

1. IMIĘ I NAZWISKO: Magdalena Rapp

Miejsce pracy: Wydział Chemii
Uniwersytet im. Adama Mickiewicza Poznań
Zakład Syntezy i Struktury Związków Organicznych

2. POSIADANE STOPNIE NAUKOWE I TYTUŁY ZAWODOWE:

2003 doktor nauk chemicznych, tytuł nadany Uchwałą Rady Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu. Rozprawa doktorska pt:” Synteza, własności spektralne oraz fotochemiczne pochodnych pirymidyny”
- promotor prof. dr hab. Krzysztof Golankiewicz

1999 tytuł magistra chemii, praca magisterska na Wydziale Chemii UAM, Kierunek chemia, specjalność Chemia środowiska -Praca magisterska pt:” Zastosowanie metod spektrometrii masowej do badania oraz identyfikacji glikozydów flawonoidów izolowanych z części podziemnych łubinu białego *Lupinus albus*”- opiekun naukowy dr Maciej Stobiecki (IChB PAN) promotor prof. dr hab. Henryk Koroniak

3. INFORMACJE O ZATRUDNIENIU:

09.2006-do chwili obecnej Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu
stanowisko: adiunkt
Zakład Syntezy i Struktury Związków Organicznych

19.07.2011-09.07.2012 zwolnienie lekarskie oraz urlop macierzyński

23.02.2016-04.02.2017 zwolnienie lekarskie oraz urlop macierzyński i rodzicielski

4. OMÓWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ ZAWARTYCH W CYKLU PRAC STANOWIĄCYCH PODSTAWĘ DO POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna obejmuje wyniki badań opisanych w cyklu prac ujętych pod wspólnym tematem: "**Stereochemia reakcji otrzymywania analogów związków pochodzenia naturalnego**". Do dorobku habilitacyjnego zostały włączone publikacje **H-1 - H-9**, ściśle związane z badaniami i przedstawioną tematyką pracy.

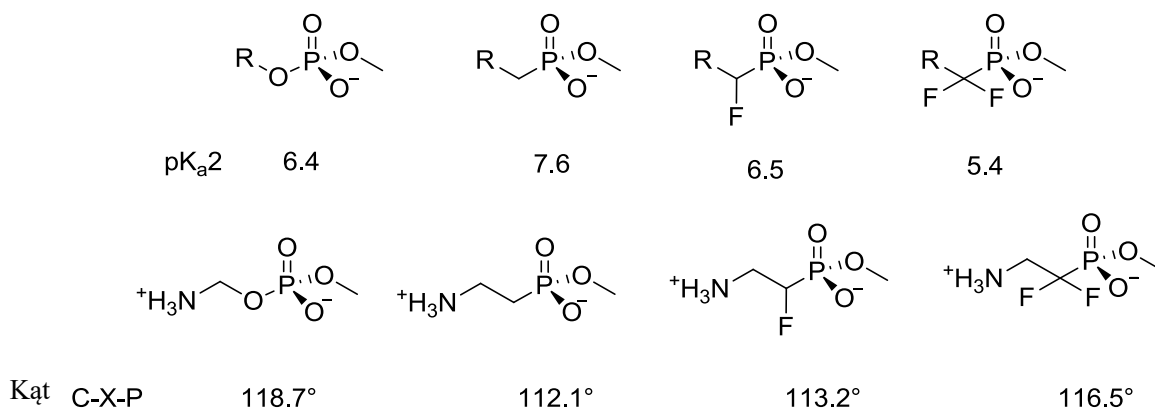
Sumaryczny współczynnik impact factor (IF) dla publikacji **H-1 - H-9** wynosi IF 23.685, średni współczynnik IF na pracę to 2.63. Część spośród przedstawionych wyników, została otrzymana we współpracy z następującymi osobami w ramach realizacji ich prac doktorskich: z dr M. Bilską-Markowską, dr M. Szewczyk, dr K. Margas-Musielak, mgr P. Kaczmarek (zd. Mrowiec) -promotorstwo pomocnicze lub opieka naukowa, a ich indywidualny wkład w publikacje został przedstawiony w załączniku 5. Oświadczenia pozostałych współautorów prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich w powstanie poszczególnych prac znajdują się również w załączniku 5.

4.1. WPROWADZENIE

Wprowadzenie atomu fluoru lub grupy fluoroalkilowej jak również atomu fosforu i grupy fosfonianowej do cząsteczki organicznej może wpłynąć na jej właściwości fizykochemiczne, a także znacznie zmieniać jej reaktywność,[1,2] dlatego takie modyfikacje są często stosowane w syntezie leków oraz związków aktywnych biologicznie.[3] Zmiana reaktywności niesie za sobą dalekie konsekwencje, wpływa na energię wiązań w cząsteczce, kwasowość, tworzenie wiązań wodorowych oraz geometrię cząsteczki.[1,2] Właściwości te mogą także zmieniać przebieg reakcji organicznych z jej udziałem oraz wpływać na strukturę otrzymanych produktów. Wiązanie utworzone pomiędzy atomem fluoru a atomem węgla jest niezwykle silne, jego energia dysocjacji wynosi $116 \text{ kcal mol}^{-1}$, co sprawia, że jest to najsilniejsze wiązanie jakie jest w stanie utworzyć atom węgla z innym pierwiastkiem (dla porównania 63 kcal mol^{-1} dla C-P, 99 kcal mol^{-1} dla C-H, 79 kcal mol^{-1} dla C-Cl).[4] Co więcej, obecność atomu fluoru powoduje wzrost trwałości wiązania z pierwiastkiem znajdującym się w pozycji α do niego (C-F, C-O oraz C-C), nie wywierając przy tym wpływu na moc wiązania C-H. Sprawia to, że fluorowane związki aktywne biologicznie są

stosunkowo odporne na działanie kwasów i zasad, czynników utleniających, czy też degradację metaboliczną.[1] Najwyższa w skali Paulinga elektroujemność atomu fluoru (3.98), mały rozmiar, obecność trzech wolnych par elektronowych i nakładanie się orbitalu 2s lub 2p z odpowiednim orbitalem atomu węgla sprawiają, że atom fluoru połączony bezpośrednio z atomem węgla jest zawsze podstawnikiem wyciągającym elektrony ($\sigma_I > 0$ ze względu na efekt indukcyjny). We fluorowanych związkach organicznych wiązania są silnie spolaryzowane, na atomie fluoru obecny jest cząstkowy ładunek ujemny (δ^-), a na atomie węgla o hybrydyzacji sp^3 dodatni (δ^+). Jednakże, gdy atom fluoru jest przyłączony do atomu węgla o hybrydyzacji sp^2 staje się również podstawnikiem dostarczającym elektrony ze względu na efekt rezonansowy ($\sigma_R < 0$). Podobnie obecność atomu fluoru w pozycji α w stosunku do grupy karbonylowej wywiera znaczny wpływ na jej reaktywność. Atom fluoru poprzez efekt indukcyjny wyciąga elektrony z cząsteczki sprawiając, że na karbonylowym atomie węgla wzrasta ładunek dodatni, przez co staje się on bardziej elektrofilowy.[1] Co ważne, polaryzacja wiązania C-F ma istotne znaczenie w preferowanym ułożeniu w przestrzeni związków fluoroorganicznych. Na przykład w α -fluoroamidach obserwowana jest znaczna preferencyjność w przyjmowanej konformacji dla wiązania C-F położonego antyperiplanarnie do wiązania C=O, gdyż kierunki momentów dipolowych wiązań w amidzie oraz C-F są przeciwstawne. Wyznaczona różnica energii dla dwóch konformacji *syn* oraz *anti* wynosi 7.5 kcal mol⁻¹. [5] Podobna preferencja w położeniu atomu fluoru w odpowiedniej konformacji obserwowana była w estrach,[6] ketonach[7] i aldehydach[8] chociaż ze stopniowo coraz niższymi różnicami wartości momentów dipolowych dla obu konformacji (*syn* oraz *anti* w stosunku do wiązania C=O). Wpływ obecności atomu fluoru widoczny jest także we właściwościach fizycznych otrzymanych cząsteczek. Często obserwowane jest obniżenie temperatury topnienia czy też zwiększenie lipofilowości związku w przypadku gdy w pozycji α w stosunku do układu π -elektronowego zamiast atomu wodoru znajduje się atom fluoru.[1c,9] Z kolei, dla fluorowanych związków alifatycznych, obserwowane jest obniżenie ich lipofilowości względem niefluorowanych analogów, z możliwością jednoczesnego wzrostu hydrofobowości, co skutkuje zwiększeniem ich rozpuszczalności oraz łatwiejszym przenikaniem przez błony komórkowe. W literaturze można znaleźć doniesienia o zastosowaniu fluoroalkilowych pochodnych cukrów w medycynie ale i wykorzystanych jako biokompatybilne surfaktanty, emulgatory czy też w ciekłych kryształach.[1c,10]

Wyciągający elektrony atom fluoru wpływa na wzrost kwasowości sąsiadujących atomów wodoru, co ma znaczenie w takich przemianach równowagowych jak tautomeria keto-enolowa. Co więcej, ze względu na swój charakter indukcyjny zwiększa on zdolność grupy sąsiadującej do bycia donorem wiązań wodorowych (np. grupy hydroksylowej), jednocześnie zmniejszając jej zdolność do bycia akceptorem tych wiązań.[1] Fluorowane związki organiczne często postrzegane są jako steryczne lub elektronowe odpowiedniki różnych grup funkcyjnych i znalazły zastosowanie jako analogi m.in. alkoholi, eterów czy ketonów. Wprowadzenie ugrupowania fosfonowego zamiast monoestrowej pochodnej kwasu fosforowego lub grupy karboksylowej w aminokwasach pozwoliło na otrzymanie dużej grupy związków takich jak fosfoniany[2] oraz aminofosfoniany. Z wielu względów α -aminoalkilofosfoniany traktuje się jako doskonałe odpowiedniki aminokwasów.[11] Grupa fosfonowa $[-P(O)(OR)_2]$ posiada geometrię tetraedryczną oraz lokalizację ładunków analogiczne do powstającego w trakcie przeniesienia grupy acylowej w reakcjach enzymatycznych stanu przejściowego. Różni się ona kształtem i wielkością od płaskiej grupy karbonylowej w grupie karboksylowej ($-COOH$), kwasowością (kwas fosfonowy jest znacznie bardziej kwasowy niż kwas karboksylowy) oraz zajmowaną objętością w przestrzeni (atom fosforu ma większy promień atomowy 1.95 Å niż atom węgla 1.7 Å) chociaż obie grupy funkcyjne często wykazują podobne właściwości.[2c,11] Z tego też względu kwasy α -aminoalkilofosfonowe lub ich estry mogą być rozpoznawane przez enzymy lub receptory jako odpowiedniki substratów i przez to posiadać właściwości inhibitujące. Dla porównania, zastąpienie atomu wodoru przez atom fluoru w związkach organicznych nie powoduje zbyt dużych zmian sterycznych i określane jest jako bioizosteryczne,[12] gdyż promienie van der Waalsa atomu fluoru (1.35 Å) i wodoru (1.20 Å) mają zbliżone wartości.[4] Atom fluoru może również z powodzeniem zastępować grupę hydroksylową, z którą jest izopolarny, a z kolei grupy difluorometylenowa $-CF_2-$ czy monofluorometylenowa $-CHF-$ stosowane są jako zamienniki atomu tlenu w fosfonianach, co często wykorzystuje się w syntezie analogów fosforanów (Rys.1).[13] Okazało się, że wprowadzenie jednego atomu fluoru prowadzące do otrzymania α -fluoroalkilowych pochodnych kwasów fosfonowych, wpływa na wartość pK_a2 (6.50) zbliżając ją do wartości pK_a2 odpowiednich fosforanów (6.4). Natomiast wprowadzenie dwóch atomów fluoru prowadzące do otrzymania α,α -difluoroalkilowych pochodnych wpływa na wartość kąta C- CF_2 -P (116.5°) zbliżając go do wartości kąta C-O-P w fosforanach (118.7°).



Rys. 1. Wpływ obecności atomu fluoru na właściwości kwasowo-zasadowe i geometrię cząsteczki pochodnych fosforanowych / fosfonianowych

Przedstawione zmiany właściwości cząsteczki wynikające z wprowadzenia do niej atomu fluoru zostały wykorzystane w syntezie związków aktywnych biologicznie.[14,15]

Powyżej opisane właściwości wpływają również na przebieg reakcji organicznych jak i na strukturę otrzymanych produktów. W przypadku, kiedy atom fluoru związany jest z dodatnio naładowanym atomem węgla (karbokationem), stabilizuje go poprzez jedną ze swoich wolnych par elektronów, pomimo swojego wyciągającego elektrony charakteru. Jeżeli jednak atom fluoru znajduje się w położeniu β w stosunku do karbokationu destabilizuje go na skutek efektu indukcyjnego. Z drugiej strony, indukcyjny efekt atomu fluoru stabilizuje karboanion w pozycji α , podczas gdy w pozycji β dominuje efekt destabilizujący spowodowany odpychaniem się par elektronów.[1c] Efekty związane z obecnością większej liczby atomów fluoru sprawiają, że całkowicie może zmienić się reaktywność cząsteczki. Dla przykładu heksafluoropropen, dzięki wyciągającej elektrony grupie CF_3 jest bardzo podatny na atak nukleofilowy, co często wykorzystuje się w różnych reakcjach zachodzących według mechanizmu addycji/eliminacji.[1c] Dla porównania, związki będące pochodnymi diestrowymi kwasów fosfonowych R-C-P(O)(OR)_2 szeroko wykorzystywane są w reakcji Hornera- Wadswortha- Emmonsa, będącej modyfikacją reakcji Wittiga.[16] W reakcji tej wykorzystuje się właściwości grupy fosfonianowej do stabilizacji karboanionu powstałego na atomie węgla α ,[2a] podczas gdy ta sama grupa destabilizuje karbokation w analogicznym położeniu.[17]

Geometria atomu fosforu w fosfonianach jest postrzegana jako analogiczna do struktury tetraedrycznego produktu pośredniego powstałego w reakcji enzym-inhibitor, na przykład

w trakcie enzymatycznej hydrolizy wiązania peptydowego. Dzięki temu, związki takie jak fosfono-peptydy (peptydy zawierające kwas aminofosfonowy) zastosowano jako inhibitory leucyloamino-peptydazy,[9a,b,18] amino-peptydazy A[9a,b,19] oraz amino-peptydazy metioninowej.[9a,b,20] Aminofosfoniany są stosowane jako cząsteczki kompleksujące metale, często są wykorzystywane w rolnictwie.[9a] Związki fluoroorganiczne również stosowane są jako leki,[3b] w środkach agrochemicznych,[21] czy też jako znaczniki w pozytonowej tomografii emisyjnej (PET). Na przykład [¹⁸F]-2-fluoro-2-deoksy-*D*-glukoza –(FDG) jest rutynowo stosowana w badaniach klinicznych.[22]

Analiza widm fluorowego magnetycznego rezonansu jądrowego ¹⁹F NMR oraz fosforowego magnetycznego rezonansu jądrowego ³¹P NMR dostarcza łatwych do zinterpretowania danych o strukturze związków,[23] a dzięki znacznej czułości tych metod związki fluorowane oraz fosforoorganiczne mogą być wykorzystane jako markery w badaniach biologicznych.[9a,24]

Wziąwszy pod uwagę jak wiele aktywnych biologicznie związków zawiera atom fluoru lub należy do grupy pochodnych kwasów fosfonowych, ważne jest zbadanie wpływu tych szczególnych heteroatomów na stereochemię reakcji organicznych, zwłaszcza, że jest one istotna także w trakcie inhibicji wielu kluczowych enzymów komórkowych.

Z tego punktu widzenia interesujące dla mnie było określenie wpływu obecności atomu fluoru lub atomu fosforu na przebieg reakcji substytucji, addycji, addycji/eliminacji oraz cykloaddycji wraz z ich wpływem na struktury powstałych produktów. Ponadto celem moich badań było wyjaśnienie przyczyn obserwowanej stereoselektywności w reakcjach otrzymywania analogów związków pochodzenia naturalnego.

4.2. BADANIE GEOMETRII WIĄZANIA PODWÓJNEGO

Geometria wiązania podwójnego ma kluczowe znaczenie w stereospecyficznych reakcjach chemii organicznej. Konsekwencje określonego położenia podstawników przy wiązaniu podwójnym widoczne są zarówno w strukturze produktów powstałych w wyniku reakcji addycji do wiązania w alkenach, czy też w formach tautomerycznych związków będących w równowadze keto-enolowej lub w równowadze imino-enaminowej.[25] Różnice w reaktywności związków nienasyconych wynikają zarówno z charakteru podstawników jak i właściwości stereoelektronowych całego układu. Reakcje mogą przebiegać selektywnie

w zależności z jakiej strony następuje atak reagenta jak to ma miejsce podczas hydroborowania lub podczas addycji jonów enolanowych. W drugim przypadku diastereoselektywność na przykład w reakcji kondensacji aldolowej w obecności kwasu Lewisa, kontrolowana jest przez konfigurację wyjściowego enolanu prowadząc do produktów 2,3-*syn* lub 2,3-*anti* w zależności od geometrii *cis*- i *trans*- podstawników w wyjściowym jonie enolanowym.[26] Często różnica w reaktywności dwóch izomerów geometrycznych ujawnia się dopiero pod wpływem chiralnych reagentów lub enzymów. Badanie mechanizmu addycji do wiązania podwójnego jest jedną z bardziej użytecznych informacji na temat stereochemicznego przebiegu reakcji. Wyciągające elektrony atom fluoru lub grupa fosfonianowa mogą wpłynąć na zwiększenie właściwości kwasowych atomów wodoru znajdujących się w ich najbliższym sąsiedztwie, a w przypadku znajdującej się w pobliżu grupy karbonylowej bądź iminowej wpłynąć na stosunek form w mieszaninie tautomerycznej w kierunku formy enolowej (dla związku zawierającego C=O), czy formy enaminoowej w równowadze imino-enaminoowej.[1c,2a]

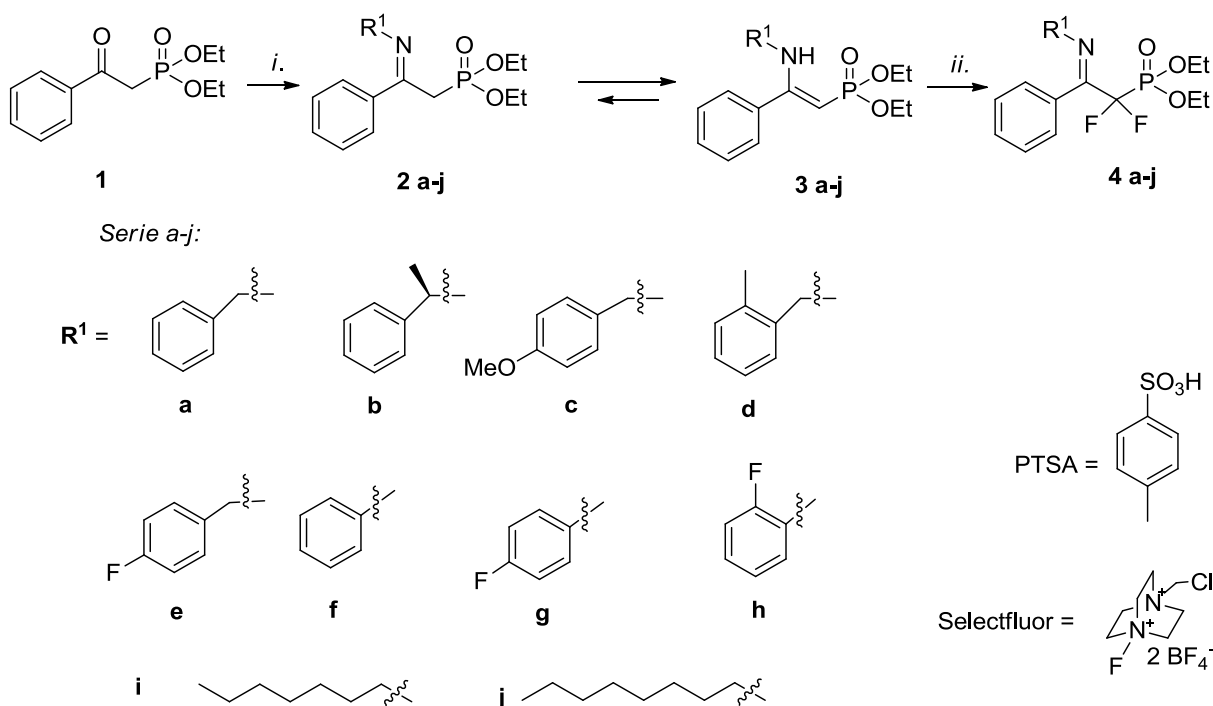
Opisane poniżej wyniki badań zawarte są w pracach **H-1**, **H-2** oraz **H-3**. Otrzymane dane pozwoliły mi na określenie wpływu grupy fosfonianowej na geometrię wiązania podwójnego oraz równowagę form tautomerycznych w mieszaninie iminofosfonianów/enamino fosfonianów. Ponadto w publikacji **H-4** określiłam wpływ chiralnego reagenta (pochodnej węglowodanu) o charakterze nukleofilowym na przebieg i konfigurację produktów w reakcji substytucji nukleofilowej zachodzącej na winylowym atomie węgla.[25]

Jedną z dogodnych metod syntezy amin jest zastosowanie imin bądź enamin, a w następnym etapie redukcja wiązania podwójnego. Zazwyczaj iminy otrzymywane są w reakcji odpowiedniego związku zawierającego grupę karbonylową z pierwszorzędowymi aminami. Strategię tę zamierzałam wykorzystać w syntezie *gem*-difluorowanych fosfonianowych analogów β -alaniny [27] posiadających w pozycji β dodatkowy pierścień fenyłowy. β -Alanina jest interesującym związkiem pochodzenia naturalnego, stanowi składnik takich dipeptydów o znaczeniu biologicznym jak anseryna ((β -alanylo-3-metylo-L-histydyna) czy karnozyna ((β -alanylo-L-histydyna). Zastosowana na początku reakcja syntezy iminy z (α,α -difluoro- β -keto(feniloetylo)fosfonianu dietylu nie powiodła się, w związku z czym założyłam odwrotną kolejność transformacji. Zaproponowałam syntezę polegającą na przekształceniu grupy karbonylowej β -ketofosfonianu **1** w iminę - aby

w dalszym etapie wprowadzić dwa atomy fluoru i uzyskać serię związków posiadających docelową strukturę *gem*-difluorowanych iminofosfonianów. W literaturze nie znalazłam doniesień na temat syntezy tej grupy związków.

W publikacji **H-1** opisałam syntezę *gem*-difluorowanych iminofosfonianów (**3a,3b, 3c,3i**) podczas gdy w kolejnej publikacji **H-2** rozszerzona została seria otrzymanych związków o iminy **3d-3h, 3j**, (wydajności reakcji w przedziale 38-95%), które zostały następnie wykorzystane w syntezie amin opisanych w dalszej części (Schemat1).

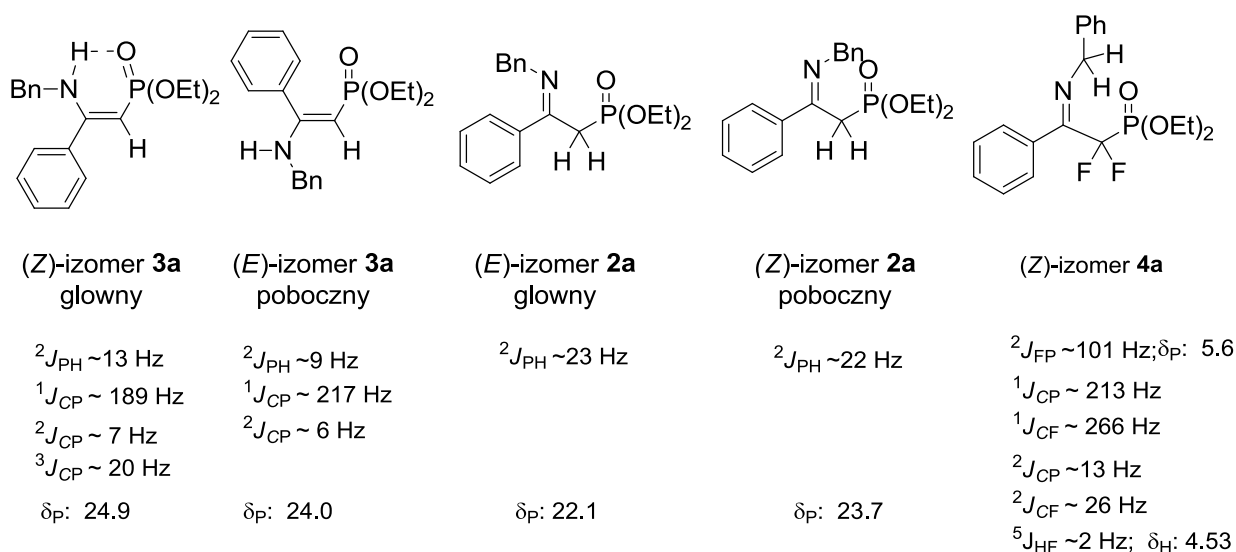
W trakcie syntezy okazało się, że reakcja β -ketofosfonianu **1** z odpowiednią aminą pierwszorzędową prowadziła do powstania mieszaniny dwóch form tautomerycznych odpowiednio enaminowej oraz iminowej, przy czym obie formy występowały w postaci dwóch izomerów posiadających zarówno geometrię (*E*) oraz (*Z*) wiązania podwójnego (Rys. 2).



Schemat 1. Schemat syntezy *gem*-difluorowanych iminofosfonianów. Warunki i reagenty: *i.* R^1NH_2 , $PhCH_3$, temp. wrzenia, Dean-Stark (PTSA), **3** (*Z:E*) / **2** (*E:Z*) [**a** 95%, 91 (84:16) / 9 (95:5); **b** 93%, 92 (90:10) / 8 (70:30); **c** 85%, 91 (83:17) / 9 (81:19); **d** 72%, 91 (84:16) / 9 (77:23); **e** 69%, 90 (86:14) / 10 (95:5); **f** 70%, 67 / 33 (91:9); **g** 71%, 63 (99:1) / 37 (92:8); **h** 38%, 61 / 39 (80:20); **i** 95%; 92 (85:15) / 8 (85:15); **j** 85%; 93 (87:13) / 7 (80:20)] *ii.* Selectfluor, MeCN [**a** 66%; **b** 97%; **c** 92%; **d** 92%; **e** 90%; **f** 97%; **g** 97%; **h** 65%; **i** 93%; **j** 87%].

