

*Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii*

# **$\alpha$ -Hydroksyfosfonianowe pochodne węglowodanów oraz aminokwasów – synteza i właściwości**

**mgr Patrycja Kaczmarek**

ROZPRAWA

przedstawiona Radzie Wydziału Chemii Uniwersytetu im. Adama Mickiewicza

w Poznaniu w celu uzyskania stopnia

**Doktora Nauk Chemicznych**

Promotor:

**Prof. zw. dr hab. Henryk Koroniak**

Promotor pomocniczy:

**Dr Magdalena Rapp**

Zakład Syntezy i Struktury Związków Organicznych



Poznań, 2019



*„Wyobraźnia bez wiedzy może stworzyć rzeczy piękne.*

*Wiedza bez wyobraźni najwyżej doskonała.”*

**Albert Einstein**

Pracę tę dedykuję Najbliższym:

Wojtkowi i Rodzicom



Pragnę serdecznie podziękować mojemu Promotorowi  
**Panu prof. zw. dr hab. Henrykowi Koroniakowi**  
za opiekę naukową, poświęcony czas, wsparcie i zaufanie oraz  
możliwość wykonywania badań laboratoryjnych  
w Zakładzie Syntezy i Struktury Związków Organicznych.

Z całego serca dziękuję również mojej Promotor pomocniczej  
**Pani dr Magdalenie Rapp** przede wszystkim za nieocenioną pomoc  
w każdej trudnej sytuacji, wszelkie cenne rady i wskazówki  
bez których moja praca nie przybrałaby takiego kształtu,  
ale także za wyjątkową serdeczność i nieustanną motywację.

Serdecznie dziękuję wszystkim Pracownikom Zakładu Syntezy  
i Struktury Związków Organicznych, w szczególności  
**mgr Joannie Wolskiej, dr Monice Biłskiej-Markowskiej** oraz  
**dr Klaudii Margas-Musielak** za przekazaną wiedzę i umiejętności,  
a także za wyjątkową atmosferę pracy i okazaną mi życzliwość.

Pragnę podziękować **Panu prof. zw. dr hab. Maciejowi Kubickiemu**  
oraz **mgr Grzegorzowi Dutkiewiczowi** z Zakładu Krystalografii,  
a także Pracownikom Wielkopolskiego Centrum Zaawansowanych  
Technologii UAM: **dr inż. Małgorzacie Kasperkowiak,**  
**dr Marcinowi Kaźmierczakowi** oraz **dr Tomaszowi Cytlakowi**  
za wykonanie niezbędnych analiz i udostępnienie wyników.

Serdeczne podziękowania składam przede wszystkim  
najbliższym mi osobom **Rodzicom, Teściom, Rodzeństwu**  
**i Przyjaciołom**, a przede wszystkim mojemu mężowi **Wojtkowi**  
za wyrozumiałość, nieustanne wsparcie, motywację oraz  
nigdy niegasnącą wiarę we mnie i moje możliwości.



## SPIS TREŚCI

Wykaz stosowanych skrótów i symboli.....	- 11 -
I. WPROWADZENIE.....	- 17 -
II. CEL PRACY .....	- 21 -
III. CZĘŚĆ LITERATUROWA.....	- 25 -
1. Znaczenie pochodnych kwasów fosfonowych w układach biologicznych .....	- 27 -
1.1. Pochodne kwasów aminofosfonowych jako analogi aminokwasów .....	- 29 -
1.2. Właściwości biologiczne wybranych pochodnych kwasów fosfonowych.....	- 32 -
2. Wybrane metody otrzymywania pochodnych kwasów alkilofosfonowych.....	- 36 -
2.1. Reakcje Michaelisa – Arbuzowa oraz Michaelisa – Beckera .....	- 36 -
2.2. Reakcje Abramova i Pudovika .....	- 38 -
2.3. Reakcja Kabchnika – Fieldsa .....	- 40 -
2.4. Inne metody otrzymywania pochodnych kwasów fosfonowych.....	- 43 -
3. Związki fluoroorganiczne .....	- 47 -
3.1. Atom fluoru – krótka charakterystyka .....	- 47 -
3.2. Fluor jako składnik cząsteczek organicznych .....	- 48 -
4. Wybrane metody wprowadzenia atomu fluoru do cząsteczki związku organicznego ..	- 54 -
4.1. Fluorowanie nukleofilowe i wspomaganie anchimeryczne grup sąsiadujących... -	54 -
4.2. Fluorowanie elektrofilowe za pomocą odczynników typu „ <i>NF</i> ”- <i>reagents</i> .....	- 59 -
4.3. Reakcje z wykorzystaniem bloków budulcowych .....	- 62 -
IV. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA.....	- 63 -
1. Synteza pochodnych kwasów $\alpha$ -hydroksyfosfonowych .....	- 65 -
1.1. Synteza (1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropylideno- $\alpha$ -D-allofuranozo)-3-C-fosfonianu dietylu A3a i (1,2:5,6-di- <i>O</i> -izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozo)-3-C-fosfonianu dietylu A3b..	- 66 -
1.2. Synteza (1,2- <i>O</i> -izopropylideno-3- <i>O</i> -metylo- $\beta$ -L-ido-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu A6a i (1,2- <i>O</i> -izopropylideno-3- <i>O</i> -metylo- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu A6b .....	- 69 -
1.3. Synteza (S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu A13a i (S)-4-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu A13b .....	- 74 -
1.4. Synteza (S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu <i>tert</i> -butylu A17a i (S)-4-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu <i>tert</i> -butylu A17b....	- 78 -

