

**dr Hanna Wójtowicz-Rajchel**  
**Uniwersytet im. Adama Mickiewicza**  
**Wydział Chemii**  
**Zakład Syntezy i Struktury Związków Organicznych**  
**Ul. Grunwaldzka 6, 60-780 Poznań**

**SYNTEZA I REAKCJE FLUOROALKENYLOWYCH  
POCHODNYCH ZASAD KWASÓW NUKLEINOWYCH, ICH  
PREKURSORÓW ORAZ ANALOGÓW**

**Autoreferat do wniosku habilitacyjnego**

**Poznań 2012**

**1. IMIĘ I NAZWISKO:** Hanna Wójtowicz-Rajchel

**2. POSIADANE DYPLOMY I STOPNIE NAUKOWE:**

1977-1982 Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu  
Studia magisterskie na Wydziale Chemii  
Kierunek: chemia  
Uzyskany stopień: magister  
Promotor: prof. dr hab. K. Golankiewicz

1982-1986 Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu  
  
Studia doktoranckie na Wydziale Chemii  
(Studium Doktoranckie PAN)  
Specjalność: chemia organiczna  
Uzyskany stopień: doktor nauk chemicznych  
Promotor: prof. dr hab. K. Golankiewicz

**3. INFORMACJE O ZATRUDNIENIU W JEDNOSTKACH NAUKOWYCH:**

1982 Akademia Medyczna w Poznaniu  
Stanowisko: pracownik inżynieryjno-techniczny

1982-1986 Polska Akademia Nauk  
Stanowisko: doktorant

1986-1998 Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu  
Stanowisko: pracownik Inżynieryjno-techniczny  
Zakład Syntezy i Struktury Związków Organicznych

1998-do chwili obecnej Uniwersytet im. A. Mickiewicza w Poznaniu  
Stanowisko: adiunkt  
Zakład Syntezy i Struktury Związków Organicznych

**4. OMÓWIENIE NAJWAŻNIEJSZYCH OSIĄGNIĘĆ ZAWARTYCH W PRACACH PRZEDSTAWIONYCH DO HABILITACJI**

Przedstawiona rozprawa habilitacyjna obejmuje wyniki badań opisanych w cyklu prac ujętych pod wspólnym tematem: „Synteza i reakcje fluoroalkenylowych pochodnych zasad kwasów nukleinowych, ich prekursorów oraz analogów”. Dziewięć artykułów (H1 - H9) obejmuje badania własne, publikacja H10 jest obszerną pracą przeglądową dotyczącą syntezy i zastosowania wysoce modyfikowanych fluorowanych analogów nukleozydów aromatycznych, acyklicznych, karbonukleozydów oraz związków będących ich prekursorami. Do dorobku habilitacyjnego zostały również włączone dwa krótkie rozdziały monografii „Efficient preparation of fluorine compounds” edited by Herbert W. Roesky, John Wiley &

Sons, Inc., 2013.” (H11 i H12), ściśle związane z przedstawionymi badaniami i tematyką pracy.

Sumaryczny impact factor (IF) dla publikacji H1 - H10 wynosi IF = 21.19, średni IF na pracę to 2.12. Oświadczenia współautorów prac wraz z określeniem indywidualnego wkładu każdego z nich w powstanie poszczególnych prac znajdują się w załączniku 5.

#### 4.1 Wprowadzenie

Obecność atomu fluoru lub grupy trifluorometylowej w naturalnie występujących związkach organicznych często prowadzi do zwiększenia ich aktywności biologicznej. Taka rola podstawnika fluorowego wynika z faktu, że jest on w stanie imitować zarówno podstawnik hydroksylowy jak i atom wodoru. Wielkość atomu fluoru jest zbliżona do atomu wodoru, potrafi on z racji swojej elektroujemności powodować duże zmiany gęstości elektronowej w cząsteczce nie zaburzając jednocześnie jej sterycznych właściwości. Atom fluoru jest również izopolarnym i izosterycznym zamiennikiem grupy hydroksylowej, ponieważ długość wiązania C-F (1.35 Å) jest bardzo podobna do długości wiązania C-O (1.43 Å). W związku z tym mechanizm rozpoznawczy organizmów często zawodzi i podstawione fluorem związki organiczne nie są odróżniane od swoich niepodstawionych prekursorów.

Ogromne zainteresowanie fluorowanymi związkami będącymi analogami pochodnych kwasów nukleinowych wynika z faktu, że są one nierozróżnialne przez aktywne miejsca w enzymach i mogą być stosowane jako antymetabolity naturalnych nukleozydów. Fluorowane analogi nukleozydów i zasad kwasów nukleinowych potrafią oddziaływać z enzymami zaangażowanymi w syntezę DNA oraz RNA, są one stosowane jako cytostatyki i leki przeciwwirusowe w leczeniu chorób nowotworowych i wirusowych infekcji [1]. Najbardziej znany 5-fluorouracyl, otrzymany przez Heidelbergera 1957 roku, jest stosowany w leczeniu raka skóry i nowotworów jelita grubego. Związek ten, jego 2'-deoksynukleozyd oraz pochodne będące prolekami ulegającymi transformacji do aktywnych form *in vivo* (na przykład *capecytabine*), są inhibitorami syntetazy tymidylowej. Innymi przykładami fluorowanych nukleozydów są między innymi *trifluridine*, *gemcitabine*, *tezacitabine*, *fludarabine* i *emtricitabine*. Enzymami które są inhibowane przez fluorowane nukleozydy i fluorowane zasady kwasów nukleinowych są głównie syntetaza tymidylowa (TS), reduktaza difosforanorybonukleotydom (RNDR), polimeraza DNA i odwrotna transkryptaza, enzym występujący u retrowirusów, np. HIV.

Wprowadzenie atomu fluoru lub podstawnika fluorowego do cząsteczki często nie jest rzeczą prostą. Ze względu na specyficzne chemiczne właściwości fluoru i jego związków, reakcje fluorowania, zarówno nukleofilowego jak i elektrofilowego są reakcjami zupełnie odmiennymi od procesów chlorowania, bromowania i jodowania. Także wprowadzenie podstawnika zawierającego atomy fluoru, między innymi w reakcjach sprzęgania, jest również często ograniczona specyfiką fluorowego reagenta.

Przedstawione w niniejszej rozprawie habilitacyjnej publikacje dotyczą otrzymywania boronowych pochodnych zasad kwasów nukleinowych i ich analogów oraz syntezę i dalsze reakcje fluoroalkenylowych pochodnych tych zasad. Kwasy

boronowe są substratami w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyaura, jednej z najczęściej stosowanych, ale również jednej z najbardziej 'eleganckich' metod sprzęgania w chemii organicznej. Otrzymane przeze mnie 5-dihydroksyborylowe pochodne pirymidyn były następnie sprzęgane z halogenkami fluorowanych olefin dając serię fluorowinylowych i fluoropropenylowych pochodnych. Pochodne puryn i pirymidyn zawierające podstawnik fluoroalkenyłowy otrzymałam również w reakcjach addycji-eliminacji typu Michaela, w procesach zarówno C-alkilowaniu jak i N-alkilowania. Związki te okazały się być bardzo dobrymi blokami budulcowymi w syntezie izoksazolidynowych analogów C- i N-nukleozydów, otrzymywanych w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji z nitronami. Prowadzone obecnie przeze mnie badania zmierzają wyraźnie w kierunku syntezy, właściwości i zastosowania fluorowanych cyklicznych i acyklicznych analogów nukleozydów zawierających fluor w części pseudocukrowej.

Swoje badania wykonywałam początkowo w zespole profesora dr hab. K. Golankiewicza, a następnie kontynuowałam w grupie badawczej profesora dr hab. H. Koroniaka. Struktury niektórych z otrzymanych przeze mnie związków były potwierdzane rentgenograficznie przez prof. dr hab. A. Katrusiaka.

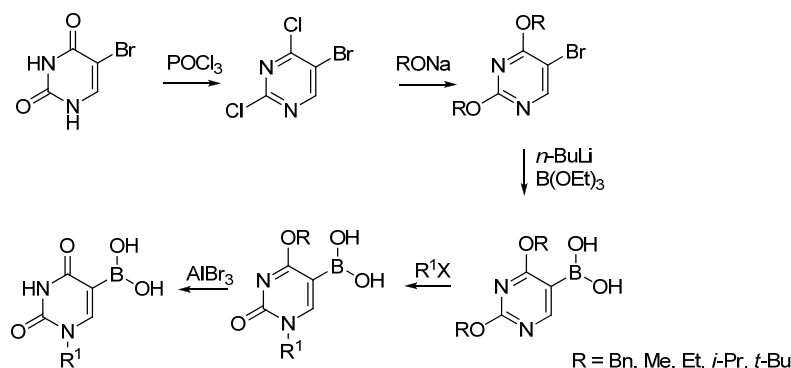
#### 4.2. Boronowe pochodne pirymidyn

Pochodne pirymidyn, nukleozydów i nukleotydów zawierające bor w cząsteczce cieszą się dużym zainteresowaniem z uwagi na ich potencjalne medyczne i biochemiczne zastosowanie. Są one wykorzystywane w medycynie, między innymi w BNCT (boron capture neutron therapy), metodzie bazującej na zdolności nieradioaktywnego izotopu  $^{10}\text{B}$  do wychwytywania niskoenergetycznych neutronów [2]. Komórki złośliwe ulegają mitozie szybciej niż normalne komórki i to głównie do nich zostaje wprowadzany zmodyfikowany prekursor nukleotydu. Inkorporacja do DNA komórek nowotworowych nukleotydu zawierającego bor, takiego jak 5-dihydroksyborylo-2'-deoxyurydyna, a następnie naświetlanie neutronami, prowadzi do ściśle zlokalizowanej reakcji jądrowej zabijającej tylko komórki rakowe. Są one również ciekawymi związkami ze względu na ich potencjalną aktywność biologiczną i działanie terapeutyczne [3,4].

Boronowe pochodne zasad kwasów nukleinowych otrzymywano w katalizowanych palladem reakcjach sprzęgania halogenowych pochodnych nukleozydów ze związkami arylocynowymi zawierającymi podstawnik dihydroksyboryłowy [5], w reakcjach karboanionów z trialkiloboranami [6,7], czy też reakcjach kwasu 4-bromobutyloboronowego z odpowiednimi zasadami nukleinowymi [8]. Związki te były także używane w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyaura w syntezie szeregu pochodnych 5-arylo i 5-heteroarylouracylu [9].

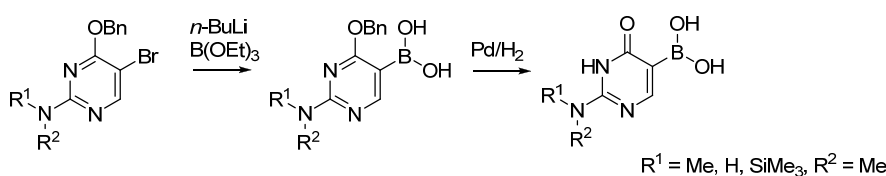
Podjęłam próbę syntezy szeregu nowych boronowych pochodnych pirymidyn i ich azowych analogów. W wyniku reakcji soli litowych dialkoksypirymidyn z trietyloboranem  $\text{B}(\text{OEt})_3$  otrzymałam szereg 2,4-bis(alkoksy)-5-(dihydroksyborylo)pirymidyn [H2]. W syntezie zastosowałam procedurę otrzymywania kwasów boronowych pirymidyn, opisaną wcześniej przez Schinaziego i Prusoffa [7]. Reakcja Gilberta-Johnsona z jodkiem metylu, etylu i bromkiem benzylu pozwoliła na otrzymanie odpowiednich produktów  $\text{N}^1$  alkiłowania, a standardowa deprotekcja

atomów tlenu prowadziła do serii  $N^1$  podstawionych 5-(dihydroksyborylo)uracyli (Schemat 1).



Schemat 1.

O ile reakcje dihydroksyborylowania uracyli były już wcześniej opisane, to nie znalazłam w literaturze żadnych informacji dotyczących tych reakcji prowadzonych na cytozynach. Ponieważ chemiczna natura karboanionu generowanego w pozycji C<sup>5</sup> uracylu powinna być podobna do natury karboanionu generowanego w cytozynie, podjęłam próbę syntezy 5-dihydroksyborylowych pochodnych cytozyny. Niestety, nie udało się otrzymać stabilnych pochodnych zawierających bor. Przyczyną mogła być zbyt słaba nukleofilowość generowanego karboanionu lub niestabilność wiązania pomiędzy atomami węgla i boru. Jednakże ich strukturalne izomery, pochodne 2-amino-4-benzyloksy-5-bromopirymidyny, w niskich temperaturach łatwiej ulegały procesom wymiany halogen-lit, a następująca po nich reakcja z trietyloboranem B(OEt)<sub>3</sub> prowadziła do otrzymania 2-dimetyloamino- i 2-metyloamino-4-benzyloksy-5-(dihydroksyborylo)pirymidyn [H1]. Katalityczna reakcja hydrogenacji dawała z zadawalającą wydajnością pochodne 5-(dihydroksyborylo)izocytozyny (Schemat 2).