W literaturze można znaleźć doniesienia dotyczące syntezy (*E*) oraz (*Z*) enaminofosfonianów powstałych w reakcji addycji aminy do allenofosfonianu,[28] lub addycji karbanionu wygenerowanego z alkilofosfonianu do nitylu.[29] Równoległe do publikacji **H-1**, ukazała się praca, w której w analogicznej reakcji β -ketofosfonianu **1** z benzylaminą (katalizowanej kwasem *para*-toluenosulfonowym, PTSA) otrzymano mieszaninę (*Z*)-enaminofosfonianu **2a** oraz iminofosfonianu **3a**. Związki te zostały następnie wykorzystane do syntezy czteropodstawionych 3-fosfonopiroli.[30]

Na podstawie analizy widm ^1H NMR, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, ^{13}C NMR stwierdziłam, że izomery (*E*)- oraz (*Z*)-enaminofosfonianu **2** (sygnały przy większych wartościach przesunięcia chemicznego w widmie $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR) przeważają nad izomerami (*E*)- oraz (*Z*)-iminofosfonianu **3** (sygnały w zakresie niższych wartości δ).[31] Najbardziej charakterystyczne, diagnostyczne wartości przesunięcia chemicznego δ_{P} oraz stałych sprzężenia spinowo-spinowego J (a szczególnie stałe $^1J_{\text{CP}}$, $^2J_{\text{CP}}$ oraz $^3J_{\text{CP}}$) dla poszczególnych izomerów odpowiednich form tautomerycznych przedstawiłam poniżej (Rys. 2).



Rys. 2. Diagnostyczne wartości δ_{P} oraz stałych sprzężenia J dla poszczególnych izomerów odpowiednich form tautomerycznych związków **2a**, **3a** oraz **4a**.

Związki **2a** oraz **3a** istnieją w równowadze w stosunku 91 (84:16) : 9 (95:5) formy enaminoowej (*Z*:*E*) do iminy (*Z*:*E*). Wydaje się, że główny produkt w formie enaminoowej powstał ze względu na tworzenie się układu zawierającego wiązanie podwójne skoniugowane

z wiązaniami pierścienia fenyłowego oraz grupy fosfonianowej $-P(O)(OEt)_2$. Dodatkowo izomer (*Z*)-enaminofosfonianu prawdopodobnie występuje w sześciocząłkowej formie cyklicznej, której struktura jest utrzymywana dzięki wewnątrzcząsteczkowemu wiązaniu wodorowemu pomiędzy protonem związanym z atomem azotu enaminy oraz atomem tlenu grupy fosfonianowej (Rys 2).[32]

W kolejnym etapie syntezy przeprowadzono reakcję fluorowania elektrofilowego równowagowej mieszaniny tautomerycznej związków **2** i **3** z zastosowaniem Selectfluoru (ditetrafluoroboranu 1-(chlorometylo)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktanu).[33]

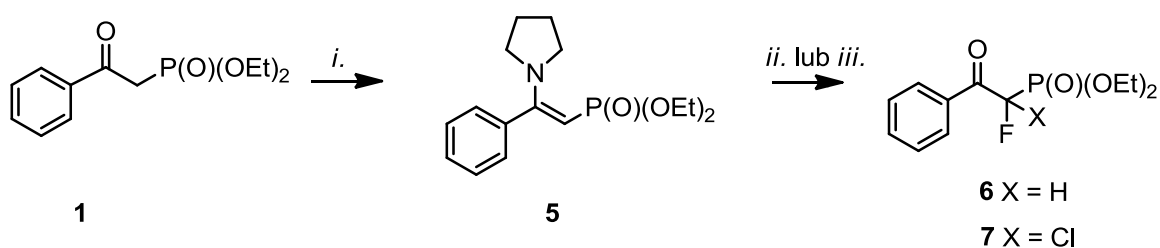
Stosowane początkowo warunki reakcji (Selectfluor (2.2 ekw.), MeCN, temp. wrzenia, 3.5-4.0 h) prowadziły do otrzymania *gem*-difluorowanych iminofosfonianów, ale z bardzo niską (dla związku **4i**) i średnią wydajnością (dla związku **4b**). Dodatkowo, wyizolowano także produkty nie posiadające grupy fosfonianowej (proponowany mechanizm zawarłam w publikacji **H-1**). Tymczasem prowadzenie reakcji z zastosowaniem równomolowej ilości odczynnika fluorującego w bezwodnym acetonitrylu, przy znacznie skróconym czasie trwania reakcji (5-10 min) oraz w niższej temperaturze (45 °C), pozwoliły na otrzymanie serii związków **4** z wydajnościami od 65% (dla związku **4h**) do wydajności 97% (dla związków **4b, f, g**) co zostało przedstawione w publikacji **H-2**.

Proponowany mechanizm reakcji fluorowania elektrofilowego badanych mieszanin tautomerycznych imino/enaminowych został przedstawiony w publikacji **H-1**. *gem*-Difluorowana cząsteczka iminofosfonianu powstaje w wyniku fluorowania enaminofosfonianu dietylu prowadzącego do monofluorowanej iminy. Następnie w wyniku przekształcenia tak otrzymanej iminy w jon enaminowy (pod wpływem DABCO stanowiącego "szkielet" odczynnika Selectfluor)[3b,34] i powtórnego fluorowania powstał związek **4**. Na podstawie zebranych danych spektroskopowych zarejestrowanych dla związku **4a** stwierdziłam, że powstający difluorowany β -iminofosfonian zawiera wiązanie podwójne posiadające geometrię (*Z*). Świadczyło o tym przede wszystkim sprzężenie spinowo-spinowe dalekiego zasięgu, które zaobserwowałam pomiędzy protonami benzyłowymi oraz obydwoma jądrami atomów fluoru ($^5J_{\text{HFF}} \sim 2$ Hz), przy czym pozostałe wartości zarówno stałych sprzężenia spinowo-spinowego J jak i przesunięcia chemicznego δ były porównywalne z innymi danymi zawartymi w literaturze dotyczącymi analogicznych grup związków (Rys 2). Podobne obserwacje zostały poczynione dla związków **4c** oraz **4d, 4e** oraz przedstawione w publikacji **H-2**.

Biorąc pod uwagę omawianą powyżej tendencję uprzywilejowanego tworzenia jednego izomeru geometrycznego w dominującej formie tautomerycznej i zastosowanie enamino fosfonianów w reakcji fluorowania elektrofilowego spodziewałam się, że reakcja chlorofluorowania z zastosowaniem enaminy stanowić będzie ciekawą alternatywę do reakcji chlorofluorowania odpowiednich β -ketofosfonianów.[35]

Strategię tę wykorzystałam w syntezie analogu fosfomycyny- antybiotyku pochodzenia naturalnego zawierającego wiązanie C-P.[2b,36] Synteza enamino fosfonianu **5** z zastosowaniem β -ketofosfonianu **1** oraz pirolidyny, została przedstawiona w pracy **H-3**. Na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego określiłam, że otrzymany został enamino fosfonian o geometrii (Z) wiązania podwójnego (^1H NMR, ^{31}P NMR, $^2J_{\text{HP}}$).[37]

W kolejnych etapach przeprowadziłam otrzymany enamino fosfonian **5** w odpowiedni monofluorowany i α,α -chlorofluoro- β -ketofosfonian dietylu- odpowiednio związek **6** z wydajnością 55% i związek **7** (tzw. reakcja "one-pot") z wydajnością 41%. (Schemat 2).



Schemat 2. Schemat syntezy fluorowanych β -ketofosfonianów. Warunki i reagenty: *i.* Pirolidyna, toluen, PTSA, Dean-Stark, 12 h (**5** 95%); *ii.* Selectfluor, MeCN, -10 °C, 24 h (**6** 55%); *iii.* Selectfluor, MeCN, -10 °C, 24 h, następnie NCS, temp. pok., 24 h (**7** 41%).

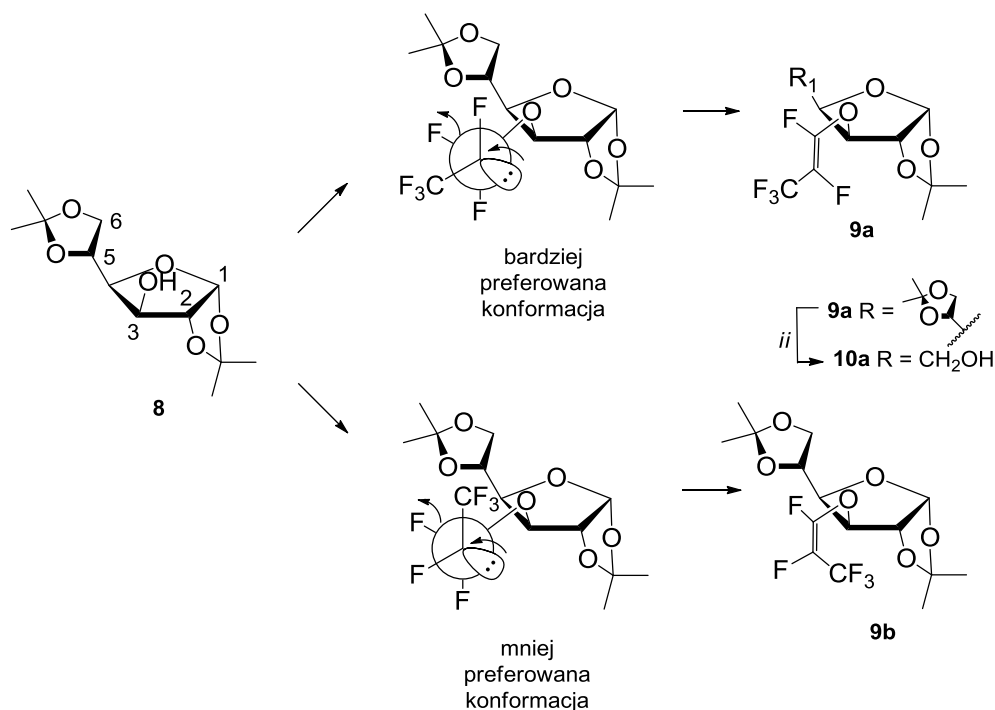
Opisane powyżej transformacje enaminy zostały następnie wykorzystane w syntezie monofluorowanych analogów fosfomycyny.

Zastosowana strategia syntezy, porównywalna z innymi znanymi reakcjami tego typu nie należała jednak do najbardziej wydajnych, głównie z powodu ubocznej, wtórnej reakcji fluorowania. Większą wydajność produktu **7** uzyskano w wyniku wprowadzenia atomu chloru (wydajność reakcji 97%) wychodząc ze związku **6**. Dla porównania chlorofluorowanie ketonu **1** w podejściu asymetrycznym, z użyciem jako katalizatora kompleksu SPYMOX z miedzią(II) pozwoliło na otrzymanie związku **7** z wydajnością 78% i nadmiarem enancjomerycznym 85% *ee*. [35a] Również otrzymany w wyniku monofluorowania enaminy

racemiczny związek **6**, powstał z porównywalną wydajnością do otrzymanego w reakcji monofluorowania β -ketofosfonianu [38]. Wydajność reakcji otrzymywania związku **6** porównałam także z enancjoselektywną metodą fluorowania z zastosowaniem chiralnego kompleksu palladu lub cynku, w których wydajności oraz nadmiary enancjomeryczne wynosiły odpowiednio 57% i 86% *ee* lub 97% i 97% *ee*. [39,40]

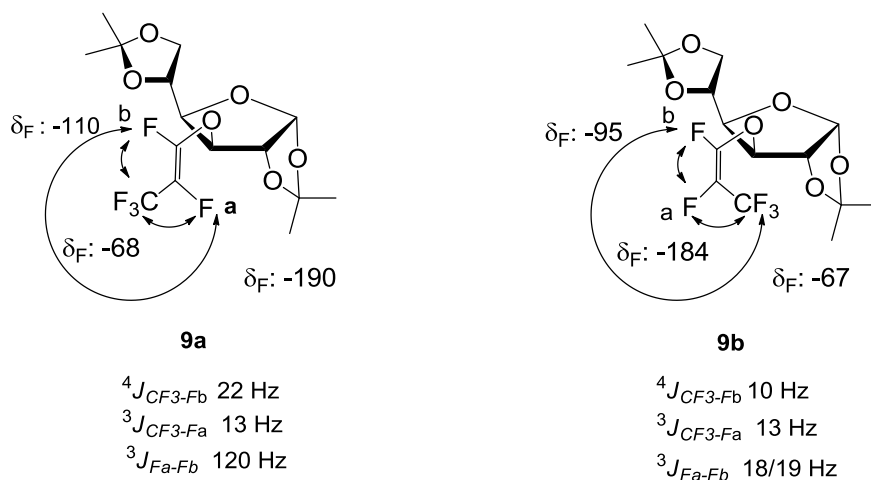
Powyższe wyniki skłoniły mnie do poszukiwania metody wprowadzenia do cząsteczki większej liczby atomów fluoru, co miało znacząco zmienić jej właściwości fizykochemiczne. Wiadomo że obecność grupy perfluoroalkilowej w pochodnych węglowodanów sprawia, iż związki te można zastosować jako surfaktanty czy emulgatory, znalazły one też zastosowanie biomedyczne. [1c,41] Jedną z możliwych dróg syntezy pozwalającej na wprowadzenie grupy perfluoroalkenylovej jest reakcja substytucji na winylowym atomie węgla, przebiegająca według mechanizmu reakcji addycji/eliminacji (substytucja winylowa). [42] Kierując się dostępnością substratu, do reakcji wybrałam heksafluoropropen (HFP). W literaturze znane są różne pochodne heksafluoropropenu, który dzięki wyciągającej elektrony grupie CF_3 jest bardzo podatny na atak nukleofilowy. Na przykład, pochodne perfluoroprop-1-enylowe otrzymano w reakcji z takimi związkami o charakterze nukleofilowym jak: związkami Grignarda, [43] pochodnymi metaloorganicznymi, [44] czy aminami drugorzędowymi, [45] w tym również z chiralnymi aminami drugorzędowymi. [46] Dodatkowo, reakcje soli sodowych zasad purynowych i pirymidynowych (wygenerowanych z odpowiednich puryn i pirymidyn w reakcji z wodorkiem sodu) prowadziły do otrzymania stabilnych enamin. [47]

Opisane poniżej wyniki badań zawarte w pracy **H-4** pozwoliły mi na zbadanie stereoselektywności reakcji addycji/eliminacji perfluorowanego propenu z modyfikowaną cząsteczką cukru i określenie geometrii wiązania podwójnego w powstałych produktach. Synteza polegała w pierwszym etapie na reakcji odpowiedniego alkoholu 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranozy **8** z wodorkiem sodu, prowadząc do otrzymania odpowiedniego jonu alkoksylovego. W dalszej kolejności reagował on z heksafluoropropenem (HFP) w wyniku czego otrzymałam eter winylowy w postaci dwóch izomerów **9a,b** w stosunku 8.4:1, które udało mi się częściowo rozdzielić (wydajność reakcji 77%) (Schemat 3).



Schemat 3. Schemat syntezy fluorowanych eterów winylowych. Warunki i reagenty: *i.* **8**, NaH, THF, następnie HFP (-78 °C, 2h), temp. pok. 12h (**9a:9b** 77%, 8.4:1).

Mechanizm reakcji substytucji na winylowym atomie węgla polegał na utworzeniu karboanionu jako produktu pośredniego i eliminacji jonu fluorkowego F⁻ wraz z przeniesieniem pary elektronów i utworzeniem wiązania podwójnego. W przypadku omawianej reakcji obserwowałam powstanie izomeru (*E*)-**9a** jako produktu głównego. Podczas reakcji związku **8** z HFP bardziej preferowana jest konformacja karboanionu, w której grupy o największej zawadzie przestrzennej położone były *anti* względem siebie (Schemat 3). Na obserwowaną stereoselektywność reakcji miał wpływ zarówno pierścień 2,2-dimetylo-1,3-dioksolanowy utworzony z udziałem atomów węgla C-1 i C-2 cukru położony bliżej "centrum reakcyjnego" (oddziaływanie z parą elektronową karboanionu) jak również leżący relatywnie dalej analogiczny pierścień znajdujący się przy atomach węgla C-5 i C-6 (oddziaływanie z grupą CF₃). Z mniej preferowanej konformacji produktu pośredniego, z objętościowymi podstawnikami w położeniu *gauche*, powstał izomer (*Z*)-**9b**, który wyizolowałam jako produkt poboczny. Analiza charakterystycznych wartości przesunięcia chemicznego δ_F, jak również stałych sprzężenia spinowo-spinowego *J* zawartych w widmach magnetycznego rezonansu jądrowego, pozwoliły mi na określenie geometrii wiązania podwójnego w otrzymanych eterach **9a,b** (Schemat 4).



Schemat 4. Diagnostyczne wartości δ_F oraz stałych sprzężenia J dla poszczególnych izomerów **9a** oraz **9b**.

Podobny stosunek stereoizomerów, z przewagą izomeru o geometrii (*E*) otrzymano także w reakcji anionu wygenerowanego z pochodnej węglowodanowej 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno-3-*C*-winylo- α -D-ksylofuranozy z heksafluoropropenem (HFP).[48] Sugeruje to podobny wpływ właściwości stereoelektronowych cząsteczki nukleofila na stereoselektywność reakcji substytucji winylowej.

Izomer główny - związek (*E*)-**9a** w dalszym etapie zaproponowanej przeze mnie syntezy przeprowadziłam w posiadający wolną grupę hydroksylową przy atomie węgla C-5 węglowodan **10a** 1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-(*E*)-perfluoroprop-1-enylo- α -D-ksylofuranozę (H₅IO₆, NaBH₄, wydajność 60%) i został on wykorzystany do osadzenia na powierzchni krzemu Si(001), co zostało opisane w dalszej części publikacji **H-4**.

PODSUMOWANIE:

1) Otrzymano serie enaminofosfonianów/iminofosfonianów powstałych w wyniku reakcji β -ketofosfonianu dietylu z odpowiednimi aminami pierwszorzędowymi. Określono, że produkty istniały w równowadze imino-enaminowej, przy czym w każdym przypadku dominowała forma enaminowa, co związane było z obecnością wyciągającej elektrony grupy fosfonianowej. Stwierdzono, że zarówno enaminy jak i iminy występowały w postaci dwóch

izomerów posiadających zarówno geometrię (*E*) oraz (*Z*) wiązania podwójnego, przy czym izomer (*Z*)-enaminy oraz (*E*)-iminy występowały jako produkty główne.

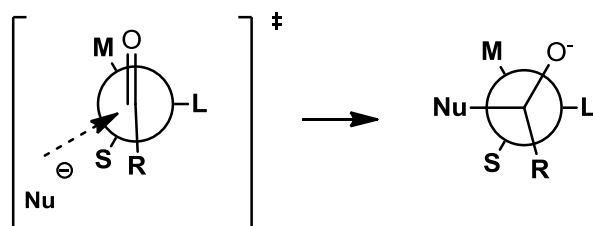
2) Stwierdzono, że fluorowanie mieszaniny tautomerycznej enaminofosfonianów/iminofosfonianów prowadziło do otrzymania α,α -difluoro- β -iminofosfonianów będących stereoizomerami o konfiguracji (*E*) wiązania podwójnego.

3) Przeprowadzono syntezę odpowiedniego (*Z*)-enaminofosfonianu powstałego w wyniku reakcji β -ketofosfonianu oraz pirolidyny. Zbadano reakcje fluorowania oraz chlorofluorowania otrzymanego enaminofosfonianu prowadzące do otrzymania α -monofluoro- β -ketofosfonianu oraz α,α -chlorofluoro- β -ketofosfonianu dietylu, z wydajnościami podobnymi do zawartych w literaturze analogicznych reakcji β -ketofosfonianów.

4) Zbadano reakcję addycji/eliminacji (substytucji na winylowym atomie węgla) z zastosowaniem heksafluoropropenu (HFP) oraz jonu alkoksylowego wygenerowanego w reakcji 1,2,5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-glukofuranozy z wodorkiem sodu, w wyniku czego otrzymano fluorowane etery winylowe w postaci dwóch izomerów. Określono, że jako główny powstał izomer (*E*), a znaczna stereoselektywność reakcji wynikała z właściwości stereoelektronowych cząsteczki nukleofila (węglowodanu).

4.3. STEREOCHEMIA REAKCJI ADDYCJI DO WIĄZANIA PODWÓJNEGO

Ważnym aspektem reakcji addycji do wiązania podwójnego jest jej stereochemiczny przebieg. Wynik reakcji można w sposób uproszczony przewidzieć jako efekt zbliżenia się nukleofilowego reagenta od względnie mniej osłoniętej strony wiązania podwójnego. Powstanie trwalszych produktów lub o wyższej energii (mniej trwałych) zależy od przestrzennych uwarunkowań zastosowanego substratu. Ponadto, gdy w reakcji addycji do wiązania podwójnego stosuje się związek zawierający centrum stereogeniczne można zaobserwować bardziej preferencyjne tworzenie się jednego z możliwych diastereoizomerów (indukcję asymetryczną). Obserwowaną diastereoselektywność oraz konfigurację otrzymanego produktu addycji, w zależności od konfiguracji centrum stereogenicznego substratu można objaśnić za pomocą różnego rodzaju układów modelowych. Do najczęściej stosowanych modeli addycji nukleofilowej do wiązania C=O w grupie karbonylowej (lub C=N w iminach) służących przewidzeniu lub wytłumaczeniu stereoselektywności reakcji należy model Felkina-Anha.[49] Zgodnie z omawianym modelem atak odczynnika o charakterze nukleofilowym następuje od strony przeciwnej do największego podstawnika (L) przy sąsiednim centrum stereogenicznym, leżącego prostopadle do grupy karbonylowej. Co istotne, atak następuje od strony najmniej osłoniętej, pod kątem Bürgi-Dunitza (107° w stosunku do grupy C=O) (Schemat 5).



- L - największa grupa
- M - grupa średnich rozmiarów
- S - grupa najmniejsza
- Nu - cząsteczka nukleofila
- R - grupa alkilowa lub arylowa

Schemat 5. Stan przejściowy reakcji addycji nukleofilowej przedstawiony za pomocą modelu Felkina-Anha na przykładzie addycji do wiązania C=O w ketonie.

Geometrię stanu przejściowego w modelu Felkina-Anha można także wytłumaczyć poprzez nakładanie się / oddziaływania odpowiednich orbitali.[49b,c] Wiadomo jednak, że na stereoselektywność reakcji oprócz względów sterycznych wpływają także inne czynniki. W przypadku reakcji nieodwracalnych głównym produktem będzie ten, który tworzy się łatwiej (kontrola kinetyczna), a oprócz kontroli sterycznej decydujące znaczenie o kierunku reakcji ma także trwałość produktu, wstępna koordynacja reagenta przez substrat i efekty polarne jak na przykład elektrostatyczne czy elektronowe.[50] Ważna jest również natura cząsteczki nukleofila, a sumaryczny wpływ wspomnianych czynników może prowadzić w niektórych przypadkach do produktu o konformacji odwrotnej niż przewidywana w przypadku modelu Felkina-Anha. W zależności od czynników branych pod uwagę proponowane były różne modele mające wytłumaczyć obserwowaną stereoselektywność.[49,51]

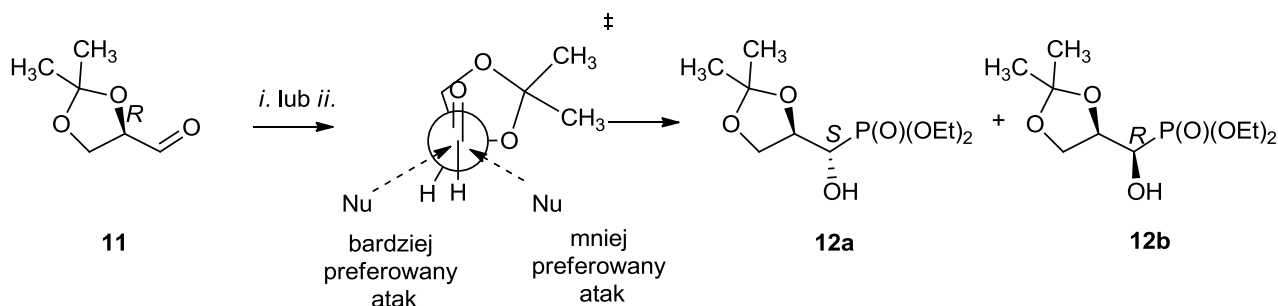
Atom fluoru będący podstawnikiem przy atomie węgla α czy też grupa fosfonianowa dzięki swojemu charakterowi wyciągającemu elektrony mogą wpłynąć na diastereoselektywność reakcji addycji nukleofilowej. Przykładowo, w reakcji addycji anionu nitrylowego do aldehydu α -fluoropropionowego, zaproponowano strukturę preferowanego stanu przejściowego, gdzie cząsteczka nukleofila atakowała grupę C=O, od strony *anti* do wiązania C-F,[52] ze względu na lepsze nakładanie się orbitali grupy karbonylowej i atakującego nukleofila.[49b,c] Dla porównania, jako prawdopodobną przyczynę znacznej różnicy w diastereoselektywności reakcji redukcji 4-*tert*-butylo 2-fluorocykloheksanonu, zawierającego atom fluoru w położeniu C-2 (α) aksjalnym i C-2 (α) ekwatorialnym[53] przyjęto zmniejszenie odpychania elektrostatycznego pomiędzy atomem fluoru i zbliżającą się obdarzoną ładunkiem cząsteczką nukleofila.[49b,1] W wyniku redukcji cykloheksanonu zawierającego atom fluoru w położeniu aksjalnym diastereoselektywność wynosiła 91:9 [%]. Jako główny powstał produkt ataku nukleofila od strony *anti* do wiązania C-F, podczas gdy dla pobocznego diastereoizomeru nastąpił atak *gauche*. Tymczasem, redukcja drugiego diastereoizomeru (z ekwatorialnie położonym atomem fluoru) następowała z mniejszą diastereoselektywnością (stosunek dwóch diastereoizomerów 60:40).[53] Opisane powyżej czynniki skłoniły mnie do zbadania wpływu struktury substratu w reakcji addycji do wiązania podwójnego. W pierwszej kolejności skupiłam się na zbadaniu reakcji addycji fosforynu dietylu do chiralnych aldehydów będących pochodnymi (*R*)-gliceraldehydu oraz *O*-izopropylideno-pentofuranozy (publikacja **H-5**). Określiłam także diastereoselektywność

reakcji Pudovika z aldehydami i aldiminami otrzymanymi z prolinalu i serynalu (publikacja **H-6**). Druga część wyników zawiera opis diastereoselektywności addycji nukleofilowej do wiązania karbonylowego cukrów zawierających ugrupowanie ketonowe (publikacja **H-7**) oraz ketonów zawierających przy atomie węgla α podstawniki wyciągające elektrony- to jest atom fluoru lub ugrupowanie fosfonianowe (publikacja **H-3**). Poniżej została rozpatrzona także diastereoselektywna reakcja redukcji chiralnego *gem*-difluoroalkiloiminofosfonianu dietylu (**H-2**). W trzeciej części zamieściłam opis wpływu struktury nukleozydu na diastereoselektywność reakcji cykloaddycji (publikacja **H-8**).

