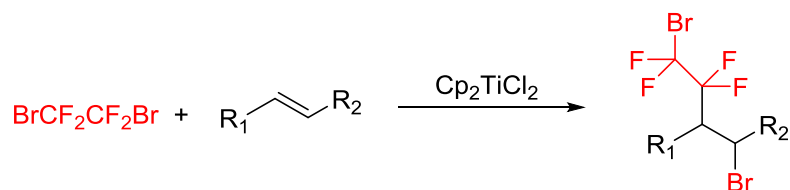


Schéma 8: Radikálová adice 1,2-dibromtetrafluorethanu na alkeny

2.3.2 Elektrofilní tetrafluorethylace

Matoušek a kol. v nedávné době publikovali sérii činidel pro formálně elektrofilní přenos tetrafluorethylové skupiny [27]. Činidla jsou analogií populárních Togniho

čínidel pro zavádění trifluormethylových skupin, která byla zmíněna v úvodu kapitoly 2.3.

Na schématu 9 je možné vidět některé příklady připravených čínidel, která byla testována na široké škále nukleofilů – mezi nimi především alifatické thiole, N,N-disubstituované hydroxylaminy, difenylfosfinem či β -keto estery.

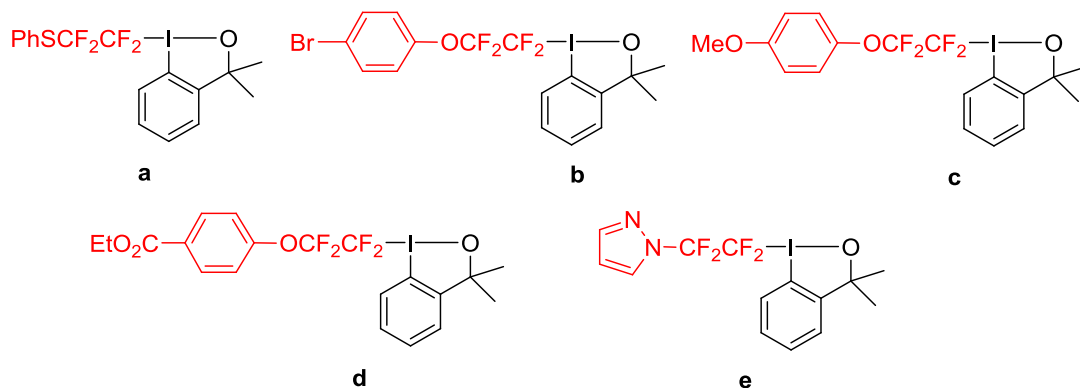


Schéma 9: Čínidla pro elektrofilní tetrafluorethylaci

2.3.3 Nukleofilní tetrafluorethylace

Pro nukleofilní tetrafluorethylaci publikovali Chernykh a kol. čínidlo $\text{PhSCF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$ [28]. Fenylsulfanylová skupina na jedné straně tetrafluorethylové skupiny slouží k tvorbě radikálu, zatímco silyl lze využít k vytvoření karbaniontu (nukleofilu) podobně jako u Ruppertova-Prakashova čínidla.

Čínidlo se ukázalo být reaktivní vůči aldehydům a poskytující vysoké výtěžky pohybující se mezi 72 až 93 % např. reakcí s benzaldehydem (**a**), anisaldehydem (**b**), naftaldehydem (**c**) či alifatickým aldehydem hexanalem (**d**). Reakce s ketony však poskytovala nižší výtěžky, pouhých 36 % s acetofenonem (**e**) a cyklohexanon (**f**) poskytl pouze stopy produktu.

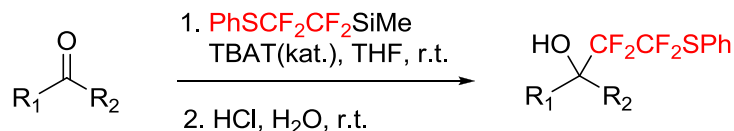


Schéma 10: Adice $\text{PhSCF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$ na karbonylové sloučeniny