Schemat 2.

Wyniki eksperymentalne zostały potwierdzone obliczeniami teoretycznymi (AM1); okazało się że dihydroksyborylowe pochodne cytozyny nie mogą być otrzymane jako termodynamicznie stabilne związki. Niestabilność pochodnych cytozyny może być wyjaśniona niższą barierą energii hydrolizy w porównaniu z analogicznymi reakcjami pochodnych izocytozyny.

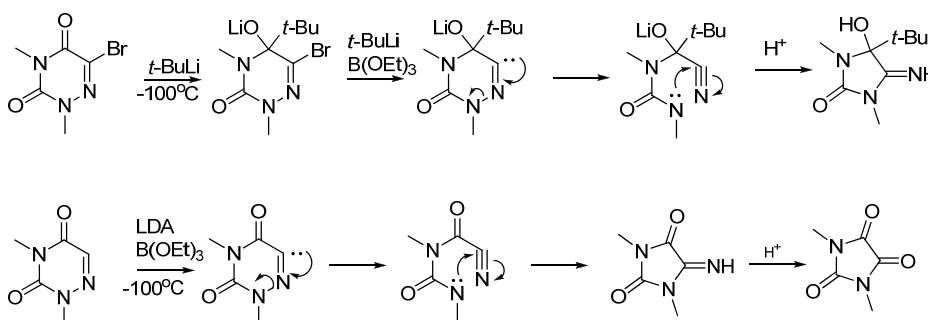
#### 4.3. Pochodne 1,2,4-triazyn

Podjęłam również próby otrzymania dihydroksyborylowych pochodnych 6-azauracylu, triazynowego analogu uracylu. 6-Azauracyl otrzymano syntetycznie po

raz pierwszy w roku 1947. Okazało się, że posiada on i jego nukleozyd 6-azaurydyna właściwości bakteriostatyczne i przeciwnowotworowe [10]. Okazało się również, że pochodne 6-azaurydyny posiadające podstawnik alkilowy w pozycji C<sup>5</sup> wykazywały wyraźną aktywność przeciwko *herpes simplex virus* (HSV) [11]. Synteza i reakcje 6-azauracylu (1,2,4-triazine-3,5-dione), analogu uracylu posiadającego atom azotu w miejscu atomu C<sup>6</sup> uracylu, przebiegają często bardzo podobnie. Wyraźne różnice w ich zachowaniu pojawiają się w reakcjach ich metalacji. Litowanie pochodnych uracylu w pozycji C<sup>5</sup> zachodzi relatywnie łatwo, podczas gdy reakcje litowania asymetrycznych triazyn, do których należy 6-azauracyl, zostały opisane dopiero w roku 1993 przez Neunhoeffera i jego współpracowników [12].

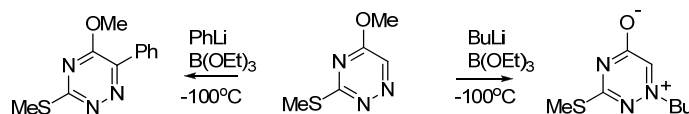
Próby otrzymania dihydroksyborylowych pochodnych 6-azauracylu zakończyły się niepowodzeniem, odsłoniły jednak bardzo ciekawą chemię 6-azauracylu i jego soli litowych, całkowicie odmienną od chemii uracylu [H3, H4].

1,3-Dimetylo-6-azauracyl i jego bromowa pochodna były poddane reakcji litowania w -100°C, zarówno w obecności B(EtO)<sub>3</sub> jako czynnika elektrofilowego, jak również bez niego. Reakcje te prowadziły między innymi do transformacji pochodnych 1,2,4-triazyny do pochodnych imidazolu poprzez proces kontrakcji pierścienia. Zarówno reakcje LDA jak i *t*-BuLi z 6-azauracylem i 5-bromo-6-azauracylem były w stanie generować karboanion w pozycji C<sup>5</sup>. Nie był on jednak wyłapywany przez stosunkowo słaby elektrofil jakim jest B(OEt)<sub>3</sub>, lecz był na tyle stabilny by ulegać dalszym procesom (Schemat 3).



Schemat 3.

Reakcje z *n*-BuLi, *t*-BuLi i PhLi, prowadzone na bogatych w elektrony pochodnych 6-azauracylu dawały izomeryczne addukty do wiązania C<sup>5</sup>=C<sup>6</sup>, produkt przegrupowania oraz zwitterjonowe pochodne (Schemat 4). Zwitterjonowe pochodne 1,2,4-triazyn były już wcześniej znane w literaturze, ich ujemny ładunek na egzocyklicznym atomie tlenu jest bardzo silnie zdelokalizowany w pierścieniu triazynowym, co klasyfikuje tego typu związki jako mezomeryczne heterocykle [13].



Schemat 4.

Kwasy boronowe są bardzo dogodnymi substratami w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyaura prowadzących do tworzenia wiązania C-C. Jest to reakcja pomiędzy kwasami boronowymi i halogenkami organicznymi katalizowana palladem. Od roku 1979, kiedy została opublikowana przez i Suzuki i Miyaura [14], stała się jedną z najbardziej wydajnych metod tworzenia wiązania aryl-aryl i aryl-winył w syntezie aromatycznych olefin i bifenyli [15]. Łagodne warunki reakcji oraz nietoksyczność, stabilność i duża dostępność wielu kwasów boronowych uczyniła tę metodę idealną w preparatyce wielu wysoce zfunkcjonalizowanych cząsteczek, w tym również w syntezie związków o farmaceutycznym zastosowaniu [16].

Jest ona również dogodną metodą w syntezie pochodnych pirymidyn, z tym że na ogół z powodu łatwej dostępności odpowiednich kwasów boronowych, w sprzęganiu biorą udział aryłowe i heteroaryłowe kwasy boronowe oraz podstawione pochodne 5-jodo i 5-bromouracylu [17]. Jedynie Gronowitz [9] w syntezie otrzymywania heteroaromatycznych pochodnych pirymidyn stosował w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyaura zarówno jodowe jak i dihydroksyboryłowe pochodne pirymidyn. Łatwość i efektywność otrzymywania boronowych pochodnych pirymidyn skłoniła mnie do zastosowania tych związków w reakcjach wprowadzania do cząsteczki pirymidyny podstawników zawierających fluor.

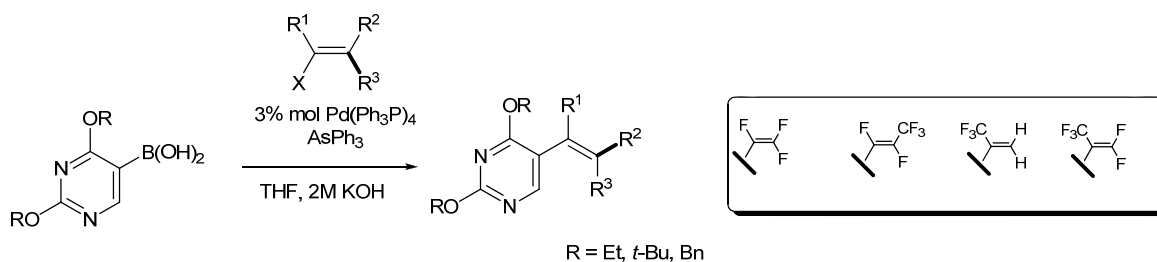
#### 4.4. Fluoroalkenyłowe i perfluoroalkenyłowe zasady kwasów nukleinowych i ich analogów

Zainteresowanie pochodnymi winylouracylu, a zwłaszcza 5-halogeno winylouracylu zaczęło się w latach osiemdziesiątych, kiedy okazało się, że 5-(2-bromowinylo)uracyl (BVD) i 5-(2-bromowinylo)-2'-deoksyurydyna (BVDU) są bardzo aktywnymi czynnikami przeciwko wirusowi *herpes simplex virus* typu pierwszego (HSV-1) [19].

Literaturowe metody otrzymywania 6-winylo- i 5-winyłouracyli oraz ich nukleozydów obejmują głównie reakcje sprzęgania Hecka i reakcje Stilla [20]. Nie mają one jednak zastosowania w przypadku syntezy fluoroalkenyłowych pochodnych pirymidyn i uracylu. Związki te otrzymałam w reakcjach katalitycznego sprzęgania Negishi [H5], reakcjach addycji-eliminacji [H6] i w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyaura [H9].

##### 4.4.1 Reakcje sprzęgania Suzuki-Miyaura

Prowadzone przeze mnie reakcje sprzęgania 2,4-bis(dialkoksy)-5-(dihydroksyborylo)pirymidyn z jodkami i bromkami fluorowanych olefin w obecności katalizatora Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> i zasady dawały produkty sprzęgania z niezadowalającą wydajnością. Użycie AsPh<sub>3</sub> jako ligandu zewnętrznego i utworzenie katalitycznego systemu Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>/AsPh<sub>3</sub> w sposób zdecydowany podwyższało wydajność tych reakcji (Schemat 5).



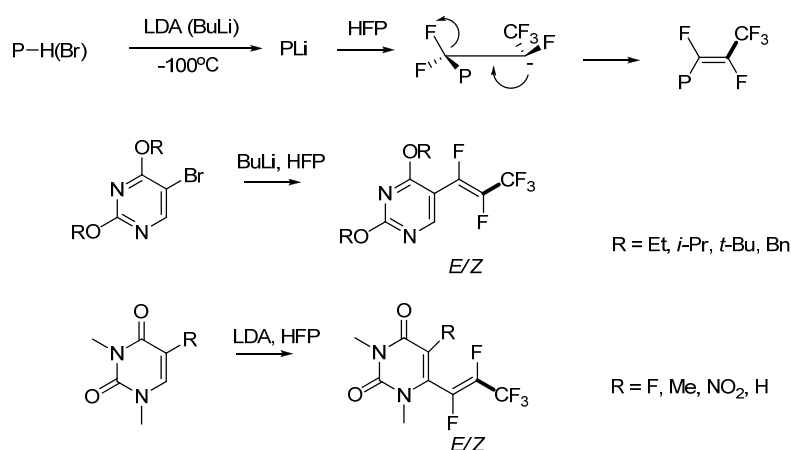
**Schemat 5.**

Reakcja deprotekcji pirymidynowych pochodnych dawała z niemal ilościową wydajnością 5-perfluorowinyloouracyl i 5-perfluoropropenyloouracyl.

#### 4.4.2 Reakcje addycji-eliminacji typu Michaela

Pochodne 5-(perfluoroprop-1-enylo)pirymidyn, a także 6-(perfluoroprop-1-enylo)uracyli otrzymałam również w reakcjach addycji-eliminacji typu Michaela [H6]. Literaturową drogą otrzymywania perfluoroolefin typu RCF=CFCF<sub>3</sub>, gdzie R jest podstawnikiem arylowym lub pirydynowym, jest reakcja heksafluoropropenu (HFP) z odpowiednim arylowym związkiem Grignarda [21]. Alternatywnie związki te można także otrzymać w reakcji sprzęgania reagentów perfluorocynkowych z halogenkami aryli i heteroaryli [22].

Opracowana przeze mnie procedura obejmowała generowanie pochodnych litowych zarówno w pirymidynach bogatych jak i ubogich w elektrony, a następnie ich reakcje z HFP. Otrzymywałam z różną wydajnością pochodne 5-(perfluoroprop-1-enylo)pirymidyn i 6-(perfluoroprop-1-enylo)uracyli jako mieszaniny stereoizomerów *Z* i *E* (Schemat 6). Nie zaobserwowałam w prowadzonych reakcjach jakichkolwiek produktów addycji, stabilizacja karboanionu przebiega jedynie na drodze eliminacji jonu fluorkowego.



**Schemat 6.**

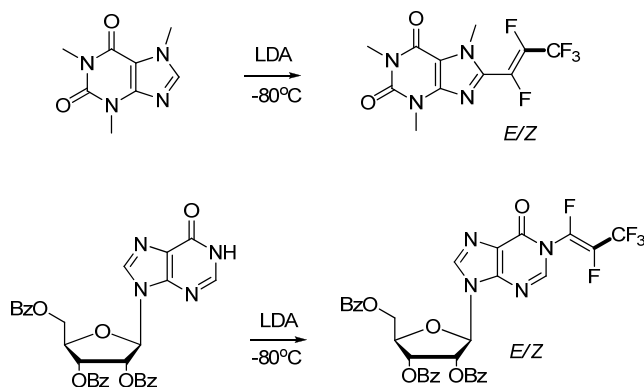
2,4-Dialkoksy-5-bromopirymidyny, niezależnie od wielkości podstawnika alkoksylowego w pozycji C<sup>4</sup>, dają z bardzo wysoką wydajnością 5-



perfluoropropenyłowe pochodne. Świadczy to o tym, że na stabilność generowanego karboanionu ma wpływ tzw efekt *orto* sąsiedniej grupy alkoksyłowej, opisany wcześniej w literaturze [23].