Węglowodany oraz aminokwasy są tanimi źródłami chiralnych substancji wyjściowych często stosowanymi do otrzymywania innych związków o uproszczonej strukturze szkieletu węglowego i grupach funkcyjnych, które w toku przemian chemicznych zachowują określone konfiguracje centrów chiralności. Stosowanie związków chiralnych pochodzenia naturalnego jest alternatywą w stosunku do reakcji prowadzonych z chiralnymi reagentami. Między innymi z tego względu w zaprojektowanych przeze mnie syntezach wykorzystałam pochodne (*R*)-gliceraldehydu oraz 1,2,5,6-di-*O*-izopropylidenoglukofuranozy jako chiralnych związków wyjściowych.

4.3.1. REAKCJE ADDYCJI NUKLEOFILOWEJ DO GRUPY KARBONYLOWEJ WYBRANYCH ALDEHYDÓW ORAZ ALDIMIN

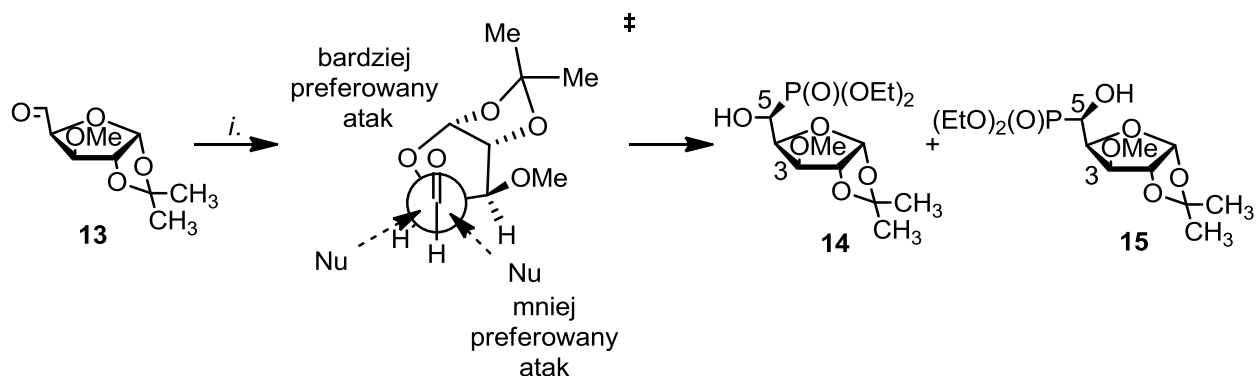
W pierwszej części skupiłam się na zbadaniu reakcji addycji fosforynu dietylu do chiralnych aldehydów będących pochodnymi (*R*)-gliceraldehydu oraz *O*-izopropylideno-pentofuranozy (publikacja **H-5**). Wprowadzanie grupy fosfonianowej zostało dokonane na drodze katalizowanej zasadą addycji fosforynu dietylu (reakcji Pudovika) do odpowiedniej pochodnej 2,3-*O*-izopropylideno-(*R*)-gliceraldehydu **11**.^[54] Jako zasady zastosowano trietyloaminę (TEA) lub wodorek sodu (NaH). W wyniku addycji do płaskiego wiązania aldehydowego otrzymano mieszaninę diastereoizomerów **12a,b** w stosunku odpowiednio 1:0.52 lub 1:0.62 i z wydajnością 71% (TEA, THF, temp. pok., 21 d; 1:0.52 d.r.) lub z wydajnością 23% (NaH, THF, temp. pok., 4 d; 1:0.62 d.r.). Schemat omawianej reakcji, wraz z modelem Felkina-Anha, ukazującym możliwe strony ataku cząsteczki nukleofila przedstawiłam na schemacie 6.



Schemat 6. Schemat syntezy α -hydroksyfosfonianów. Warunki i reagenty: *i.* HP(O)(OEt)₂, TEA, THF (**12a,b** 71%, 1:0.52 d.r.); *ii.* HP(O)(OEt)₂, NaH, THF (**12a,b** 23%, 1:0.62 d.r.).

W omawianym przypadku preferowana strona addycji do wiązania C=O kontrolowana jest głównie przez właściwości stereoelektronowe pierścienia 2,2-dimetylo-1,3-dioksolanowego w wyjściowym 2,3-*O*-izopropylideno-(*R*)-gliceraldehydzie **11**.^[55] Konfigurację nowo utworzonego centrum stereogenicznego w obu epimerach **12a,b** określiłam na podstawie różnicy w wartości przesunięcia chemicznego dla ich estrów powstałych w reakcji hydroksyfosfonianu **12a,b** z chlorkiem (*R*)-(+)- α -metoksy- α -(trifluorometylo)fenyloacetylu [(*R*)-(+)-MTPA-Cl] zgodnie z metodą Moshera.^[56] Prostota metody i łatwość wykonania pozwoliły mi na stwierdzenie, że nowemu centrum stereogenicznemu w głównym diastereoizomerze **12a** można przypisać konfigurację (*S*), co potwierdziło że addycja zachodziła zgodnie z modelem Felkina-Anha. Obserwowana diastereoselektywność reakcji jest analogiczna do reakcji, w której użyto cząsteczki fosforynu dimetylu jako nukleofila w warunkach reakcji Pudovika z 2,3-*O*-izopropylideno-(*R*)-gliceraldehydem **11**.^[56a] Z drugiej strony wysoką diastereoselektywność omawianej reakcji Pudovika z użyciem związku **11** uzyskano z zastosowaniem chiralnego fosforynu di-(1*R*,2*S*,5*R*)-mentylu (90% d.e.).^[54]

Zastosowanie takiego samego reagenta o charakterze nukleofilowym pozwoliło mi określić wpływ struktury substratu na obserwowaną diastereoselektywność innej reakcji. W tym celu wybrałam jako substrat 1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- α -D-ksylo-pentadialdo-1,4-furanozę **13** ^[57], a reakcja Pudovika prowadzona była z zastosowaniem HP(O)(OEt)₂ oraz trietyloaminy (TEA) jako katalizatora. W wyniku zaproponowanej przeze mnie syntezy powstały dwa epimery węglowodanu posiadającego w pozycji C-5 grupę fosfodiesterową [-P(O)(OEt)₂] o konfiguracji *L*-ido- **14** lub odpowiednio *D*-gluko- **15** (stosunek 1:0.52 w mieszaninie reakcyjnej) z wydajnością 63% i stosunkiem produktów 1:0.25 po izolacji (Schemat 7).

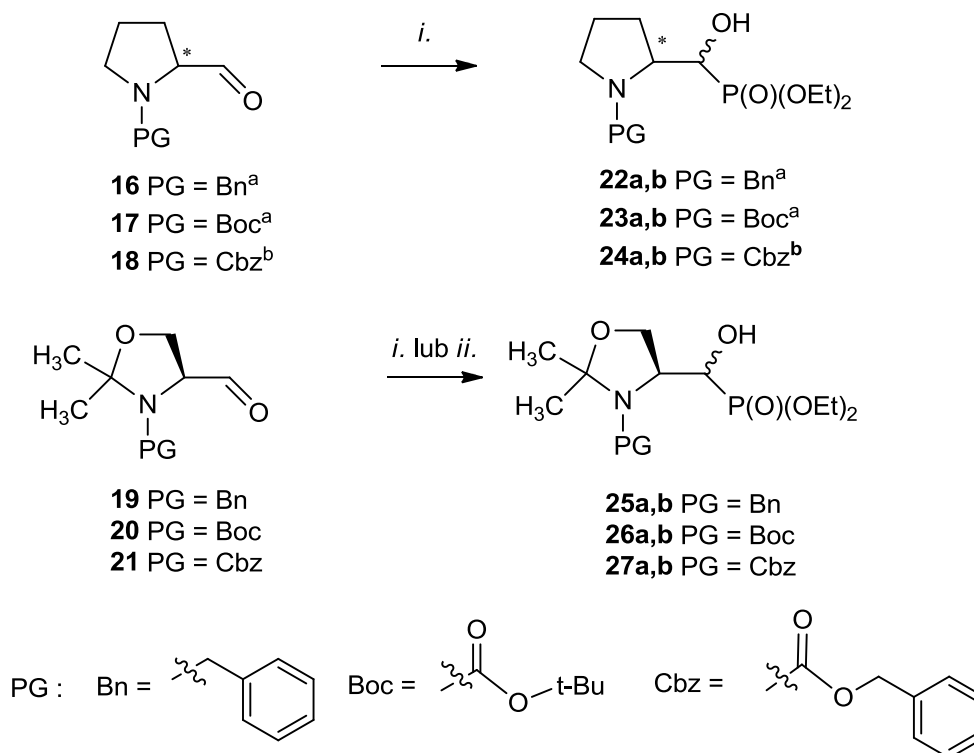


Schemat 7. Schemat syntezy α -hydroksyfosfonianów. Warunki i reagenty: *i.* HP(O)(OEt)_2 , TEA, 80 °C, 52 h (**14/15**, 63%, 1:0.25).

Konfigurację nowo powstałego centrum stereogenicznego na atomie węgla C-5 w otrzymanych węglowodanach/hydroksyfosfonianach **14** i **15** określiłam na podstawie porównania wartości przesunięcia chemicznego w widmie ^{31}P NMR ich estrów, otrzymanych w reakcji z chlorkiem (*R*)-(+)- α -metoksy- α -(trifluorometylo)fenyloacetylu [(*R*)-(+)-MTPA-Cl].[56] Na podstawie otrzymanych danych stwierdziłam, że addycja cząsteczki nukleofila (Nu) następowała preferencyjnie od strony mniej osłoniętej, zgodnie z modelem Felkina-Anha, co przedstawiłam na powyższym schemacie (projekcja wzdłuż wiązania C-4 - C-5) prowadząc do powstania w przewadze izomeru *L-ido* **14** (5*S*). Co więcej zaobserwowałam także powstanie związku **15** - produktu addycji od strony większej zawady sterycznej w postaci grupy C-3 metoksyowej (od strony *Re*), który posiada konfigurację *D-gluko* (5*R*). Obserwowana diastereoselektywność była najprawdopodobniej spowodowana przez indukcję zarówno 1,2-asymetryczną oraz bardziej prawdopodobnie, w tym przypadku indukcję 1,3-asymetryczną, podobnie jak to miało miejsce w reakcjach addycji do β -alkoksy aldehydów lub ketonów.[58]

Zastosowanie aldehydów pochodzących od aminokwasów takich jak prolina czy seryna do otrzymania fosfonianowych analogów aminokwasów zostało przedstawione w publikacji **H-6** i opisałam je poniżej. Jako dogodnych substratów użyto analogów aminokwasów posiadających pierścień pięcioczłonowy- prolina, pochodną *N,O*-izopropylidenową (2*S*) seryny oraz różne grupy ochronne takie jak benzylową (Bn), *tert*-butoksykarbonylową (Boc) lub benzyloksykarbonylową (Cbz). Reakcje syntezy polegały na katalizowanej TEA addycji fosfonianu dietylu do odpowiednich pochodnych prolinalu **16-18** oraz serynalu **19-21** (reakcje Pudovika), co przedstawiłam na schemacie 8.

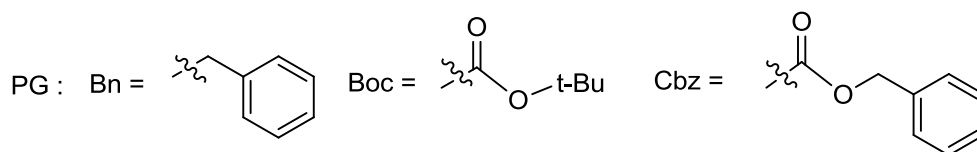
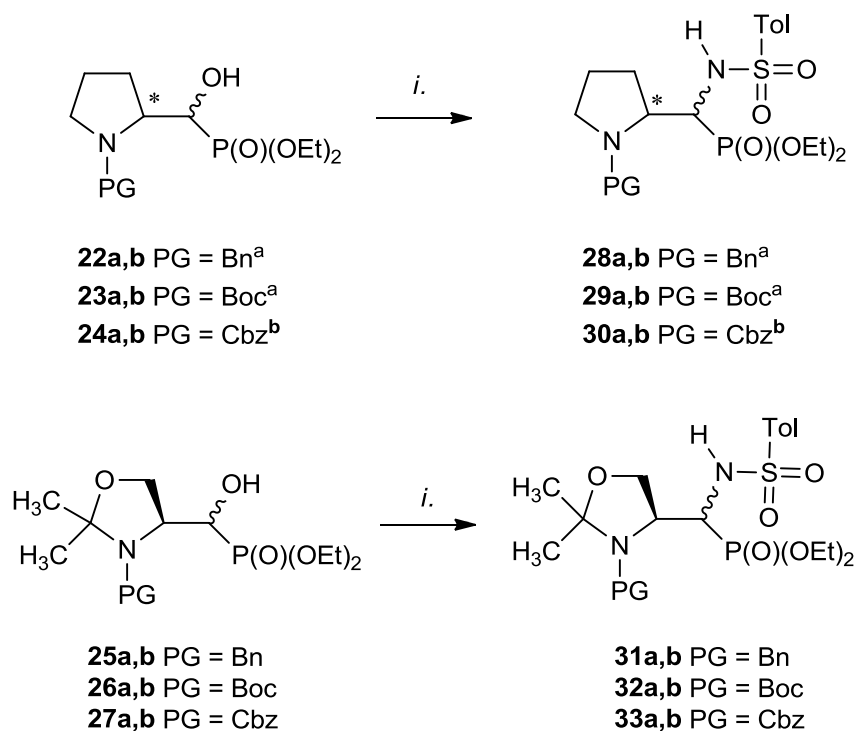
W wyniku przeprowadzonych reakcji otrzymano odpowiednie α -hydroksyfosfoniany z wydajnościami w zakresie od 40% dla związku **25a,b** do prawie ilościowej wydajności 94% dla związku **26a,b**. Konfiguracje nowo powstałych stereogenicznych atomów węgla określono na podstawie znanej preferowanej selektywności otrzymywania związków **23a,b** [59] oraz **26a,b** [60] oraz potwierdziłam za pomocą dwuwymiarowego widma korelacyjnego w eksperymencie **NOESY** (spektroskopii jądrowego efektu Overhausera). Interesująco przedstawiała się diastereoselektywność reakcji addycji w zależności od rozmiarów zastosowanych grup ochronnych. Okazało się, że dla pochodnych *N*-benzylowych diastereoselektywność wynosiła 1.3:1 (1*R*,2*S*:1*S*,2*S*) dla analogów proliny **22a,b** oraz 3.1:1 (1*R*,2*S*:1*S*,2*S*) dla pochodnych seryny **25a,b**, podczas gdy dla pochodnych *N*-Boc wynosiła ona 3.7:1 (1*R*,2*S*:1*S*,2*S*) oraz 95:5 (1*R*,2*S*:1*S*,2*S*) odpowiednio dla prolinolu **23a,b** i serynolu **26a,b**. Reakcje diastereoselektywnej addycji z użyciem aldehydu Gardnera (związku **20**) były już niejednokrotnie stosowane w reakcjach syntezy organicznej.[61]



Schemat 8. Schemat syntezy α -hydroksyfosfonianów. Warunki i reagenty: *i.* HP(O)(OEt)₂, 0.1 ekw. lub 0.2 ekw. TEA, 50 °C, 1 d; *ii.* HP(O)(OEt)₂, 1 ekw. *i*-Pr₂EtN, CH₂Cl₂ [**22a,b** 63% 1.3:1, **23a,b** 77%, 3.7:1, **24a,b** 76%, 2.9:1, **25a,b** 40%, 3.1:1, **26a,b** 94%, 95:5, **27a,b** 67%, 13:1]; ^akonfiguracja (2*S*), ^b konfiguracja (2*R*).

Otrzymane w ten sposób α -hydroksyfosfonianowe pochodne prolinolu **22a,b-24a,b** oraz serynolu **25a,b-27a,b** przeprowadzono następnie w jednym etapie w ich *N*-(*para*-toluenosulfonowe) analogi odpowiednio **28a,b-30a,b** oraz **31a,b-33a,b**.

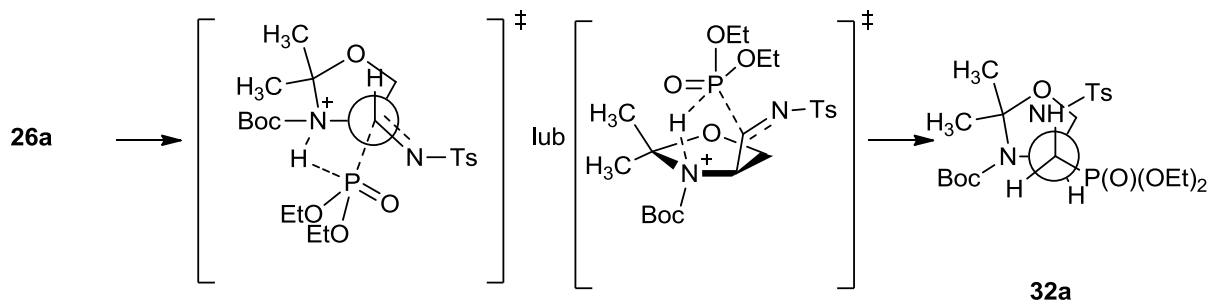
Reakcje przebiegały przy udziale tosylamidu (TsNH_2) i węgla potasu (K_2CO_3) w acetonitrylu (temp. wrzenia, 8 h). Okazało się, że reakcje te charakteryzują się zbliżoną diastereoselektywnością do wspomnianej wcześniej reakcji Pudovika, prowadząc do otrzymania w przewadze diastereoizomerów *1R,2S* dla związków **23-24a,b** oraz **26-27a,b** (Schemat 9). Dodatkowo określiłam stosunek otrzymanych diastereoizomerów jako 4.4:1 dla pochodnych proliny **23a,b** oraz 12:1 dla pochodnych seryny **26-27a,b**. Zastosowanie substratu **24a,b** (*1S,2R*) dało w wyniku reakcji mieszaninę diastereoizomerów związku **33a,b** w stosunku 3.7:1 z głównym izomerem posiadającym konfigurację (*1S,2R*).



Schemat 9. Schemat syntezy α -tosylamidofosfonianów. Warunki i reagenty: *i.* TsNH_2 , K_2CO_3 , MeCN, temp. wrzenia, 8 h [**28a,b** -%, **29a,b** 59%, 4.4:1, **30a,b** 75%, 3.7:1, **31a,b** -%, **32a,b** 72%, 12:1, **33a,b** 74%, 12:1].

Na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego oraz dwuwymiarowych widm korelacyjnych zarejestrowanych dla obu serii α -hydroksyfosfonianów -pochodnych prolinolu **22a,b-24a,b** oraz serynolu **25a,b-27a,b** oraz α -tosylamidofosfonianów **29a,b-30a,b** i **32a,b-33a,b** określiłam zarówno strukturę otrzymanych związków, jak i otrzymany stosunek diastereoizomerów. W przypadku zastosowania grup ochronnych *N*-Boc oraz *N*-Cbz dla związków **24a,b**, **27a,b** **29-30a,b** oraz **32-33a,b** określiłam i scharakteryzowałam spektroskopowo odpowiednie rotamery tych związków.

Brałam również udział w zaproponowaniu i ustaleniu mechanizmu obserwowanych przemian. Okazało się, że w trakcie reakcji pod wpływem zasady następuje przekształcenie α -hydroksyfosfonianów w odpowiednie aldehydy. Następnie tak powstałe aldehydy reagują z tosylamidem w wyniku czego powstają *N*-tosylaldiminy. W dalszym etapie następuje addycja fosforynu dietylu do wiązania C=N powstałej iminy. Obserwowana diastereoselektywność zwłaszcza dla fosfonowych analogów seryny pozwoliła mi na zaproponowanie struktury pięcioczłonowego stanu przejściowego tłumaczącej obserwowaną diastereoselektywność reakcji (Schemat 10).



Schemat 10. Stan przejściowy reakcji addycji nukleofilowej do wiązania C=N w iminie powstałej ze związku **26a**.

Obecność atomu azotu w pierścieniu (w tym przypadku oksazolidyny) wydaje się mieć dla tej reakcji kluczowe znaczenie, gdyż zastosowanie α -hydroksyfosfonianowych pochodnych cukrowych w analogicznej reakcji nie dało pożądaných, pozytywnych rezultatów.

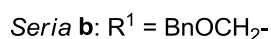
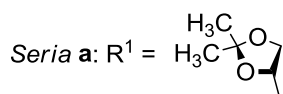
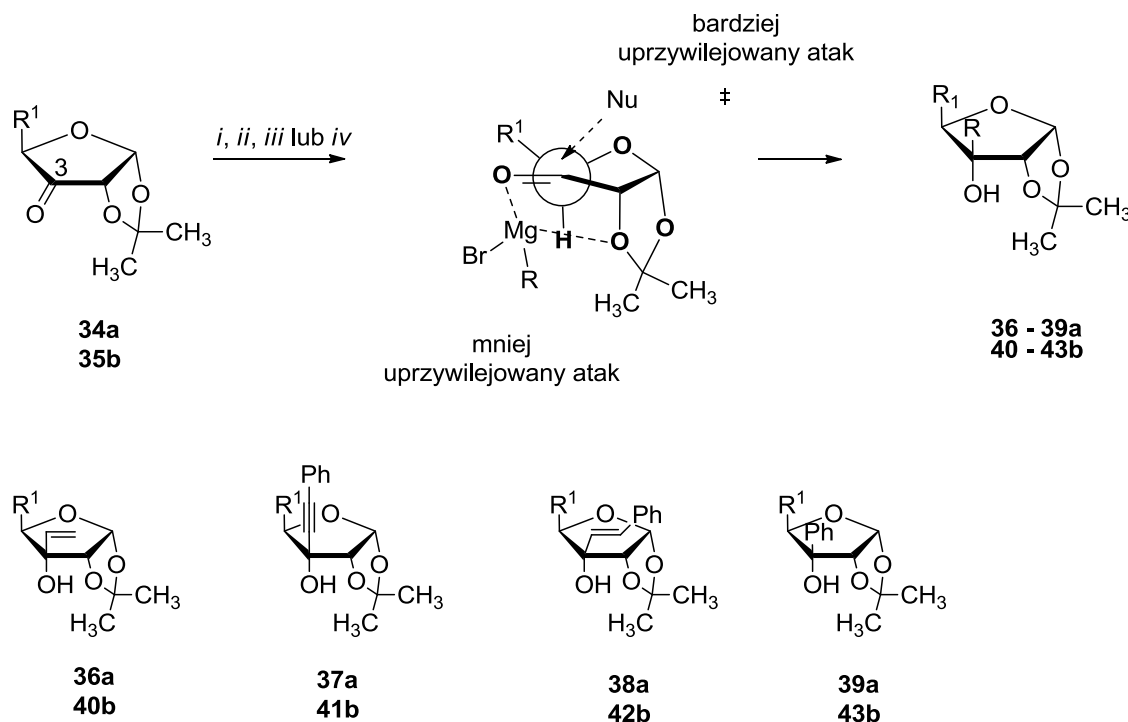
4.3.2. REAKCJE ADDYCJI NUKLEOFILOWEJ DO GRUPY KARBONYLOWEJ WYBRANYCH KETONÓW ORAZ IMIN

Synteza i modyfikacje węglowodanów, często związane są z selektywnym tworzeniem wiązań glikozydowych lub selektywnymi reakcjami grup hydroksylowych znajdujących się już w cząsteczce.[62] Charakterystyczna wysoka diastereoselektywność różnego typu reakcji wynikająca z budowy, w tym obecność sztywnego pierścienia oraz grup funkcyjnych przy centrach stereogenicznych o określonej konfiguracji, jest szeroko wykorzystywaną możliwością modyfikacji pierścienia węglowodanowego.

Opisane poniżej wyniki badań zawarte w pracy **H-7** pozwoliły mi na określenie wpływu struktury substratów będących pochodnymi di-*O*-izopropylidenoheksosfuranozy oraz *O*-izopropylidenopentofuranozy na diastereoselektywność reakcji addycji odpowiednich związków metaloorganicznych.

Synteza z zastosowaniem addycji odpowiedniego związku magnezoorganicznego lub acetylenku litu do 1,2;5,6-di-*O*-izopropylideno- α -D-rybo-heksosfuran-3-uloży **34a** lub 5-*O*-benzylo-3-okso-1,2-*O*-isopropylideno- α -D-erytro-pentofuranozy (związku **35b**) prowadząca do otrzymania dwóch serii alkoholi trzeciorzędowych została przedstawiona i opisana poniżej (Schemat 11).

Na podstawie zarejestrowanych dla otrzymanych alkoholi **36a-39a**, **40b-43b** widm magnetycznego rezonansu jądrowego określiłam, że w przypadku nieznanymi w literaturze związków takich jak **38a**, **40b-43b**, bardziej uprzywilejowana była addycja cząsteczek nukleofila tj. związków metaloorganicznych do wiązania podwójnego grupy karbonylowej przy atomie węgla C-3 badanych ketonów znad płaszczyzny pierścienia (analogicznie do konfiguracji β na anomerycznym atomie węgla C-1) furanozy. Reakcja ta prowadziła w każdym przypadku do otrzymania pojedynczego diastereoizomeru produktów **36-39a** oraz **40-43b** o konfiguracji *D-allo* oraz *D-ribo* (Schemat 11). Podobne obserwacje były poczynione w przypadku diastereoselektywnej reakcji redukcji z zastosowaniem uloży **34a** oraz borowodorku sodu NaBH₄ [63] lub addycji bromku winylomagnezowego do grupy ketonowej umiejscowionej na atomie C-3 analogu nukleozydu.[64]



Schemat 11. Schemat syntezy alkoholi trzeciorzędowych. Warunki i reagenty: *i.* bromek winylomagnezowy, THF, temp. pok., 24 h (**36a** 59%, **40b** 52%), *ii.* fenylacetylen, *n*-BuLi, THF, -78 °C, następnie **34a** lub **35b**, 4 h (**37a** 46%, **41b** 60%); *iii.* **37a** lub **41b**, Et₂O, 0 °C, LiAlH₄, 3.5 h (**38a** 96%, **42b** 80%); *iv.* bromek fenylomagnezowy, THF, temp. pok., 24 h (**39a** 59%, **43b** 52%).