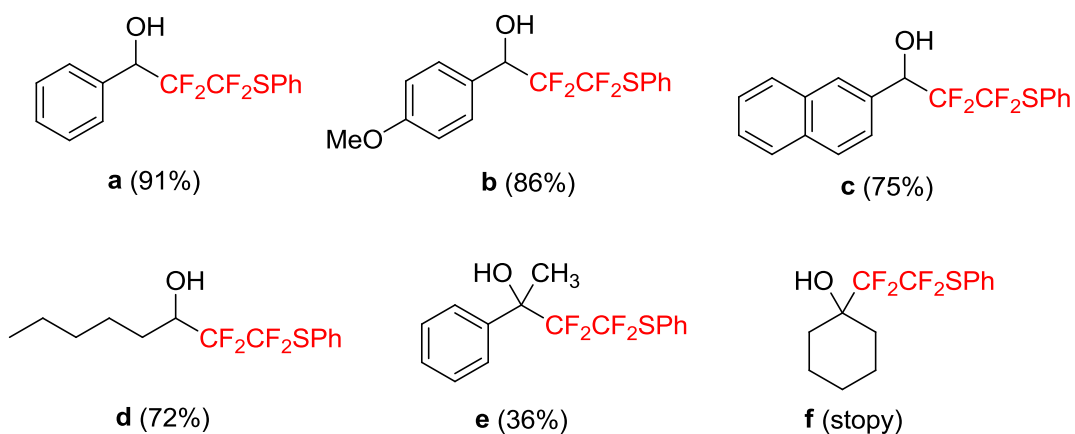


Schéma 11: Škála substrátů pro nukleofilní adici činidla $\text{PhSCF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$

Analogické činidlo $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$ nesoucí fenylsulfonovou skupinu publikoval Václavík a kol. v roce 2015 [29]. Jeho reaktivita byla srovnatelná s $\text{PhSCF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$ – s aldehydy poskytovala reakce vysoké výtěžky, zatímco u ketonů došlo k výraznému snížení reaktivity a metoda byla prakticky omezena na elektronově chudý trifluoracetofenon.

3 Experimentální část

3.1 Pracovní hypotéza

Cílem práce je vývoj metody pro nukleofilní zavádění substituované tetrafluorethylové skupiny jako rozšíření škály již publikovaných činidel $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$ a $\text{PhSCF}_2\text{CF}_2\text{SiMe}_3$. Připraveny budou výchozí tetrafluorethylbromidy ($\text{R-CF}_2\text{CF}_2\text{-Br}$, kde R = S-Aryl, O-Aryl, heteroaryl), ze kterých bude reakcí s *i*-PrMgCl•LiCl (tj. metalací) *in situ* generováno činidlo $\text{R-CF}_2\text{CF}_2\text{-MgCl}$. Jeho použití bude následně testováno v adičních reakcích na aldehydy a ketony.

3.2 Chemikálie

Tabulka 1: Použité chemikálie

Chemikálie	Dodavatel	Čistota
Thiofenol	Fluka	98%
4-Bromfenol	Sigma-Aldrich	99%
Ethyl 4-hydroxybenzoát	Sigma-Aldrich	99%
Pyrazol	Fluka	98%
Hydrid sodný (v minerálním oleji)	Aldrich	60%
1,2-Dibrom-1,1,2,2-tetrafluorethan	CF Plus Chemicals	98%
Benzaldehyd	Penta	p.a.
4-Nitrobenzaldehyd	Aldrich	98%
(2 <i>E</i>)-3-fenylprop-2-enal	Alfa	98%
Acetofenon	Merck	99%
Cyklohexanon	Sigma-Aldrich	99%
(<i>S</i>)-(+)-Karvon	Sigma-Aldrich	96%

<i>i</i> -PrMgCl•LiCl (1.3M roztok v tetrahydrofuranu)	Sigma-Aldrich	
Tetrabutylamoniumjodid	Sigma-Aldrich	98%
<i>N,N</i> -dimethylformamid	Sigma-Aldrich	99%
Tetrahydrofuran	Penta	p.a.
Diethylether	Penta	p.a.
Hexan	Penta	p.a.
Pentan	Penta	p.a.
Cyclohexan	Penta	p.a.
Ethylacetát	Penta	p.a.
Dichlormethan	Penta	p.a.
Chlorid amonný	Penta	p.a.
Síran hořečnatý bezvodý	Lach:ner	99,9 %
Argon	SIAD	99,999%