## SPIS TREŚCI

---

1.5.	Synteza ((R)-((S)-3-benzylo-2,2-dimetylooksazolidyno-4-ylo)(hydroksymetylo)-fosfonianu dietylu A22a i ((S)-((S)-3-benzylo-2,2-dimetylooksazolidyno-4-ylo)-(hydroksymetylo)fosfonianu dietylu A22b.....	- 80 -
1.6.	Synteza (R)-2-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu benzylu A26a i (R)-2-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu benzylu A26b.....	- 83 -
1.7.	Synteza (S)-2-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu tert-butylu A30a i (S)-2-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu tert-butylu A30b.....	- 86 -
1.8.	Synteza ((R)-((S)-1-benzylopirolidyno-2-ylo)(hydroksy)metylo)fosfonianu dietylu A35a i ((S)-((S)-1-benzylopirolidyno-2-ylo)(hydroksy)metylo)fosfonianu dietylu A35b.....	- 87 -
1.9.	Porównanie diastereoselektywności i wydajności reakcji Pudovika.....	- 91 -
2.	Reakcje fluorowania nukleofilowego otrzymanych pochodnych $\alpha$ -hydroksyfosfonianów.....	- 94 -
2.1.	Próby syntezy (3-deoksy-3-fluoro-1,2:5,6-di-O-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozo)-3-C-fosfonianu dietylu A62a i (3-deoksy-3-fluoro-1,2:5,6-di-O-izopropylideno- $\alpha$ -D-allofuranozo)-3-C-fosfonianu dietylu A62b.....	- 95 -
2.2.	Synteza (5-deoksy-5-fluoro-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu A36a i (5-deoksy-5-fluoro-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\beta$ -L-ido-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu A36b.....	- 97 -
2.3.	Reakcje fluorowania nukleofilowego $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych N-Cbz i N-Boc seryny.....	- 101 -
2.4.	Reakcje fluorowania nukleofilowego $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej N-Bn seryny.....	- 109 -
2.5.	Reakcje fluorowania nukleofilowego $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych N-Cbz i N-Boc proliny.....	- 112 -
2.6.	Reakcje fluorowania nukleofilowego $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej N-Bn proliny.....	- 123 -
3.	Reakcje pochodnych $\alpha$ -hydroksyfosfonianów z <i>p</i> -toluenosulfonamidem.....	- 129 -
V.	CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA.....	- 139 -
1.	Uwagi ogólne.....	- 141 -
2.	Preparatyka otrzymanych związków.....	- 147 -
2.1.	Ogólne procedury otrzymywania związków.....	- 147 -
2.2.	Synteza $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych węglowodanów oraz aminokwasów.....	- 151 -
2.3.	Reakcje fluorowania nukleofilowego otrzymanych pochodnych $\alpha$ -hydroksyfosfonianów.....	- 178 -
2.4.	Reakcje pochodnych $\alpha$ -hydroksyfosfonianów z <i>p</i> -toluenosulfonamidem.....	- 204 -
2.5.	Reakcje transformacji otrzymanych związków.....	- 212 -

## SPIS TREŚCI

---

3.	Dane krystalograficzne dla struktur krystalicznych.....	- 216 -
VI.	PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....	- 217 -
VII.	BIBLIOGRAFIA.....	- 223 -
VIII.	DOROBEK NAUKOWY AUTORA .....	- 235 -
IX.	STRESZCZENIE PRACY .....	- 241 -
X.	ATLAS WIDM.....	- 247 -
XI.	PUBLIKACJE .....	- 307 -



## Wykaz stosowanych skrótów i symboli

Å	Angstrom
Ac	grupa acetylowa
ATP	adenozyno-5'-trifosforan
B	zasada
Bn	grupa benzylova
d.r.	stosunek diastereoizomerów
DAST	trifluorek dietyloaminościarki
DeoxoFluor	trifluorek bis(2-metoksyetylo)aminościarki
DFMBA	<i>N,N</i> -dietylo- $\alpha,\alpha$ -difluoro-3-metylobenzyloamina
DMF	dimetyloformamid
DMP	2,2-dimetoksypropan
DMSO	sulfotlenek dimetylu
DNA	kwasi deoksyrybonukleinowy
DPP IV	dipeptydylopeptydaza IV
ee	nadmiar enancjomeryczny
EI	jonizacja elektronami (ang. <i>Electron Ionization</i> )
eq	ekwiwalent
EtO	grupa etoksylova
EWG	grupa wyciągająca elektrony
Fluolead	trifluorek 4- <i>tert</i> -butylo-2,6-dimetylofenylościarki
GC-MS	Chromatografia Gazowa Sprzężona ze Spektrometrią Mas
HIV	ludzki wirus niedoboru odporności
HOESY	Heterojądrowa Spektroskopia Jądrowego efektu Overhausera
HRMS	Wysokorozdzielcza Spektrometria Mas
HSQC	<i>Heteronuclear single quantum correlation</i>