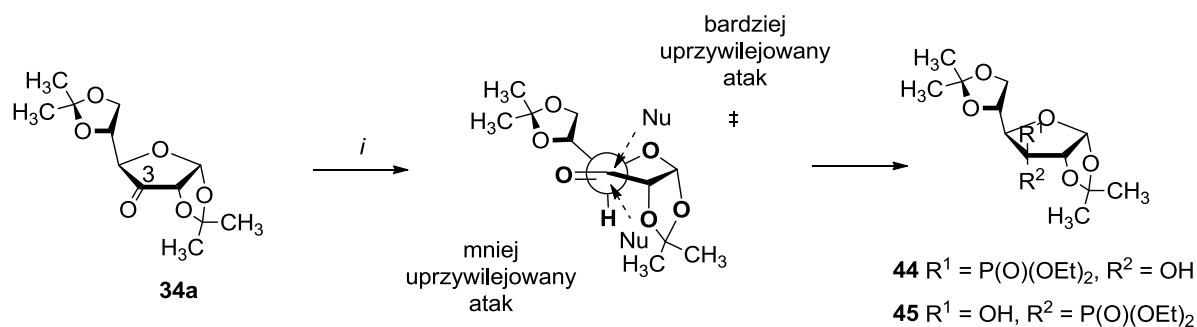
Diastereoselektywność tych reakcji można wytłumaczyć za pomocą modelu Felkina-Anha (dla ułatwienia na schemacie 11 pokazano związek w projekcji Newmana wzdłuż wiązań C-3 - C-4 dla związków **36a**, **40b**, **39a**, **43b**). Wynika ona z większej zawady przestrzennej objętościowego pierścienia 2,2-dimetylo-1,3-dioksołanowego utworzonego z udziałem atomów węgla C-1 i C-2 cukru położonego bliżej "centrum reakcyjnego" oraz obecności elektroujemnego atomu tlenu, podobnie jak w przypadku addycji do pochodnej (*R*)-gliceraldehydu. Dodatkowy wpływ na selektywność addycji miał też utworzony pięciocząłowy kompleks magnezu oraz substratu, wykorzystujący wolne pary elektronów grupy karbonylowej oraz atomu tlenu z pierścienia dioksołanowego.[49] Stwierdziłam także,

że dla tych przypadków raczej niewielki wpływ ma leżący relatywnie dalej objętościowy pierścień 1,3-dioksolanowy znajdujący się przy atomach C-5,C-6 (w przypadku związku **34a**) lub grupa 5-*O*-benzylowa w związku **35b**, gdyż zaobserwowano podobną diastereoselektywność obu reakcji addycji.

Bazując na wynikach przedstawionych w publikacji **H-7** założyłam, że addycja do wiązania podwójnego kontrolowana przez czynniki stereoelektronowe cząsteczki **34a** powinna cechować się analogiczną diastereoselektywnością również w przypadku zastosowania innego rodzaju nukleofila.

W tym celu zaplanowałam syntezę fosfonianowego analogu cukru, aby po wprowadzeniu atomu fluoru uzyskać analogi fosforanów. Kierowałam się tutaj badaniami nad zastąpieniem grupy fosforanowej -OP(O)(OH)₂ przez grupę monofluorometylenofosfonianową -CHF-P(O)(OH)(OR) lub *gem*-difluorometylenofosfonianową -CF₂-P(O)(OH)(OR) w związkach organicznych, co pozwoliło na uzyskanie cząsteczek uważanych za izokwasowe oraz izosteryczne z organicznymi estrami kwasu fosforowego.[13,14] Stąd wynika znaczne zainteresowanie tą grupą związków, a w literaturze można znaleźć liczne doniesienia o syntezie i aktywności fluorofosfonianowych pochodnych węglowodanów wykazujących aktywność biologiczną.[15, 65]

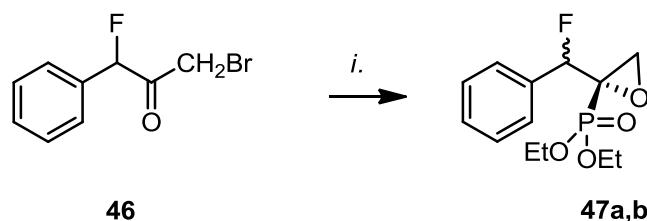
Założona przeze mnie synteza (opisana w publikacji **H-5**) polegała na katalizowanej zasadą (w tym przypadku trietyloaminą, TEA) addycji fosforynu dietylu HP(O)(OEt)₂ do wiązania C=O związku **34a** czyli tzw. reakcji Pudovika (Schemat 12). W przeciwieństwie do znacznej diastereoselektywności addycji związków metaloorganicznych do związku **34a**, reakcja ta prowadziła do otrzymania dwóch epimerów - związków **44/45** w stosunku 1:0.35 (po izolacji) z wydajnością 92%. Otrzymany został głównie epimer o konfiguracji D-allozy, co potwierdza bardziej preferowaną addycję nukleofila od górnej strony pierścienia cukru (pozycji β) do płaskiego wiązania karbonylowego pokazany na schemacie 12 (dla ułatwienia przedstawiłam stan przejściowy związku w projekcji Newmana wzdłuż wiązań C-3 - C-4). Konfiguracja nowo utworzonego centrum stereogenicznego została określona na podstawie wartości stałej sprzężenia pomiędzy sąsiadującymi ze sobą protonem H-4 oraz atomem fosforu w grupie fosfonianowej -P(O)(OEt)₂ znajdującymi się w pozycjach *trans* (δ_H: 3.97, *J* 29 Hz).[23b]



Schemat 12. Schemat syntezy α -hydroksyfosfonianów. Warunki i reagenty: *i.* **34a**, $\text{HP}(\text{O})(\text{OEt})_2$, TEA, 45 °C, 19 h (**44/45**, 92%, 1:0.35).

Przeprowadzone w dalszym etapie próby deoksyfluorowania związków **44,45** z zastosowaniem DAST nie przyniosły zadowalających rezultatów, prawdopodobnie z powodu zbyt dużej zawady przestrzennej obecnej w cząsteczce lub destabilizującego powstanie ewentualnego karbokationu wyciągającego elektrony podstawnika fosfonianowego ($-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$).[17]

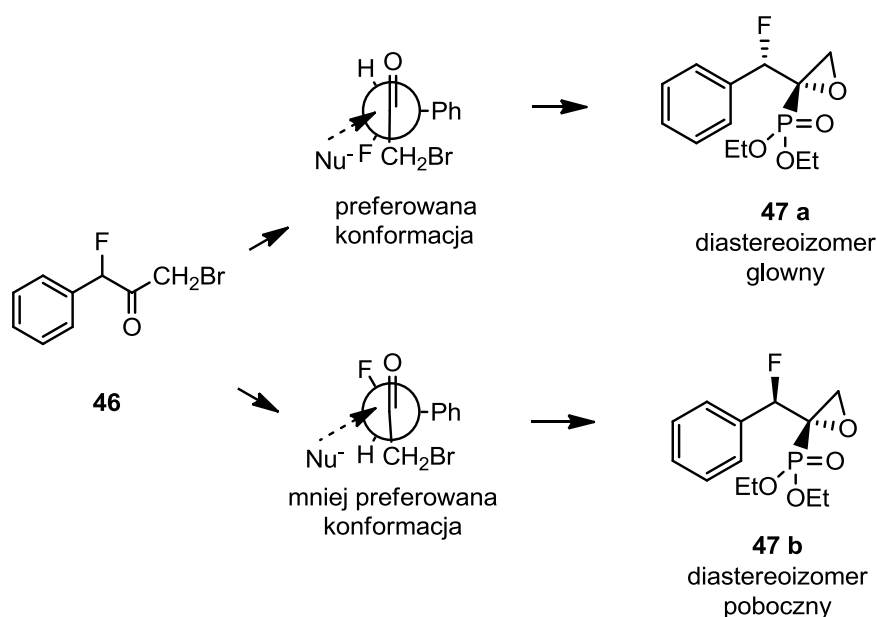
Podobnie jak obecność grupy fosfonianowej tak i położenie atomu fluoru w cząsteczce związku organicznego znacząco wpływa na geometrię cząsteczki i jej reaktywność czy też selektywność reakcji grup sąsiednich.[1c] W przypadku syntezy analogów fosfomycyny założyłam otrzymanie terminalnego oksiranu zawierającego grupę fosfonianową - monofluorowany analog fosfomycyny (publikacja **H-3**). Założona przeze mnie strategia syntezy opierała się na reakcji Michaelisa-Beckera ketonu **46** z $\text{NaP}(\text{O})(\text{OEt})_2$ (THF, 60 °C, 24 h) w wyniku której otrzymano α,β -epoksyfosfonian **47a,b** jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów o stosunku wzajemnym 1:0.3, z wydajnością 52% (Schemat 13).



Schemat 13. Schemat syntezy fluorowanego analogu fosfomycyny. Warunki i reagenty: *i.* NaH, $\text{HP}(\text{O})(\text{OEt})_2$, THF, 60 °C, 24 h (**47a,b** 52%, 1:0.3 d.r.).

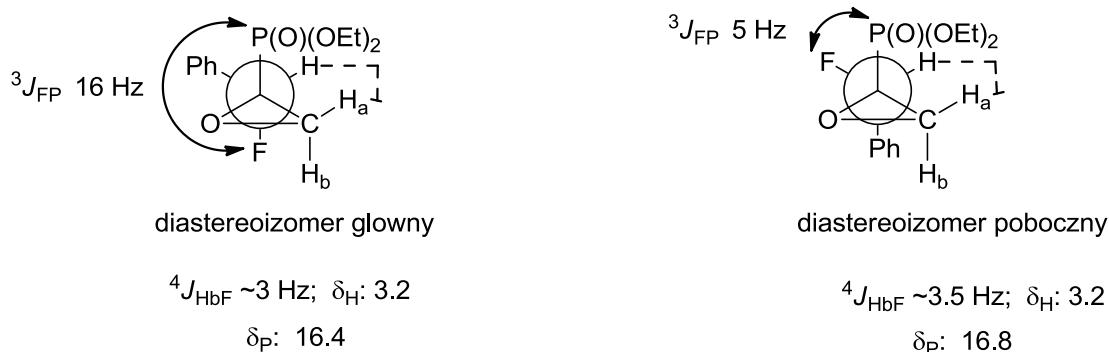
Stereoselektywność tej reakcji zależała od położenia atomu fluoru przy sąsiednim, stereogenicznym atomie węgla. Okazało się, że atak nukleofilowego anionu fosfonianowego

na atom węgla grupy karbonylowej we fluorowanym ketonie **46**, zachodzi dla bardziej preferowanej konformacji przyjmowanej przez α -fluoroketony, czyli z atomem fluoru w położeniu *anti* do grupy karbonylowej.[7] Zamknięcie pierścienia oksiranu **47**, nastąpiło w wyniku ataku tak powstałego jonu alkoksykowego na atom węgla CH₂Br (wg mechanizmu S_N2). Wyizolowany został także drugi diastereoizomer oksiranu, który powstał w wyniku ataku nukleofila od strony *Re* grupy C=O, przy czym atom fluoru znajduje się w położeniu *gauche* w stosunku do wiązania podwójnego i zamknięcia pierścienia epoksydowego (Schemat 14).



Schemat 14. Stany przejściowe w reakcji syntezy oksiranów **47a,b**.

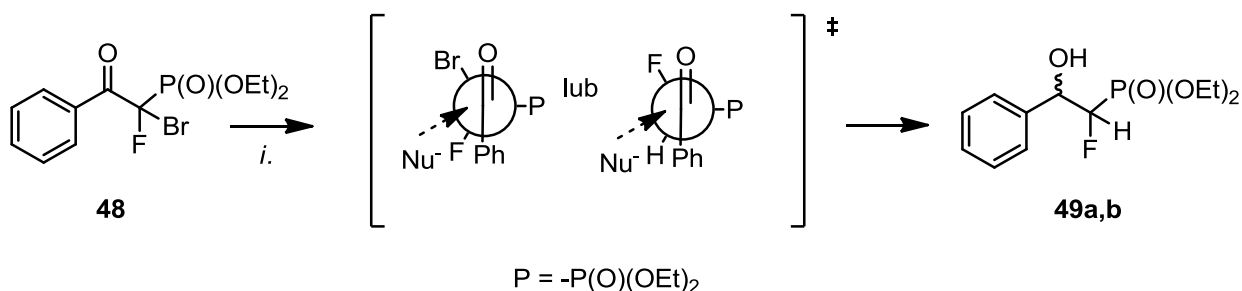
Względne ułożenie podstawników wokół nowo utworzonego centrum stereogenicznego obu diastereoizomerów oksiranu **47a,b** zostało określone przeze mnie na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego NMR oraz dwuwymiarowego widma korelacyjnego w eksperymencie **NOESY** (spektroskopii jądrowego efektu Overhausera) zarejestrowanych dla mieszaniny (korelację w widmie NOESY, w tym słabą dla izomeru pobocznego, zaznaczyłam linią przerywaną, Schemat 15).



Schemat 15. Diagnostyczne wartości δ_P oraz stałych sprzężenia J dla poszczególnych diastereoizomerów związków **47a** oraz **47b**.

W założonej strategii syntezy analogów fosfomycyny, oksiranów posiadających zarówno grupę fosfonianową jak i atom fluoru przy tym samym atomie węgla niezbędny był etap redukcji grupy karbonylowej (publikacja **H-3**).

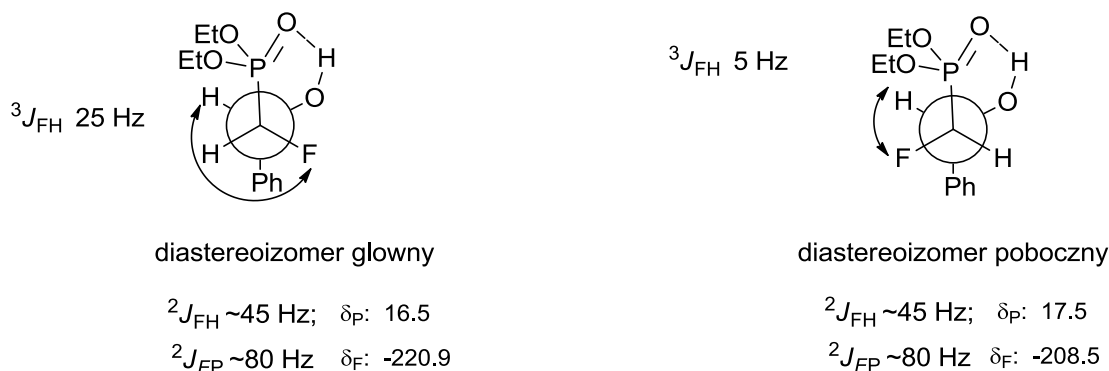
W wyniku reakcji α,α -bromofluoro- β -ketofosfonianu **48** z borowodorkiem sodu powstała fluorohydryna **49** stanowiąca mieszaninę diastereoizomerów (1:0.9 d.r.) z wydajnością 91% (Schemat 16). Mechanizm reakcji polegał na ataku jonu hydroniowego na grupę karbonylową, jak i na sąsiedni atom węgla w pozycji α , powodując odejście jonu Br^- jako dobrej grupy opuszczającej.



Schemat 16. Schemat syntezy fluorohydryny. Warunki i reagenty: *i.* NaBH_4 , 2 ekw., EtOH, temp. pok., 24 h (**49a,b** 91%, 1:0.9 d.r.).

Niska diastereoselektywność omawianej reakcji - była prawdopodobnie konsekwencją dwóch alternatywnych ścieżek reakcji. Pierwsza droga związana była z reakcją substytucji atomu bromu w pozycji α w stosunku do grupy karbonylowej i zachodziła z inwersją konfiguracji ($\text{S}_{\text{N}}2$), a następnie reakcją redukcji grupy ketonowej, kontrolowanej przez właśnie to centrum stereogeniczne. Z drugiej strony, w pierwszej kolejności następowała stereoselektywna redukcja grupy $\text{C}=\text{O}$ w obecności atomu bromu związanego bezpośrednio z sąsiednim

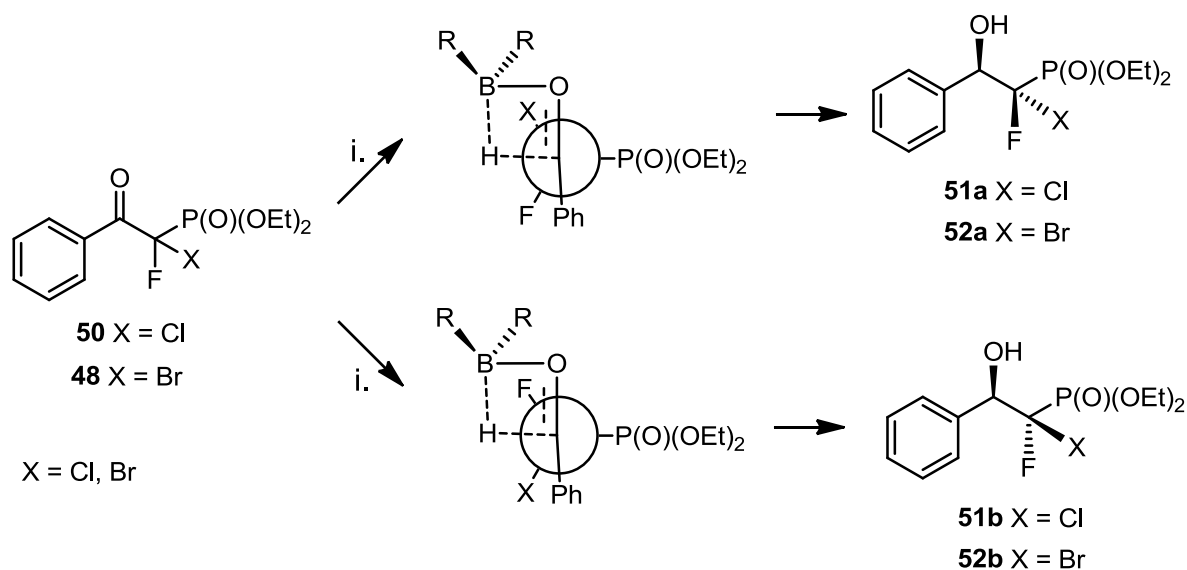
centrum stereogenicznym, a następnie reakcja jego substytucji przez jon hydroniowy (:H^+), co prowadziło do utworzenia produktu mającego przeciwną konfigurację omawianego centrum stereogenicznego. Warto dodać, że przeprowadzenie reakcji redukcji z równomolową ilością NaBH_4 , prowadziło również do otrzymanie związku **49**, ale z wydajnością 35%.



Schemat 17. Diagnostyczne wartości δ_{P} oraz δ_{F} wraz ze stałymi sprzężenia J dla poszczególnych diastereoizomerów odpowiednich związków **49a,b**.

Konfigurację względną obu diastereoizomerów określiłam na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego. Omawiane związki istnieją, podobnie jak inne β -hydroksyfosfoniany, w sześciocząłkowej formie cyklicznej, której struktura jest utrzymywana dzięki wewnątrzcząsteczkowemu wiązaniu wodorowemu pomiędzy protonem z grupy hydroksylowej a atomem tlenu grupy $-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$. [66] Diagnostyczne wartości geminalnych oraz wicynalnych stałych sprzężenia J , jak również wartości przesunięcia chemicznego przedstawiono na schemacie powyżej (Schemat 17).

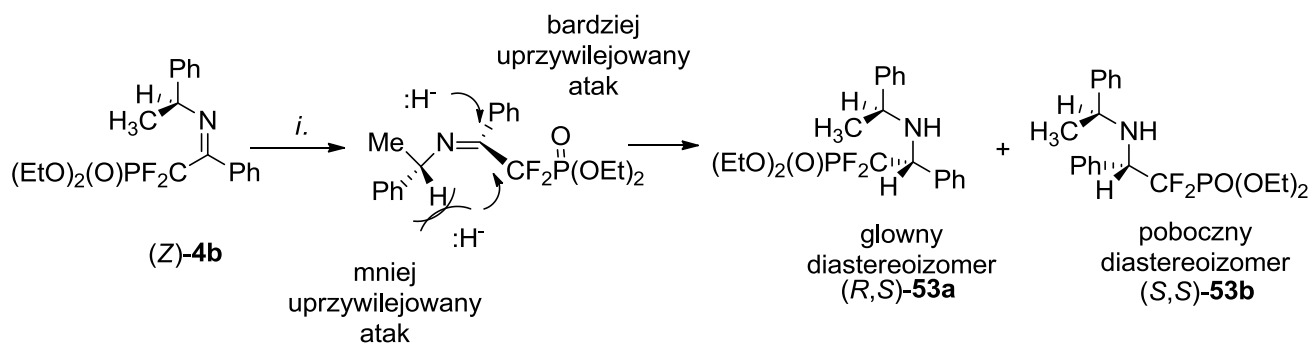
Biorąc pod uwagę otrzymane powyżej produkty, założono syntezę docelowej fluorohalogenohydryny z zastosowaniem kompleksu boranu ($\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$) (Schemat 18).



Schemat 18. Schemat syntezy docelowych fluorohalogenohydryn. Warunki i reagenty: *i.* $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$, CH_2Cl_2 , temp. pok., 48 h (rac **51a,b** 98%, rac **52a,b** 98%).

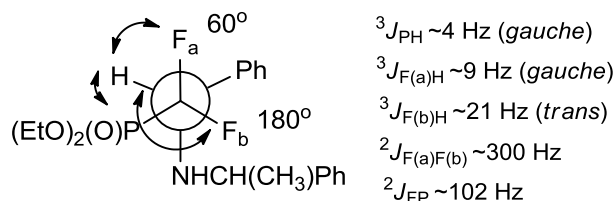
Analiza spektroskopowa otrzymanych produktów pozwoliła na stwierdzenie, że w reakcji redukcji α,α -bromofluoro- β -ketofosfonianu **48**, otrzymana została mieszanina racemiczna dwóch diastereoizomerów α,α -chlorofluorohydryn rac **51a,b** (stosunek diastereoizomerów 1:1) lub α,α -bromofluorohydryn rac **52a,b** (stosunek diastereoizomerów 1:1) z wydajnością (98%). Stwierdziłam także, że w omawianym przypadku reakcja nie była stereoselektywna, gdyż prawdopodobnie zarówno ze względów sterycznych jak i elektronowych w wyniku addycji tworzyły się dwa równoważne stany przejściowe.

Jedną z dogodnych metod syntezy amin jest zastosowanie imin, bądź enaminy i dalsza redukcja wiązania podwójnego. Chiralna imina difluoroalkilofosfonianowa otrzymana w wyniku reakcji fluorowania elektrofilowego mieszaniny tautomerycznej iminofosfonianów/enaminofosfonianów, została przekształcona w odpowiednią aminę, a reakcja ta została opisana w publikacji [**H-2**]. Reakcja *gem*-difluorowanej iminy **4b** z cyjanoborowodorkiem sodu (NaBH_3CN) prowadziła do otrzymania aminy **53 a,b** jako mieszaniny dwóch diastereoizomerów w stosunku 10.1:1. Addycja zaszła głównie od strony *Si*, jak to przedstawiono za pomocą modelu Houka,[67] na schemacie 19.



Schemat 19. Schemat syntezy *gem*-difluorowanych aminofosfonianów. Warunki i reagenty: *i.*NaBH₃CN (1M w THF), CH₃COOH, EtOH, temp. pok. 1h (**53a,b** 84%, 91:9 d.r.).

Pozostałe omówione wcześniej *gem*-difluorowane iminofosfoniany zostały także przeprowadzone w aminofosfoniany, za pomocą NaBH₃(CN) z wydajnościami od 65% do 97%. Ułożenie podstawników wokół nowo utworzonego centrum stereogenicznego w związku **53** zostało określone na podstawie wartości wicynalnej stałej sprzężenia *J* odpowiadającej oddziaływaniom protonu C-H₂ oraz atomu fosforu w grupie fosfonianowej - P(O)(OEt)₂ znajdującymi się w położeniu *gauche* (δ_{H} : 4.37, *J* 4 Hz).



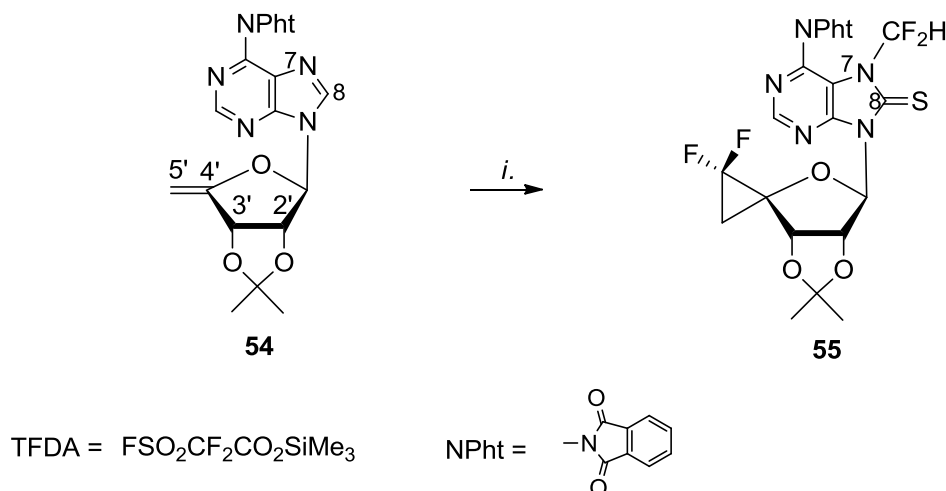
Schemat 20. Diagnostyczne wartości stałych sprzężenia *J* dla związku **53a**.

Pewne charakterystyczne wartości stałych sprzężenia spinowo-spinowego dla związku **53a**, zostały ujęte na schemacie 20. W publikacji **H-2** przedstawione zostały również charakterystyki spektroskopowe pozostałych związków.

4.3.3. STEREOSELEKTYWNOŚĆ REAKCJI CYKLOADDYCJI

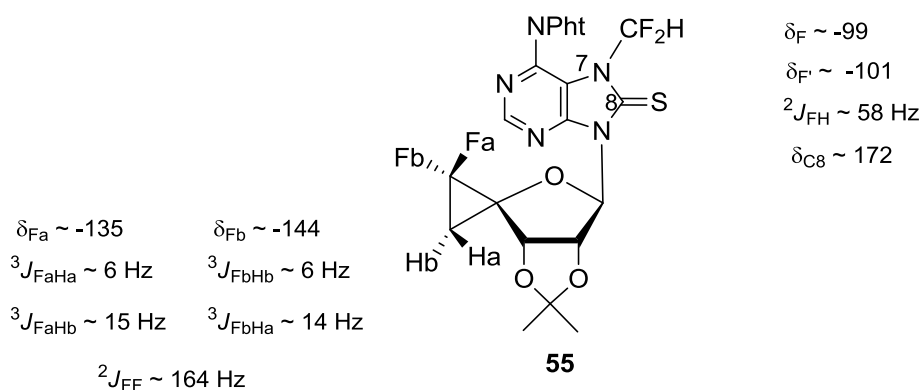
Innym analizowanym przeze mnie przypadkiem addycji do wiązania podwójnego jest addycja difluorokarbenu do pochodnej adenozyiny zawierającej wiązanie C=C pomiędzy atomami węgla C-4' oraz C-5' części cukrowej (publikacja **H-8**). W trakcie moich badań mających na celu otrzymanie analogów nukleozydów zawierających fragment spirodifluorocyklopropylowy, jako potencjalnych inhibitorów reduktazy rybonukleotydomowej,

określiłam, że w wyniku reakcji 6-*N*-ftaloilo-9-(2,3-*O*-izopropylideno-5-deoksy- β -D-erythro-pent-4-enofuranozylo)adeniny **54** z fluorosulfonyldifluorooctanem trimetylosililu (TFDA)[68] otrzymałam 4'-(2,2-difluorospirocyklopropanylowy) analog 8-tiooksoadenozyny **55** (Schemat 21).