3.3 Pracovní postupy

3.3.1 Příprava výchozích tetrafluorethylbromidů

Při přípravě všech výchozích bromidů se postupovalo analogicky, pracovní postup proto bude uveden pouze pro přípravu PhSCF₂CF₂Br (**1**). Nejprve dochází k deprotonaci thiofenolu hydridem sodným a následné reakci s 1,2-dibrom-1,1,2,2-tetrafluorethanem, jak je zobrazeno na schématu 12:

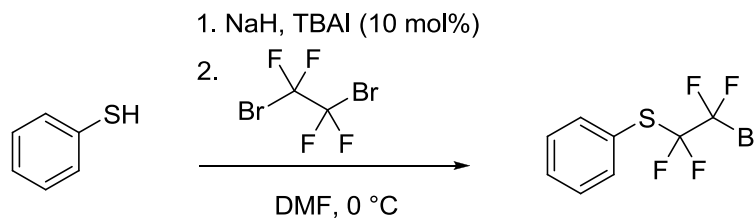


Schéma 12: Příprava tetrafluorethylbromidů

Pracovní postup:

Hydrid sodný (0.8 g, 20 mmol) byl promyt pentanem (2×15 ml) v předem vysušené trojhrdlé baňce a suspendován v suchém *N,N*-dimethylformamidu (10 ml). Roztok thiofenolu (1,1 g, 10 mmol) v 15 ml *N,N*-dimethylformamidu byl následně přikapáván podobu 20 minut a reakční směs byla chlazená vodní lázní na 0 °C. Po 1,5 hodině byl přidán tetrabutylamonium jodid (20 mg, 0,1 mmol) a 1,2-dibrom-1,1,2,2-tetrafluorethan (2,36 ml, 20 mmol) byl po částech přidán do reakční směsi.

Reakční směs byla po 4 hodinách naředěna vodou (80 ml) a produkt byl extrahován pentanem (3×40 ml). Spojené organické fáze byly promyty vodou (3×30 ml), nasyceným roztokem chloridu sodného (3×30 ml) a vysušeny bezvodým síranem hořečnatým. Produkt byl získán po odpaření rozpouštědla jako bezbarvá kapalina. Výtěžek (2-brom-1,1,2,2-tetrafluorethyl)(fenyl)sulfanu: 2,46 g (85 %).

3.3.2 Testování rychlosti metalace

Doba metalace se pro jednotlivé výchozí bromidy lišila. Pro experimentální zjištění doby potřebné pro kompletní výměnu kovu za halogen byl proveden pokus zobrazený na schématu 13.

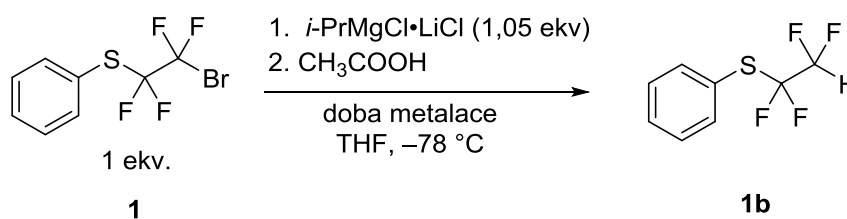


Schéma 13: Experimentální zjištění doby metalace

Pracovní postup:

(2-Brom-1,1,2,2-tetrafluorethyl)(fenyl)sulfan (20 mg, 0.069 mmol) byl rozpuštěn v 0,4 ml suchého tetrahydrofuranu (THF) ve Schlenkově baňce pod inertním plynem. Směs byla ochlazená na -78 °C, načež byl přikapán roztok *i*-PrMgCl•LiCl v THF (56 µl, 0,073 mmol). Reakční směs byla zastavena po daném časovém intervalu (5, 10, 20, 30, 45 a 60 min) přidáním 0,2 ml roztoku kyseliny octové v THF. Reakční směs byla přenesena do NMR kyvety a bylo změřeno ¹⁹F NMR spektrum. Z poměru výchozí látky **1** a protonovaného produktu **1b** byla určena doba potřebná na proběhnutí reakce.