Opisane reakcje addycji-eliminacji soli litowych do HFP charakteryzują się sporą stereoselektywnością, przy czym z dwóch powstałych stereoizomerów, stereoizomer *E* występuje w znacznej przewadze. Ponieważ zmiana temperatury z  $-100^{\circ}\text{C}$  na  $-80^{\circ}\text{C}$  nie zmienia stosunku stereoizomerów *E* do *Z*, wydaje się, że proces ten jest kontrolowany termodynamicznie. Taka stereoselektywność może być wytłumaczona poprzez analizę konformacyjną karboanionu prowadzącego do obydwu stereoizomerów. Eliminacja jonu fluorkowego z dwóch możliwych stanów przejściowych daje odpowiednio izomery *E* i *Z*. W stanie prowadzącym do izomeru *E* duże objętościowo pierścień pirymidynowy i grupa  $\text{CF}_3$  są ułożone w pozycji *anti* i są wolne od sterycznych oddziaływań. W stanie przejściowym prowadzącym do izomeru *Z* dwie objętościowo duże grupy są położone w pozycji *syn*. Stereoizomery *E* i *Z* 5-perfluoropropenylopirymidyn i 6-perfluoropropenylouracyli nie są separowalne chromatograficznie, jednakże są bardzo łatwo rozróżnialne w spektroskopii  $^{19}\text{F}$  NMR. Dla aromatycznych fluoroalkenów z fragmentem  $\text{CF}_3\text{CF}=\text{CF}$ , stała sprzężenia *trans*  $^3J_{\text{FF}}$  jest znacznie większa niż stała sprzężenia *cis*  $^3J_{\text{FF}}$  [22b, 24].

Powyższe rezultaty skłoniły mnie do przetestowania tej metody na wybranych zasadach purynowych; kofeinie, jej bromowej pochodnej oraz inozynie. Wygenerowana w pozycji  $\text{C}^8$  sól litowa kofeiny reagowała jako nukleofil z HFP, dając ze słabą wydajnością perfluoropropenyłową pochodną. Reakcja tribenzoiloinozyny z HFP, prowadzona w temperaturze  $-100^{\circ}\text{C}$  w obecności LDA, dała perfluoropropenyłową pochodną, podstawioną, nie jak się spodziewałam na atomie węgla  $\text{C}^8$ , lecz na atomie azotu  $\text{N}^1$  (Schemat 7).

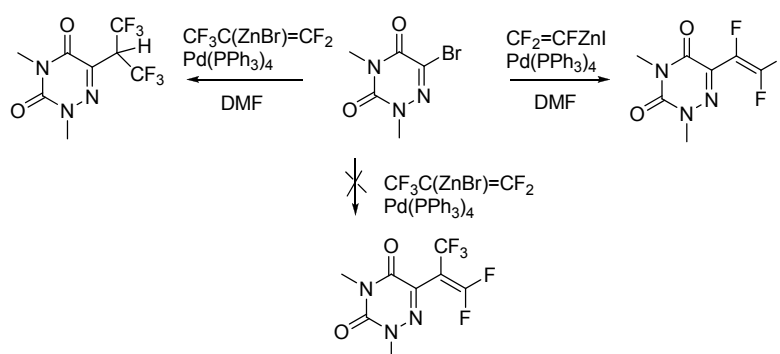


Schemat 7.

Otrzymana enamina była związkiem stabilnym, zarówno chemicznie jak i w warunkach przechowywania i nie ulegała hydrolizie pod wpływem wody. Wszystkie znane w literaturze fluoroenaminy posiadające przy atomie  $\text{C}^{\alpha}$  atom fluoru są związkami niestabilnymi i reagują z wodą dając odpowiedni amid i HF [25]. Powstanie tego związku stało się inspiracją do zsyntetyzowania szeregu fluorowanych enamin zasad kwasów nukleinowych.

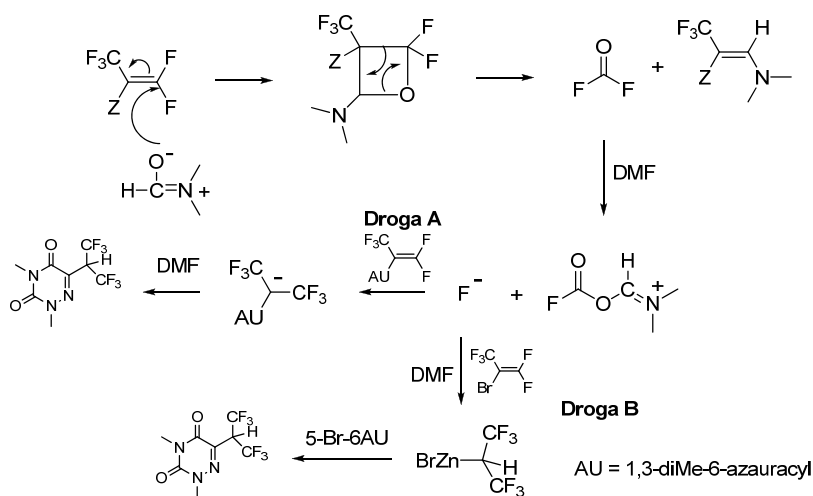
#### 4.4.3 Reakcje sprzężenia Negishi

Podjęłam również syntetyczne próby otrzymania perfluorowinylowych i perfluoropropenylowych pochodnych 6-azauracylu [**H5**]. Ponieważ reakcje metalacji pierścienia 6-azauracylu prowadziły głównie do jego kontrakcji, postanowiłam otrzymać te pochodne w reakcji sprzężenia Negishi. Reakcja sprzężenia 1,3-dimetylo-5-bromo-6-azauracylu z  $\text{CF}_2=\text{CFZnI}$ , katalizowana  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  lub przez mniej reaktywny, ale zdecydowanie bardziej dogodny i tańszy system  $(\text{Pd}/\text{C})/\text{PPh}_3$ , była prowadzona zarówno w THF jak i DMF dając z zadawalającą wydajnością pożądany związek. Jednakże reakcja sprzężenia z bardziej objętościowym reagentem  $\text{CF}_2=\text{C}(\text{CF}_3)\text{ZnBr}$  w DMF prowadziła nieoczekiwanie do produktu odmiennego od zakładanego (Schemat 8).



Schemat 8.

Według literaturowych doniesień, DMF jest w stanie reagować z fluorowanymi alkenami i ich pochodnymi, generując anion fluorkowy. Burton opisał reakcję generowania i addycji HF do  $\beta,\beta$ -difluoro- $\alpha$ -(trifluorometylo)-*m*-nitrostyrenu, jako reakcję uboczną i zaproponował mechanizm tej niespodziewanej transformacji [26]. Pragnąc wyjaśnić sposób tworzenia produktu addycji HF zaproponowałam dwa alternatywne mechanizmy przemiany (Schemat 9).



Schemat 9.

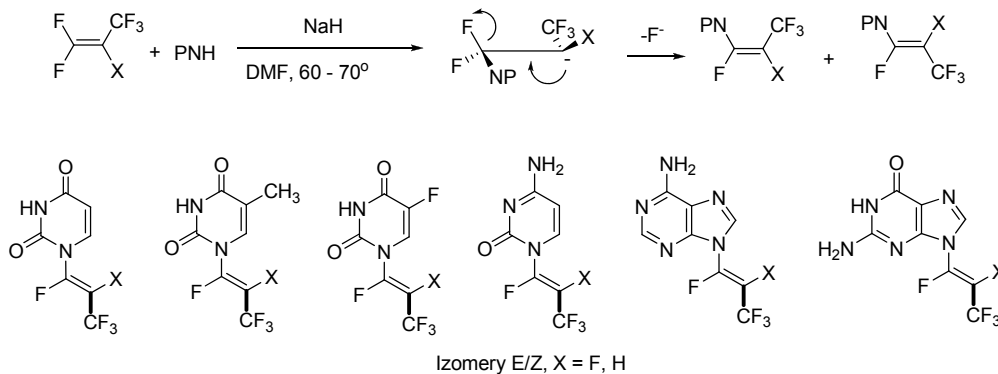
## 4.5. Fluorowane enaminy zasad kwasów nukleinowych

### 4.5.1. $\alpha$ -Fluoro enaminy zasad kwasów nukleinowych

W literaturze istnieje wiele klasycznych metod dotyczących syntezy  $\alpha$ -fluoroenamin opartych na reakcjach fluoro- i perfluoroalkenów [27] oraz 1*H*-perfluoroalkinów [28] z aminami drugorzędowymi, jednakże związki te ulegają pod wpływem wody natychmiastowej hydrolizie do amidów i kwasu fluorowodorowego.

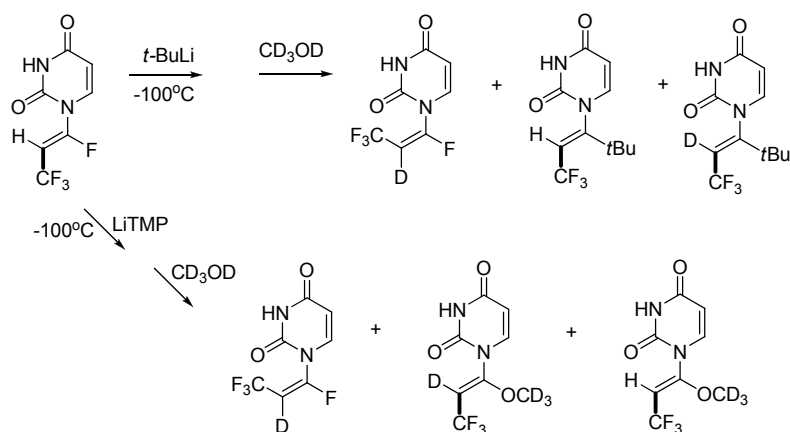
Proste enaminy zasad kwasów nukleinowych posiadające podstawnik winylowy na glikozydowym atomie azotu były syntetyzowane na ogół z niską wydajnością, w wieloetapowych procedurach i dopiero niedawno opracowano efektywną i prostą metodę syntezy *N*-winylo pochodnych zasad kwasów nukleinowych [29]. Są one ważnymi materiałami budulcowym w syntezie polimerycznych analogów kwasów nukleinowych [30] oraz w syntezie analogów nukleozydów w reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji [31]. Nie znalazłam w literaturze żadnego doniesienia na temat otrzymywania purynowych lub pirymidynowych fluoroenamin posiadających atom fluoru w pozycji  $C^\alpha$ , ani też stabilnych, nie ulegających hydrolizie,  $\alpha$ -fluoroenamin. Jedynymi  $\alpha$ -halogenoenaminami zasad kwasów nukleinowych, opisanymi w literaturze, były otrzymane przez Zemlicka mono-, di- i trichloroenaminy [32].

Zsyntetyzowałam szeregi *N*- $\alpha,\beta$ -difluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin i *N*- $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin uracylu, tyminy, 5-fluorouracylu, cytozyny, adeniny i guaniny [H7]. Zostały one otrzymane z wysoką  $N^9$  regioselektywnością dla puryn i  $N^1$  regioselektywnością dla pirymidyn. Ich synteza obejmuje reakcję zasad nukleinowych z wodorkiem sodu, prowadzoną w DMF i następnie reakcję powstałych soli z HFP lub 1,1,3,3,3-pentafluoropropenem (PFP). Obydwie olefiny są wysoce podatne na atak nukleofilowy, ponieważ silnie wyciągająca elektrony grupa  $CF_3$  jest odpowiedzialna za duży elektronowy deficyt w wiązaniu podwójnym. Otrzymane przeze mnie enaminy powstawały w wyniku reakcji addycji-eliminacji typu Michaela. Reakcje te nie były już tak wyraźnie stereoselektywne, zwłaszcza w szeregu *N*- $\alpha,\beta$ -difluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin, chociaż i w nim w większości przeważał bardziej stabilny termodynamicznie produkt (Schemat 10).



Schemat 10 .

Spodziewałam się, że *N*- $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enaminy, podobnie jak PFP, będą ulegać w niskich temperaturach reakcjom litowania na atomie C $^{\alpha}$ , dając odpowiednie produkty z elektrofilami. Burton w reakcji PFP z LDA lub *t*-BuLi, a następnie z ZnCl<sub>2</sub>, CdI<sub>2</sub> i CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>Ag, otrzymywał praktycznie ilościowo odpowiednie metaloorganiczne reagenty, które ulegały reakcjom arylowania, halogenowania i alkilowania [33]. Próby litowania *N*- $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylouracylu i dalsza konwersja do pożądaných pochodnych nie powiodły się. Jednakże pozornie prosta reakcja metalacji przy użyciu *t*-BuLi, przeprowadzana w temperaturze -100°C i wygaszana następnie deuterowanym metanolem przebiegała odmiennie dla stereoizomerów *E* i *Z*. Stereoizomer *E* reagował zgodnie z oczekiwaniami, dając produkt deuterowania z zachowaną konfiguracją wiązania podwójnego. W reakcji z izomerem *Z* *t*-BuLi zachowywał się jako typowy nukleofil [34] dając po wygaszeniu reakcji addycji-eliminacji mieszaninę dwóch związków. W reakcji z LiTMP stereoizomer *Z* nie reagował, lecz po dodaniu CD<sub>3</sub>OD następowało generowanie *in situ* silnego nukleofila CD<sub>3</sub>OLi, dającego produkty podstawienia nukleofilowego (Schemat 11).