Schemat 21. Schemat syntezy analogu 2,2-difluorospirocyklopropanylowego 8-tiokarbonyloadenozyny. Warunki i reagenty: *i.* TFDA 3.9 ekw., NaF (kat.), PhCH₃, temp. wrzenia, 14 h (**55**, 11%).

Analiza widma ¹⁹F NMR zarejestrowanego dla związku **55** wskazała na obecność dwóch grup sygnałów pochodzących od odpowiednio pierścienia difluorospirocyklopropyloвого i grupy CF₂H (Rys.4).



Rys. 4. Diagnostyczne wartości δ_F oraz stałych sprzężenia J dla poszczególnych grup sygnałów w związku **55**.

Obserwowaną stereoselektywność addycji difluorokarbenu do atomów węgla terminalnego wiązania podwójnego wytłumaczyłam zawadą steryczną pierścienia dimetylodioksolanowego

utworzonego z udziałem atomów węgla C-2 i C-3 fragmentu cukrowego, tak że bardziej preferowana addycja zachodziła od strony β 6-*N*-ftaloilowej pochodnej adeniny. (Produkt addycji :CF₂ od strony przeciwnej został także wyizolowany jako produkt poboczny, a wyniki przedstawiłam w odrębnej publikacji).[69] Podobna diastereoselektywność addycji do terminalnego wiązania podwójnego, została opisana w literaturze dla pochodnej adenozy, ale z zastosowaniem difluorokarbenu generowanego z PhHgCF₃ oraz NaI.[70]

Obecność grupy CF₂H, przy jednoczesnym braku sygnału od odpowiedniego protonu pierścienia purynowego przy atomie węgla C-8, sugerowała zmiany w obrębie pierścienia puryny. Te dane wraz z analizą widma mas, widma ¹³C NMR oraz przesunięcie batochromowe maksimum pasma absorpcji w widmie UV (substrat: λ_{\max} 276 nm; produkt **55**: λ_{\max} 319 nm) pozwoliły na określenie struktury związku, jako posiadającego grupę difluorometylową związaną z atomem N-7 oraz ugrupowanie tiokarbonylowe przy atomie węgla C-8 w pierścieniu imidazolowym puryny. Dane te porównałam ze znanymi z literatury odpowiednimi wartościami dla pochodnych 8-merkaptoadenozy istniejących w równowadze z tautomerem tiokarbonylowym.[71] Wyizolowanie i określenie struktury związku **55** pozwoliło nie tylko na określenie stereochemii addycji, ale także na określenie miejsca modyfikacji pierścienia purynowego. Przyczyniło się to do zaproponowania mechanizmu oraz opracowania nowej drogi syntezy nie tylko dla *N*-7-alkilowanych pochodnych 8-tiokarbonyloadenozy ale także związków posiadających fragment *N*-difluorometylotiomocznika, w tym pochodnych imidazolu.

PODSUMOWANIE:

1) Zbadano reakcję addycji fosforynu dietylu do chiralnych aldehydów będących pochodnymi (*R*)-gliceraldehydu, w wyniku czego otrzymano α -hydroksyfosfoniany ze średnią diastereoselektywnością (1: 0.52 d.r. lub 1:0.62 d.r.) i dobrą lub średnią wydajnością w zależności od rodzaju użytej zasady (TEA lub NaH). Określono, że diastereoselektywność reakcji addycji zależała od wpływu stereoelektronowego pierścienia 2,2-dimetylo-1,3-dioxolanowego.

2) Przeprowadzono syntezę α -hydroksyfosfonianowych pochodnych *O*-izopropylidenopentofuranozy w reakcji Pudovika z zastosowaniem odpowiedniego aldehydu i fosforynu dietylu. Określono, że reakcja cechowała się znaczną

diastereoselektywnością (1:0.25 d.r.) oraz że była stereokontrolowana przez grupę C-3 metoksyłową (indukcja asymetryczna 1,3) i zachodziła od mniej osłoniętej strony pierścienia cukrowego.

3) Opracowano efektywną metodę syntezy α -hydroksyfosfonianów wychodząc z prolinalu oraz serynalu, posiadających trzy typy grup ochronnych *N*-Bn, *N*-Boc oraz *N*-Cbz. Ponadto wykazano, że pod wpływem tosylamidu w środowisku zasadowym następuje przekształcenie grupy hydroksylowej, w wyniku czego powstają odpowiednie α -tosylamidofosfoniany. Wykazano, że dla obu typów reakcji addycji występuje analogiczna diastereoselektywność, w dużej mierze zależna od pierścienia pochodzącego od aminokwasu jak i zawady przestrzennej spowodowanej obecnością grupy ochronnej na atomie azotu. Zaobserwowano, że największą diastereoselektywnością cechowały się reakcje addycji do wiązania karbonyłowego w pochodnych *N*-Boc prolinalu oraz w aldehydzie Gardnera.

4) Przeprowadzono syntezę dwóch serii trzeciorzędowych alkoholi allilowych, fenyloacetylenkowych oraz benzyłowych powstałych w wyniku reakcji ketonów będących pochodnymi di-*O*-izopropylidenoheksofuranoy oraz *O*-izopropylidenopentofuranoy z odczynnikami Grignarda lub odpowiednim związkiem litoorganicznym. We wszystkich przypadkach wyizolowano pojedynczy diastereoizomer o konfiguracji *D-allo* lub *D-ribo*. Określono, że doskonała diastereoselektywność reakcji wynikała z wpływu objętościowego pierścienia 2,2-dimetylo-1,3-dioksolanowego utworzonego z udziałem atomów węgla C-1 i C-2 pierścienia węglowodanowego oraz koordynacji fragmentów substratu z jonem magnezu pochodzącym ze związku Grignarda.

5) Określono, że na obserwowaną diastereoselektywność addycji do wiązania C=O w ketonie, w reakcji Michaelisa-Beckera prowadzącej do α,β -epoksyfosfonianów (1:0.3 d.r.) największy wpływ wywierał atom fluoru. Wykazano, że atak cząsteczki nukleofila prowadzący do głównego produktu następował niezgodnie z modelem Felkina-Anha, najprawdopodobniej na obserwowaną selektywność reakcji oprócz czynników sterycznych wywierały wpływ zarówno czynniki elektronowe, ale i oddziaływania elektrostatyczne pomiędzy wyciągającym elektrony atomem fluoru jak i obdarzoną ładunkiem atakującą cząsteczką nukleofila.

6) Wykazano, że zastosowanie borowodoru sodu NaBH₄ do reakcji redukcji ketonów zawierających przy atomie węgla α wyciągające elektrony atom fluoru, bromu oraz grupę fosfonianową prowadzi do nie zawierającej atomu bromu fluorohydryny. Określono, że niska

diastereoselektywność reakcji (1:0.9 d.r.) spowodowana była dwiema konkurencyjnymi reakcjami- reakcją addycji do wiązania podwójnego oraz reakcją substytucji atomu bromu w położeniu α . Addycja zachodziła więc zgodnie z modelem Felkina-Anha, ale w związku z obecnością atomu bromu lub wodoru przy atomie węgla α , atak następował odmiennie.

7) Zbadano reakcję redukcji α,α -fluorohalogeno- β -ketofosfonianu (zawierającego atom bromu, lub chloru) z zastosowaniem kompleksu boranu prowadzącą do otrzymania docelowej fluorohalogenohydryny. Określono, że omawiana reakcja nie była diastereoselektywna.

8) Przeprowadzono diastereoselektywną reakcję redukcji chiralnego *gem*- α,α -difluoroalkilo- β -iminofosfonianu. Obserwowaną selektywność reakcji (10.1:1 d.r.) wytłumaczono zgodnie z modelem Houka.

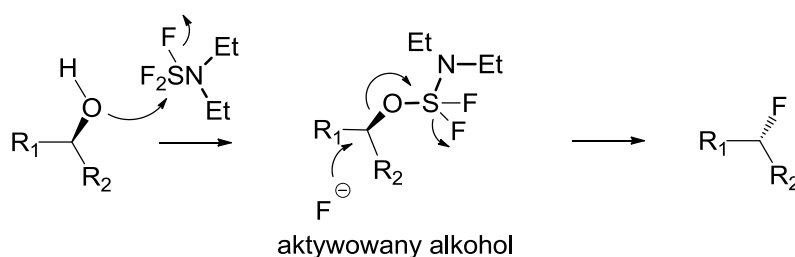
9) Określono wpływ struktury nukleozydu na diastereoselektywność reakcji cykloaddycji difluorokarbenu do aktywowanego terminalnego wiązania podwójnego znajdującego się w pierścieniu cukrowym. Stwierdzono, że największy wpływ na reakcję cykloaddycji wywierały czynniki steryczne (pierścień dimetyldioksolanowego utworzony z udziałem atomów węgla C-2 i C-3 fragmentu cukrowego).

Jako ogólną konkluzję, muszę stwierdzić, że zarówno dane zawarte w literaturze jak i opisane powyżej wyniki, nie pozwalają przewidzieć stereochemicznego przebiegu reakcji, zwłaszcza, w przypadku związków karbonylowych zawierających heteroatomy przy atomie węgla w położeniu α - lub β - w stosunku do grupy karbonylowej, takie jak fluor czy grupę fosfonianową. Czasami w celu przewidzenia stereochemii produktu addycji, konieczne jest uwzględnienie kilku układów modelowych obrazujących stan przejściowy danej reakcji.

4.4. WPLYW GRUPY SĄSIADUJĄCEJ

Wprowadzenie atomu fluoru do cząsteczki związku organicznego wpływa zarówno na jej właściwości fizykochemiczne jak i wiąże się często ze znaczną aktywnością biologiczną.[1] Obecnie znanych jest wiele reagentów oraz metod służących selektywnemu fluorowaniu, w tym fluorowaniu nukleofilowemu.[72] Do najczęściej stosowanych odczynników należy dietyloaminotrifluorek siarki (DAST, $(Et)_2NSF_3$) [DAST], służący do przekształcenia

prosty ch alkoholi w odpowiednie fluorki.[73] Ogólnie rzecz ujmując, kluczowym etapem fluorowania nukleofilowego jest powstanie aktywowanego alkoholu zawierającego bardzo dobrą grupę opuszczającą ($-\text{OSF}_2\text{NEt}_2$) powstałą w reakcji grupy hydroksylowej z odczynnikiem DAST, a następnie w zależności od mechanizmu reakcji atak anionu fluorkowego (F^- , lub HF_2^-). Reakcje deoksyfluorowania alkoholi pierwszo- i drugorzędowych z zastosowaniem DAST przebiegają z inwersją konfiguracji (według mechanizmu $\text{S}_{\text{N}}2$), jak to zostało przedstawione na schemacie 22.



Schemat 22. Mechanizm reakcji fluorowania chiralnych alkoholi drugorzędowych z DAST.

Podobnie, tak jak w innych reakcjach przebiegających zgodnie z mechanizmem substytucji nukleofilowej można zaobserwować zjawisko uprzywilejowanego tworzenia jednego enancjomeru lub diastereoizomeru jako efektu chiralnych właściwości substratu, czyli indukcji asymetrycznej. Znane są także reakcje przebiegające z udziałem karbokationu.[73] W przypadku związków posiadających przy sąsiednim atomie węgla w stosunku do atomu węgla związanego z grupą hydroksylową bogate w elektrony podstawniki, może mieć miejsce przegrupowanie spowodowane udziałem tych grup sąsiadujących.[74] Wewnątrzcząsteczkowy wpływ grupy znajdującej się w bliskim sąsiedztwie "centrum" reakcji może w znaczący sposób wpłynąć nie tylko na przebieg danej reakcji poprzez bezpośredni współdziałanie, ale i na strukturę uzyskanych produktów.[50,75] Wpływ grupy sąsiadującej (sąsiedniej) oraz indukcji asymetrycznej jest wyraźnie widoczny w reakcjach syntezy organicznej z udziałem takich związków jak węglowodany lub aminokwasy.

Zainteresowanie chiralnymi fluorowanymi analogami związków naturalnych rośnie, zwłaszcza, że niektóre podstawione przy trzeciorzędowym atomie węgla fluorki znalazły już zastosowanie w medycynie jak przykładowo fludrokortyzon[76] lub są stosowane jako ważne bloki budulcowe w chemii organicznej.[77] Ciekawe wyzwanie syntetyczne stanowi, również w podejściu asymetrycznym, synteza fluorków związanych z trzeciorzędowym atomem węgla

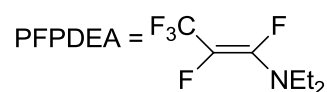
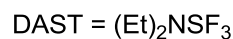
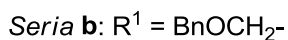
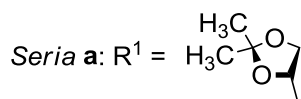
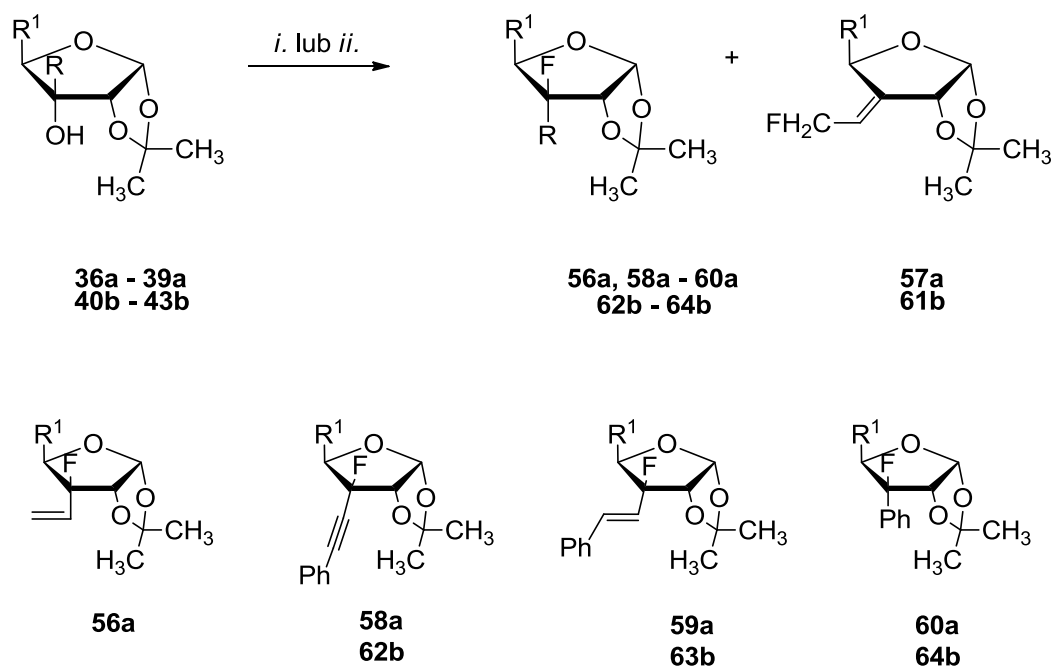
oraz fluorków allilowych czy propargilowych o wyznaczonej konfiguracji centrum stereogenicznego.[77,78]

Opisane poniżej wyniki badań zawarte w pracach **H-5** i **H-7** pozwoliły mi na określenie wpływu grupy sąsiadującej na reakcje z odczynnikami fluorującymi w pochodnych *O*-izopropylideno gliceraldehydu oraz di-*O*-izopropylidenoheksofuranozy i *O*-izopropylidenopentofuranozy. Natomiast w pracy **H-9** przedstawiłam opis udziału grup sąsiednich w reakcjach α -hydroksyfosfonianowych pochodnych proliny i seryny z DAST oraz z innymi odczynnikami fluorującymi.

Badanie reakcji dehydroksyfluorowania dwóch serii chiralnych alkoholi allilowych, fenyloacetylenkowych, styrylowych oraz benzylowych **36a-39a**, **40b-43b** prowadzone było z zastosowaniem jako odczynników fluorujących dietyloaminotrifluorku siarki (DAST, (Et)₂NSF₃) oraz dla porównania z odczynnikiem z grupy α -fluoroamin/ α -fluoroenamin stosowanym w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych (grupy badawczej prof. Henryka Koroniaka) - produktem reakcji 1,1,3,3,3-pentafluoropropenu i dietyloaminy (PFPDEA).[79]

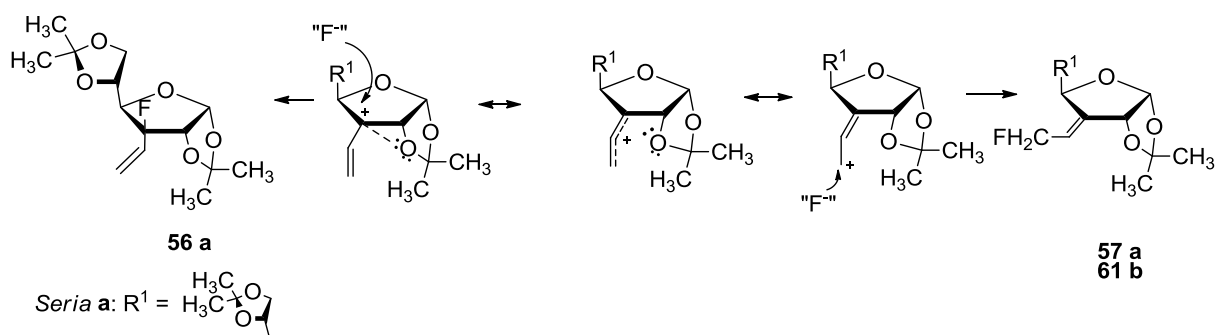
Przeprowadzone reakcje fluorowania, przedstawione w publikacji **H-7**, w większości prowadziły do otrzymania czwartorzędowego centrum stereogenicznego zawierającego wiązanie C-F tj. fluorków **56a**, **58a-60a**, **62b - 64b** w postaci pojedynczego diastereoizomeru (Schemat 23).

Stereo- oraz regioselektywność dehydroksyfluorowania określiłam dzięki analizie i interpretacji widm magnetycznego rezonansu jądrowego, zarejestrowanych dla obu serii związków **56a**, **57a-60a**, **61b-64b**, co pozwoliło mi także na zaproponowanie mechanizmu badanych reakcji. Otóż stwierdziłam, że reakcja fluorowania trzeciorzędowych alkoholi tj. allilowych, fenyloacetylenowych, styrylowych oraz benzylowych **36-39a** oraz **40-43b** zachodzi z inwersją konfiguracji, a atak nukleofilowego "F" (HF₂⁻) od mniej stłoczonej β - strony pierścienia cukrowego prowadzi do otrzymania fluorków **56a**, **58a-60a,b** oraz **62-64b** o konfiguracjach odpowiednio (*D*-gluko, *D*-ksylo).



Schemat 23. Schemat reakcji fluorowania węglowodanowych alkoholi trzeciorzędowych. Warunki i reagenty: *i.* DAST (1.5eq) [**56a/57a** 26%/16%, **58a**: 84%; **59a**: 74%; **60a**: 58%, **61b**: 51%, **62b**: 79%; **63b**: 64%, **64b**: 28%], *ii.* PFPDEA (**56a/57a**: 31%/34%; **58a**: 29%; **59a**: 47%; **60a**: 22%; **61b**: 10%; **62b**: 20%, **63b**: 30%, **64b**: 15%).

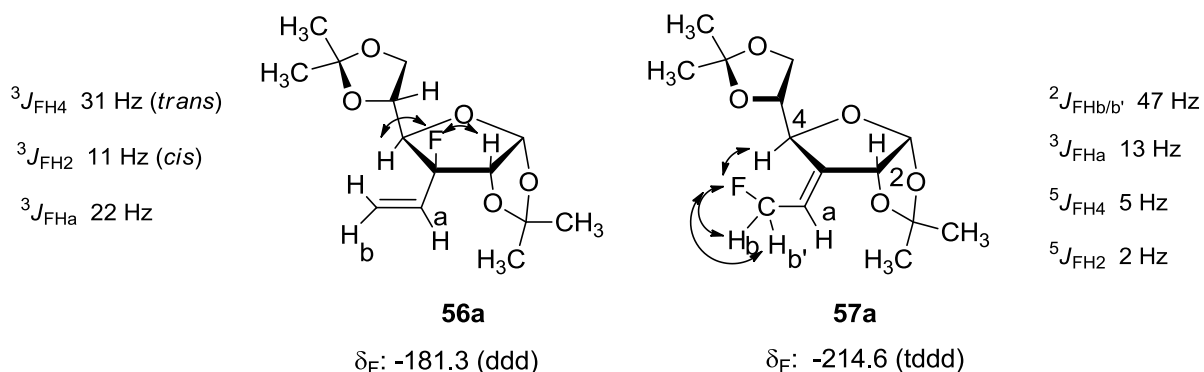
Mechanizm reakcji omawianych alkoholi z DAST, polegał na przekształceniu grupy hydroksylowej w dobrą grupę opuszczającą -OSF₂N(Et)₂ i utworzeniu trzeciorzędowego karbokationu. Uzyskana stereoselektywność była efektem stabilizacji płaskich karbokationów przez parę elektronów atomu tlenu pochodzącą z sąsiedniego pierścienia dioksolanowego utworzonego z udziałem atomów węgla C-1 i C-2 sztywnego pierścienia heksofuranozy lub pentofuranozy. Tylko w przypadku reakcji dehydroksyfluorowania alkoholu **36a** zaobserwowałam, że następuje przegrupowanie karbokationu allilowego prowadząc do otrzymania dwóch regioizomerów **56a** oraz **57a**. Co interesujące, analogiczna reakcja alkoholu **40b** z odczynnikami DAST lub PFPDEA prowadziła do otrzymania wyłącznie związku **61b**. Na schemacie 24 przedstawiłam mechanizm otrzymywania związków **56a** oraz **57a** i **61b** (również zawarty w pracy **H-7**).



Seria b: $R^1 = \text{BnOCH}_2-$

Schemat 24. Mechanizm otrzymywania związków **56a** oraz **57a** i **61b**.

Porównując wydajności badanych reakcji stwierdziłam także, że fluorowanie związku **36a** prowadzące do otrzymania związków **56a** oraz **57a** zachodzi z większą wydajnością w przypadku zastosowania reagenta PFPDEA niż DAST, podczas gdy w celu wprowadzenia fluoru do pozostałych związków lepiej jest użyć odczynnika DAST niż PFPDEA.

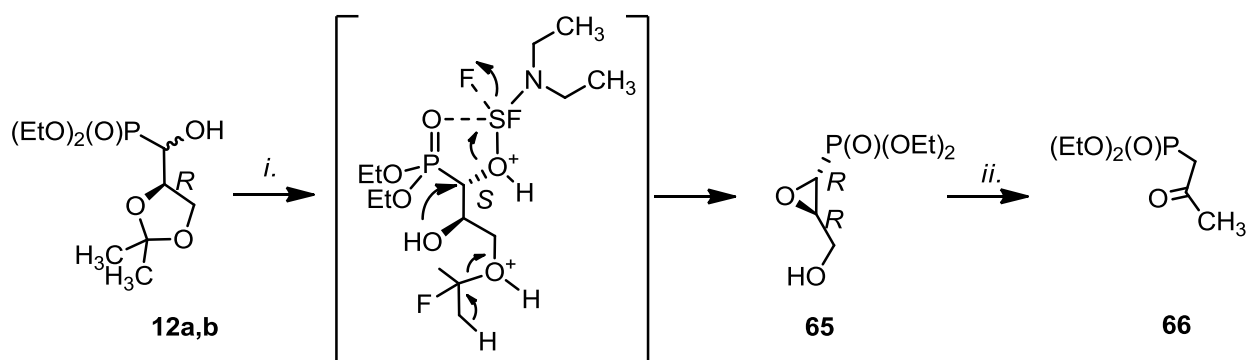


Schemat 25. Przykładowe wartości przesunięcia chemicznego δ oraz stałych sprzężenia spinowo-spinowego J dla związków **56a** oraz **57a**.

Analizy widm ^{19}F NMR, ^1H NMR oraz ^{13}C NMR zarejestrowanych dla obu serii związków **56-64** pozwoliły mi na określenie stereo- oraz regioselektywności omawianych reakcji dehydroksyfluorowania. Przykładowe wartości przesunięć chemicznych oraz stałych sprzężenia spinowo-spinowego niezbędne do określenia struktury związków w tym przypadku dwóch regioizomerów **56a** (trzeciorzędowego fluorku allilowego) oraz **57a** (pierwszorzędowego fluorku allilowego) przedstawiłam na schemacie 25.

Wyniki dotyczące badania wpływu grupy sąsiedniej na przebieg reakcji substytucji w przypadku zastosowania innego substratu przedstawiłam w publikacji **H-5**. Badając reakcję

α -hydroksyfosfonianu będącego pochodną *O*-izopropylideno-*(R)*-gliceraldehydu **12a,b** w postaci dwóch diastereoizomerów o stosunku 1:0.52 ($1S,2R:1R,2R$, ^{31}P NMR) z odczynnikiem DAST (dietyloaminotrifuorkiem siarki) stwierdziłam, że reakcja prowadziła do otrzymania analogu fosfomycyny[36] - antybiotyku pochodzenia naturalnego, czyli 1,2-epoksyalkilofosfonianu **65** z wydajnością 60% (Schemat 26).



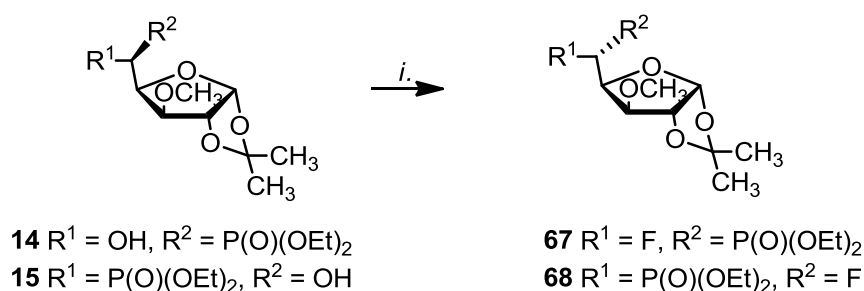
Schemat 26. Schemat indukowanych DAST reakcji transformacji α -hydroksyfosfonianów. Warunki reakcji: *i.* DAST, $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2h), temp. pok. (2h) (**65** 60%); *ii.* DAST, $-84\text{ }^{\circ}\text{C}$ (2h), temp. pok. (2h) (**66** 51%).