3.3.3 Adice na karbonylové sloučeniny

Po provedení experimentu popsaného v kapitole 3.3.2 byly připravené bromidy testovány v adičních reakcích na karbonylové sloučeniny. Schéma adice činidla **1** na benzaldehyd je možné vidět níže:

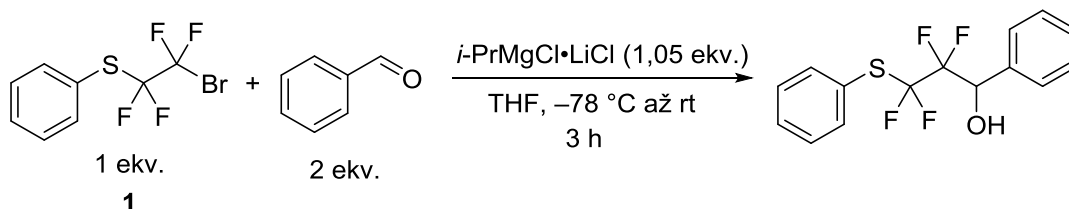


Schéma 14: Adice **1** na benzaldehyd

Pracovní postup:

(2-Brom-1,1,2,2-tetrafluorethyl)(fenyl)sulfan (200 mg, 0.692 mmol) byl rozpuštěn ve 3 ml suchého THF ve Schlenkově baňce pod argonem. Směs byla ochlazená na -78 °C, načež byl přikapán roztok *i*-PrMgCl•LiCl v THF (558 μ l, 0,726 mmol). Reakční směs byla míchána po dobu 5 minut a poté byl přidán roztok čerstvě předestilovaného benzaldehydu (145 mg, 1,38 mmol) v 1 ml THF. Reakce byla míchána po dobu 3 hodin tak, aby teplota postupně vystoupala na pokojovou teplotu.

Reakce byla zastavena přidáním 4 ml nasyceného roztoku chloridu amoného a produkt byl extrahován diethyletherem (3×5 ml). Spojené organické extrakty byly vysušeny bezvodým síranem hořečnatým, rozpouštědlo bylo odpařeno na rotační vakuové odparce a surový produkt byl přečištěn na sloupcové chromatografii (SiO_2) s mobilní fází cyklohexan/ethylacetát 4:1 a izolován jako bílá pevná látka. Retenční faktor produktu (R_f) v uvedené mobilní fází byl 0,49. Výtěžek produktu: 160 mg (73 %).

4 Výsledky a diskuze

4.1 Příprava tetrafluorethylbromidů

V první části práce bylo připraveno celkem 5 výchozích tetrafluorethylbromidů, jejichž strukturu je možné vidět na schématu 15. Bromidy je možné rozdělit do tří hlavních kategorií podle toho, přes jaký heteroatom je navázána 1-brom-1,1,2,2-tetrafluorethyllová skupina. Bromid **1** obsahuje fenylsulfanylovou skupinu, u látek **2** až **4** je tetrafluorethyllová skupina připojena přes atom kyslíku, přičemž v poloze 4 na benzenovém jádře jsou různé substituenty, a poslední připravený (**5**) nese přes dusík navázaný pyrazol.

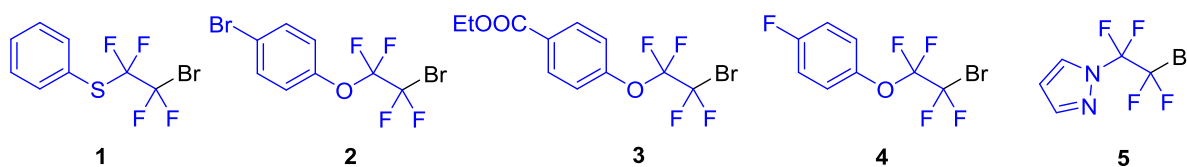


Schéma 15: Připravené tetrafluorethylbromidy

Všechny bromidy byly připraveny ve vysokých výtěžcích pohybujících se mezi 72–85 %. Konkrétní hodnoty izolovaných výtěžků látek **1–5** jsou shrnuty v tabulce 2:

Tabulka 2: Výtěžky tetrafluorethylbromidů

Bromid	Výtěžek [%]
1	85
2	72
3	84
4	81
5	81

4.2 Testování rychlosti metalace

Při adičních reakcích na karbonylové sloučeniny se ukázalo, že jsou výrazné rozdíly v dobách potřebných na plné proběhnutí výměny kovu za halogen mezi *i*-PrMgCl•LiCl a daným tetrafluorethylbromidem. Zatímco u látky **1** došlo k metalaci v řádu jednotek minut (směs byla standardně míchána 5 minut), u ostatních bromidů **2–**

5 byla po takto krátké době v reakční směsi stále přítomna nezreagovaná výchozí látka, což samozřejmě snižovalo výtěžek produktu adice na karbonylovou sloučeninu.