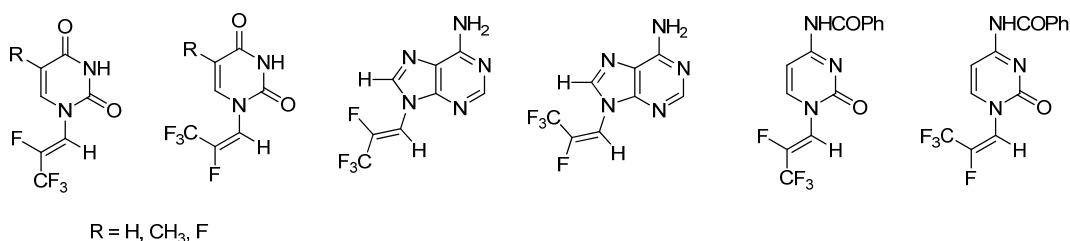


Schemat 11.

Założyłam, że za odmiennie chemiczne zachowanie stereoizomerów *E* i *Z* w powyższych reakcjach powinno być odpowiedzialne wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe pomiędzy protonem C $^{\beta}$ -H podstawnika tetrafluoropropenyloвого i atomem tlenu C $^2$ =O pierścienia, obecne w stereoizomerze *Z*. Uniemożliwia ono reakcję litowania na atomie C $^{\beta}$ , a tym samym nie prowadzi do późniejszej wymiany wodór-deuter. Podobne wewnątrzcząsteczkowe wiązania typu wodorowego były już wcześniej obserwowane w heterocyklicznych *N*-winylo pochodnych, gdzie  $\beta$ -*cis* atom wodoru grupy winylowej uczestniczył w specyficznych C-H...X oddziaływaniach z endocyklicznym heteroatomem [35]. Istnienie wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w stereoizomerach *Z* *N*- $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enaminy potwierdziły również moje późniejsze badania <sup>1</sup>H NMR i <sup>19</sup>F NMR [H8].

#### 4.5.2. $\beta$ -Fluoro enaminy zasad kwasów nukleinowych

Zsyntetyzowałam także serię *N*- $\beta$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enaminy zasad kwasów nukleinowych w reakcjach 1,2,3,3,3-pentafluoropropenu z solami sodowymi tych zasad [**H8**] (Rysunek 1). Spodziewałam się, że zakładane oddziaływania C $^{\alpha}$ -H...X będą zdecydowanie mniejsze w systemie, gdzie wiązanie wodorowe jest tworzone w układzie pięcioczłonowego, a nie sześcioczłonowego pseudopierścienia. W przeciwieństwie do otrzymanych wcześniej izomerycznych pochodnych 1,3,3,3-tetrafluoropropenylowych i perfluoropropenylowych, reakcje te były reakcjami w dużej mierze stereoselektywnymi i prowadziły w olbrzymiej przewadze do otrzymania stereoizomerów *Z* enamin. Stereoizomery *E* i *Z* szeregu *N*- $\beta$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin różnią się nieco polarnością, zdołałam rozdzielić je przy zastosowaniu standardowej chromatografii kolumnowej i w pełni scharakteryzować spektralnie i fizykochemicznie.

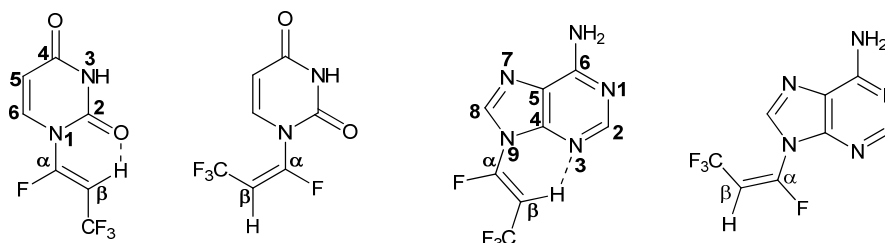


Rysunek 1.

Okazało się, że w spektroskopii NMR stereoizomery *E* i *Z* obu izostrukuralnych szeregów tetrafluoropochodnych zasad kwasów nukleinowych, *N*- $\beta$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin i *N*- $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin, zachowują się całkowicie odmiennie w zależności od polarności rozpuszczalnika. Eksperymenty  $^1\text{H}$  i  $^{19}\text{F}$  NMR były przeprowadzane w  $\text{CDCl}_3$  i  $\text{DMSO-d}_6$ , gdzie dobór rozpuszczalników opierał się na ich możliwości tworzenia wiązań wodorowych.  $\text{CDCl}_3$  był rozpatrywany jako apolarny rozpuszczalnik, niemalże nie wykazujący właściwości tworzenia wiązań wodorowych, podczas gdy  $\text{DMSO}$  był rozpatrywany jako silny akceptor w tworzeniu tych wiązań.

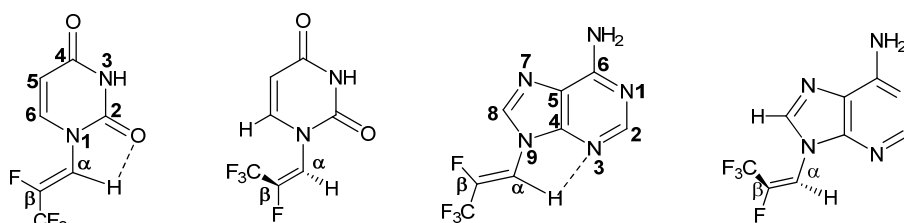
W szeregu *N*- $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin widma  $^1\text{H}$  NMR wykonywane w  $\text{CDCl}_3$  i  $\text{DMSO-d}_6$  dostarczają jednoznacznych dowodów na oddziaływanie pomiędzy C $^{\beta}$ -H...O=C $^2$  i C $^{\beta}$ -H ...N $^3$  w stereoizomerach *Z* enamin. Atomy wodoru C $^{\beta}$ -H grupy tetrafluoropropenylowej stereoizomeru *Z* są silnie zaangażowane w stereospecyficzne wewnątrzcząsteczkowe oddziaływanie C-H...O=C i C-H...N (Rysunek 2). Wartości przesunięć chemicznych protonów C $^{\beta}$ -H zaangażowanych w wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe w stereoizomerach *Z* są przesunięte w dół pola w stosunku do protonów C $^{\beta}$ -H w stereoizomerze *E*, który nie wykazuje tych oddziaływań. W  $\text{DMSO}$  będącym silnym akceptorem protonów w międzycząsteczkowym wiązaniu wodorowym pomiędzy rozpuszczalnikiem a związkiem, sytuacja jest odwrotna i atomy wodoru C $^{\beta}$ -H stereoizomeru *E*, nie zaangażowanego w oddziaływania wewnątrzcząsteczkowe, są bardziej przesunięte w dół pola niż te w stereoizomerze *Z*. Relatywnie niższa podatność protonu C $^{\beta}$ -H na

zmianę polarności rozpuszczalnika w stereoizomerach *Z* i znacznie większa w stereoizomerze *E* pokazuje, że w DMSO w tym pierwszym istnieje silna konkurencja pomiędzy wiązaniem międzycząsteczkowym z rozpuszczalnikiem, a wiązaniem wewnątrzcząsteczkowym. Świadczy to o tym, że DMSO znacznie osłabia, ale nie rozrywa całkowicie wewnątrzcząsteczkowe wiązania C-H...O=C i C-H...N.



Rysunek 2.

W szeregu *N*- $\beta$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin zamiana  $\text{CDCl}_3$  na silnie akceptorowy DMSO- $d_6$  miała minimalny wpływ na przesunięcie chemiczne protonu  $\text{C}^\alpha\text{-H}$  stereoizomeru *Z*, podczas gdy dla stereoizomeru *E* zmiana rozpuszczalnika z  $\text{CDCl}_3$  na DMSO- $d_6$  powodowała znaczące przesunięcie chemiczne protonu  $\text{C}^\alpha\text{-H}$  w kierunku niższego pola. Sugeruje to wbrew wcześniejszym założeniom, że oddziaływania międzycząsteczkowe z rozpuszczalnikiem nie są w stanie rozzerwać wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w stereoizomerze *Z*. W stereoizomerze *E* cząsteczki trudno jest utrzymać uprzywilejowaną i stabilizowaną wiązaniem wodorowym konformację na skutek sterycznych oddziaływań grupy  $\text{CF}_3$  z pierścieniem heterocyklicznym (Rysunek 3).



Rysunek 3.

Zmiana rozpuszczalnika z  $\text{CDCl}_3$  na DMSO- $d_6$  w widmach  $^{19}\text{F}$  NMR stereoizomerów *E* w szeregu *N*- $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin powoduje jedynie minimalne zmiany w przesunięciu chemicznym atomu fluoru  $\text{C}^\alpha\text{-F}$ . Zmienia się to drastycznie dla stereoizomerów *Z* w których zmiana rozpuszczalnika zaburza lub zrywa wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe, co ma swoje odbicie w bardzo dużej zmianie przesunięcia chemicznego atomu fluoru  $\text{C}^\alpha\text{-F}$ . W badanych enaminach  $\pi$ -system podstawnika tetrafluoropropenylowego i pierścienia purynowego lub pirymidynowego oddziałują z sobą poprzez mechanizm zkonjugowanych elektronów  $p$ - $\pi$ . Różnice w zachowaniu stereoizomerów *E* i *Z* mogą być rozpatrywane w kategorii deformacji koplarności pomiędzy pierścieniem i podstawnikiem tetrafluoropropenylowym. Oddziaływanie wewnątrzcząsteczkowe typu

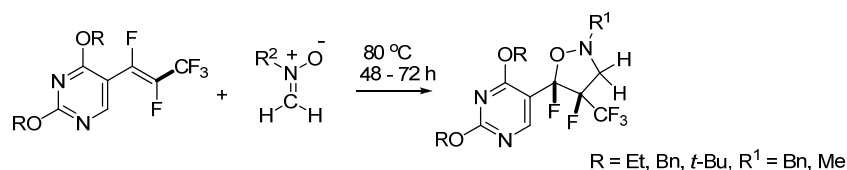
wodorowego mające miejsce w stereoizomerach *Z* i konformacyjna stabilizacja tych izomerów powinna minimalizować tę deformację, a jego osłabienie lub rozerwanie w DMSO znacznie ją pogłębiać. Jest to zgodne z doniesieniami literaturowymi, gdzie wartości przesunięcia chemicznego atomów  $F^\alpha$  w *E*- i *Z*-perfluoropropenyloaromatów są bardzo czułe na ich steryczną strukturę. W systemach tych zaburzenie struktury planarnej indukuje potężny efekt odsłaniający atomów  $F^\alpha$  [24].

Reasumując, stereoizomery *Z* tetrafluoropropenylowych enamin zasad kwasów nukleinowych są zaangażowane w wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania wodorowe i dążą do maksymalnie planarnej struktury, podczas gdy stereoizomery *E*, pozbawione oddziaływań typu wodorowego, takiej struktury nie wykazują. Znalazło to swoje potwierdzenie w obliczeniach molekularnych (DFT)<sup>†</sup>.

#### 4.6. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów do perfluoropropenylowych pochodnych pirymidyn

W ostatnich latach pojawił się szereg publikacji dotyczących syntezy analogów nukleozydów posiadających pierścień izoksazolidynowy zamiast pierścienia rybofuranozy. Synteza tych analogów opierała się między innymi na reakcji nitronów z dipolarofilami jakimi były *N*-winylo- i *N*-alilo-pochodne zasad kwasów nukleinowych [36]. Niektóre z tych analogów wykazywały wysoką cytostatyczną aktywność [37]. Pojawiły się również bardzo nieliczne doniesienia o syntezie izoksazolidynowych analogów C-nukleozydów otrzymywanych w reakcjach pirymidynowych nitronów z odpowiednimi dipolarofilami [38].

Otrzymane przeze mnie pentafluoropropenylowe pochodne pirymidyn, jako układy posiadające silnie spolaryzowany układ dipolarofilowy, reagują z nitronami dając odpowiednie pochodne izoksazolidynowe [H9] (Schemat 12). W reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji z achiralnymi *N*-podstawionymi metylenonitronami otrzymywałam za każdym razem dwa diastereoizomery produktu, z wyraźną przewagą jednego z nich.



Schemat 12.