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI

---

i.r.	stosunek inwertomerów
LAH	glinowodorek litu
LPA	kwask lizofosfatydowy
MMP	metaloproteinazy macierzy pozakomórkowej
MurA	transferaza urydyno-5'-difosfo- <i>N</i> -acetylo- glukozamino-3- <i>O</i> -enolopirogronianowa
MS	sita molekularne
MTPA	$\alpha$ -metoksy- $\alpha$ -trifluorometylofenylooctan
MW	promieniowanie mikrofalowe
NFOBS	<i>N</i> -fluoro- <i>o</i> -benzenodisulfonamid
NFPMS	<i>N</i> -fluoroperfluorometanosulfonimid
NFSI	<i>N</i> -fluoro- <i>N</i> -(fenylosulfonylo)benzenosulfonamid
NMR	jądrowy rezonans magnetyczny
NOE	Jądrowy Efekt Overhausera ( <i>Nuclear Overhauser Effect</i> )
NOESY	Spektroskopia Jądrowego efektu Overhausera ( <i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i> )
Nu	nukleofil
PG	grupa ochronna
Ph	grupa fenylowa
PTP	białkowa fosfataza tyrozynowa
Py	pirydyna
PyFluor	fluorek 2-pirydynosulfonylu
r.r.	stosunek rotamerów
R1	rotamer główny
R2	rotamer poboczny
<i>rac</i>	mieszanina racemiczna
RNA	kwask rybonukleinowy
Selectfluor®	bis(tetrafluoroboran) 1-(chlorometylo)-4-fluoro-

## WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW I SYMBOLI

---

	-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktanu
SET	proces przeniesienia pojedynczego elektronu ( <i>single electron transfer</i> )
S <sub>N</sub> 1	substytucja nukleofilowa jednocząsteczkowa
S <sub>N</sub> 2	substytucja nukleofilowa dwucząsteczkowa
<i>t</i> -Bu	grupa <i>tert</i> -butylowa
TBDPS	grupa <i>tert</i> -butylodifenylosililowa
TEA	trietyloamina
temp. pok.	temperatura pokojowa
THF	tetrahydrofuran
TLC	chromatografia cienkowarstwowa
t <sub>R</sub>	czas retencji
TsNH <sub>2</sub>	<i>p</i> -toluenosulfonamid
TsOH	kwasy <i>p</i> -toluenosulfonowy
v : v	stosunek objętościowy
XtalFluor-M®	tetrafluoroboran difluoro-4-morfolinylsulfoniowy



**Większość wyników zaprezentowanych  
w niniejszej rozprawie doktorskiej, została opublikowana  
w formie trzech artykułów naukowych: [1], [2] oraz [3]**

**Publikacja [1]:**

Rapp M., Mrowiec P., Koroniak H. „Application of DAST mediated reactions in transformations of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from O-isopropylidene-protected carbohydrate derivatives”, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2017**, 192(6), 745-751.

**Publikacja [2]:**

Cytlak T., Skibińska M., Kaczmarek P., Kaźmierczak M., Rapp M., Kubicki M., Koroniak H. „Functionalization of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates as a convenient route to: N-tosyl- $\alpha$ -aminophosphonates”, *RSC Advances*, **2018**, 8(22), 11957-11974.

**Publikacja [3]:**

Kaczmarek P., Rapp M., Koroniak H., “Pyrrolidine and oxazolidine ring transformations in proline and serine derivatives of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates induced by deoxyfluorinating reagents” *RSC Advances*, **2018**, 8(43), 24444-24457.

Przytoczone artykuły naukowe zostały dołączone do niniejszej rozprawy doktorskiej i znajdują się w ostatnim rozdziale.



# **I. WPROWADZENIE**



Pochodne kwasów fosfonowych znalazły zastosowanie jako analogi, w tym fosforanów powszechnie występujących w organizmach żywych i biorących udział w ważnych procesach biologicznych. Wiązanie P–O w fosforanach stosunkowo łatwo ulega hydrolizie w środowisku fizjologicznym, dlatego pochodne kwasów fosfonowych, które zawierają trwalsze wiązanie P–C odporne na działanie czynników chemicznych, hydrolizę przez fosfatazy czy rozkład termiczny; są wartymi przebadania związkami, które często znajdują się w centrum zainteresowania przy projektowaniu nowych leków. W literaturze udokumentowano wiele przykładów przejawiania szeregu różnorodnych właściwości oraz aktywności biologicznej pochodnych kwasów fosfonowych zawierających grupę aminową, hydroksylową oraz atom(y) fluoru w pozycji  $\alpha$  do grupy fosfonianowej. Wprowadzenie atomu fluoru do cząsteczki związku organicznego daje możliwość uzyskania cząsteczek o wysokim powinowactwie do miejsca aktywnego enzymu, gdyż fragmenty zawierające ten fluorowiec często stanowią analogi rozpoznawanych przez enzym grup funkcyjnych, a także wpływają na strukturę i właściwości fizykochemiczne tak zmodyfikowanego związku.

W pierwszej części niniejszej rozprawy dokonano przeglądu doniesień literaturowych dotyczących pochodnych kwasów fosfonowych, a także wpływu obecności atomu fluoru w cząsteczce związku organicznego na właściwości i aktywność biologiczną związków organicznych. Przedstawiono również znane metody syntezy pochodnych kwasów fosfonowych oraz związków fluoroorganicznych. W kolejnej części zaprezentowano wyniki badań własnych w formie dyskusji oraz część eksperymentalną z dokładnym opisem przeprowadzonych syntez i danymi spektroskopowymi otrzymanych związków. Pracę zamyka obszerny atlas widm oraz spis literatury.



## **II. CEL PRACY**



Podstawowym celem niniejszej rozprawy doktorskiej była synteza pochodnych estrów kwasów fosfonowych wybranych węglowodanów oraz aminokwasów. Jako dogodne związki wyjściowe wybrano takie związki jak pochodne: heksofuranozy (**A3a,b**), pentofuranozy (**A6a,b**), oraz *N,O*-izopropylidenoseryny i proliny posiadających takie grupy ochronne na atomie azotu jak *N*-benzyloksykarbonylową (**A13a,b** i **A26a,b**), *N-tert*-butoksykarbonylową (**A17a,b** i **A30a,b**) lub *N*-benzylową (**A22a,b** i **A35a,b**); oraz określono ich stereochemię.