Jednocześnie określiłam, że drugi diastereoizomer związku **12b** nie reagował w zastosowanych warunkach z DAST i pozostał w mieszaninie reakcyjnej. Powstanie tylko jednego diastereoizomeru związku **65** potwierdziłam dzięki analizie widm magnetycznego rezonansu jądrowego. Otóż, w widmie $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR obecny był tylko jeden sygnał przy wartości δ_{P} : 18.9, przy jednoczesnym braku sygnału w widmie ^{19}F NMR. Ponadto charakterystyczne sygnały i wartości stałych sprzężenia w widmach ^1H NMR w postaci dubletu przy wartości δ : 3.1 ($^2J_{\text{HP}}$ 30 Hz) oraz w widmie ^{13}C NMR przy wartości δ : 47 (J_{CP} 203 Hz)[23a,b] wskazywały na utworzenie oksiranu **65**, a konfigurację ($2R,3R$) potwierdziłam na podstawie danych zawartych w literaturze i analizą który z diastereoizomerów uległ reakcji. Enancjomer ($2S,3S$) związku **65**, był już otrzymany na drodze wieloetapowej reakcji z pochodnej estrowej kwasu ($1S,2R$)-2,3-*O*-cykloheksylideno-1,2,3-trihydroksypropylofosfonowego,[80] a przedstawiona w publikacji **H-5** synteza stanowi w moim odczuciu ciekawą dla niej alternatywę. W publikacji **H-5** przedstawiłam także propozycję mechanizmu powstawania związku **65**. Najważniejsze etapy mechanizmu polegały na przekształceniu grupy hydroksylowej C-1(OH) diastereoizomeru ($1S,2R$) **12a** w dobrą grupę opuszczającą,

a następnie na usunięciu grupy *O*-izopropylidenowej prowadząc do powstania wolnej grupy hydroksylowej przy atomie węgla C-2. Zaobserwowana stereochemia reakcji jest wynikiem ataku tej właśnie bogatej w elektrony grupy, od strony przeciwnej do grupy opuszczającej, w wyniku czego następuje inwersja konfiguracji wokół atakowanego atomu węgla i powstaje oksiran (Schemat 26).

Stwierdziłam również, że reakcja związku **65** z DAST prowadziła do otrzymania β -ketofosfonianu **66** z wydajnością 51% (Schemat 26). W niedalekiej przyszłości zamierzam zająć się wyjaśnieniem mechanizmu powstawania tego produktu, i być może zastosowania tej reakcji dla innych grup związków organicznych.

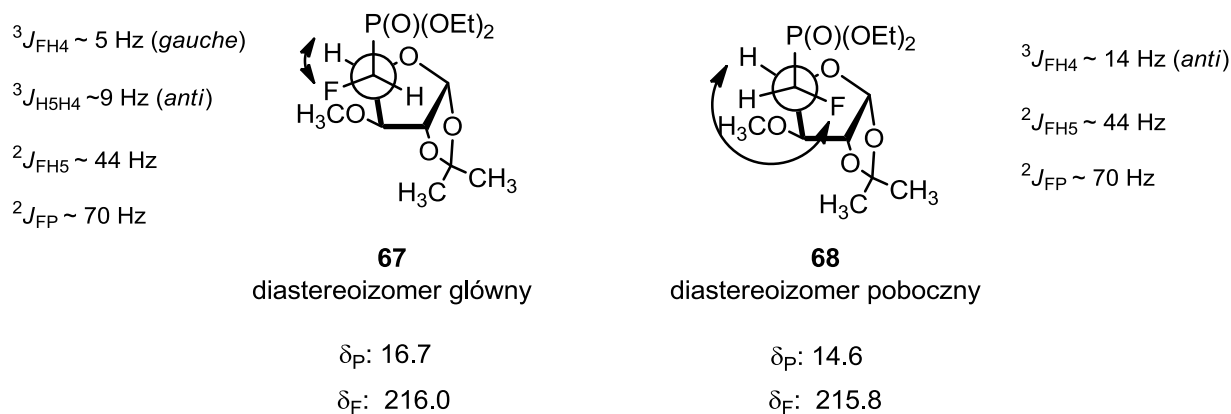
Biorąc pod uwagę omawianą wyżej stereoselektywną reakcję α -hydroksyfosfonianu z odczynnikiem DAST prowadzącą do otrzymania oksiranu, założyłam podobny wpływ grupy sąsiedniej w analogicznej reakcji pochodnej *O*-izopropylidenowej pentofuranozy. W tym celu zaprojektowałam reakcję α -hydroksyfosfonianów **14** oraz **15** (będących mieszaniną diastereoizomerów o stosunku 1:0.25, **14/15**) z odczynnikiem DAST [(Et)₂NSF₃].[73] W wyniku reakcji dehydroksyfluorowania uzyskano dwa epimeryczne fluorki: związek główny **67** oraz wyizolowany jako poboczny związek **68** z wydajnością 26% (stosunek diastereoizomerów 1: 0.03 po izolacji)(Schemat 27).



Schemat 27. Schemat indukowanych DAST reakcji fluorowania α -hydroksyfosfonianów. Warunki reakcji: *i.* DAST, CH₂Cl₂, -78 °C (0.5 h), 45 °C (2.5 h) (**67/68** 26%, 1:0.03).

Na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego stwierdziłam, że główny produkt **67** powstał ze zmianą konfiguracji wokół atakowanego atomu węgla, a więc w reakcji typu S_N2 (bez udziału grupy sąsiadującej). Zauważyłam jednak pewien wpływ indukcji asymetrycznej widoczny w proporcji powstałych związków, gdyż produkt

substytucji alkoholu o konfiguracji *D-gluco* prowadził do powstania śladowych ilości fluorku **68** o konfiguracji *L-ido* (5*S*).



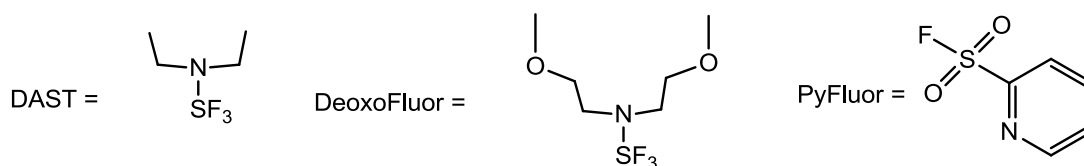
Schemat 28. Diagnostyczne wartości δ_P oraz δ_F , a także stałych sprzężenia J dla poszczególnych epimerów **67** oraz **68**.

Charakterystyczne wartości przesunięcia chemicznego δ sygnałów w widmach ^{19}F NMR oraz $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, a także wartości stałych sprzężenia spinowo-spinowego J widoczne w widmach związków **67** i **68** przedstawiłam na schemacie 28. W pochodnych węglowodanowych posiadających usztywniony pierścień pentofuranozowy można z powodzeniem określić konfigurację na danym atomie węgla na podstawie znacznych różnic w wartościach geminalnych oraz wicynalnych stałych sprzężenia J szczególnie widocznych dla podstawników w położeniu *anti* oraz *gauche* [23c].

Biorąc pod uwagę wpływ grupy sąsiadującej w reakcjach α -hydroksyfosfonianowych pochodnych węglowodanów, postanowiłam zbadać reakcje z użyciem α -hydroksyfosfonianów pochodzących od aminokwasów takich jak prolina czy seryna. Dodatkowo postanowiłam określić wpływ innych odczynników fluorujących na stereoselektywność reakcji fluorowania (publikacja **H-9**).

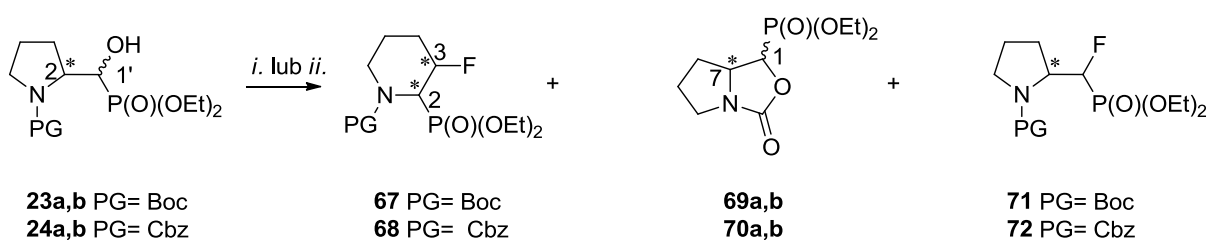
W literaturze można znaleźć opis reakcji β -amino- α -hydroksyfosfonianów pochodzących od alifatycznych aminokwasów oraz fenyloalaniny z DAST.[81] Dane reakcje deoksyfluorowania przebiegały z udziałem trójczłonowego jonu azyrydyniowego, po czym na skutek ataku anionu fluorkowego ("F", lub HF_2^-) z mniej osłoniętej strony pierścienia powstawały α -amino- β -fluoroalkilofosfoniany.[74] Natomiast reakcje tych samych związków z innym reagentem fluorującym (PyFluor) prowadziły regioselektywnie do otrzymania

α -fluoro- β -aminoalkilofosfonianów.[82] W celu określenia selektywności reakcji z odczynnikami fluorującymi, w publikacji **H-9** zastosowano α -hydroksyfosfonianowe pochodne prolinalu oraz serynalu posiadające *N*-karboksybenzylową, *N*-*tert*-butoksykarbonylową- lub *N*-benzylową grupę ochronną oraz jako odczynniki fluorujące DAST,[73] Deoxofluor[83] oraz PyFluor[84] (Schemat 29).



Schemat 29. Odczynniki stosowane w reakcjach fluorowania nukleofilowego.

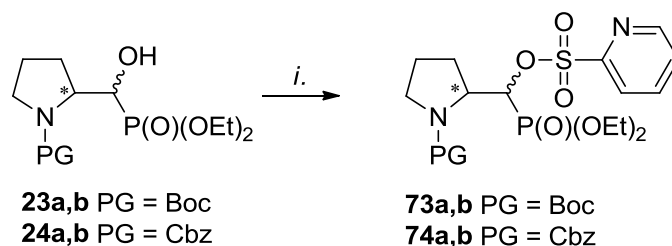
Na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego zarejestrowanych dla wyizolowanych produktów (bądź produktów obecnych w surowej mieszaninie reakcyjnej) określiłam przebieg oraz selektywność reakcji i opisałam je w publikacji **H-9** oraz poniżej. W wyniku reakcji z DAST lub Deoxofluorem, z głównych diastereoizomerów (*2S,1'R*)-**23a** oraz (*2R,1'S*)-**24a** powstały β -fluoro- α -fosfonianowe analogi piperydyny **67** (*2S,3S*) lub **68** (*2R,3R*) oraz nie zawierające atomu fluoru bicykliczne oksazolidyno-2-ony **69a** (*1S,7aS*) lub **70a** (*1R,7aR*). Ponadto w surowej mieszaninie reakcyjnej znajdowały się także, α -fluorometylenofosfoniany **71** (*2S*) lub **72** (*2R*) będące pochodnymi pirolidyny (Schemat 30).



Schemat 30. Schemat indukowanych DAST reakcji transformacji α -hydroksyfosfonianów. Warunki reakcji: *i.* DAST, CH_2Cl_2 , $-78\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 0\text{ }^\circ\text{C}$, 1.5 h; [dla **23a,b** (3.8:1 d.r.) **67** 38%, **69a,b** 53%, (2.0:1 d.r.); dla **24a,b** (22.8:1 d.r.) **68** 43%, **70a,b** 45% (9.5:1 d.r.); *ii.* DeoxoFluor, CH_2Cl_2 , RT, 24 h; [dla **23a,b** (36:1 d.r.) **67** 30%, **69a,b** 48% (23:1 d.r.); dla **24a,b** (20:1 d.r.) **68** 38%, **70a,b** 43% (9.1:1 d.r.)]. Związki **71,72** były obecne w śladowych ilościach w surowych mieszaninach reakcyjnych.

Określiłam, że stereochemia reakcji fluorowania z użyciem DAST była konsekwencją przekształcenia grupy hydroksylowej w grupę opuszczającą ($-\text{OSF}_2\text{N}(\text{Et})_2$) i jej

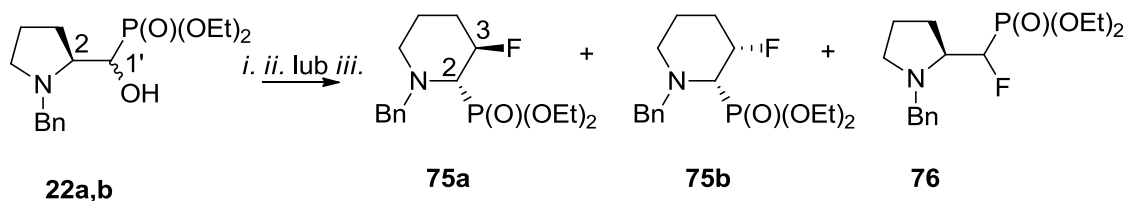
podstawieniem przez parę elektronów atomu azotu obecnego w pierścieniu pirolidyny prowadzącym do utworzenia jonu azyrydyniowego.[74] W zależności od miejsca ataku anionu fluorkowego ("F⁻", lub HF₂⁻) powstawały α -amino- β -fluoroalkilofosfoniany **67** lub **68** jako produkty główne oraz produkty **71** lub **72** w śladowych ilościach. Stwierdziłam także, że drugi typ produktów będący mieszaniną diastereoizomerów- fosfoniany **69a,b** lub ich enancjomery **70a,b** posiada pierścień oksazolidyno-2-onu powstały jako wynik substytucji grupy (-OSF₂N(Et)₂) przez parę elektronów z grupy karbonylowej odpowiednich grup ochronnych (*N*-Cbz lub *N*-Boc) obu diastereoizomerów substratu. Zbadałam także reakcje związków **23-24a,b** z innym odczynnikiem fluorującym PyFluor, przy czym okazało się, że w obu przypadkach powstawały mieszaniny dwóch odpowiednich diastereoizomerów sulfonianów **73-74a,b** będących wynikiem reakcji grupy hydroksylowej z odczynnikiem PyFluor, czyli reakcja zachodziła bez zmiany konfiguracji stereogenicznych atomów węgla (Schemat 31).



Schemat 31. Schemat reakcji α -hydroksyfosfonianów prolinowych z odczynnikiem PyFluor. Warunki reakcji: *i.* PyFluor, DBU, MePh, RT, 5d; [dla **23a,b** (37:1, d.r.) **73a,b** 74%, 74:1, d.r.); dla **24a,b** (3.3:1, d.r.) **74a,b** 78%, 3:1 d.r.).

Określiłam także, że sygnały w widmie ³¹P{¹H} NMR zarejestrowane dla otrzymanych estrów **73-74a,b** były przesunięte w kierunku niższych wartości przesunięcia chemicznego w porównaniu z odpowiednimi sygnałami substratów i były widoczne przy odpowiednich wartościach δ_p 15.1/14.7 ppm (związek **74a**) lub δ_p 15.4/15.5 ppm (związek **73a**).

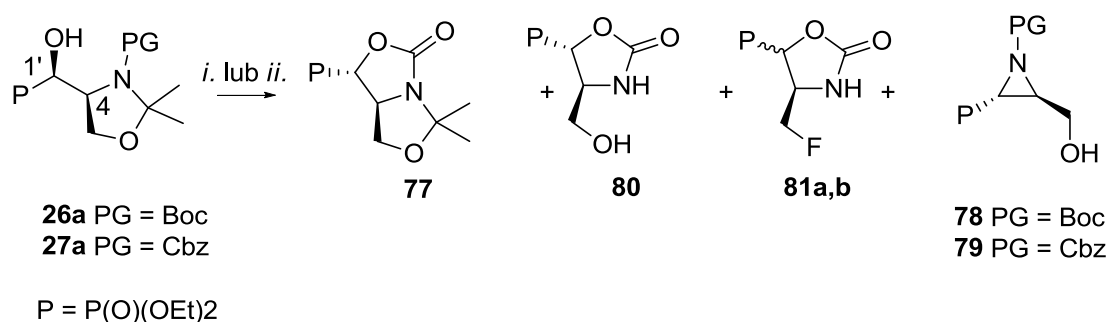
Natomiast, w przypadku reakcji α -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-benzylowych prolinalu **22a:22b** (2*S*,1'*R*:2*S*,1'*S*) z DAST lub z Deoxofluor powstawały dwa diastereoizomery pirolidyny **75a** (2*S*,3*R*) i **75b** (2*S*,3*S*) z położeniem wzajemnym atomu fluoru oraz grupy fosfonianowej *trans*- oraz *cis*- w pierścieniu piperydyny (Schemat 32).



Schemat 32. Schemat indukowanych DAST reakcji transformacji α -hydroksyfosfonianów. Warunki reakcji: *i.* DAST, 0 °C \rightarrow 45 °C, 1 h [dla **22a,b** (1.1:1 d.r.) **75a,b** 59% (3.2:1 d.r.)]; *ii.* Deoxofluor, RT, 24 h [dla **22a,b** (2.1:1 d.r.), **75a,b** 58% (6.3:1 d.r.)]; *iii.* PyFluor, DBU, MePh, RT, 5d [dla **22a,b** (1.9:1 d.r.), **75a** 19%, **22b** 44% (nieprzereagowany)].

Co interesujące okazało się także, że reakcja pochodnej **22a,b** (w postaci dwóch diastereoizomerów) z odczynnikiem PyFluor prowadziła do otrzymania jednego diastereoizomeru pirolidyny **75a**, ze śladowym udziałem związku **76** w mieszaninie, podczas gdy drugi diastereoizomer substratu (**22b**) pozostał w mieszaninie reakcyjnej.

Następnie przeprowadzono analogiczne reakcje α -hydroksyfosfonianowych pochodnych seryny posiadających *N*-karboksybenzylową, *N*-*tert*-butoksykarbonylową- lub *N*-benzylową grupę ochronną z odczynnikami fluorującymi DAST lub DeoxoFluor. Okazało się, że reakcja α -hydroksyfosfonianów **26-27a,b** [99:1 d.r., (4*S*,1'*R*,:4*R*,1'*S*)] prowadziła do otrzymania dwóch typów produktów- bicyklicznego **77** oraz azyrydyny **78** z wydajnościami odpowiednio 40% i 56% dla związku wyjściowego **26a** (lub dla **27a**: otrzymano związki **77** i **79** z wydajnościami 32% i 17%). (Schemat 33).

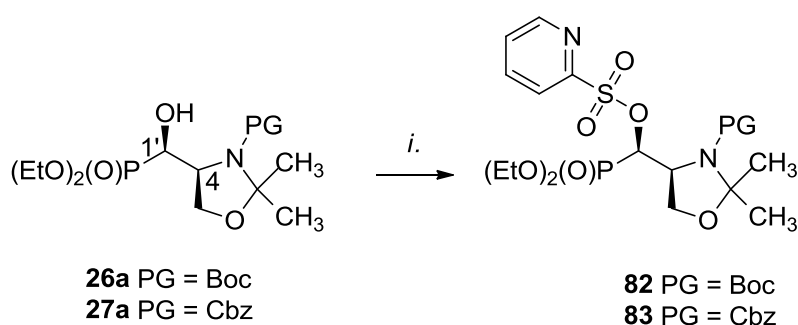


Schemat 33. Schemat indukowanych DAST reakcji transformacji α -hydroksyfosfonianów serynowych. Warunki reakcji: *i.* DAST, -78 °C, 3 h \rightarrow RT, 16 h [dla **26a** **77** 40% i **78** 33%; dla **27a**: **77** 32% i **79** 17%]; *ii.* DeoxoFluor, RT (30 h), dla **26a**: **77** 34% i **78** 18%.

Dodatkowo stwierdziłam, że w wyniku reakcji związku **26a** prowadzonej w podwyższonej temperaturze (0 °C \rightarrow RT, 0.75 h) powstał oksazolidyno-2-on **80** (wydajność 38%) oraz azyrydyna **78**, podczas gdy wydłużony czas trwania reakcji w temperaturze pokojowej [0 °C

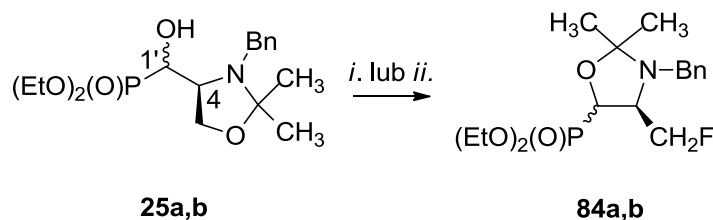
(0.5 h) → RT (16 h)] pozwolił na otrzymanie fluorku **81a** (z wydajnością 37%). W publikacji **H-9** zaproponowałam również mechanizm obserwowanych transformacji. Warto dodać, że w reakcji hydroksyfosfonianu **26a** z DAST, zaobserwowano także utworzenie związku **81b**, który epimeryzował w trakcie reakcji oraz oczyszczania na kolumnie wypełnionej żelami krzemionkowymi, prowadząc wyłącznie do związku **81a** (NMR).

Dodatkowo, w wyniku reakcji związków **26a** (4*S*,1'*R*) lub **27a** (4*S*,1'*R*) z odczynnikiem PyFluor otrzymane zostały sulfoniany **82** z wydajnością 47% lub **83** z wydajnością 60% (po izolacji) (Schemat 34).



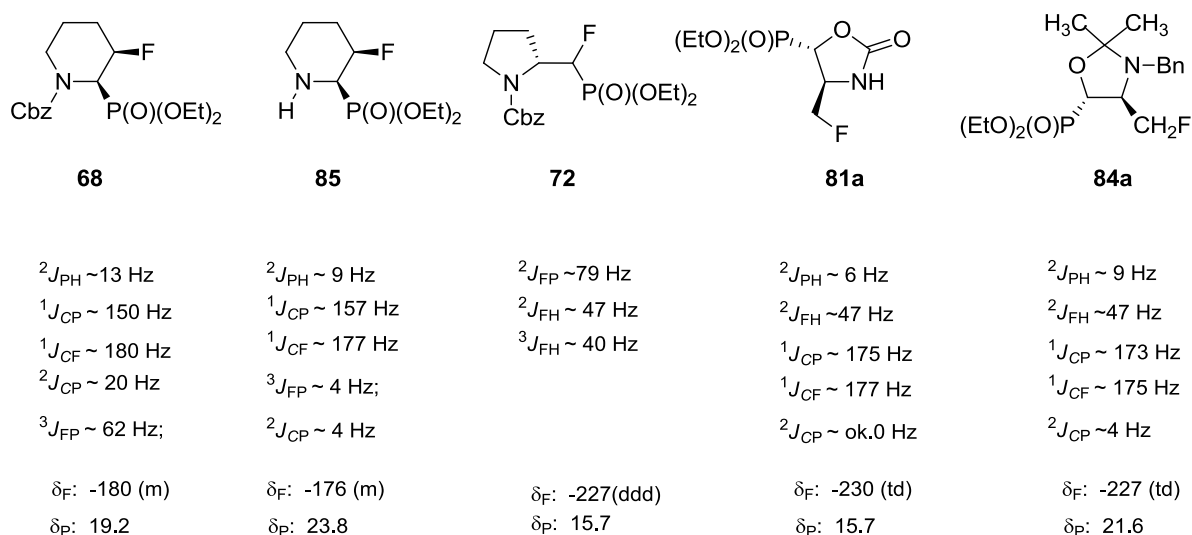
Schemat 34. Schemat reakcji α -hydroksyfosfonianów serynowych z odczynnikiem PyFluor. Warunki reakcji: *i.* PyFluor, DBU, MePh, RT, 5d [dla **26a**: **82** 47%, dla **27a**: **83** 60%].

Co więcej reakcja prowadzona z użyciem α -hydroksyfosfonianów **25a,b** (mieszaniny diastereoizomerów (4*S*,1'*R*):4*R*,1'*S*) oraz DAST lub PyFluor, dawała *trans*-oksazolidynę **26a** jako produkt główny, podczas gdy sygnały pochodzące od drugiego diastereoizomeru **26b** widoczne były tylko w surowej mieszaninie reakcyjnej (Schemat 35).



Schemat 35. Schemat indukowanych DAST reakcji transformacji α -hydroksyfosfonianów. Warunki reakcji: *i.* DAST, -78 °C, 3 h → 0 °C, 1 h [dla **25a,b** (12.5:1 d.r.): **84a** 58%]; *ii.* PyFluor, DBU, MePh, RT, 5d; [**25a,b** (3.4:1 d.r.): **84a** 37%].

Stereochemię otrzymanych produktów, w tym pojedynczych diastereoizomerów związków fluorowanych, określiłam na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego (^{19}F NMR, $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR, ^1H NMR, ^{13}C NMR) oraz dwuwymiarowych widm korelacyjnych jądrowego efektu Overhausera (^1H - ^1H NOESY) oraz komplementarnych do nich widm korelacyjnych ^{19}F - ^1H heterojądrowego efektu Overhausera (^{19}F - ^1H HOESY) zarejestrowanych dla omówionych serii związków. Szczegółowa charakterystyka otrzymanych związków zawarta jest w publikacji **H-9**, a przykładowe wartości przesunięcia chemicznego oraz stałych sprzężenia spinowo-spinowego niezbędne do określenia struktury fluorowanych fosfonianów przedstawiłam na schemacie 36.



Schemat 36. Diagnostyczne wartości δ_{P} oraz δ_{F} , a także stałych sprzężenia J dla związków **68**, **72**, **81a**, **84a** oraz **85**.

Warto zauważyć, że dzięki porównaniu wartości wicynalnych oraz geminalnych stałych sprzężenia spinowo-spinowego, można zauważyć wyraźny wpływ grupy karboksybenzylowej na konformację sześciocząłowego pierścienia piperydyny ($^3J_{\text{FP}}$ 62 Hz dla związku **68** vs $^3J_{\text{FP}}$ 4 Hz dla związku **85**). W literaturze można znaleźć doniesienia o preferowanej konformacji atomu fluoru w pozycji β - do fragmentu aminowej grupy amidowej (konformacja *gauche* preferowana w porównaniu do położenia *anti* o 1.8 kcal mol $^{-1}$).^[5] Ponadto, wartości przesunięcia chemicznego sygnałów zarejestrowanych dla związków **81a** i **84a** wskazują zarówno na obecność grupy fluorometylowej, jak i pozwalają na odróżnienie pochodnej oksazolidyny (**84a**) od oksazolidyno-2-onu (**81a**).

W przyszłości zamierzam zająć się zastosowaniem otrzymanych pochodnych oksazolidyny jako bloków budulcowych lub chiralnych pomocników w reakcjach syntezy prowadzących do otrzymania związków aktywnych biologicznie.