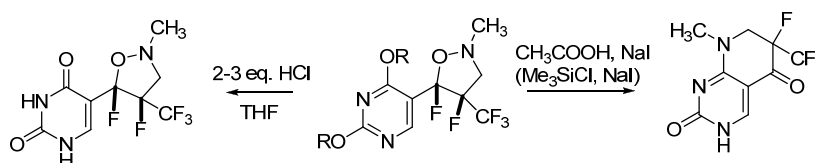
Nie zaobserwowałam tworzenia się regioizomerów, reakcje cykloaddycji przebiegały całkowicie regioselektywnie. Obserwacja ta jest zbieżna z wcześniejszymi badaniami Mąkoszy, gdzie otrzymywanie pierścieni izoksazolidynowych w reakcjach heksafluoropropenu z nitronami przebiegało również z całkowitym zachowaniem regioselektywności [39]. W reakcjach prowadzących do izoksazolidynowych pochodnych pirymidyn głównie stereoizomer *E* dipolarofila brał udział w reakcji.

<sup>†</sup> Niepublikowane dane

Także w modelowej reakcji perfluoroprop-1-enylo-benzenu ( $E/Z = 4.8:1$ ) z *N*-metylo-metylenonitronem otrzymałam również dwa diastereoizomery produktu cykloaddycji w stosunku 1.7:1.

W każdym z tych przypadków stosunek diastereoizomerów był za wysoki, porównując udział stereoizomerów *E* i *Z* w reakcjach. Ponieważ 1,3-cykloaddycja powinna być reakcją stereospecyficzną, założyłam, że podczas jej przebiegu konfiguracja dipolarofila ulega częściowej inwersji i z ogólnie przyjętym jednostopniowym „concerted” mechanizmem 1,3-dipolarnej cykloaddycji konkuruje mechanizm dwustopniowy, ze zwitterjonowym stanem przejściowym [40]. Alternatywnym mechanizmem, wyjaśniającym brak stereospecyficzności reakcji, może być izomeryzacja na etapie otrzymywania produktu; odejście anionu  $F^-$  z atomu  $C^\alpha$  pierścienia izoksazolidyny w wyniku tworzenia się bardzo dobrze stabilizowanego jonu oksokarbeniowego, a następnie ponowne przyłączenie jonu fluorkowego.

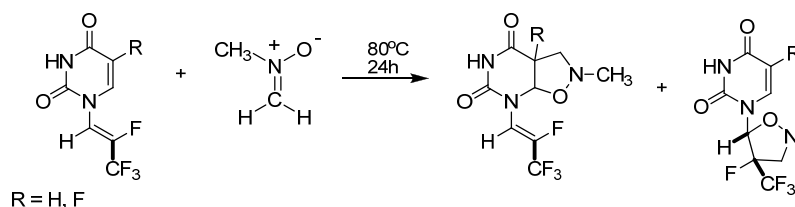
Standardowe reakcje deprotekcji otrzymanych związków nie prowadziły do pochodnych uracylu, fluorowany analog pseudourydyny posiadający cząsteczkę izoksazolidyny zamiast pierścienia cukrowego udało się otrzymać na drodze niestandardowej reakcji hydrolizy izoksazolidynowej pochodnej 2,4-di-*t*-butoksylopirymidyny (Schemat 13).



Schemat 13.

#### 4.7. Reakcje 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów do fluorowanych enamin zasad kwasów nukleinowych<sup>‡</sup>

Przeprowadziłam szereg reakcji 1,3-dipolarnej cykloaddycji fluorowanych enamin zasad purynowych i pirymidynowych z nitronami. Enaminy pentafluoropropylenowe nie ulegają reakcjom cykloaddycji, enaminy 2,3,3,3-tetrafluoropropenylenowe, nie posiadające atomu fluoru w pozycji  $C^\alpha$ , dają pożądane izoksazolidynowe analogi nukleozydów. W przypadku enamin uracylu i 5-fluorouracylu zachodzi konkurencyjna reakcja cykloaddycji do wiązania  $C^5=C^6$  pirymidyny (Schemat 14).

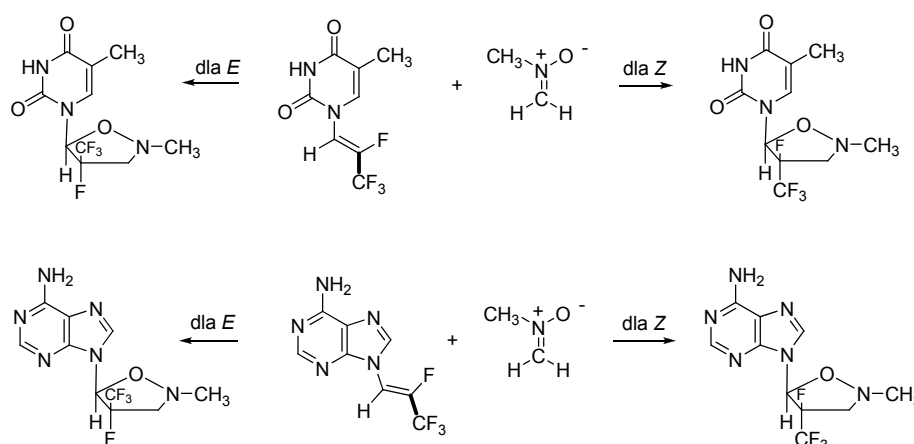


Schemat 14.

<sup>‡</sup> Niepublikowane dane, przygotowane do druku.



(*E/Z*)  $N^1$ -(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-enylo)tymina oraz (*E/Z*)  $N^9$ -(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-enylo)adenina w reakcjach z *N*-podstawionymi achiralnymi metylenonitronami dają fluorowane izoksazolidynowe analogi nukleozydów. Reakcje prowadzone na stereochemicznie czystych, rozseparowanych izomerach *E* i *Z* tetrafluoropropenylowej pochodnej tyminy oraz adeniny dają odpowiednio dwa diastereoizomery izoksazolidynowych analogów tymidyny i adenozyiny (Schemat 15). Reakcje te są reakcjami całkowicie stereozachowawczymi, a pojawiające się problemy natury stereochemicznej będą szczegółowo omawiane w przygotowywanej publikacji.



Schemat 15.

Diastereoizomery otrzymanych związków są w pełni rozróżnialne w spektroskopii  $^{19}\text{F}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR i  $^1\text{H}$  NMR.

#### 4.8 Podsumowanie i najbliższe perspektywy

- Otrzymano szereg 5-dihydroksyborylowych pochodnych pirymidyn. Są one dogodnymi prekursorami w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyaura z halogenkami fluoroalkenów prowadzącymi do fluoroalkenylowych pochodnych zasad kwasów nukleinowych. Zsyntetyzowano również po raz pierwszy 5-dihydroksyborylowe pochodne izocytozyny i wykazano, że ich cytozynowe analogi są związkami nietrwałymi.
- Pomimo niemożności otrzymania dihydroksyborylowych pochodnych 6-azauracylu, prześledzono konwersję pochodnych 6-azauracylu w reakcjach ich metalacji.
- Opracowano nowe efektywne metody syntezy szeregu fluorowinylowych i fluoropropenylowych pochodnych pirymidyn oraz pochodnych uracylu i 6-azauracylu w reakcjach sprzęgania Suzuki-Miyaura, sprzęgania Negishi i w reakcjach addycji-eliminacji typu Michaela.

- Otrzymano w reakcjach addycji-eliminacji typu Michaela szeregi  $N$ - $\alpha$ , $\beta$ -difluoro- $\beta$ -trifluorometylo-,  $N$ - $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo- i  $N$ - $\beta$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin zasad kwasów nukleinowych. Wszystkie otrzymane pochodne okazały się związkami stabilnymi i nie ulegały pod wpływem wody standartowym reakcjom hydrolizy do amidów.
- Wykazano, że stereoizomery  $E$  i  $Z$  szeregów  $N$ - $\alpha$ - i  $N$ - $\beta$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin zasad kwasów nukleinowych posiadają zdecydowanie odmienne właściwości wynikające z istnienia wewnątrzcząsteczkowego wiązania wodorowego w stereoizomerach  $Z$ .
- Otrzymano w wyniku 1,3-dipolarnej cykloaddycji achiralnych nitronów do 5-perfluorowinylo- i 5-perfluoropropenylopirymidyn ich izoksazolidynowe pochodne. Niestandardowa reakcja hydrolizy prowadziła do otrzymania fluorowanego analogu pseudourydyny posiadającego cząsteczkę izoksazolidyny zamiast pierścienia cukrowego.
- Prześlędzono możliwość otrzymywania fluorowanych izoksazolidynowych analogów nukleozydów w stereospecyficznych reakcjach 1,3-dipolarnej cykloaddycji nitronów do  $N$ - $\beta$ -fluoro- $\beta$ -trifluorometylo enamin zasad kwasów nukleinowych. Otrzymano diastereoizomerycznie czyste izoksazolidynowe analogi tymidyny i adenozyyny.

Zasady kwasów nukleinowych posiadające podstawnik fluoroalkenylowy są dobrymi jednostkami budulcowymi w stereospecyficznych reakcjach 1,3-cykloaddycji z nitronami i innymi dipolami. Powstały w wyniku cykloaddycji pierścień heterocykliczny może imitować pierścień rybofuranozy, jak również ulegać procesom otwarcia i przegrupowań. Moje badania zmierzają wyraźnie w kierunku syntezy i zastosowania fluorowanych cyklicznych i acyklicznych analogów C- i N-nukleozydów zawierających podstawniki fluorowe w części pseudocukrowej. Szczególną uwagę chciałabym zwrócić na syntezę zfunkcjonalizowany pochodnych analogów nukleozydów zdolnych do procesu fosforylacji oraz pochodnych fosfonianowych zawierających trwałe wiązanie węgiel-fosfor. W przeciwieństwie do fosforanów analogi fosfonianowe są związkami bardziej stabilnymi i nie są rozszczepiane przez hydrolazy komórkowe.

## Literatura

1. a) Menga, W.-D.; Qing, F.-L. [Fluorinated Nucleosides as Antiviral and Antitumor Agents](#). *Current Topics in Medicinal Chemistry* **2006**, 6, 1499-1528.
- b) Begue, J.-P.; Bonet-Delpon, D. [Recent advances \(1995-2005\) in fluorinated pharmaceuticals based on natural products](#). *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 922-1012.
- c) Qiu, X.-L.; Xu, X.-H.; Qing, F.-L. [Recent advances in the synthesis of fluorinated nucleosides](#). *Tetrahedron* **2010**, 66, 789-843.

2. a) Goudgaon, N. M.; El-Kattan, G. F.; Schinazi, R. F. Boron containing pyrimidines, nucleosides and oligonucleotides for neutron capture therapy. *Nucleosides & Nucleotides* **1994**, *13*, 849-880.
- b) Leśnikowski, Z. J.; Schinazi, R. F. Boron neutron capture therapy of cancers: nucleic bases, nucleosides and oligonucleotides as potential boron carriers. *Polish J. Chem.* **1995**, *69*, 827-840.
3. Trippier, P. C.; McGuigan, C. Boronic acids in medicinal chemistry. Anticancer, antibacterial and antiviral applications. *MedChemCom* **2010**, *3*, 183-198.
4. Baker, S. J.; Ding, C. Z.; Akama, T.; Zhang, Y.-K.; Hernandez, V.; Xia, Y. Therapeutic potential of boron-containing compounds. *Future Medicinal Chemistry* **2009**, *1*, 1275-1288.
5. Yoshinori Yamamoto; Toshiya Seko; Hisao Nemoto. New method for the synthesis of boron-10 containing nucleoside derivatives for neutron-capture therapy via palladium-catalyzed reaction. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4734-4736.
6. Liao, T. K.; Podrebarac, E. G.; Cheng, C. C. Boron-substituted pyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1869-1870.
7. Schinazi, R. F.; Prusoff, W. H. Synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2'-deoxyuridine and related boron-containing pyrimidines. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 841-847.
8. Chen, X.; Bastow, K.; Goz, B.; Kucera, L.; Morris-Natschke, S. L.; Ishaq, K. S. Boronic acid derivatives targeting HIV-1. *Antiviral Chemistry & Chemotherapy* **1996**, *7*, 108-114.
9. Peters, D.; Hornfeldt, A. B.; Gronowitz, S. J. Synthesis of various 5-substituted uracils. *J. Heterocycl. Chem.* **1990**, *27*, 2165-2173.
10. Handschumacher, R. E.; Welch, A. D. Microbial studies of 6-azauracil, an antagonist of uracil. *Cancer Res.* **1956**, *16*, 965-969.
11. Ruth, J. L.; Cheng, Y. C. Selective antiviral agents. *J. Biol. Chem.* **1982**, *257*, 10261-10264.
12. Ple, N.; Turck, A.; Queguiner, G.; Glassl B.; Neunhoeffer, H. Chemistry of 1,2,4-triazines, XV. First metalation of 1,2,4-triazine derivatives. *Liebigs Ann. Chem* **1993**, *6*, 583-585.
13. Piskala, A; Gut, J; Fiedler, P; Mosojdkova, M; Saman, D.; Liboska R. Mesoionic dimethyl derivatives of some 1,2,4-triazinones. The course of the reaction of 3,5-dimethoxy, 3-methoxy-5-methylthio, 5-methoxy-3-methylthio and 3,5-bis(methylthio)-1,2,4-triazine with methyl iodide. *J. Heterocyclic Chem.* **1993**, *30*, 1317-1324.