Byly proto provedeny experimenty podle postupu v kapitole 3.3.2 za účelem zjištění času, který je potřeba pro kompletní přeměnu R–CF₂CF₂–Br na požadované činidlo R–CF₂CF₂–MgCl. Přidáním kyseliny octové ve stanoveném čase došlo k přeměně reaktivního činidla R–CF₂CF₂–MgCl na stabilní látku R–CF₂CF₂–H (**2b**), což umožnilo kvantifikaci konverze pomocí NMR spektroskopie. Pro bromid **2** je reakční schéma zobrazeno níže:

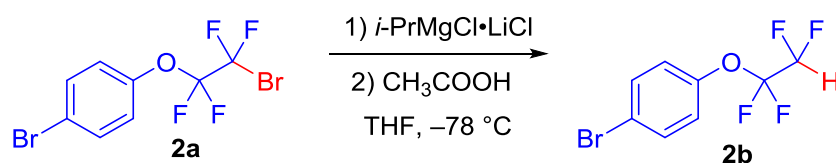
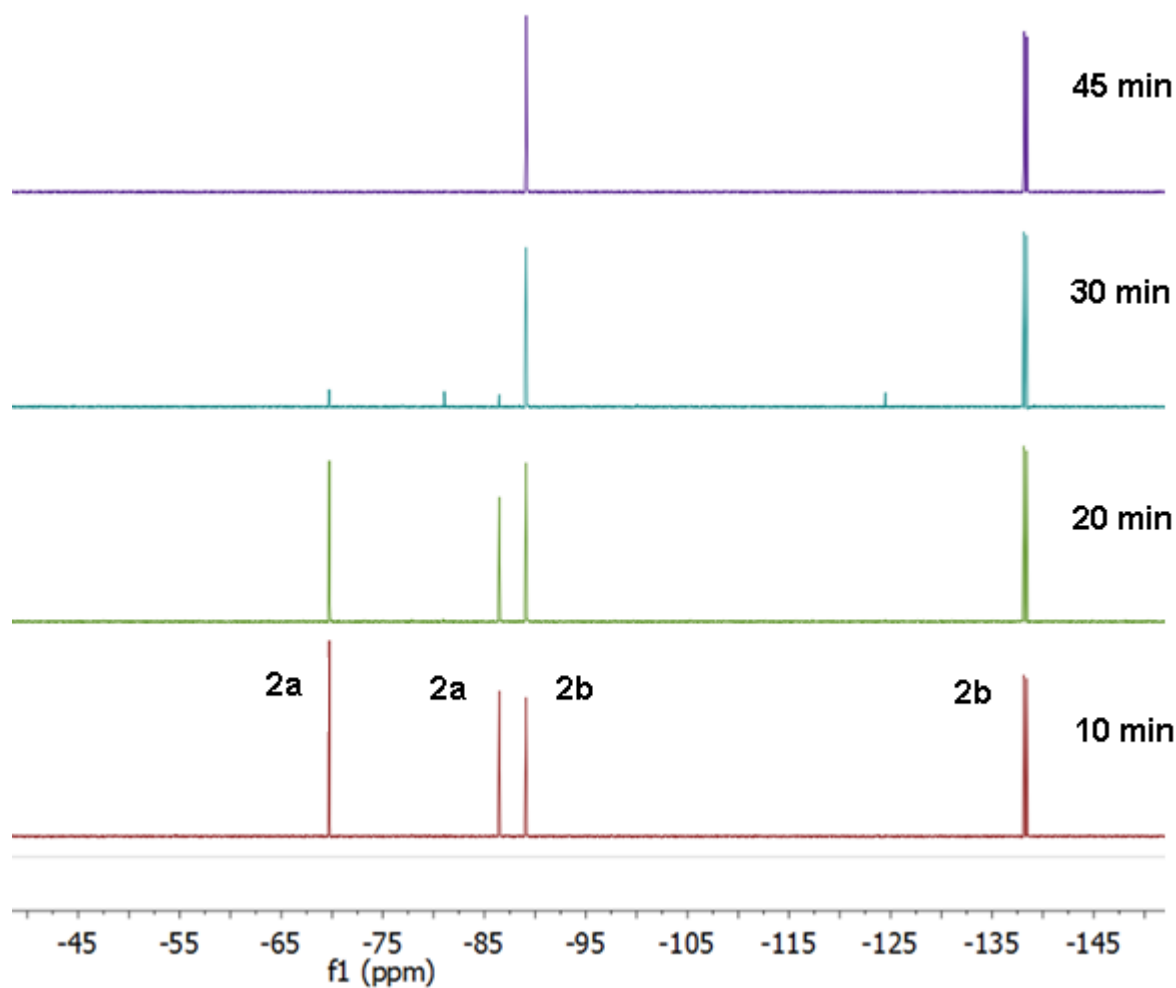