PODSUMOWANIE:

1) W wyniku reakcji fluorowania trzeciorzędowych alkoholi tj. alilowych, fenyloacetylenowych, styrylowych oraz benzylowych otrzymano dwie serie fluorków stanowiących pochodne di-*O*-izopropylidenoheksosfuranazy oraz *O*-izopropylidenopentofuranazy o konfiguracjach odpowiednio (*D*-gluko, *D*-ksylo), w postaci pojedynczego diastereoizomeru. Stwierdzono, że fluorowanie zachodziło z inwersją konfiguracji ale zgodnie z mechanizmem S_N1, a wysoka diastereoselektywność reakcji spowodowana była stabilizacją trzeciorzędowych karbokationów powstałych w trakcie reakcji przez elektrony atomu tlenu pochodzące z sąsiedniego pierścienia dioksolanowego.

2) Określono, że na skutek reakcji α -hydroksyfosfonianowej pochodnej *O*-izopropylideno-*(R)*-gliceraldehydu z odczynnikami DAST powstawał ester etylowy 1,2-epoksyalkilofosfonianu. Wykazano, że wysoka diastereoselektywność reakcji spowodowana była udziałem elektronów sąsiedniej, wolnej grupy hydroksylowej powstałej w trakcie reakcji z DAST. Co więcej, wykazano, że reagował tylko jeden z diastereoizomerów (*1S,2R*) substratu, a zastosowanie otrzymanego oksiranofosfonianu w kolejnej reakcji z DAST prowadziło niespodziewanie do otrzymania β -ketofosfonianu dietylu.

3) Opracowano metodę deoksyfluorowania fosfonianowych pochodnych węglowodanowych posiadających pierścień pentofuranazy oraz wolną grupę OH przy atomie węgla C-5. W wyniku reakcji odpowiednich pochodnych α -hydroksyfosfonianowych (1:0.25, d.r.) z DAST, otrzymano odpowiednie fluorki, ale w reakcji nie stwierdzono dodatkowego wpływu grupy sąsiadującej. Na podstawie analizy widm magnetycznego rezonansu jądrowego produktów określono, że reakcja zaszła według mechanizmu S_N2. Stwierdzono jednak wpływ indukcji asymetrycznej, gdyż w wyniku reakcji powstały dwa diastereoizomery produktu w stosunku 1: 0.03 (po izolacji).

4) Zbadano reakcje α -hydroksyfosfonianowych pochodnych prolinalu oraz serynalu z różnymi odczynnikami fluorującymi jak DAST, Deoxofluor oraz PyFluor. Określono, że

w zależności od zastosowanego reagenta, jak również od rodzaju grupy ochronnej obecnej w cząsteczce (*N*-Cbz, *N*-Boc, *N*-Bn) powstawały różne produkty. Reakcja *N*-Cbz lub *N*-Boc prolinoli z DAST lub Deoxofluor, prowadziła poprzez udział azyrydyniowego produktu pośredniego do otrzymania fluorowanych aminofosfonianów- pochodnych piperidyny oraz pirolidyny oraz/lub oksazolidyno-2-onów. Analogicznie reakcja serynoli zawierających grupy *N*-Cbz lub *N*-Boc skutkowała także powstaniem odpowiednich oksazolidyno-2-onów lub alternatywnym produktem monofluorowania. Zbadano także, że w reakcji pochodnych seryny pod wpływem odczynnika DAST powstawały odpowiednie azyrydyny. Stwierdzono także, że tylko w przypadku reakcji deoksyfluorowania *N*-benzylo- prolinoli powstały dwa diastereoizomery estrów kwasów β -fluoropiperidyno- α -fosfonowych, podczas gdy w wyniku reakcji *N*-benzylo- serynoli tworzyły się fluorowane oksazolidyny. Dodatkowo wykazano, że zastosowanie odczynnika PyFluor prowadziło do otrzymania pochodnych estrów sulfonowych.

Jednym z nurtów badań, którymi zamierzam się zająć w przyszłości jest zastosowanie otrzymanych pochodnych jako chiralnych pomocników w dalszych reakcjach syntezy organicznej. Ponadto wyniki wstępnych badań wskazują na szczególny wpływ na reakcje addycji do sąsiedniego wiązania podwójnego centrum stereogenicznego zawierającego zarówno atom fluoru jak i podstawnik fosfonianowy, co zamierzam wykorzystać w syntezie fluorowanych analogów związków aktywnych biologicznie.

Moim celem będzie także zastosowanie fluorowanych fosfonianów jako bloków budulcowych w syntezie modyfikowanych aminofosfonianów, które często traktowane są jako odpowiedniki aminokwasów, a dzięki obecności wiązania C-P są odporne na działanie niektórych enzymów, w tym hydrolaz komórkowych. Podobieństwo fluorowanych alkilofosfonianów do fosforanów oraz możliwość specyficznego koordynowania metali znajdujących się w centrum aktywnym enzymów pozwala oczekiwać, że fluorowane fosfonianowe analogi związków pochodzenia naturalnego będą posiadały ciekawe właściwości fizykochemiczne.

Literatura:

[1] a) J. T. Welch, Tetrahedron report number 221 : Advances in the preparation of biologically active organofluorine compounds *Tetrahedron*, **1987**, *43*, 3123-3197; (b) J. Mann, Modern methods for the introduction of fluorine into organic molecules: an approach to compounds with altered chemical and biological activities *Chem. Soc. Rev.*, **1987**, *16*, 381-436; c) J.-P. Begue, D. Bonnet-Delpon *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine* John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2008**; d) D. O'Hagan, Understanding organofluorine chemistry. An introduction to the C-F bond *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308-319; e) B. E. Smart Fluorine substituent effects (on bioactivity) *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11; f) Purser S., Moore P.R., Swallow S., Gouverneur V. Fluorine in medicinal chemistry *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330.

[2] a) L. D. Quin, *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, **2000**; b) S. C. Fields, Synthesis of Natural Products Containing a C-P Bond, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12237-12273; c) G. P. Horsman, D. L. Zechel, Phosphonate Biochemistry, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 5704-5783.

[3] Przykłady związków biologicznie aktywnych w: a) W. K. Hagmann, The Many Roles for Fluorine in Medicinal Chemistry, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 15, 4359-4369; b) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V.A. Soloshonok, H. Liu, Fluorine in Pharmaceutical Industry: Fluorine-Containing Drugs Introduced to the Market in the Last Decade (2001-2011), *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432-2506.

[4] a) F.A. Cotton, G. Wilkinson, P. L. Gaus, *Chemia nieorganiczna* Wydawnictwo Naukowe PWN Warszawa, **2002**; b) J. Emsley *Chemia. Przewodnik po pierwiastkach*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa **1997**.

[5] a) C. R. S. Briggs, D. O'Hagan, J. A. K. Howard, D. S. Yufit The C-F bond as a tool in the conformational control of amides, *J. Fluorine Chem.*, **2003**, *119*, 9-13; b) J. W. Banks, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, D. O'Hagan, H. S. Rzepa, S. Martin-Santamaria The preferred conformation of α -fluoroamides, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1999**, 2409-2411.

- [6] B. J. van der Veken, S. Truyen, W. A. Herrebout and G. Watkins Vibrational conformational analysis of methyl fluoroacetate and methyl difluoroacetate, *J. Mol. Struct.*, **1993**, 293, 55–58.
- [7] R. J. Abraham, A. D. Jones, M. A. Warne, R. Rittner, C. F. Tormena Conformational analysis. Part 27. NMR, solvation and theoretical investigation of conformational isomerism in fluoro- and 1,1-difluoro-acetone, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 533–539.
- [8] H. V. Phan, J. R. Durig Conformational stability, structural parameters, and vibrational frequencies from ab initio calculations on fluoroacetaldehyde, *THEOCHEM*, **1990**, 209, 333–347.
- [9] D. O’Hagan, H. S. Rzepa Some influences of fluorine in bioorganic chemistry, *Chem. Comm.*, **1997**, 645–652.
- [10] J. G. Riess, M.-P. Krafft Fluorinated materials for in vivo oxygen transport (blood substitutes), diagnosis and drug delivery, *Biomaterials*, 1998, 19, 1529-1539.
- [11] a) V. P. Kukhar and H. R. Hudson (Ed.), *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, **2000**; Przykładowe prace przeglądowe: b) P. Kafarski, B. Lejczak *Curr. Aminophosphonic Acids of Potential Medical Importance*, *Med. Chem. - Anti-Cancer Agents*, **2001**, 1, 301–312; c) J. Grembecka, P. Kafarski Leucine aminopeptidase as a target for inhibitor design, *Mini Rev. Med. Chem.*, **2001**, 1, 133–144; d) M. Ordóñez, H. Rojas-Cabrera, C. Cativiela An Overview of Stereoselective Synthesis of α -Aminophosphonic Acids and Derivatives, *Tetrahedron*, **2009**, 65, 17–49; e) S. Van der Jeught, Ch. S. Stevens Direct Phosphonylation of Aromatic Azaheterocycles, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 2672–2702; f) F. Orsini, G. Sello, M. Sisti, Aminophosphonic acids and derivatives. Synthesis and biological applications, *Curr. Med. Chem.*, **2010**, 17, 264-89; g) E. D. Naydenova, P. T. Todorov, K. D. Troev Recent synthesis of aminophosphonic acids as potential biological importance, *Amino Acids*, **2010**, 38, 23-30; h) M. Ordóñez, J. L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela, F. J. Sayago An update on the stereoselective synthesis of α -aminophosphonic acids and derivatives, *Tetrahedron*, **2015**, 71, 1745–1784; i) J.-A. Ma *Chem. Catalytic asymmetric synthesis of α - and β -amino phosphonic acid derivatives*, *Soc. Rev.* **2006**, 35, 630–636; j) F. Palacios, C. Alonso, J. M. de los Santos Synthesis of beta-aminophosphonates and –phosphinates, *Chem. Rev.* **2005**, 105, 899-931.

[12] V. P. Kukhar, V.D. Romanenko Phosphorus and fluorine – The union of Bioregulators, *Kem. Ind.*, 2007, 56, 329–344.

[13] a) J. Nieschalk, A. S. Batsanov, D. O’Hagan, J. A. K. Howard Synthesis of monofluoro- and difluoro- methylenephosphonate analogues of *sn*-glycerol-3-phosphate as substrates for glycerol-3-phosphate dehydrogenase and the X-ray structure of the fluoromethylenephosphonate moiety, *Tetrahedron*, **1996**, 52, 165-176; b) D. B. Berkowitz, M. Bose, T. J. Pfannenstiel, T. Doukov α -Fluorinated Phosphonates as Substrate Mimics for Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase: the CHF Stereochemistry Matters, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 4498-4508; c) D. O’Hagan, H. S. Rzepa α -Fluorinated Phosphonates as Substrate Mimics for Glucose 6-Phosphate Dehydrogenase: the CHF Stereochemistry Matters, *Chem. Commun.*, **1997**, 645-652; d) S. M. Forget, D. Bhattasali, V. C. Hart, T. S. Cameron, R. T. Syvitskiad, D. L. Jakeman Synthesis and enzymatic evaluation of ketose phosphonates: the interplay between mutarotation, monofluorination and acidity, *Chem. Sci.*, **2012**, 3, 1866-1878.

[14] a) V. D. Romanenko, V .P. Kukhar Fluorinated phosphonates: synthesis and biomedical application, *Chem. Rev.* **2006**, 3868-3935; b) K. V. Turcheniuk, V. P. Kukhar, G.-V. Röschenthaler, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, A. E. Sorochinsky Recent advances in the synthesis of fluorinated aminophosphonates and aminophosphonic acids, *RSC Adv.* **2013**, 3, 6693-6716.

[15] Przykłady związków biologicznie aktywnych: a) G. A. Flynn, D. W. Beight, E. H. W. Bohme and B. W. Metcalf The synthesis of fluorinated aminophosphonic acid inhibitors of alanine racemase, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26, 285-288; b) P. Van der Veken, K. Senten, I. Kertész, A. Haemers and K. Augustyns β -Fluorinated proline derivatives: potential transition state inhibitors for proline selective serine dipeptidases, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 969-972; c) P. Cui, W. F. McCalmont, J. L. Tomsig, K. R. Lynch and T. L. Macdonald alpha- and beta-substituted phosphonate analogs of LPA as autotaxin inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, **2008**, 16, 2212-2225; d) J. E. East, A. J. Kennedy, J. L. Tomsig, A. R. De Leon, K. R. Lynch and T. L. Macdonald Synthesis and structure-activity relationships of tyrosine-based inhibitors of autotaxin (ATX), *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20, 7132-7136.

- [16] J. J. Li, *Name Reaction. A collection of Detailed Reaction Mechanisms*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, **2003**.
- [17] X. Creary, Electronegatively substituted carbocations, *Chem.Rev.* 1991, *91*, 1625-1678.
- [18] a) P. P. Giannousis, P. A. Bartlett, Phosphorus amino acid analogs as inhibitors of leucine aminopeptidase, *J. Med. Chem.*, **1987**, *30*, 1603-1609; b) B. Lejczak, P. Z. Kafarski, Inhibition of aminopeptidases by aminophosphonates, *Biochemistry*, **1989**, *28*, 3549-3555; c) J. Grembecka, W. A. Sokalski, P. Kafarski, Computer-aided design and activity prediction of leucine aminopeptidase inhibitors, *J. Computer Aided Mol. Des.*, **2000**, *14*, 531-544.
- [19] a) G. Vazeux; X. Iturrioz; P. Corvol; C. Llorens-Cortès, A tyrosine residue essential for catalytic activity in aminopeptidase A, *Biochem J.* **1997**, *327*, 883-889; b) X. Iturrios, G. Vazeux, J. Cèlèriel, P. Corvol, C. Llorens-Cortès, Histidine 450 plays a critical role in catalysis and, with Ca²⁺, contributes to the substrate specificity of aminopeptidase A, *Biochemistry*. **2000**, *39*, 3061-3068.
- [20] W. T. Lowther, Y. Zhang, P. B. Sampson, J. F. Honek, B. W Matthews, Insights into the mechanism of Escherichia coli methionine aminopeptidase from the structural analysis of reaction products and phosphorus-based transition-state analogues, *Biochemistry*, **1999**, *38*, 14810-9.
- [21] T. Fujiwara, D. O'Hagan, Successful fluorine-containing herbicide agrochemicals, *J. Fluorine Chem.*, **2014**, *167*, 16-29.
- [22] a) B. Beuthien-Baumann, K. Hamacher, F. Oberdorfer, J. Steinbach, Preparation of fluorine-18 labelled sugars and derivatives and their application as tracer for positron-emission-tomography, *Carbohydr. Res.* **2000**, *327*, 107-118; b) G. Treglia, V.R. Dabbagh Kakhki, L. Giovanella, R. Sadeghi, Diagnostic Performance of Fluorine-18-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Patients with Merkel Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Am. J. Clin. Dermatol.* **2013**, *14*, 437-447.
- [23] a) M. Hesse, H. Meier B. Zeeh, *Spectroscopic methods in organic chemistry* Thieme, New York, **1997**; b) D. G. Gorenstein (Ed.) *Phosphorus-31 NMR. Principles and Applications* Academic Press. Inc., Orlando, **1984**; c) W. R. Dolbier Jr., *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, Wiley Interscience, **2009**.

[24] a) A. F. Brooks, J. J. Topczewski, N. Ichiishi, M. S. Sanford, P. J. H. Scott. Late-Stage [18F] fluorination: New Solutions to Old Problems, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 4545–4553; b) H. Chen, S. Viel, F. Ziarelli, L. Peng 19F NMR: A Valuable Tool for Studying Biological Events, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7971–7982.

[25] M. B. Smith, J. March, *March's advanced organic chemistry*, John Wiley & Sons, New York, **2001**.

[26] a) H. E. Zimmerman, M. D. Traxler, The Stereochemistry of the Ivanov and Reformatsky Reactions. I, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 1920-1923; b) I. Paterson, R. M. Oballa, Studies in marine macrolide synthesis: synthesis of the C1-C15 subunit of spongistatin 1 (altohrytin A) and 15,16-*anti* aldol coupling reactions, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8241.

[27] *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals (11th ed.)*, Merck, **1989**, 196.

[28] F. Palacios, D. Aparicio, J. Garcia, Synthesis of secondary E-allylamines and β -aminophosphorylated compounds from β -functionalized enamines derived from phosphonium salts, phosphine oxides and phosphonates, *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9609-9628.

[29] F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Oyarzabal A “one pot” synthesis of polysubstituted pyridines from metallated alkylphosphonates, nitriles and α,β -unsaturated ketones, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4577-4580.

[30] W. Debrouwer, T. S. A. Heugebaert, C. V. Stevens Preparation of Tetrasubstituted 3-Phosphonopyrroles through Hydroamination: Scope and Limitations, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 4322 – 4331.

[31] (a) A. E. Panarina, A. V. Dogadina, V. I. Zakharov; B. I. Ionin, Addition of secondary amines to alkynylphosphonates, *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42*, 4365–4368; (b) F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Oyarzabal A simple synthesis of 3-phosphonyl-4-aminoquinolines from β -enaminophosphonates, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 5947–5964; F. Palacios, D. Aparicio, J. de los Santos An effective strategy for the preparation of (α,β -unsaturated hydrazones and pyrazole derivatives. Synthetic applications of β -functionalized phosphorus compounds, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12727-12742.

- [32] M. S. Chattha, A. M. Aguiar Organophosphorus enamines. VII. Synthesis and stereochemistry of enamine phosphonates, *J. Org. Chem.*, **1973**, *38*, 820–822.
- [33] a) R. E. Banks, S. N. Mohialdin-Khaffaf, G. S. Lal, I. Sharif, R. G. Syvret 1-Alkyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane salts: a novel family of electrophilic fluorinating agents, *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1992**, *8*, 595-596; b) P. Nyffeler, S. Gonzalez, M. Burkart, S. Vincent, C. Wong, Selectfluor: Mechanistic Insight and Applications, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 192-212; c) R. P. Singh, J. M. Shreeve, Recent highlights in electrophilic fluorination with 1-chloromethyl-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octane bis(tetrafluoroborate), *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 31-44.
- [34] A. Caravano, H. Dohi, P. Sinay, S. P. Vincent, A New Methodology for the Synthesis of Fluorinated *exo*-Glycals and Their Time-Dependent Inhibition of UDP-Galactopyranose Mutase, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3114–3123.
- [35] a) K. Shibatomi, A. Narayama, Y. Soga, T. Muto, S. Iwasa, Enantioselective gem-Chlorofluorination of Active Methylene Compounds Using a Chiral Spiro Oxazoline Ligand, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2944–2947; b) S. B. Woo, C. W. Suh, K. O. Koh, D. Y. Kim Enantioselective fluorination of α -chloro- β -keto phosphonates in the presence of chiral palladium complexes, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3359–3362.
- [36] a) D. Hendlin, E. O. Stapley, M. Jackson, H. Wallick, A. K. Miller, F. J. Wolf, T. W. Miller, L. Chaiet, F. M. Kahan, E. L. Foltz, H. B. Woodruff, J. M. Mata, S. Hernandez, S. Mochales, Phosphonomycin, a new antibiotic produced by strains of *Streptomyces*, *Science* **1969**, *166*, 122–123; b) B. G. Christensen, W. J. Leanza, T. R. Beattie, A. A. Patchett, B. H. Arison, R. E. Ormond, F. A. Kuehl Jr., G. Albers-Schonberg, O. Jardetzky, Phosphonomycin: structure and synthesis, *Science* **1969**, *166*, 123–125;
- [37] B. Modarai, E. Khoshdel α -Halogenation of certain ketones, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3527–3531.
- [38] K. Radwan-Olszewska, F. Palacios, P. Kafarski Selective Synthesis of α -Fluoro- β -keto and α -Fluoro- β -aminophosphonates via Electrophilic Fluorination by Selectfluor, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1170–1173.
- [39] a) Y. Hamashima, T. Suzuki, Y. Shimura, T. Shimizu, N. Umebayashi, T. Tamura, N. Sasamoto, M. Sodeoka An efficient catalytic enantioselective fluorination of β -

- ketophosphonates using chiral palladium complexes, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1447–1450;
- b) S. M. Kim, H. R. Kim, D. Y. Kim Catalytic Enantioselective Fluorination and Amination of β -Keto Phosphonates Catalyzed by Chiral Palladium Complexes, *Org. Lett.* **2005**, *12*, 2309–2311; c) S.M. Kim, Y.K. Kang, K.S. Lee, J.Y. Mang, D.Y. Kim Asymmetric Electrophilic Fluorination of β -Keto Phosphonates in Ionic Liquid Media Catalyzed by Chiral Palladium Complexes, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 423–425.
- [40] L. Bernardi, K. A. Jørgensen Enantioselective chlorination and fluorination of β -keto phosphonates catalyzed by chiral Lewis acids, *Chem. Commun.* **2005**, 1324–1326.
- [41] S. Halazy, C. Danzin, A. Ehrhard, F. Gerhard, 1,1-Difluoroalkyl glucosides: a new class of enzyme-activated irreversible inhibitors of α -glucosidases, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 3484–5.
- [42] a) Z. Rappoport, Nucleophilic Vinylic Substitution. A Single- or a Multi-Step Process? *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 7–15; b) O. Paleta, Z. Duda, A. Holý, New fluorinated nucleoside analogues with 2-butenolide rings prepared by nucleophilic vinylic fluorine displacement in 4,4-dialkyl-2,3-difluorobut-2-en-4-olides. *Mendeleev Commun.*, **2001**, *11*, 1, 17–18.
- [43] W. Dmowski An improved synthesis of 1-phenylpentafluoropropenes, *J. Fluorine Chem.* **1981**, *18*, 25–30.
- [44] H. Wójtowicz-Rajchel, M. Migas, H. Koroniak Simple synthesis of some pentafluoropropenyl derivatives of pyrimidine and purine based on addition-elimination reaction, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8842–8846.
- [45] A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa F-Propene-dialkylamine reaction products as fluorinating agents, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1979**, *52*, 3377–3380.
- [46] M. Bilaska-Markowska, M. Rapp, T. Siodła, A. Katrusiak, M. Hoffmann, H. Koroniak Tri- and tetrafluoropropionamides derived from chiral secondary amines – synthesis and the conformational studies, *New J. Chem.*, **2014**, *38*, 3819.
- [47] H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak, A. Katrusiak A convenient method for the synthesis of stable α -Fluoro enamines of nucleobases, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, *2*, 368–376.

[48] B. Marciniak, M. Bilaska-Markowska, M. Grzeszczuk, M. Rapp, H. Koroniak
A convenient synthesis of fluorinated vinyl ethers derived from di-O-isopropylidenehexofuranose and O-isopropylidene-pentofuranose, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 143-151.

[49] a) M. Chérest, H. Felkin, N. Prudent, Torsional strain involving partial bonds. The stereochemistry of the lithium aluminium hydride reduction of some simple open-chain ketones, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *18*, 2199; b) N. T. Anh, O. Eisenstein, Perspective on Theoretical interpretation of 1-2 asymmetric induction. The importance of antiperiplanarity, *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 61-70; c) N. T. Anh, O. Eisenstein, J-M. Lefour, M-E. Dâu Orbital factors and asymmetric induction, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6146-6147; d) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, E. Shefter, Geometrical reaction coordinates. II Nucleophilic addition to a carbonyl group, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5065-5067; d) H. B. Bürgi, J. D. Dunitz, J. M. Lehn, G. Wipff, Stereochemistry of reaction paths at carbonyl centres, *Tetrahedron* **1974**, *30*, 1563.

[50] a) J. Eames, J. M. Peach *Stereochemia*, Wydawnictwa Uniwersytetu Warszawskiego, Warszawa 2008; b) J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford, New York, **2008**.

[51] a) D. J. Cram, F. A. A. Elhafez, Studies in Stereochemistry. X. The Rule of "Steric Control of Asymmetric Induction" in the Syntheses of Acyclic Systems, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5828-5835; b) D. J. Cram, K. R. Kopecky, Studies in Stereochemistry. XXX. Models for Steric Control of Asymmetric Induction, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 2748-2755; c) G. J. Karabatsos, Asymmetric Induction. A Model for Additions to Carbonyls Directly Bonded to Asymmetric Carbons, *J. Am. Chem. Soc.* **1967**, *89*, 1367-1371; d) A. S. Cieplak Stereochemistry of nucleophilic addition to cyclohexanone. The importance of two-electron stabilizing interactions, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4540-4552; e) A. S. Cieplak, B. D. Tait, C. R. Johnson, Reversal of "pi"-facial diastereoselection upon electronegative substitution of the substrate and the reagent, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 8447-8462; f) S. Tomoda, The exterior frontier orbital extension model, *Chem. Rev.* 1999, *99*, 1243-64; g) Y-D. Wu, J. A. Tucker, K. N. Houk, Stereoselectivities of nucleophilic additions to cyclohexanones substituted by polar groups. Experimental investigation of reductions of trans-decalones and theoretical studies of cyclohexanone reductions. The influence of remote electrostatic effects, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5018-5027; h) M. N. Paddon-Row, Y-D.

Wu, K. N. Houk, Electrostatic control of the stereochemistry of nucleophilic additions to substituted 7-norbornanones, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10638-10639; i) D.A. Evans, V. J. Cee, S. J. Siska, Asymmetric Induction in Methyl Ketone Aldol Additions to α -Alkoxy and α,β -Bisalkoxy Aldehydes: A Model for Acyclic Stereocontrol, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9433-9441.

[52] S. S. Wong, M. N. Paddon, Row Theoretical evidence in support of the Anh–Eisenstein electronic model in controlling π -facial stereoselectivity in nucleophilic additions to carbonyl compounds, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1990**, 456–458.

[53] R. E. Rosenberg, R. L. Abel, M. D. Drake, D. J. Fox, A. K. Ignatz, D. M. Kwiat, K. M. Schaal, P. R. Virkler, An examination of hyperconjugative and electrostatic effects in the hydride reductions of 2-substituted-4-tert-butylcyclohexanones, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1694–1700.

[54] A. O. Kolodyazhnaya, V. P. Kukhar, A. N. Chernega, O. I. Kolodyazhnyi, Double and triple asymmetric induction in phosphaldol reactions, *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 1961–1963.

[55] J. Jurczak, S. Pikul, T. Bauer, Tetrahedron report number 195. (R)- and (S)-2,3-O-isopropylidene-glyceraldehyde in stereoselective organic synthesis, *Tetrahedron*, **1986**, *42*, 447-488.

[56] a) F. Hammerschmidt, Y. F. Li, Determination of absolute configuration of α -hydroxyphosphonates by ^{31}P NMR spectroscopy of corresponding Mosher esters, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 10253–10264; b) K. M. Błażewska, T. Gajda, Tetrahedron: *Asymmetry* Report Number 115. Assignment of the absolute configuration of hydroxy- and aminophosphonates by NMR spectroscopy. *Tetrahedron: Asymm.* **2009**, *20*, 1337-1361;

[57] a) J. Kovensky, J.-M. Mallet, J. Esnault, P.-A. Driguez, P. Sizun, J.-P. Hérault, J.-M. Herbert, M. Petitou, P. Sinay, Further Evidence for the Critical Role of a Non-Chair Conformation of L-Iduronic Acid in the Activation of Antithrombin, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3595–3603; b) J. M. J. Tronchet, B. Baehler, H. Eder, N. Le-Hong, F. Perret, J. Poncet J.-B. Zumwald, Utilisation d'ylides du phosphore en chimie des sucres. XV. Synthèse de sucres à insaturation terminale, *Helv. Chim. Acta* **1973**, *56*, 1310–1318.