14. a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. A new stereospecific cross-coupling by the palladium-catalyzed reaction of 1-alkenylboranes with 1-alkenyl or 1-alkynyl halides. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437-3440.
- b) Miyaura, N.; Suzuki, A. Stereoselective synthesis of arylated (*E*)-alkenes by the reaction of alk-1-enylboranes with aryl halides in the presence of palladium catalyst. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, *19*, 866-867.
15. a) Molander, G. A.; Canturk, B. Organotrifluoroborates and monocoordinated palladium complexes as catalysts - A perfect combination for Suzuki-Miyaura coupling. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 9240-9261.
- b) Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. Non-conventional methodologies for transition-metal catalysed carbon-carbon coupling: a critical overview. Part 2: The Suzuki reaction. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 3047-3101.
16. Magano, J; Dunetz, J. R. Large-scale applications of transition metal-catalyzed couplings for the synthesis of pharmaceuticals. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2177-2250.
17. a) Amblard, F.; Nolan, S. P.; Schinazi, R. F.; Agrofoglio, L. A. Efficient synthesis of various acycloalkenyl derivatives of pyrimidine using cross-metathesis and Pd(0) methodologies. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 537-544;
- b) Pomeisl, K.; Holy, A.; Pohl, R.; Horska, K. Use of Pd-catalyzed Suzuki-Miyaura coupling reaction in the rapid synthesis of 5-aryl-6-(phosphonomethoxy)uracils and evaluation of their inhibitory effect towards human thymidine phosphorylase. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8486-8492.
19. a) Jones, A. S.; Rahim, S. G.; Walker, R. T.; De Clercq, E. Synthesis and antiviral properties of (*Z*)-5-(2-bromovinyl)-2'-deoxyuridine. *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 759-760.
- b) De Clercq, E.; Desgranges, C.; Herdewijn, P.; Sim, I. S.; Jones, A. S.; McLean, M. J.; Walker, R. T. Synthesis and antiviral activity of (*E*)-5-(2-bromovinyl)uracil and (*E*)-5-(2-bromovinyl)uridine. *J. Med. Chem.* **1986**, *29*, 213-217.
20. Agrofoglio, L. A.; Gillaizeau, I.; Saito, Y. Palladium-Assisted Routes to Nucleosides. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1875-1916.
21. Dmowski, W. An improved synthesis of 1-phenylpentafluoropropenes. *J. Fluorine Chem.* **1981**, *18*, 25-30.
22. a) Gillet, J. P.; Sauvetre, R.; Normant, J. F. Preparation et reactivite de fluorovinylzincs. *Tetrahedron Letters* **1985**, *26*, 3999-4002.
- b) Heinze, P. L.; Burton, D. J. Palladium-catalyzed cross-coupling of perfluoroalkenylzinc reagents with aryl iodides. A new, simple synthesis of  $\alpha,\beta,\beta$ -

trifluorostyrenes and the stereoselective preparation of 1-arylperfluoropropenes. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2714-2720.

c) Morken, P. A.; Burton, D. J. Preparation of  $\beta,\beta$ -difluoro- $\alpha$ -(trifluoromethyl)styrenes by palladium-catalyzed coupling of aryl iodides with pentafluoropropen-2-ylzinc reagent. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1167-1172.

23. a) Snieckus, V. Directed ortho metalation. Tertiary amide and O-carbamate directors in synthetic strategies for polysubstituted aromatics. *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879-933.

24. Koroniak, H.; Palmer, K. W.; Dolbier Jr, W. R.; Zhang, H.-Q.  $^{19}\text{F}$  NMR properties of some trifluorovinyl- and pentafluoropropenyl-substituted aromatics. *Magn. Res. Chem.* **1993**, *31*, 748-751.

25. a) Li, X.; Pan, H.; Jiang, X. N-Perhalofluoroalkylation of secondary amines by the reactions of the amines and amides with perhalofluoroalkanes. Halophilic attack on nitrogen nucleophile on C-Br bond. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 3699-3702.

b) Dolbier Jr, W. R.; Rong, X. X. 1,1-Bis(dimethylamino)-2,2,2-trifluoroethane, a readily-available precursor to the novel fluorinated building block 1,1-bis(dimethylamino)-2,2-difluoroethene. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1576-1577.

26. Morken, P. A.; J. Burton, D. J. Preparation of  $\beta,\beta$ -difluoro- $\alpha$ -(trifluoromethyl)styrenes by palladium-catalyzed coupling of aryl iodides with pentafluoropropen-2-ylzinc reagent. *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 1167-1172.

27. a) Flowers, W. T.; Haszeldine, N. R.; Owen, C. R.; Thomas, A. Reaction of aromatic or heterocyclic amines and perfluoro-2-methylpent-2-ene to give fused pyridines, ketenimines or enamines *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1974**, 134-135.

b) Takaoka, A.; Iwakiri, H.; Ishikawa, N. F-Propene-dialkylamine reaction products as fluorinating agents. *Bull. Chem. Soc. Jap.* **1979**, *52*, 3377-3380.

c) Petrov, V.A., Swearingen, S., Hong, W., Petersen, W. C. 1,1,2,2-Tetrafluoroethyl-N,N-dimethylamine. A new selective fluorinating agent. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 25-31.

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

28. a) Paquette, L. A. Unsaturated heterocyclic systems. XVII. The reaction of 2(1H)-pyridone with hexafluoro-2-butyne. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2107-2108.

- b) Chambers, R. D.; Jones, C. G. P.; Silvester, M. J.; Speight, D. B.; Stereochemistry of nucleophilic additions to hexafluoro-2-butyne. *J. Fluorine Chem.* **1984**, *25*, 47-56.
29. a) Ciapetti, P.; Taddei, M. A simple preparation of *N*-vinyl derivatives of DNA nucleobases. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11305-11310.
- b) Dalpozzo, R.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Procopio, A.; Romeo, R.; Sindona, G. A convenient method for the synthesis of *N*-vinyl derivatives of nucleobases. *Synthesis* **2002**, *2*, 172-174.
30. Yashima, E.; Tajima, T.; Miyauchi, N. Spectroscopic study of the interaction between poly-(9-vinyladenine) and single or multistrand RNA. *Biopolymers* **1992**, *32*, 811-817.
31. Chiacchio, U.; Padwa, A.; Romeo, G. Cycloaddition methodology: A useful entry towards biologically active heterocycles. *Current Organic Chemistry*, **2009**, *13*, 422-447.
32. Joshi, R. V.; Xu, Z.-Q.; Ksebati, M. B.; Kassel, D.; Corbett, T. H.; Drach, J. C.; Zemlicka, J. Synthesis, transformations and biological activity of chloro enamines and ynamines derived from chloroalkenyl- and alkynyl-*N*-substituted purine and pyrimidine bases of nucleic acids. *Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1994**, 1089-1098.
33. Molken, P. A.; Lu, H.; Nakamura, A.; Burton, D. J. Convenient preparation and functionalization of 2-metalated pentafluoropropenes. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4271-4274.
34. Cooper, J. A.; Olivares, C. M.; Sandford, G. Nucleophilic substitution and Claisen rearrangement reactions of R-CF=CF-CF<sub>3</sub>. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4887-4891.
35. Afonin, A. V.; Perez, D. E.; Ruiz de Azua, M.C.; Contreras, H. R.; Lazzaretti, P. Dependence of geminal <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H and <sup>31</sup>P-<sup>1</sup>H spin-spin coupling constant on the specific intramolecular C-H...X interaction. *Russ. Chem. Bull.* **1997**, *46*, 292-296.
36. a) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Procopio, A.; Rescifina, A.; Romeo, G.; Romeo, R. Stereoselective approach to isoxazolidinyl nucleosides. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *10*, 1893-1898.
- b) Bortolini, O.; D'Agostino, M.; De Nino, A.; Maiuolo, L.; Nardi, M.; Sindona, G. Solvent-free microwave assisted 1,3-cycloaddition of nitrones with vinyl nucleobases for the synthesis of *N,O*-nucleosides. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 8078-8081.
37. a) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Iannazzo, D.; Piperno, A.; Pistara, V.; Rescifina, A.; Romeo, R.; Valveri, V.; Mastino, A.; Romeo, G. Enantioselective syntheses and cytotoxicity of *N,O*-nucleosides. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3696-3702.

b) Bortolini, O.; De Nino, A.; Eliseo, T.; Gavioli, R.; Maiuolo, L.; Russo, B.; Sforza, F. **Synthesis and biological evaluation of diastereoisomerically pure N,O-nucleosides.** *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6970-6976.

38. a) Chiacchio, U.; Corsaro, A.; Mates, J.; Merino, P.; Piperno, A.; Rescifina, A.; Romeo, G.; Tejero, T. **Isoxazolidine analogues of pseudouridine: a new class of modified nucleosides.** *Tetrahedron* **2003**, *59*, 4733-4738.

b) Coutouli-Argyropoulou, E.; Lianis, P.; Mitakou, M.; Giannoulis, A.; Nowak, J. **1,3-Dipolar cycloaddition approach to isoxazole, isoxazoline and isoxazolidine analogues of C-nucleosides related to pseudouridine.** *Tetrahedron* **2006**, *62*, 1494-1501.

c) Lee, Y. S.; Park, S. M.; Kim, B. H. **Synthesis of 5-isoxazol-5-yl-2'-deoxyuridines exhibiting antiviral activity against HSV and several RNA viruses.** *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1126-1128.

39. Jakowiecki, J.; Loska, R.; Małkosza, M. **Synthesis of  $\alpha$ -trifluoromethyl- $\beta$ -lactams and esters of  $\alpha$ -amino acids via 1,3-dipolar cycloaddition of nitrones to fluoroalkenes.** *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5436-5441.

40. Huisgen, R.; Mlostoń, G.; Langhals, E. **The first two-step 1,3-dipolar cycloadditions: non-stereospecificity.** *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6401-6402.

**H1. Studies on the synthesis of the derivatives of 5-(dihydroxyboryl) cytosines and isocytosines**

H. Wójtowicz-Rajchel, M. Suchowiak, P. Fiedorow, K. Golankiewicz  
*Perkin Trans. 2* **1998**, *4*, 841-846. [IF: 1.68]

**H2. The facile synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2,4-bis-(alkoxy)pyrimidines and N(1)-substituted 5-(dihydroxyboryl)uracils**

H. Wójtowicz-Rajchel, K. Golankiewicz  
*Organic Preparations and Procedures International* **1998**, *30*, 433-437. [IF: 0.83]

**H3. Novel ring contraction of 6-azauracil derivatives**

H. Wójtowicz-Rajchel, J. Szczepkowska-Szolcman, K. Golankiewicz  
*Tetrahedron* **2000**, *56*, 5909-5914. [IF: 2.36]

**H4. Reactions of  $\pi$  elektron rich 1,2,4-triazines with organolithium nucleophiles**

J. Szczepkowska-Szolcman, A. Katrusiak, H. Wójtowicz-Rajchel, K. Golankiewicz  
*Perkin Transaction 1*, **2002**, 2549-2553. [IF: 2.18]

**H5. Palladium catalyzed cross coupling of perfluoroalkenyl zinc reagents with 5-halogeno-6-azauracils**

H. Wójtowicz-Rajchel, I. Bednarczyk, A. Katrusiak, H. Koroniak  
*Mendeleev Commun.* **2004**, *14*, 63-65. [IF: 0.64]

- H6.** Simple synthesis of some pentafluoropropenyl derivatives of pyrimidine and purine based on addition-elimination reaction  
H. Wójtowicz-Rajchel, M. Migas, H. Koroniak  
*J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8842-8846. [IF: 3.79]
- H7.** A convenient method for the synthesis of stable  $\alpha$ -Fluoro enamines of nucleobases  
H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak, A. Katrusiak  
*Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2, 368-376. [IF: 3.02]
- H8.** Fluorinated enamines of nucleobases as precursors of nucleoside analogues. Synthesis, spectroscopic and structural studies  
H. Wójtowicz-Rajchel, M. Pasikowska, A. Olejniczak, A. Kartusiak, H. Koroniak  
*New J. Chem.* **2010**, 34, 894-902. [IF: 2.63]
- H9.** Synthesis of 5-fluorovinyl derivatives of pyrimidines via Suzuki-Miyaura coupling and their 1,3-dipolar cycloaddition reactions with nitrones  
H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak  
*J. Fluorine Chem.* **2012**, 135, 225-230. [IF: 2.03]
- H10.** Synthesis and applications of fluorinated nucleoside analogues  
H. Wójtowicz-Rajchel (Review)  
*J. Fluorine Chem.* **2012**, DOI:10.1016/j.jfluchem.2012.06.026. [IF: 2.03]
- H11.** 1,3-Dipolar cycloaddition reactions to fluoroalkenes  
H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak  
*Efficient preparation of fluorine compounds*, 363-368. Edited by Herbert W. Roesky, John Wiley & Sons, Inc., **2013**.
- H12.** Synthesis of fluorinated vinyl derivatives of nucleic acid bases  
H. Wójtowicz-Rajchel, D. Pluskota-Karwatka, H. Koroniak  
*Efficient preparation of fluorine compounds*, 368-373. Edited by Herbert W. Roesky, John Wiley & Sons, Inc., **2013**.