Natomiast głównym celem było zbadanie wpływu grup sąsiadujących (w tym grupy fosfodiesterowej) obecnych w cząsteczkach na stereoselektywność oraz reaktywność związków w reakcjach deoksyfluorowania oraz w reakcjach z *p*-tolueno-sulfonamidem; mogących prowadzić do otrzymania fluoro- i aminofosfonianowych pochodnych węglowodanów i aminokwasów, które mogą być rozważane jako związki o potencjalnej aktywności biologicznej.

Dodatkowo celem pracy było zbadanie reakcji deoksyfluorowania otrzymanych wcześniej  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych heksofuranozy o konfiguracji  $\alpha$ -D-allozy (**A3a**) i  $\alpha$ -D-glukozy (**A3b**), pentofuranozy o konfiguracji  $\beta$ -L-idozy (**A6a**) i  $\alpha$ -D-glukozy (**A6b**); przebiegających z wykorzystaniem odczynnika DAST w różnych warunkach.

Ponadto, za cel postawiono:

Opracowanie reakcji fluorowania nukleofilowego otrzymanych wcześniej  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych seryny blokowanych grupą *N,O*-izopropylidenową oraz *N*-Cbz (**A13a**), *N*-Boc (**A17a**) lub *N*-Bn (**A22a,b**), przebiegających z wykorzystaniem odczynników DAST, DeoxoFluor lub PyFluor w różnych warunkach temperaturowych.

Określenie przebiegu reakcji fluorowania otrzymanych  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych proliny posiadających grupy ochronne na atomie azotu

## CEL PRACY

---

[*N*-Cbz (**A26a,b**), *N*-Boc (**A30a,b**) lub *N*-Bn (**A35a,b**)], przebiegających z wykorzystaniem odczynników DAST, DeoxoFluor lub PyFluor w różnych warunkach temperaturowych.

Zbadanie przebiegu reakcji otrzymanych  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych węglowodanów (**A3a,b** i **A6a,b**), oraz aminokwasów (**A13a,b**; **A26a,b**; **A17a,b**; **A30a,b**; **A22a,b** i **A35a,b**) z *p*-toluenosulfonamidem w obecności węgla potasu.

Celem niniejszej pracy doktorskiej było także określenie stereochemii otrzymanych związków oraz ustalenie mechanizmów transformacji grupy hydroksylowej pod wpływem odczynników fluorujących (DAST, DeoxoFluor, PyFluor) oraz *p*-toluenosulfonamidu.

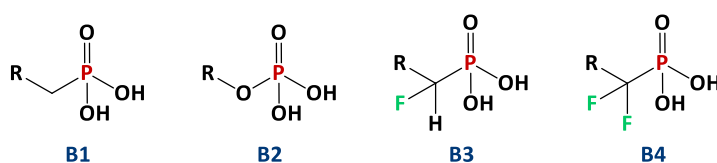
Ponadto, za cel pracy postawiono również optymalizację warunków przeprowadzonych reakcji w kierunku zwiększania wydajności produktów reakcji oraz scharakteryzowanie otrzymanych w trakcie syntez produktów za pomocą dostępnych metod spektroskopowych oraz spektrometrii masowej.

### **III. CZĘŚĆ LITERATUROWA**



## 1. Znaczenie pochodnych kwasów fosfonowych w układach biologicznych

Począwszy od lat 50-tych XX wieku rośnie zainteresowanie syntezą kwasów fosfonowych (Rysunek 1, **B1**) i ich pochodnych, a przede wszystkim ich zastosowaniem jako odpornych na działanie enzymów trawiennych analogów naturalnie występujących fosforanów (Rysunek 1, **B2**) [4]. Grupa fosforanowa jest składnikiem licznych organicznych związków naturalnych, które bardzo często występują w postaci estrów fosforanowych. Odgrywają one dominującą rolę w fizjologii komórek i z tego powodu są niezbędne dla każdego organizmu [5]. Najbardziej znaczący jest udział estrów fosforanowych jako strukturalnego i funkcjonalnego elementu w DNA oraz RNA, a także jako nośnika energii chemicznej w postaci grupy trójfosforanowej w ATP oraz jako składnika białek złożonych – fosfoproteidów.

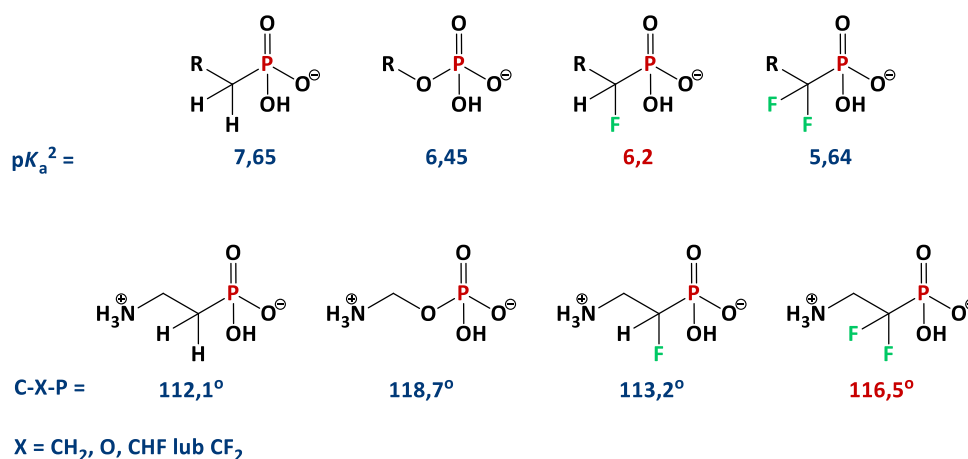


Rysunek 1 Struktury kwasów alkilofosfonowych (**B1**), kwasów fosforanowych (**B2**) oraz kwasów α-monofluoro- (**B3**) lub α,α-difluoroalkilofosfonowych (**B4**).