Schéma 16: Testování rychlosti metalace

Reakční směs byla analyzována pomocí ¹⁹F NMR spektroskopie. Jednotlivé látky **2a** a **2b** mají odlišné chemické posuny (–69 ppm a –86 ppm pro **2a**, –89 ppm a –138 ppm pro **2b**) a zároveň dochází k charakteristickému štěpení CF₂ skupiny atomem vodíku u látky **2b**, kde je možné pozorovat vznik dubletu tripletu. Tyto vlastnosti tedy umožňují sledovat průběh reakce jako úbytek **2a** a přírůstek látky **2b**. Jakmile již není v reakční směsi přítomen žádný bromid **2a** a v ¹⁹F NMR spektru je pozorován pouze produkt **2b**, je možné konstatovat, že proběhla kompletní metalace (v tomto případě 45 min). Ukázka takto měřeného ¹⁹F NMR spektra je na obrázku 1.



Obrázek 1: ^{19}F spektra pro měření rychlosti metalace bromidu 2

Analogickým způsobem byla provedena měření pro všechny výchozí látky **1–5** (tabulka 3). Doba potřebná pro kompletní reakci bromidu **1** byla pouhých 5 minut, tedy výrazně kratší, než pro bromidy nesoucí O–arylovou a pyrazolovou skupinu. Přesné vysvětlení těchto rozdílů v reaktivitě není známé.

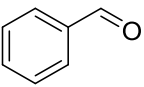
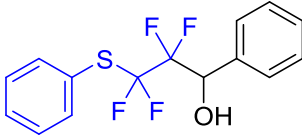
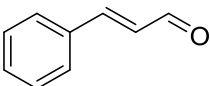
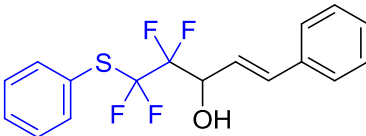
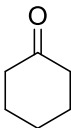
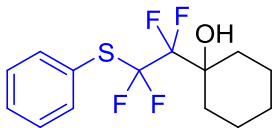
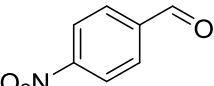
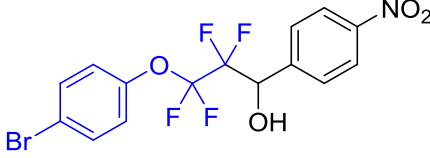
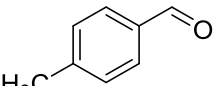
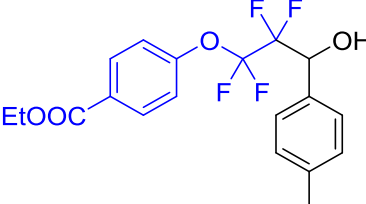
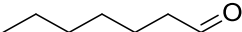
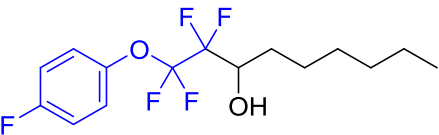
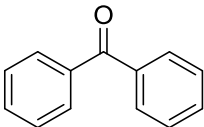
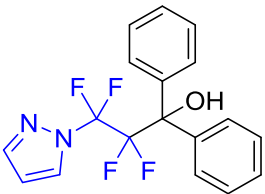
Tabulka 3: Doba metalace pro **1–5**

Bromid	Doba metalace [min]
1	5
2	45
3	60
4	30
5	30

4.3 Adice na karbonylové sloučeniny

Hlavní částí práce bylo testování *in situ* generovaných organohořečnatých činidel odvozených od látek 1–5 na adiční reakcích. Výsledky jsou shrnuté v tabulce 4:

Tabulka 4: Adice na karbonylové sloučeniny

Bromid	Substrát	Produkt	Výtěžek [%]
1			73
1			71
1			73
2			80
3			75
4			86
5			67

Celkem bylo provedeno 7 reakcí. Ze skupiny aldehydů byly vybrány aromatické (benzaldehyd, skořicový aldehyd, 4-nitrobenzaldehyd, 4-methylbenzaldehyd) i alifatické (heptanal). Ve všech případech byl produkt izolován ve vysokém výtěžku pohybujícím se mezi 71 a 86 %. Metoda je tedy velmi selektivní a toleruje také mnohé funkční skupiny jak na výchozích bromidech, tak na zvolených substrátech. Při metalaci bromidu **3** např. nedošlo k adici *i*-PrMgCl na esterovou skupinu či výměnu halogenu za kov na aromatickém jádře u bromidu **2**. Při reakci činidla **1** s α,β -nenasyceným aldehydem (skořicovým aldehydem) docházelo pouze ke vzniku produktu, který odpovídal 1,2-adici. Výborných výsledků, které jsou velkým zlepšením oproti publikovaným metodám, jsou adice na ketony. Byly ukázány reakce s cyklohexanem a benzofenonem a v obou případech došlo ke vzniku produktu v dobrém výtěžku.

5 Závěr

Teoretická část práce se zabývá krátkou charakteristikou fluoru a zaměřuje se na jeho sloučeniny s organickými látkami. Byly popsány chemické a fyzikální vlastnosti sloučenin, které se mění při záměně vodíku za fluor, a velká pozornost byla věnována také praktickému využití těchto látek. Organofluorové sloučeniny potkáváme dnes a denně v běžném životě, ať již jako součást LCD displejů v mobilních telefonech, v kuchyni jako povrch teflonových pánví či v celé řadě léčiv.

Experimentální část této práce se zabývá vývojem nové metody pro nukleofilní zavádění tetrafluorethylové skupiny a její aplikaci při adičních reakcích na karbonylové sloučeniny. Postup umožňuje syntézu sekundárních a terciárních alkoholů nesoucí různé substituenty, které zůstanou během reakce nezměněny.

Cílem do budoucna je aplikovat vyvinutou metodu na další příklady ketonů, jelikož je tímto způsobem připravit jinak poměrně špatně dostupné terciární alkoholy s –CF₂CF₂– substitucí. Jelikož se karbonylové sloučeniny ukázaly být vhodnými substráty, je možné popsáný způsob tetrafluorethylace využít při reakcích s dalšími elektrofilny (např. epoxidy, iminy, alkyl halogeny). To by otevřelo cestu k syntéze velmi pestré knihovny látek obsahujících –CF₂CF₂– skupinu, což je důležité zejména při navrhování nových struktur, které mají potenciál ve farmaceutickém či jiném odvětví průmyslu.

6 Seznam zdrojů

1. (a) Moissan, H., *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *102*, 1534; (b) Moissan, H., *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *103*, 202; (c) Moissan, H., *C. R. Acad. Sci.* **1886**, *103*, 256.
2. Mikulčák, J.; et al. *Matematické fyzikální a chemické tabulky pro střední školy*, 4th ed.; Promehteus: Havlíčkův Brod, 2015.
3. O'Hagan, D.; B. Harper, D., Fluorine-containing Natural Products. *Journal of Fluorine Chemistry* **1999**, *100* (1–2), 127-133.
4. Proudfoot, A. T.; Bradberry, S. M.; Vale, J. A., Sodium Fluoroacetate Poisoning. *Toxicological Reviews* **2012**, *25* (4), 213-219.
5. B. E. Smart, Characteristics of C-F Systems, in: *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, eds., Plenum Press, New York, 1994, pp. 57-88.
6. Smart, B. E., Fluorine Substituent Effects (on Bioactivity). *Journal of Fluorine Chemistry* **2001**, *109* (1), 3-11.
7. Riess, J. G., Oxygen Carriers (“Blood Substitutes”) Raison d’Etre, Chemistry, and Some Physiology. *Chemical Reviews* **2001**, *101* (9), 2797-2920.
8. Molina, M. J.; Rowland, F. S., Stratospheric sink for chlorofluoromethanes: chlorine atom-catalysed destruction of ozone. *Nature* **1974**, *249* (5460), 810-812.
9. Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Blackwell, Oxford, **2009**.
10. Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry*, 1st ed.; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA: Weinheim, **2004**.
11. J. McCarthy, *Utility of Fluorine in Biologically Active Molecules*, Tutorial, Division of Fluorine Chemistry, *219th National Meeting of the American Chemical Society*, San Francisco, March 26, **2000**.
12. Welch, J. T., Tetrahedron report number 221: Advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds. *Tetrahedron* **1987**, *43* (14), 3123-3197.