## 5. OMÓWIENIE POZOSTAŁYCH OSIĄGNIĘĆ NAUKOWO – BADAWCZYCH

Studia magisterskie rozpoczęłam w roku 1977 na Wydziale Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza w Poznaniu i ukończyłam je w roku 1982. Pracę magisterską zatytułowaną „Kompleksy cytozyny z kwasami karboksylowymi” wykonałam pod kierunkiem prof. dr hab. K. Golankiewicza w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych. Równoległe z pracą magisterską, przez okres 9 miesięcy 1982 roku, podjęłam pracę na Wydziale Farmacji Akademii Medycznej w Poznaniu w zespole prof. dr hab. U. Wrzeczono [4]

W roku 1982 zostałam słuchaczem Środowiskowego Studium Doktoranckiego i rozpoczęłam pracę doktorską pod kierunkiem prof. K. Golankiewicza. Jej tematyka



leżała w głównym nurcie prowadzonych przez Niego badań nad właściwościami polimetylenowych analogów dinukleotydów. W badaniach tych 1,1-polimetyleno-bis-2,4-diketopirymidyny traktowane były jako dogodny modelowy układ pozwalający na poznanie wpływu podstawnika zasad pirymidynowych na wewnątrzcząsteczkową asocjację zasad kwasów nukleinowych i ich przemiany fotochemiczne. Przedmiotem moich badań było 11 zsyntetyzowanych przeze mnie pochodnych 1,1-trójmetyleno-bis-uracylu, podstawionych w pozycji C<sup>5</sup> pierścienia uracylu atomami fluoru, chloru i grupami alkilowymi. Celem pracy było prześledzenie wpływu atomów chloru i fluoru na proces fotodimeryzacji, wyodrębnienie produktów reakcji fotochemicznych oraz ustalenie ich struktury. Analiza wyników pomiarów efektu hipochromowego oraz wydajności kwantowych procesu fotodimeryzacji pozwoliły na prześledzenie wpływu podstawnika na równowagę wewnątrzcząsteczkowej asocjacji w serii otrzymanych związków [1-3].

W roku 1986 uzyskałam stopień doktora nauk chemicznych na Wydziale Chemii UAM na podstawie rozprawy doktorskiej pod tytułem „Synteza, struktura i fotochemia analogów dinukleotydów zawierających halogen w części zasadowej” i rozpoczęłam pracę w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych na etacie inżyniersko-technicznym, zajmując się tematyką syntezy i fizykochemicznych właściwości pirymidyn i pirymidynowych zasad kwasów nukleinowych. W tym czasie podjęłam również współpracę naukową z zespołem prof. dr hab. Z. R. Grabowskiego z Instytutu Chemii Organicznej Polskiej Akademii Nauk w Warszawie, co zaowocowało publikacjami dotyczącymi tzw. *twisted intramolecular charge transfer* w pirymidynach [6, 10].

W listopadzie 1988 roku wyjechałam na 14 miesięczny staż podoktorski do University of Floryda w Gainesville w USA. Pracując w grupie dr Wiliama. R. Dobiera zajęłam się tematyką generowania difluorokarbenów i ich zastosowaniem w tworzeniu geminalnych difluorocyklopropanów i ich pochodnych. Istnieje wiele prekursorów difluorokarbenu oraz metod syntezy *gem*-difluorocyklopropanów, jednakże w większości reagenty w nich użyte są wysoce toksyczne i wymagające skomplikowanej procedury ich otrzymywania. W laboratorium dr Dobiera opracowałam między innymi wydajne i efektywne procedury generowania difluorokarbenów w syntezie *gem*-difluoropropenów, z wykorzystaniem prostych układów CF<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/TiCl<sub>4</sub>/LiAlH<sub>4</sub> i CF<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>/Zn/l<sub>2</sub> [8].

W okresie od października 1992 roku do początku 1994 roku przebywałam jako Post-Doctoral Associate w zespole dr Dabney W. Dixon na Georgia State University w Atlancie w USA. Podjęłam tam realizację całkowicie nowej dla mnie tematyki badawczej dotyczącej interkalatorów porfiryńowych, płaskich dużych molekuł zdolnych do interkalacji pomiędzy pary zasad w podwójnej helisie DNA [14]. Badanie interkalacji pomiędzy porfirydami i kwasami nukleinowymi jest zagadnieniem bardzo istotnym, ponieważ porfirydy są stosowane jako strukturalne sondy kwasów nukleinowych, a zwłaszcza jako czynniki do ich selektywnego rozszczepiania. Drugim pokrewnym zagadnieniem badawczym w zespole dr Dixon była synteza oraz metody separacji alkilowych pochodnych porfiryń i kationowych metaloporfiryń [13].

Po powrocie ze stażu kontynuowałam wcześniejszą tematykę dotyczącą pirymidyn i zasad kwasów nukleinowych. W roku 1998 przeszedłam z etatu inżyniersko-technicznego na etat naukowy i zaczęłam pracę na stanowisku adiunkta

w kierowanym przez prof. K. Golankiewicza, a później przez prof. H. Koroniaka Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych. Rozpoczęłam badania w których pojawiło się połączenie elementów badań organicznych związków boru i fluoru oraz, co stanowiło wcześniej podstawę doktoratu, badania modyfikowanych zasad kwasów nukleinowych i ich analogów. Prowadzone obecnie przeze mnie badania zmierzają wyraźnie w kierunku syntezy, właściwości i zastosowania fluorowanych cyklicznych i acyklicznych analogów nukleozydów.

## DZIAŁALNOŚĆ NAUKOWA

Mój obecny dorobek naukowy obejmuje: 26 publikacji (w tym 23 publikacje z Listy Filadelfijskiej), 2 patenty, 2 rozdziały książkowe oraz 24 komunikaty prezentowane na sympozjach międzynarodowych i konferencjach krajowych. Impact factor publikacji został podany zgodnie z rokiem ich opublikowania, dla najwcześniejszych publikacji [1] - [8], została podana wartość współczynnika najbardziej zbliżona czasowo z rokiem publikacji. Sumaryczny impact factor według bazy Web of Knowledge wynosi **IF = 44.53**, średni impact factor na pracę wynosi **IF = 1.94**. Łączna liczba cytowań (bez autocytowań) według bazy Web of Knowledge wynosi **254**, indeks Hirscha **h = 7**.

### Wykaz publikacji w czasopismach naukowych

Prace wchodzące w skład rozprawy habilitacyjnej oznaczono dodatkowo pogrubionymi symbolami **H1 - H12**

1. The influence of chlorine substitution on photochemical and spectroscopic properties of dinucleotide analogs  
K. Golankiewicz, H. Wójtowicz  
*Pol. J. Chem.* **1985**, 59, 621-625. (IF: 0.42)
2. Synthesis of halogenoderivatives of dinucleotide analogues  
K. Golankiewicz, H. Wójtowicz  
*Pol. J. Chem.* **1985**, 59, 209-213. (IF: 0.42)
3. The influence of fluorine substitution on photochemical and spectroscopic properties of dinucleotide analogs  
K. Golankiewicz, H. Wójtowicz  
*Pol. J. Chem.* **1986**, 60, 943-947. (IF: 0.42)
4. Triterpenoids. Carbon-13 spectra of 18- $\alpha$ - and 18- $\beta$ -11-oxooleanoic acid derivatives  
U. Wrzeciono, L. Zaprutko, H. Wójtowicz, J. Budzianowski  
*Magnetic Resonance in Chemistry* **1987**, 25, 223-226. (IF: 1.44)
5. The structural study of internal [2+2] photodimers of the derivatives of 1,1'-trimethylene-bis-(5-fluoro)uracil  
H. Koroniak, H. Wójtowicz, K. Golankiewicz

- 
- Biochem. Biophys. Res. Commun.* **1987**, 146, 1270-1276. (IF: 3.58)
6. Dual fluorescence of 4-(dialkylamino)pyrimidines. Twisted charge transfer state formation favored by hydrogen bond or by coordination to the metal ion  
J. Herbich, Z. R. Grabowski, H. Wójtowicz, K. Golankiewicz  
*J. Phys. Chem.* **1989**, 93, 3439-3444. (IF: 3.04)
7. Stacking controlled phototransformations of the 5-fluorouracil residues in dinucleotide model compounds  
J. J. Langer, H. Wójtowicz, K. Golankiewicz  
*J. Photochem. Photobiol. B4* **1989**, 15-20. (IF: 1.79)
8. New zinc difluorocarbenoid reagent  
W. R. Dolbier, H. Wójtowicz, C. R. Burkholder  
*J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5420-5422. (IF: 3.03)
9. Influence of intermolecular hydrogen bonds on the geometry of the photo dimerization of 1,1'-trimethylenebis(5R, 5R')uracils  
B. Brzeziński, H. Wójtowicz, K. Golankiewicz  
*J. Mol. Structure* **1991**, 245, 13-19. (IF: 0.94)
10. Twisted intramolecular charge transfer state in supercooled molecules  
J. Herbich, F. P. Salgado, R. P. H. Reittschnick, Z. R. Grabowski, H. Wójtowicz  
*J. Phys. Chem.* **1991**, 95, 3491-3497. (IF: 3.04)
11. Orthoeffect in the mass spectrometric behavior of N-(pyrimidin-4-yl)aminobenzoic acids and their methyl esters  
A. S. Płaziak, J. Spychała, H. Wójtowicz, J. J. Langer, K. Golankiewicz  
*Organic Mass Spectrometry* **1992**, 27, 1293-1298.
12. Scope and limitations of Boron Neutron Capture Therapy as the selective tool against cancer  
H. Wójtowicz-Rajchel, H. Thiel-Pawlicka, K. Golankiewicz  
*Postępy Biochemii (English Edition)* **1995**, 41, 321.
13. Capillary electrophoretic separation of cationic porphyrins  
Dabney W. Dixon, Guamin Pu, H. Wojtowitz  
*J. Chromatogr. A* **1998**, 802, 367-380. (IF: 2.32)
14. Intramolecular quenching of porphyrin fluorescence by a covalently-linked ferrocene in DNA scaffolding  
N. B. Thornton, H. Wojtowitz, T. Netzel, D. W. Dixon  
*J. Phys. Chem.* **1998**, 102, 2101-2110. (IF: 2.39)
15. **H1** Studies on the synthesis of the derivatives of 5-(dihydroxyboryl) cytosines and isocytosines  
H. Wójtowicz-Rajchel, M. Suchowiak, P. Fiedorow, K. Golankiewicz
-

- 
- Perkin Trans. 2*, **1998**, 4, 841-846. (IF: 1.68)
16. **H2** The facile synthesis of 5-(dihydroxyboryl)-2,4-bis-(alkoxy)pyrimidines and N(1)-substituted 5-(dihydroxyboryl)uracils  
H. Wójtowicz-Rajchel, K. Golankiewicz  
*Organic Preparations and Procedures International* **1998**, 30, 433-437. (IF: 0.83)
17. Mass spectrometry of 2,4-dialkoxy-5-bromopyrimidines  
A. S. Płaziak, H. Wójtowicz-Rajchel, K. Golankiewicz  
*Polish J. Chem.* **1998**, 72, 719-724. (IF: 0.51)
18. Związki modelowe w badaniach fotochemii kwasów nukleinowych  
H. Wójtowicz-Rajchel, K. Golankiewicz  
*Na pograniczu chemii i biologii, t. III* **1999**, 165.
19. **H3** Novel ring contraction of 6-azauracil derivatives  
H. Wójtowicz-Rajchel, J. Szczepkowska-Sztolcman, A. Katrusiak, K. Golankiewicz  
*Tetrahedron*, **2000**, 56, 5909-5914. (IF: 2.36)
20. **H4** Reactions of  $\pi$  elektron rich 1,2,4-triazines with organolithium nucleophiles  
J. Szczepkowska-Sztolcman, A. Katrusiak, H. Wójtowicz-Rajchel, K. Golankiewicz  
*Perkin Transaction 1*, **2002**, 2549-2553. (IF: 2.18)
21. **H5** Palladium catalyzed cross coupling of perfluoroalkenyl zinc reagents with 5-halogeno-6-azauracils  
H. Wójtowicz-Rajchel, I. Bednarczyk, A. Katrusiak, H. Koroniak  
*Mendeleev Commun.* **2004**, 14, 63-65. (IF: 0.64)
22. **H6** Simple synthesis of some pentafluoropropenyl derivatives of pyrimidine and purine based on addition-elimination reaction  
H. Wójtowicz-Rajchel, M. Migas, H. Koroniak  
*J. Org. Chem.* **2006**, 71, 8842-8846. (IF: 3.79)
23. **H7** A convenient method for the synthesis of stable  $\alpha$ -fluoro enamines of nucleobases  
H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak, A. Katrusiak  
*Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2, 368-376. (IF: 3.02)
24. **H8** Fluorinated enamines of nucleobases as precursors of nucleoside analogues. Synthesis, spectroscopic and structural studies  
H. Wójtowicz-Rajchel, M. Pasikowska, A. Olejniczak, A. Kartusiak, H. Koroniak.  
*New J. Chem.* **2010**, 34, 894-902. (IF: 2.63)
25. **H9** Synthesis of 5-fluorovinyl derivatives of pyrimidines via Suzuki-Miyaura coupling and their 1,3-dipolar cycloaddition reactions with nitrones  
H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak
-

*J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 225-230. (IF: 2.03)

26. **H10.** [Synthesis and applications of fluorinated nucleoside analogues](#)

H. Wójtowicz-Rajchel (Review)

*J. Fluorine Chem.* **2012**, DOI:10.1016/j.jfluchem.2012.06.026. (IF: 2.03)

27. **H11.** [1,3-Dipolar cycloaddition reactions to fluoroalkenes](#)

H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak

*Efficient preparation of fluorine compounds*, 363-368. Edited by Herbert W. Roesky, John Wiley & Sons, Inc., **2013**.