Zastąpienie mostkowego atomu tlenu (R-O-P) w grupie fosforanowej grupą metylenową (-CH<sub>2</sub>-) prowadzące do otrzymania odpornego na hydrolizę przez fosfatazy ugrupowania R-CH<sub>2</sub>-P nie wpływa znacząco na pewne funkcje ani konformacje związku, co jest bardzo ważne podczas wiązania się inhibitora z centrum aktywnym enzymu. Wysoka stabilność chemiczna fosfonianów, wraz z ich odpornością na degradację przez większość układów enzymatycznych, powoduje, że ta klasa związków jest szczególnie interesująca dla projektowania i opracowywania nowych leków [6]. Jednakże ze względu na różnicę elektroujemności atomów tlenu (3,44 w skali Paulinga) i węgla grupy metylenowej (2,55 w skali Paulinga) prowadzącą do zmiany polarności wiązania, a także właściwości kwasowo-zasadowych oraz geometrii cząsteczki (Rysunek 2); pochodne kwasów alkilofosfonowych **B1** nie są idealnymi analogami fosforanów **B2** [4], [7]–[10]. Na przykład druga stała dysocjacji alkilofosfonianu ma  $pK_a^2 = 7,65$ , podczas gdy  $pK_a^2$  dla pochodnej kwasu fosforanowego wynosi 6,45. Również wartość kąta C-CH<sub>2</sub>-P (112,1°)

w pochodnych fosfonianowych odbiega znacznie od wartości odpowiedniego kąta C-O-P (118,7°) w pochodnych fosforanowych, powodując różnicę w przestrzennym ułożeniu cząsteczek [10].

Okazuje się jednak, że dobrym rozwiązaniem może być wprowadzenie jednego bądź dwóch atomów fluoru, prowadzące do otrzymania  $\alpha$ -monofluoro- **B3** lub  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkilowych pochodnych kwasów fosfonowych **B4**. Atom fluoru podobny sterycznie do atomu wodoru, jednak elektronowo do grupy hydroksylowej (porównywalna polarność) wpływa na właściwości cząsteczki fosfonianu zapewniając lepsze powinowactwo inhibitora do miejsca aktywnego enzymu [10].



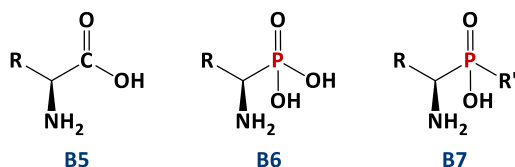
*Rysunek 2 Wpływ obecności atomu fluoru na kwasowość (wartość  $pK_a^2$ )  
i geometrię cząsteczki (wartość kąta C-X-P).*

Co więcej, ze względu na właściwości elektronoakceptorowe atomu fluoru, zastąpienie jednego atomu wodoru grupy metylenowej pochodnej kwasu alkilofosfonowego atomem fluoru wpływa na kwasowość cząsteczki ( $pK_a^2 = 6,2$ ), zbliżając ją do wartości  $pK_a^2$  odpowiednich fosforanów (6,45) – Rysunek 2. Natomiast wprowadzenie dwóch atomów fluoru prowadzące do otrzymania pochodnych  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkilowych powoduje wzrost wartości kąta C-X-P (116,5°) względem pochodnych niezawierających atomu fluoru (112,1°), przybliżając ją do wartości określonej dla pochodnych fosforanowych (118,7°) [10]. Zaprezentowane zmiany właściwości cząsteczek będące wynikiem wprowadzenia atomu lub atomów fluoru, potwierdzają, że fluorofosfoniany z powodzeniem mogą być wykorzystywane jako

inhibitory enzymów (m.in. kinaz i fosfataz) i z tego względu często brane są pod uwagę przy projektowaniu nowych leków [6], [7].

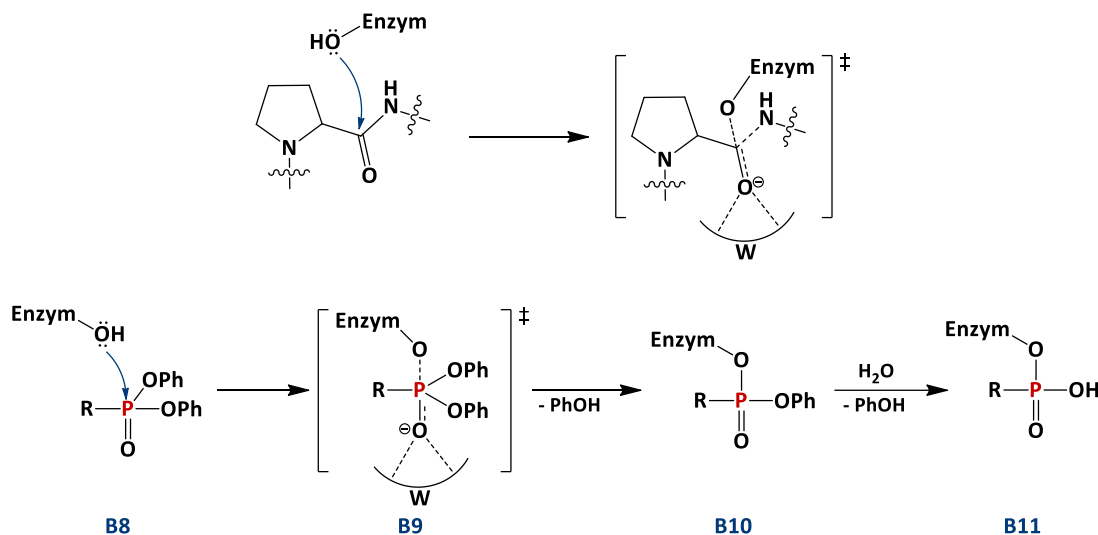
### 1.1. Pochodne kwasów aminofosfonowych jako analogi aminokwasów