13. D. F. Halpern, in *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biomedical Applications* (R. Filler, Y. Kobayashi, L. Yagupolskii; eds.), Elsevier, Amsterdam, **1993**, pp. 101-133.
14. Schutt, E. G.; Klein, D. H.; Mattrey, R. M.; Riess, J. G., Injectable Microbubbles as Contrast Agents for Diagnostic Ultrasound Imaging: The Key Role of Perfluorochemicals. *Angewandte Chemie International Edition* **2003**, *42* (28), 3218-3235.
15. Michel, D.; Schlosser, M., Odor–Structure Relationships Using Fluorine as a Probe. *Tetrahedron* **2000**, *56* (25), 4253-4260.
16. Park B. K.; Kitteringham N.R; O'Neill, P. M., Metabolism of Fluorine-Containing Drugs. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **2001**, *41* (1), 443-470.
17. Wang, X.; N. Houk, K., Difluorotoluene, a thymine isostere, does not hydrogen bond after all. *Chemical Communications* **1998**, (23), 2631-2632.
18. Kool, E. T.; Morales, J. C.; Guckian, K. M., Mimicking the Structure and Function of DNA: Insights into DNA Stability and Replication. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39* (6), 990-1009.
19. WHO Model List of Essential Medicines [online]. 2013 [cit. 2016-03-20]. Dostupné z:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/93142/1/EML_18_eng.pdf?ua=1
20. Maienfisch, P.; Hall, R. G., The Importance of Fluorine in the Life Science Industry. *CHIMIA International Journal for Chemistry* **2004**, *58* (3), 93-99.
21. S. M. Ridley, in *Carotenoid Chemistry and Biochemistry* (C. B. Britton, T. W. Goodwin; eds.), Pergamon, Oxford, **1982**, p. 353.
22. D. Sianesi, G. Marchionni, R. J. De Pasquale, in *Organofluorine Chemistry, Principles and Commercial Applications* (R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow; eds.), Plenum, New York, **1994**, p. 431.
23. Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K., Perfluoroalkylation with Organosilicon Reagents. *Chemical Reviews* **1997**, *97* (3), 757-786.
24. Dolbier, W. R., Structure, Reactivity, and Chemistry of Fluoroalkyl

- Radicals. *Chemical Reviews* **1996**, 96 (5), 1557-1584.
25. Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A., Electrophilic Trifluoromethylation by Use of Hypervalent Iodine Reagents. *Chemical Reviews* **2015**, 115 (2), 650-682.
26. Hu, C.-M.; Qiu, Y.-L., Addition of 1,2-dihaloperfluoroalkanes to alkenes initiated by dichlorobis(π -cyclopentadienyl)titanium and iron. *Journal of Fluorine Chemistry* **1991**, 55 (1), 109-111.
27. Matoušek, V.; Václavík, J.; Hájek, P.; Charpentier, J.; Blastik, Z. E.; Pietrasiak, E.; Budinská, A.; Togni, A.; Beier, P., Expanding the Scope of Hypervalent Iodine Reagents for Perfluoroalkylation: From Trifluoromethyl to Functionalized Perfluoroethyl. *Chemistry – A European Journal* **2016**, 22 (1), 417-424.
28. Václavík, J.; Chernykh, Y.; Jurásek, B.; Beier, P., Nucleophilic tetrafluoroethylation of carbonyl compounds with fluorinated sulfones. *Journal of Fluorine Chemistry* **2015**, 169, 24-31.
29. Chernykh, Y.; Hlat-Glembová, K.; Klepetářová, B.; Beier, P., Development of PhSCF₂CF₂SiMe₃ as a Tandem Anion and Radical Tetrafluoroethylene Equivalent: Preparation of Tetrafluoroethyl-Substituted Alcohols and Tetrafluorotetrahydropyrans. *European Journal of Organic Chemistry* **2011**, 2011 (24), 4528-4531.