28. **H12.** [Synthesis of fluorinated vinyl derivatives of nucleic acid bases](#)

H. Wójtowicz-Rajchel, D. Pluskota-Karwatka, H. Koroniak

*Efficient preparation of fluorine compounds*, 368-373. Edited by Herbert W. Roesky, John Wiley & Sons, Inc., **2013**.

### Udział w konferencjach naukowych

1. [Partially alkylated derivatives of pyridyl porphyrins](#)

Dabney W. Dixon, Hanna Wojtowicz

Southeast Regional Meeting of the American Chemical Society SERMACS'96, Birmingham, Alabama, USA, October 16-19, **1994**.

2. [Ferrocene porphyrines, synthesis and structures](#)

Dabney W. Dixon, Hanna Wojtowicz

University System Research Symposium, Atlanta, Georgia, USA, May 6-8, **1994**.

3. [Badanie reakcji podstawienia pochodnych pirymidyn borem](#)

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Halina Thiel-Pawlicka, Krzysztof Golankiewicz

Zjazd Naukowy PTCh, Lublin, 25-28 września **1995**.

4. [N-Borocyjanowe pochodne pirymidyny](#)

Halina Thiel-Pawlicka, Hanna Wójtowicz-Rajchel, Krzysztof Golankiewicz

Zjazd naukowy PTCh, Lublin, 25-28 września **1995**.

5. [Boron containing pyrimidines for Neutron Capture Therapy](#)

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Halina Thiel-Pawlicka, Krzysztof Golankiewicz

11<sup>th</sup> International Conference on Organic Synthesis, ICOS-11, Amsterdam, Holandia, 30 czerwca - 4 lipca **1996**.

6. [Właściwości spektralne pirymidyn zawierających bor](#)

Halina Thiel-Pawlicka, Hanna Wójtowicz-Rajchel, Krzysztof Golankiewicz

Zjazd Naukowy PTCh, Poznań, wrzesień **1996**.

7. [Badanie zjawiska stackingu w borowych pochodnych pirymidyn](#)

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Halina Thiel-Pawlicka, Krzysztof Golankiewicz

---

Zjazd Naukowy PTCh, Poznań, wrzesień **1996**.

8. Pochodne cytozyny zawierające bor

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Halina Thiel-Pawlicka, Krzysztof Golankiewicz  
Zjazd Naukowy PTCh, *Poznań*, wrzesień **1996**.

9. Wydajna synteza 2,4-dialkoksypirymidyn i N-1-alkilouracyli zawierających bor

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Halina Thiel-Pawlicka, Krzysztof Golankiewicz  
Zjazd Naukowy PTCh, *Gdańsk*, wrzesień **1997**.

10. Pochodne izocytozyny zawierające bor

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Marek Suchowiak, Krzysztof Golankiewicz  
Zjazd Naukowy PTCh, *Gdańsk*, wrzesień **1997**.

11. Mechanizm powstawania i struktura nowych pochodnych 6-azauracylu

Joanna Szczepkowska, Hanna Wójtowicz-Rajchel, Krzysztof Golankiewicz  
Zjazd Naukowy PTCh, *Gdańsk*, wrzesień **1997**.

12. Odmierna reaktywność pochodnych uracylu i 6-azauracylu w reakcjach z alkilolitami

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Krzysztof Golankiewicz  
VI Środowiskowa konferencja Naukowa Chemików, „Chemia dla człowieka i środowiska”, *Poznań*, listopad **1998**.

13. Reakcje aromatycznych triazyn z alkilowymi czynnikami litującymi

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Joanna Szczepkowska Sztolcman, Krzysztof Golankiewicz  
Zjazd Naukowy PTCh, *Rzeszów*, wrzesień **1999**.

14. Całkowicie odmienna reaktywność pochodnych 5-azauracylu i 6-azauracylu w reakcjach ze związkami organicznymi

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Joanna Szczepkowska Sztolcman, Krzysztof Golankiewicz  
Zjazd Naukowy PTCh, *Łódź*, 10-15 września **2000**.

15. Związki mezojonowe na bazie pierścienia 1,2,4-triazynowego

Hanna Wójtowicz-Rajchel, Joanna Szczepkowska Sztolcman, Krzysztof Golankiewicz  
Zjazd Naukowy PTCh, *Katowice*, 9-13 września **2001**.

16. Palladium catalyzed cross coupling of perfluoroalkenyl zinc reagents with 5-halogeno-6-azauracils

Henryk Koroniak, Hanna Wójtowicz-Rajchel, Irena Bednarczyk, Andrzej Katrusiak  
14th European Symposium on Fluorine Chemistry, *Poznań*, lipiec **2004**.

17. Karboaniony pirymidynowe jako donory Michaela w reakcjach addycji-eliminacji do heksafluoropropenu  
Hanna Wójtowicz-Rajchel, Michał Migas, Henryk Koroniak  
Zjazd Naukowy PTCh, *Poznań*, wrzesień **2005**.
18. Synthesis of some fluorinated alkeny derivatives of pyrimidines and purines  
Hanna Wójtowicz-Rajchel, Donata Pluskota-Karwatka and Henryk Koroniak  
18th Winter Fluorine Conference , USA, *St. Pete*, styczeń **2007**.
19. A convenient method for the synthesis of fluoro enamines of nucleobases  
Hanna Wójtowicz-Rajchel, Henryk Koroniak, Thorsten Treusch  
15<sup>th</sup> European Symposium on Fluorine Chemistry, *Prague*, Czechy, July 15-20, **2007**.
20. Fluorinated alkenyl derivatives of pyrimidines and purines via addition-elimination reaction.  
Hanna Wójtowicz-Rajchel, Donata Pluskota-Karwatka, Henryk Koroniak  
7th Polish-Korean Symposium on Organic Chemistry, *Kangwon*, Korea, październik **2008**.
21. Toward fluorinated alkeny derivatives of pyrimidines and purines  
Hanna Wójtowicz-Rajchel, Donata Pluskota-Karwatka, Henryk Koroniak  
13 Deutscher Fluorotag, *Schmitten*, Niemcy, wrzesień **2008**.
22. Synthesis of 5-fluorovinyl derivatives of pyrimidines and their 1,3-dipolar cycloaddition reactions with nitrones  
Hanna Wójtowicz-Rajchel, Henryk Koroniak  
16<sup>th</sup> European Symposium on Fluorine Chemistry, *Ljubljana*, Słowenia, July **2010**.
23. Fluorovinyl pyrimidines via Suzuki cross-coupling and their 1,3-dipolar cycloaddition reactions with nitrones  
Hanna Wójtowicz-Rajchel, Henryk Koroniak  
Symposium "Postępy w Chemii Połączeń Heteroorganicznych, *Łódź*, 19 listopada **2010**.
24. Reakcje 1,3-cykloaddycji nitronów z fluorowinyłowymi pochodnymi zasad kwasów nukleinowych  
Hanna Wójtowicz-Rajchel, Henryk Koroniak  
54 Zjazd PTChem i SITPChem, *Lublin*, wrzesień **2011**.

### Patenty

- Patent PL 185090 B1 „Nowe N(1)-alkilo-5-(dihydroksyborylo)uracyle oraz sposobich otrzymywania” (2003)
- Patent PL 185092 B1 „Sposób otrzymywania 5-(dihydroksyborylo)-2,4-bis(alkoksy)pirymidyn” (2003)

### Udział w projektach badawczych

- „Boronowe pochodne pirymidyn i zasad kwasów nukleinowych”  
KBN, Projekt Badawczy Własny Nr PB 023/P05/95/08 (1995-1980).  
charakter udziału – *wykonawca*  
Kierownik projektu - prof. dr hab. K. Golankiewicz
- „Badanie reaktywności aldehydów wobec DNA i analogów nukleozydów”  
KBN, Projekt Badawczy Własny Nr T09A 035 26 (2004-2007)  
charakter udziału - *wykonawca*  
Kierownik projektu – dr. D. Pluskota-Karwatka
- „Mutagenne aldehydy i ich addukty z zasadami DNA”,  
Nr projektu PBZ MNiSW 07/II/14, który był częścią projektu badawczego  
zamawianego PBZ-MNiSW-07/II/2007 (2008 – 2010)  
charakter udziału – *wykonawca*  
Kierownik projektu – dr hab. D. Pluskota-Karwatka
- „Synteza fluoropropenylowych i fluorowinyloowych pochodnych zasad kwasów  
nukleinowych”  
KBN, Projekt Badawczy Własny, Nr N N204 017935 (2008 – 2011)  
charakter udziału - *kierownik projektu*
- „Oligonukleotydowe pochodne adduktów generowanych przez endogenne  
mutageny”  
KBN, Projekt Badawczy Własny, Nr N N204 433340 (2011-2014)  
charakter udziału – *wykonawca*  
Kierownik projektu dr hab. D. Pluskota-Karwatka

### Recenzje

- Recenzowanie prac w Journal of Fluorine Chemistry ( IF: 2.03)

### Nagrody i wyróżnienia

- Zespołowa nagroda Ministra Edukacji Narodowej II stopnia (1988)
- Stypendium habilitacyjne UAM (2008 –2010)

### Staże zagraniczne

- University of Florida, Gainesville, USA, Prof. Wiliam R. Dolbier, 14 miesięcy  
(1988 – 1989)
- Georgia State University, Atlanta, USA, dr Dabney W. Dixon, 18 miesięcy  
(1992 – 1994)



- Georgia State University, Atlanta, USA, dr Dabney W. Dixon, 1 miesiąc (1998)

## 6. DZIAŁALNOŚĆ DYDAKTYCZNA

### Opieka nad dyplomantami

- Opieka naukowa i laboratoryjna nad studentami przygotowującymi prace magisterskie w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych (15 prac magisterskich)
- Opieka naukowa nad doktorantką (mgr Joanna Sztolcman)
- Opieka merytoryczna i techniczna nad studentami III roku, piszącymi i wykonującymi prace licencjackie w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych

### Zajęcia dla studentów Wydziału Chemii

Obciążenia dydaktyczne - średnio 240 godzin w każdym roku

- Proseminaria z Chemii Organicznej (chemia organiczna I i II studiów stacjonarnych pierwszego stopnia)
- Ćwiczenia laboratoryjne z Chemii organicznej II (obecnie II rok studiów stacjonarnych pierwszego stopnia)
- Ćwiczenia laboratoryjne z polimerów (studia stacjonarne drugiego stopnia)
- Język angielski dla chemików dla studentów IV roku Chemii
- Opiekun roku specjalności Chemia Ogólna studiów w latach 1999-2004

### Zajęcia dla studentów spoza Wydziału Chemii

- Opieka naukowo - techniczna nad studentem realizującym indywidualny tok nauki (wymiana z Westfälische Wilhelms-Universität Münster, 2006)
- Zajęcia dla studentów Wydziału Biologii UAM – I rok
- Zajęcia laboratoryjne na podyplomowym studium dla Nauczycieli Chemii, organizowanym przez Wydział Chemii UAM (2003-2005)
- Prowadzenie warsztatów chemicznych dla szkół średnich (1999 – 2002)

---

## 7. DZIAŁALNOŚĆ ORGANIZACYJNA

- udział w organizowaniu „drzwi otwartych” dla uczniów szkół średnich (1999-2000)
- udział w organizowaniu prezentacji naszego Wydziału w ramach „Promocji Edukacyjnej” (1999 )
- udział w Komisji Rekrutacyjnej dla doboru kandydatów na rok I rok studiów (1999 -2000)
- Pełnomocnik Dziekana do spraw socjalno-bytowych na Wydziale Chemii (od 01.02.2010)

H. Wójtowicz-Rajchel - R