Kwasy fosfonowe i ich pochodne, które w pozycji  $\alpha$  posiadają grupę aminową stanowią ważne analogi aminokwasów **B5** (Rysunek 3) będących podstawową jednostką budulcową białek [11]–[13]. W strukturze ich cząsteczek grupa karboksylowa aminokwasu została zastąpiona przez resztę kwasu fosfonowego (związek **B6**) lub pokrewną grupę fosfonianową lub fosfinianową (związek **B7**).



*Rysunek 3 Struktury L-aminokwasów (**B5**), kwasów  $\alpha$ -aminofosfonowych (**B6**) oraz pochodnych kwasów aminofosfinianowych (**B7**).*

Pochodne kwasów aminofosfonowych często rozpoznawane są przez enzymy lub receptory jako fałszywe substraty lub inhibitory, gdyż pomimo różnic obie grupy ( $-\text{COOH}$  i  $-\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$ ) często wykazują podobne właściwości. Tetraedryczna grupa fosfonianowa różni się przede wszystkim kształtem od płaskiej grupy karboksylowej, ale także kwasowością (reszta kwasu fosfonowego jest znacznie bardziej kwasowa niż grupa karboksylowa) i zajmowaną objętością w przestrzeni (promień atomowy fosforu jest większy od promienia atomu węgla). Jednakże, tetraedryczne rozmieszczenie podstawników wokół atomu fosforu (w grupie fosfonianowej) naśladuje wysokoenergetyczny stan przejściowy reakcji enzymatycznej hydrolizy wiązań estrowych i amidowych, który jest specyficznie stabilizowany w miejscach aktywnych enzymów (Schemat 1) [13].



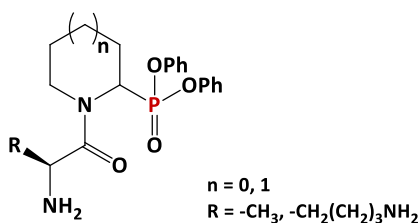
Schemat 1 Stan przejściowy reakcji katalizowanej przez proteazę serynową [14] oraz postulowany mechanizm inhibicji enzymu przez pochodną fosfonianu difenyłu [15] (W – węgiel wiążący oksyanion).

Postuluje się, że peptydowe pochodne estrów difenylofosfonianowych **B8** będące analogami znanych substratów różnych proteaz serynowych; są potencjalnymi nieodwracalnymi ich inhibitorami. Proponowany mechanizm hamowania działania enzymu obejmuje substytucję nukleofilową na atomie fosforu polegającą na addycji grupy hydroksylowej (pochodzącej od reszty aminokwasu – seryny) znajdującej się w miejscu aktywnym, utworzenie kompleksu enzym-inhibitor zawierającego pięciowartościowy stan przejściowy **B9**, któremu towarzyszy eliminacja jednej grupy fenolanowej. Powstały mieszany ester **B10** podlega następnie nukleofilowemu atakowi przez cząsteczkę wody, w wyniku którego następuje eliminacja drugiej grupy fenoksylowej (Schemat 1). Utworzony końcowy monoester **B11** zawiera kowalencyjne wiązanie enzym-inhibitor, które nieodwracalnie dezaktywuje enzym [13], [15].

Enzymy obniżają wartość energii aktywacji niezbędnej do utworzenia stanu przejściowego reakcji katalizacyjnej, co uzasadnia ich wrażliwość na inhibitory będące analogami tego stanu. Aby taki „fałszywy substrat” mógł być związany przez enzym w miejscu aktywnym, jego cząsteczka powinna być stabilna i dopasowana pod względem geometrycznym i / lub elektronowym do niestabilnego stanu przejściowego. Ponadto, substraty często biorą udział w kilku reakcjach enzymatycznych, podczas gdy stan przejściowy wydaje się być charakterystyczny tylko dla jednego konkretnego enzymu. Tak więc, inhibitory będące analogami stanu przejściowego są wyjątkowo specyficzne dla

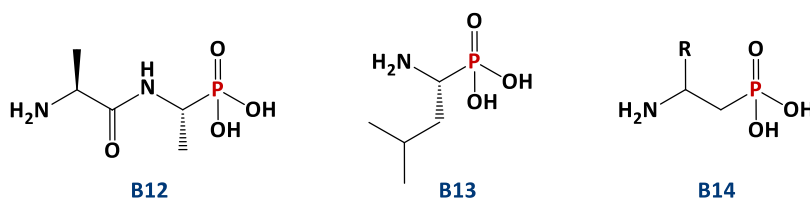
poszczególnych enzymów i stanowią podstawę do poszukiwania nowych leków [6], [12], [13].