[58] a) D. A. Evans, J. L. Duffy, M. J. Dart, 1,3-Asymmetric induction in the aldol addition reactions of methyl ketone enolates and enolsilanes to β -substituted aldehydes. A model for chirality transfer, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 8537-8540; b) R.C. Jagdhane, M. T. Patil, S. Krishnaswamy, M. S. Shashidhar, The orientation of the β -hydroxyl group controls the diastereoselectivity during the hydride reduction and Grignard reaction of inososes, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 5144-5151.

[59] O. O. Kolodyazhnaya, A. O. Kolodyazhnaya, O. I. Kolodyazhnyi Synthesis of phosphonic analog of (S)-homoproline, *Rus. J. Gen. Chem.* **2014**, *84*, 169-170.

[60] A. E. Wróblewski, K. B. Balcerzak Synthesis of 2-amino-1,3-dihydroxypropylphosphonates from Garner aldehyde, *Tetrahedron: Asymm.* **2001**, *12*, 427-431.

[61] X. Liang, J. Andersch, M. Bols, Garner's aldehyde *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2001**, 2136-2157.

[62] D.E. Levy, P. Fugedi (Eds.), *The organic chemistry of sugar*. CRC Press, Taylor and Francis Group, **2006**.

[63] M. Xie, D. A. Berges, M. J. Robins Efficient, "Dehomologation" of Di-*O*-isopropylidenehexofuranose Derivatives To Give *O*-Isopropylidenepentofuranoses by Sequential Treatment with Periodic Acid in Ethyl Acetate and Sodium Borohydride, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5178-5179.

[64] N. K. Christensen, M. Petersen, P. Nielsen, J. P. Jacobsen, C. E. Olsen, J. Wengel, A Novel Class of Oligonucleotide Analogues Containing 2'-*O*,3'-*C*-Linked [3.2.0] Bicycloarabinonucleoside Monomers: Synthesis, Thermal Affinity Studies, and Molecular Modelin, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5458-5463.

[65] a) J. Kovensky, M. McNeil, P. Sinay D-Galactofuranosylphosphonates. First Synthesis of UDP-C-D-galactofuranose, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6202-6205; b) Y. Xu, J. Aoki, K. Shimizu, M. Umezū-Goto, K. Hama, Y. Takanezawa, S. Yu, G. B. Mills, H. Arai, L. Qian, G.D. Prestwich Structure-Activity Relationships of Fluorinated Lysophosphatidic Acid Analogues, *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3319-3327; c) Y. Xu, L. Qian, G. D. Prestwich Synthesis of Monofluorinated Analogues of Lysophosphatidic Acid, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*,

5320–5330; d) J. Nieschalk, D. O'Hagan, Monofluorophosphonates as phosphate mimics in bioorganic chemistry: a comparative study of CH₂-, CHF- and CF₂-phosphonate analogues of *sn*-glycerol-3-phosphate as substrates for *sn*-glycerol-3-phosphate dehydrogenase, *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1995**, 719-720; e) A. S. Campbell, G. R. J. Thatcher Synthesis of an analogue of D,L-MYO-inositol-1,2-cyclic phosphate: inhibition of phosphatidylinositol-specific phospholipase C, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 2207–2210.

[66] E. Żymańczyk-Duda, B. Lejczak, P. Kafarski, J. Grimaud, P. Fischer, Enantioselective reduction of diethyl 2-oxoalkylphosphonates by baker's yeast, *Tetrahedron* **1995**, 51, 11809-11814.

[67] a) M. N. Paddon-Row, N. G. Rondan, K. N. Houk, Staggered models for asymmetric induction: attack trajectories and conformations of allylic bonds from ab initio transition structures of addition reactions, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 7162–7166; b) K. N. Houk, S. R. Moses, Y. D. Wu, N. G. Rondan, V. Jager, R. Schohe, F. R. Fronczek Stereoselective nitrile oxide cycloadditions to chiral allyl ethers and alcohols. The inside alkoxy effect, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 3880–3882.

[68] W. R. Dolbier Jr., F. Tian, J.-X. Duan, A.-R. Li, S. Ait-Mohand, O. Bautista, S. Buathong, J. M. Baker, J. Crawford, P. Anselme, X. H. Cai, A. Modzelewska, H. Koroniak, M. A. Battiste, Q.-Y. Chen, Trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate (TFDA): a new, highly efficient difluorocarbene reagent, *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 459-469.

[69] M. Rapp, X. Cai, W. Xu, W.R. Dolbier Jr, S. F. Wnuk, Reactions of Trimethylsilyl Fluorosulfonyldifluoroacetate with Purine and Pyrimidine Nucleosides, *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 321-328.

[70] I. Nowak, J. F. Cannon, M. J. Robins Synthesis and Properties of *gem*-(Difluorocyclopropyl) amine Derivatives of Bicyclo[*n*.1.0]alkanes, *Org. Lett.*, **2004**, 6, 4767-4770.

[71] a) R. E. Holmes, R. K. Robins Purine Nucleosides. VII. Direct Bromination of Adenosine, Deoxyadenosine, Guanosine, and Related Purine Nucleosides, *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1242-1245; b) S. Uesugi, M. Ikehara Carbon-13 magnetic resonance spectra of 8-substituted purine nucleosides. Characteristic shifts for the *syn* conformation, *J. Am. Chem.*

Soc. **1977**, *99*, 3250-3253; c) F.-P. Gendron, E. Halbfinger, B. Fischer, D. Duval, P. D'Orléans-Juste, A. R. Beaudoin Novel Inhibitors of Nucleoside Triphosphate Diphosphohydrolases: Chemical Synthesis and Biochemical and Pharmacological Characterizations, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2239-2247; d) S. Chambert, I. Gautier-Luneau, M. Fontecave, J.-L. Decout 2-(Trimethylsilyl)ethanethiol in Nucleoside Chemistry. A Short Route for Preparing Thionucleosides and Their Methyl Disulfides, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 249-253.

[72] a) J. A. Wilkinson Recent advances in the selective formation of the carbon-fluorine bond, *Chem. Rev.* **1992**, *1892*, 505-519; b) K.L. Kirk, Fluorination in Medicinal Chemistry: Methods, Strategies, and Recent Developments, *Org. Proc. Res. Develop.* **2008**, *12*, 305-321; c) T. Liang, C. N. Neumann, T. Ritter, Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214 – 8264; d) J.-A. Ma, D. Cahard, Asymmetric Fluorination, Trifluoromethylation, and Perfluoroalkylation Reactions. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119-6146.

[73] a) W.J. Middleton New fluorinating reagents. Dialkylaminosulfur fluorides, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578; b) K. Dax, M. Albert, J. Ortner, B. J. Paul Synthesis of deoxyfluoro sugars from carbohydrate precursors, *Carboh. Res.* **2000**, *329*, 47-86; c) A. H. Fauq N,N-diethylaminosulfur trifluoride, in: L. Paquette (Ed.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **2004**.

[74] a) H. Ferret, I. Déchamps, D. Gomez Pardo, L. Van Hijfte, J. Cossy, Ring enlargement and ring contraction induced by DAST, *ARKIVOC*, **2010**, *8*, 126-159; b) S. B. D. Jarvis, A. B. Charette, Synthesis of Enantiopure Substituted Piperidines via an Aziridinium Ring Expansion, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3830-3833; c) C. Ye, J. M. Shreeve, Rearrangements Accompanying Fluorination of 2-Amino Alcohols and 1, 2-Diols with Deoxo-Fluor *J. Fluorine Chem.*, **2004**, *125*, 1869-1872; d) T. Rosen, D. T. W. Chu, I. M. Lico, P. B. Fernandes, K. Marsh, L. Shen, V. G. Cepa, A. G. Pernet, Design, synthesis, and properties of (4S)-7-(4-amino-2-substituted-pyrrolidin-1-yl)quinolone-3-carboxylic acids, *J. Med. Chem.*, **1988**, *31*, 1598-1611; e) I. Déchamps, D. Gomez Pardo and J. Cossy, Ring Expansion Induced by DAST: Synthesis of Substituted 3-Fluoropiperidines from Prolinols and 3-Fluoroazepanes from 2-Hydroxymethylpiperidines, *Synlett*, **2007**, *2*, 263-267; f) I. Déchamps, D. Gomez Pardo, J. Cossy, Ring Expansion Induced by DAST: Synthesis of Substituted 3-

Fluoropiperidines from Prolinols and 3-Fluoroazepanes from 2-Hydroxymethylpiperidines, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 4224-4234; g) P. K. Mykhailiuk, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, O. A. Zaporozhec, I. V. Komarov, Exploiting morph-DAST mediated ring-expansion of substituted cyclic β -amino alcohols for the preparation of cyclic fluorinated amino acids. Synthesis of 5-fluoromethylproline and 5-fluoropipecolic acid, *Tetrahedron*, **2011**, 67, 3091-3097; h) T.-X. Métro, B. Duthion, D. Gomez Pardo, J. Cossy, Rearrangement of β -amino alcohols *via* aziridiniums: a review *Chem. Soc. Rev.*, **2010**, 39, 89-102.

[75] PAC, **1994**, 66, 1077. Glossary of terms used in physical organic chemistry (IUPAC Recommendations 1994), doi:10.1351/pac199466051077 p. 1145

[76] *WHO Model List of Essential Medicines* (19th List); World Health Organization: Geneva, April **2015**.

[77] M. C. Pacheco, S. Purser, V. Gouverneur, The Chemistry of Propargylic and Allylic Fluorides, *Chem. Rev.* **2008**, 108, 1943-1981.

[78] Y. Zhu, J. Han, J. Wang, N. Shibata, M. Sodeoka, V. A. Soloshonok, J. A. S. Coelho, F. D. Toste, Modern Approaches for Asymmetric Construction of Carbon-Fluorine Quaternary Stereogenic Centers: Synthetic Challenges and Pharmaceutical Needs, *Chem. Rev.* **2018**, 118, 3887-3964.

[79] H. Koroniak, J. Walkowiak, K. Gryś, A. Rajchel, A. Alty, R. Du Boisson, 1,1,3,3,3-Pentafluoropropene secondary amine adducts new selective fluorinating agents, *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1245-1251.

[80] A. E. Wróblewski, I. I. Bąk-Sypień New analogues of fosfomicin-synthesis of diethyl (1*R*,2*R*)- and (1*S*,2*R*)-1,2-epoxy-3-hydroxypropylphosphonates, *Tetrahedron: Asymm.*, **2007**, 18, 520-526.

[81] M. Kaźmierczak, H. Koroniak, DAST mediated preparation of β -fluoro- α -aminophosphonates. *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 139, 23-27.

[82] M. Kaźmierczak, M. Kubicki, H. Koroniak, Regioselective fluorination of α -hydroxy- β -aminophosphonates by PyFluor, *Eur. J. Org. Chem.*, **2018**, DOI: 10.1002/ejoc.201800631.

[83] a) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur trifluoride: a new broad-spectrum deoxofluorinating agent with enhanced thermal stability, *Chem. Commun.*, **1999**, 215-216; b) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, Bis(2-methoxyethyl)aminosulfur Trifluoride: A New Broad-Spectrum Deoxofluorinating Agent with Enhanced Thermal Stability, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 7048-7054.

[84] a) M. K. Nielsen, C. R. Ugaz, W. Li, A. G. Doyle, PyFluor: A Low-Cost, Stable, and Selective Deoxyfluorination Reagent. *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 9571-9574; b) M. K. Nielsen, D. T. Ahneman, O. Riera, A. G. Doyle, Deoxyfluorination with Sulfonyl Fluorides: Navigating Reaction Space with Machine Learning, *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 5004-5008.

4.5. PUBLIKACJE NAUKOWE W CZASOPISMACH ZNAJDUJĄCYCH SIĘ W BAZIE JOURNAL CITATION REPORTS (JRC) WCHODZĄCE W SKŁAD OSIĄGNIĘCIA NAUKOWEGO STANOWIĄCE PODSTAWĘ DO PRZEPROWADZENIA POSTĘPOWANIA HABILITACYJNEGO:

H-1. Rapp, M., Szewczyk, M.Z., Koroniak, H. (2014) **Synthesis and spectral properties of α,α -difluorinated β -iminophosphonates** *Journal of Fluorine Chemistry* 167, pp. 152-158; (IF w roku wyd. 1,948).

H-2. Szewczyk, M.Z., Rapp, M., Virieux, D., Pirat, J.-L., Koroniak, H. (2017) **α,α -Difluoro- β -iminophosphonates, an alternative strategy towards the synthesis of α,α -difluoro- β -aminophosphonate derivatives** *New Journal of Chemistry* **2017**, 41(14), pp. 6322-6333; (IF w roku wyd. 3,269).

H-3. Rapp M., Margas-Musielak K., Koroniak H. **Synthesis and spectral properties of fluorinated α,β -epoxyphosphonates** *Journal of Fluorine Chemistry* **2015**, 179, pp.142-149; (IF w roku wyd. 2,213).

H-4. Sz wajca A., Rapp M., Bil ska M., Krzywiecki M., Koroniak H. (2013) Fluorinated saccharides on the Si(0 0 1) surface, *Applied Surface Science*, 274, pp. 221-230; (IF w roku wyd. 2,538).

H-5. Rapp M., Mrowiec P., Koroniak H., (2017), **Application of DAST mediated reactions in transformations of α -hydroxyphosphonates derived from *O*-isopropylidene-protected**

carbohydrate derivatives *Phosphorus, Sulfur And Silicon And The Related Elements*, 192(6) pp. 745-751; (IF w roku wyd. 0,809).

H-6. Cytlak T., Skibińska M., Kaczmarek P., Kaźmierczak M., Rapp M., Kubicki M., Koroniak H.; (2018) **Functionalization of α -hydroxyphosphonates as a convenient route to N-tosyl- α -aminophosphonates.** *RSC Advance* 8, pp. 11957-11974; (IF w roku wyd. 3,108).

H-7. Rapp M; Bilaska M; Koroniak H. (2011) **Fluorination of tertiary alcohols derived from di-O-isopropylidenehexofuranose and O-isopropylidene-pentofuranose** *J. Fluorine Chemistry*, 132 (12), pp. 1232-1240; (IF w roku wyd. 2,033).

H-8. Xu W., Abboud K.A., Ghiviriga I., Dolbier W.D., Rapp M., Wnuk S.F. (2006) **An unexpected reaction of trimethylsilyl fluorosulfonyldifluoroacetate (TFDA) with imidazoles. Formation of N-difluoromethylthioureas.** *Org. Letters*, 24, pp. 5549-5551; (IF w roku wyd. 4,659).

H-9. Kaczmarek P., Rapp M., Koroniak (2018) **Pyrrolidine and Oxazolidine Ring Transformations in Proline and Serine Derivatives of α -Hydroxyphosphonates Induced by Deoxyfluorinating Reagents** *RSC Advance* 8, pp. 24444 - 24457; (IF w roku wyd. 3,108).

5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH

Studia magisterskie rozpoczęłam w 1992 roku na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu na kierunku Chemia ze specjalnością Chemia środowiska i ukończyłam je w 1999 roku. Pracę magisterską pt:” Zastosowanie metod spektrometrii masowej do badania oraz identyfikacji glikozydów flawonoidów izolowanych z części podziemnych łubinu białego *Lupinus albus*”- realizowałam pod opieką dr Macieja Stobieckiego (w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk w Poznaniu) i prof. dr. hab. Henryka Koroniaka jako promotora. W roku 1999 zostałam słuchaczką Studium Doktoranckiego na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu i rozpoczęłam realizację pracy doktorskiej pod kierunkiem prof. dr. hab. Krzysztofa Golankiewicza. Tematyka moich badań obejmowała reakcje syntezy układów modelowych dinukleotydów, zawierającego pierścienie 5-bromouracylu oraz uracylu (lub 5-alkilo)-uracylu połączone mostkiem 1,1'-trimetylenowym. Ponadto przeprowadziłam

badania reakcji fotodimeryzacji układów modelowych katalizowanych promieniowaniem ultrafioletowym (dla długości fali $\lambda = 313$ nm). Określiłam także struktury powstałych fotoproduktów zawierających układ cyklobutanowy, a także produktów odwracalności reakcji pod wpływem promieniowania ultrafioletowego ($\lambda = 254$ nm) i termicznej degradacji otrzymanego fotoproduktu (woda, 100 °C). Ponadto zbadalam i określiłam wpływ różnych parametrów tj. długości fali promieniowania UV, na reakcję fotocyklizacji (również w reakcjach sensybilizowanych), wpływ warunków aerobowych i anaerobowych na przebieg i wydajność reakcji oraz wzajemny stosunek produktów w mieszaninach poreakcyjnych (HPLC). [Część wyników zawarta jest w publikacjach *Tetrahedron Lett.* (2002), *Na pograniczu chemii i biologii* (2003)]. Przeprowadziłam także syntezę związku 1,1',3,3'-bis(trimetyleno)-bis-tyminy i zbadalam jego równowagę konformacyjną w roztworze oraz transformacje (przezwrot pierścienia) zachodzące w ciele stałym pod wpływem zmian temperatury.

W roku 2003 uzyskałam tytuł doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii, Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, tytuł rozprawy doktorskiej: "Synteza, własności spektralne oraz fotochemiczne pochodnych pirymidyny".

We wrześniu 2004 roku wyjechałam na 2-letni podoktorski staż naukowy do grupy badawczej prof. Stanisława Wnuka do Florida International University w Miami (USA), który później został przedłużony o dodatkowy staż naukowy (6 miesięcy w 2008 roku) w tym samym ośrodku. Doświadczenie zdobyte z pracą na pochodnych zasad pirymidynowych kwasów nukleinowych wykorzystałam w pracy nad syntezą analogów nukleozydów zaprojektowanych jako substancje posiadające właściwości inhibitujące między innymi w stosunku do hydrolazy S-adenozylhomocysteinowej (AdoHcy). Wyniki badań dotyczących wpływu pochodnych adenozyliny oraz jej 6-N-cyklopropylowych analogów modyfikowanych w pozycji C-5' na inhibicję hydrolazy S-adenozyl-L-homocysteinowej zostały opublikowane w *J. Med. Chem.* (2006). Otrzymane przeze mnie związki zostały także zbadane pod kątem inhibicji wzrostu pasożytniczych pierwotniaków *Trichomonas vaginalis* [wyniki opublikowane w *Bioorg. Med. Chem. Letters* (2010)]. Zajęłam się także problematyką generowania difluorokarbenów i ich zastosowaniem do reakcji spiro-*gem*-difluorocyklopropylowych pochodnych nukleozydów jako potencjalnych inhibitorów reduktazy rybonukleotydomowej (RNR) we współpracy z prof. Wiliamem R. Dolbierem)

[H-8 *Org. Letters* (2006)]. Zbadanie reakcji nukleozydów purynowych i pirymidynowych z pochodną trimetylosililową kwasu fluorosulfonylodifluorooctowego (TFDA) pozwoliło na otrzymanie nowych pochodnych między innymi difluorocyklopropylowych [*J. Fluorine Chem.* (2009)]. Niestety, niewielkie wydajności reakcji nie pozwoliły na zbadanie ich właściwości inhibitujących reduktazę rybonukleotydową (RNR). Wzięłam także udział w izolacji (oczyszczeniu) oraz określeniu struktury 3-(8-(Z), 11-(Z)-pentadekadienyl) katecholu, wykazującego aktywność antyrakową [*J. Ethnopharmacology* (2009)]. Podjęłam się także realizacji nowej tematyki badawczej związanej z reakcjami odpowiednich winylo tris-(trimetylosililo-)silanów w reakcji sprzęgania (Hiyama), katalizowanej związkami palladu [*Tetrahedron* (2008)]. Tematykę związaną z syntezą pochodnych węglowodanów oraz nukleozydów kontynuowałam w trakcie dalszego przebiegu mojej kariery zawodowej.

Po powrocie ze stażu rozpoczęłam pracę na stanowisku adiunkta w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych kierowanym przez prof. dr. hab. Henryka Koroniaka. Moje badania skupiały się nad syntezą pochodnych węglowodanowych jak i pochodnych nukleozydów. Głównym przedmiotem moich zainteresowań były reakcje fluorowania lub wprowadzanie grup zawierających więcej atomów fluoru i określenie konsekwencji stereochemicznych tych reakcji. Wyniki pracy związane z otrzymaniem fluorowanych eterów winylowych pochodnych alkoholi allilowych di-*O*-izopropylidenoheksofuranozy oraz *O*-izopropylidenopentofuranozy zostały opublikowane w *J. Fluorine Chem.* (2014) i przeprowadzone w ramach realizacji pracy doktorskiej dr Bartosza Marciniaka (w której byłam promotorem pomocniczym). Wzięłam także udział w pracy związanej z badaniem konformacji odpowiednich tri- oraz tetrafluorowanych amidów otrzymanych z chiralnych drugorzędowych amin [*New J. Chem.* (2014)]. Najbardziej interesujące wydało mi się określenie położenia atomu fluoru w pozycji α do grupy karbonylowej w badanych amidach. Pracowałam także nad syntezą fluorowanych węglowodanów i pochodnych nukleozydów, zaprojektowanych jako potencjalne inhibitory reduktazy rybonukleotydowej, ale w związku z niższą niż założoną wydajnością reakcji zaprzestałam prac w tym kierunku. W roku 2009 rozpoczęłam pracę nad reakcjami syntezy fluorowanych związków fosforoorganicznych w ramach grantu "Terapia chorób cywilizacyjnych-innowacyjne leki przeciwrakowe i przeciw osteoporozie" realizowanego w ramach programu „Biotechnologie i zaawansowane technologie medyczne” sfinansowane zostały ze środków Wrocławskiego Centrum Badań EIT+ (jako wykonawca).

Prowadzone obecnie przeze mnie badania zmierzają w kierunku diastereoselektywnej syntezy fluorowanych fosfonianów oraz ich zastosowania do otrzymywania związków o znacznej aktywności biologicznej.

5.1. POZOSTAŁE PUBLIKACJE:

A) Publikacje naukowe w czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JRC)

1. M. Bilska-Markowska, M. Rapp, T. Siodła, A. Katrusiak, M. Hoffmann, H. Koroniak (2014) **Tri- and tetrafluoropropionamides derived from chiral secondary amines – synthesis and the conformational studies** *New J.Chem.*, 38, pp. 3819-3830, (IF w roku wyd. 3,086).
2. B. Marciniak, M. Bilska-Markowska, M. Grzeszczuk, M. Rapp, H. Koroniak (2014) **A convenient synthesis of fluorinated vinyl ethers derived from di-O-isopropylidenehexofuranose and O-isopropylidene-pentofuranose** *J. Fluorine Chem.* 167, pp. 143-151; (IF w roku wyd. 1,948)
3. Dornbush, P.J., Vazquez-Anaya, G., Shokar, A., Benson, S., Rapp, M., Wnuk, S.F., Wrischnik, L.A., Land, K.M. (2010) **AdoHcy hydrolase of *Trichomonas vaginalis*: Studies of the effects of 5'-modified adenosine analogues and related 6-N-cyclopropyl derivatives.** *Bioorg. Med. Chem. Letters* 20 (24), pp. 7466-7468; (IF w roku wyd. 2,661).
4. Rapp M; Cai X; Xu W; Dolbier Jr W.R; Wnuk S.F. (2009) **Reactions of Trimethylsilyl Fluorosulfonyldifluoroacetate with Purine and Pyrimidine Nucleosides** *J. Fluorine Chem.* 130, pp. 321-328; (IF w roku wyd. 1,730).
5. Nair P.K.R; Melnick S.J; Wnuk S.F; Rapp M; Escalon E; Ramachandran (2009), **Isolation and characterization of an anticancer catechol compound from *Semecarpus anacardium*** *J. Ethnopharmacology* , 122, pp. 450-456, (IF w roku wyd. 2,322).
6. Wang, Z., Pitteloud, J.-P., Montes, L., Rapp, M., Derane, D., Wnuk, S.F. (2008) **Vinyl tris(trimethylsilyl)silanes: substrates for Hiyama coupling.** *Tetrahedron*, 64, pp. 5322-5327, (IF w roku wyd. 2,897).
7. M. Rapp, T. A.Haubrich, J. Perrault, Z. B.Mackey, J.H. McKerrow, P. K.Chiang, S. F.Wnuk (2006), **Antitrypanosomal Activity of 5'-Deoxy-5'-(iodomethylene)adenosine and**

Related 6-N-Cyclopropyl-adenosine Analogs. *J. Med.Chem.*, 49, pp. 2096-2102, (IF w roku wyd. 5,115).

8. B. Skalski, M. Rapp, M. Suchowiak, K. Golankiewicz. (2002) **Photocycloaddition of 5-bromouracil to uracil in a dinucleotide model compound.** *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, pp. 5127-5129; (IF w roku wyd. 2,357).

B) Monografie, publikacje naukowe w czasopismach międzynarodowych lub krajowych innych niż znajdujące się w bazie, o której mowa w pkt 4.5 oraz 5.1A:

1. M. Rapp, T. Cytlak, M. Z. Szewczyk, H. Koroniak (2015) **Catalytic Reactions in Fluorinated Phosphonates Synthesis** *Current Green Chemistry* Vol. 2, Issues 3, 237-253

2. Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. (2015) **Synteza oraz transformacje pochodnych kwasów fosfonowych**, *Na pograniczu chemii i biologii, Tom XXXIV*, Wydawnictwo Naukowe UAM, ISBN 978-83-232-2988-9, 47-70

3. Margas-Musielak K., Rapp M., Koroniak H. (2014) **Synteza, reaktywność i zastosowanie pochodnych estrów kwasów fosfonowych zawierających pierścień oksiranowy**, *Na pograniczu chemii i biologii, Tom XXXII*, Wydawnictwo Naukowe UAM, Poznań, ISBN 978-83-232-2802-8, 375-395.

4. M. Szewczyk, M. Rapp, H. Koroniak (2013) **Synteza i własności spektroskopowe fluorowanych estrów kwasów fosfonowych**, *Nauka i Przemysł- metody spektroskopowe w praktyce nowe wyzwania i możliwości* UMCS Lublin, ISBN 978-83-937272-0-9, 841-844.

5. K. Golankiewicz, M. Rapp **Nowe reakcje fotochemiczne 5-bromouracylu.** (2003) *Na pograniczu chemii i biologii, Tom IX.* Wydawnictwo naukowe UAM, Poznan, 39-47

Magdalena Rapp