Istnieje wiele doniesień literaturowych o aktywności biologicznej kwasów aminofosfonowych, również tych zawierających w swojej strukturze atom lub atomy fluoru, a także ich pochodnych estrowych, czy analogów peptydów [7], [11], [13], [16]. Ich różnorodne zastosowanie obejmuje hamowanie aktywności enzymów takich jak: syntazy [17], proteazy HIV [18], reniny [19], [20] czy białkowej fosfatazy tyrozynowej [21]. Jednym z przykładów mogą być dipeptydy zawierające fosfonianową pochodną proliny lub piperydyny (Rysunek 4), które używane są jako nieodwracalne inhibitory dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV) ze względu na tworzenie trwałych wiązań kowalencyjnych z grupami funkcyjnymi znajdującymi się w centrum aktywnym enzymu [15], [22], [23].



*Rysunek 4 Struktura analogów dipeptydów będących inhibitorami DPP IV.*

Ponadto pochodne kwasów aminofosfonowych wykorzystywane są jako antybiotyki, środki przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwnowotworowe, a także jako herbicydy i ligandy w reakcjach katalizy homogenicznej lub organicznej [24]–[33], [34], [35].



*Rysunek 5 Struktury (1S,4R)-alafosfaliny (B12), (1R)-fosfoleucyny (B13) oraz pochodnych kwasu β-aminoalkilofosfonowego (B14).*

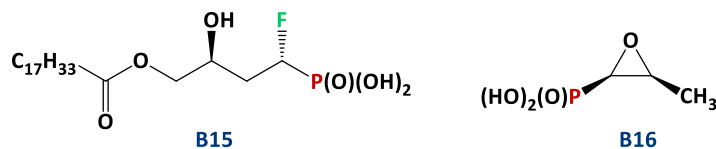
Aktywność biologiczna pochodnych kwasów  $\alpha$ -aminofosfonowych często zależy od konfiguracji centrum stereogenicznego atomu węgla  $\alpha$ . Znany jest przypadek (1*S*,4*R*)-alafosfaliny **B12** (Rysunek 5), która wykazuje wyższą aktywność przeciwbakteryjną niż pozostałe diastereoizomery tego związku, zarówno przeciw bakteriom Gram-dodatnim, jak i Gram-ujemnym [30], [33]. Produkt hydrolizy (1*S*,4*R*)-alafosfaliny **B12** przez aminopeptydazę znajdującą się w komórkach bakterii, jest inhibitorem kluczowego enzymu uczestniczącego w biosyntezie peptydoglikanów – racemazy alanylowej [30]. Również (1*R*)-fosfoleucyna **B13** posiada znacznie większą zdolność do hamowania aminopeptydazy leucynowej niż enancjomer o konfiguracji 1*S* [36].

Okazuje się, że również pochodne kwasów  $\beta$ -aminofosfonowych **B14** (Rysunek 5) zajmują istotne miejsce wśród związków biologicznie czynnych. Te izosteryczne analogi  $\beta$ -aminokwasów ujawniają interesujące i różnorodne właściwości biochemiczne i biologiczne, i mogą być stosowane jako: środki przeciwbakteryjne, inhibitory enzymów, hapteny dla przeciwciał katalitycznych oraz środki przeciw wirusowi HIV [37]. Pierwszym naturalnie występującym kwasem  $\beta$ -aminofosfonowym, który został wyodrębniony z pierwotniaków występujących w żwaczu owiec, jest kwas 2-aminoetylofosfonowy. Dokonał tego Horiguchi razem z Kandatsu w 1959 roku [38], rozpoczynając tym samym rozwój nowej dziedziny biochemii.

### 1.2. Właściwości biologiczne wybranych pochodnych kwasów fosfonowych

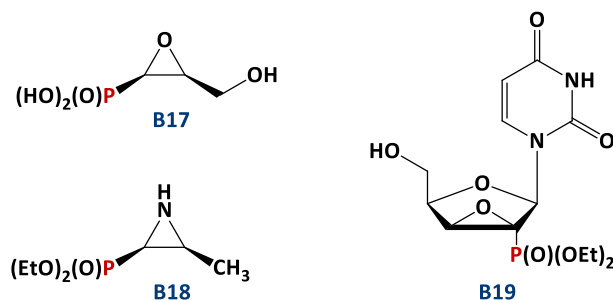
Kwas lizofosfatydowy (LPA) zaliczany do grupy glicerofosfolipidów odgrywa ważną rolę w organizmie człowieka, wpływając na jego prawidłowy rozwój i funkcjonowanie. W literaturze udokumentowano rolę kwasu LPA jako potencjalnego markera diagnostycznego różnych nowotworów złośliwych. Efektem działania LPA są zmiany morfologiczne komórek. Wpływa on na proliferację, migrację, różnicowanie, przeżywalność i apoptozę wielu typów komórek. Jego aktywność jest wywoływana przez receptory kwasu LPA, których rolę w przekazywaniu sygnałów wykorzystano w chemioterapii nowotworów. Poszukiwania bardziej stabilnych analogów LPA

doprowadziły do otrzymania monofluorowanej pochodnej kwasu fosfonowego **B15** (Rysunek 6), która wykazuje tysiąckrotnie większą aktywność w stosunku do receptora LPA<sub>3</sub> niż endogenny glicerofosfolipid [7].



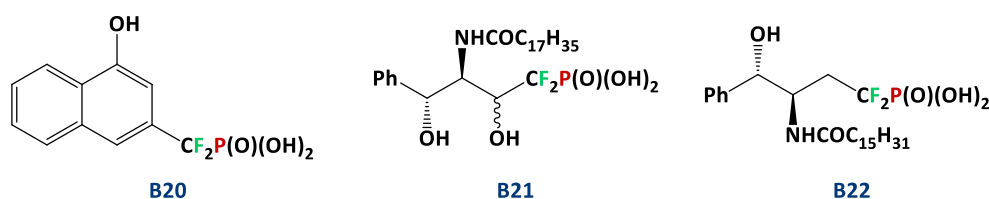
Rysunek 6 Struktura analogu kwasu lizofosfatydowego **B15** i fosfomycyny **B16**.

Jako leki znane i stosowane są również pochodne kwasów fosfonowych, w których grupa fosfonianowa przyłączona jest do pierścienia oksiranowego. Przykładem antybiotyku o takiej budowie jest wyizolowana po raz pierwszy w 1969 roku ze szczepu bakterii *Streptomyces Fradiae* – fosfomycyna, czyli kwas  $(-)-(1R,2S)-(Z)$ -1,2-epoksypropylofosfonowy **B16** (Rysunek 6) [39]. Związek ten posiada zdolność hamowania działania transferazy urydyno-5'-difosfo-*N*-acetyloglukozamino-3-*O*-enolopirogronianowej (MurA) – enzymu uczestniczącego w syntezie ściany komórkowej bakterii. Z tego względu wykazuje właściwości bakteriobójcze, zarówno wobec bakterii Gram-dodatnich jak i Gram-ujemnych występujących w zakażeniach układu moczowego [40]. Na przestrzeni lat wzrosło zainteresowanie syntezą analogów antybiotyku. Głównym kierunkiem poszukiwań nowych pochodnych wykazujących aktywność biologiczną okazały się modyfikacje grupy metylowej fosfomycyny, którą zastąpiono m.in. grupą hydroksymetylową **B17** [41] czy aminometylową. Modyfikacje analogów fosfomycyny objęły również pierścień oksiranowy prowadząc do otrzymania pochodnych kwasów fosfonowych zawierających pierścień azyrydyny **B18** [42]. Rozwój poszukiwań nowych leków nastąpił także wśród pochodnych steroidów, węglowodanów czy nukleozydów (np. związek **B19**) zawierających ugrupowanie 1,2-epoksyfosfonianowe [43].



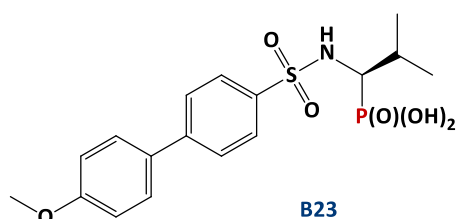
Rysunek 7 Analogi fosfomycyny.

Kolejnym przykładem pochodnej kwasu fosfonowego wykazującej aktywność biologiczną jest inhibitor glukozamino-3-O-enolopirogronianowa (PTP) – enzymu katalizującego odwracalną defosforylację białek; zawierający w swojej strukturze ugrupowanie  $\alpha$ -difluorometylofosfonowe **B20** (Rysunek 8) [44]. Wykazano, że inhibitory PTP wykazują wysoką aktywność farmakologiczną w leczeniu różnych chorób, m.in. malarii, podagry czy białaczki T-komórkowej [44], [45].



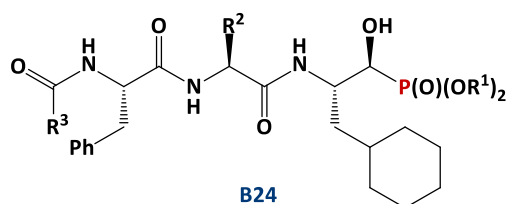
Rysunek 8 Struktura inhibitora białkowej fosfatazy tyrozynowej **B20** oraz inhibitorów sfingomielinazy **B21** i **B22**.

Ugrupowanie  $\text{CF}_2\text{P}(\text{O})(\text{OH})_2$  w swojej strukturze posiadają także inhibitory sfingomielinazy **B21** i **B22** (Rysunek 8), której metabolitami są m.in. związki z grupy ceramidów. Związki te są odpowiedzialne za wzrost i różnicowanie komórek, zahamowanie cyklu komórkowego, a także indukcję procesu apoptozy komórek [44].



Rysunek 9 Struktura inhibitora metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej.

Również pochodne kwasów  $\alpha$ -sulfonylofosfonowych stanowią interesującą klasę związków. Przykładowo związek **B23** (Rysunek 9) zawiera korzystną kombinację szkieletu fosfonianowego (wiążącego jon cynku  $Zn^{2+}$ ) i arylosulfonyloaminowego, przez co wykazuje wysokie powinowactwo do metaloproteinaz macierzy pozakomórkowej (MMP) - enzymów z rodziny proteaz cynkowych, które mogą degradować wszystkie składniki macierzy pozakomórkowej. Enzymy te są niezbędne do prawidłowej przebudowy tkanki i są zaangażowane w niektóre procesy, takie jak: gojenie, owulacja, rozwój embrionalny, angiogeneza czy różnicowanie komórek. Nadekspresja aktywności MMP lub nieodpowiednia kontrola przez naturalne inhibitory powodują degradację macierzy zewnątrzkomórkowej w tkance łącznej, przyczyniając się do patofizjologii różnych stanów chorobowych, takich jak: łuszczyca, stwardnienie rozsiane, zapalenie kości i stawów, osteoporoza, a także choroba Alzheimera. Nadmierna aktywność MMP ma również kluczowe znaczenie dla wzrostu guzów nowotworowych, inwazji i przerzutów komórek rakowych. [46]



*Rysunek 10 Struktura szkieletu inhibitorów reniny.*

Kolejnym przykładem pochodnych fosfonianowych wykazujących aktywność biologiczną są inhibitory reniny **B24** (Rysunek 10), stosowane jako leki na nadciśnienie [44], [47].

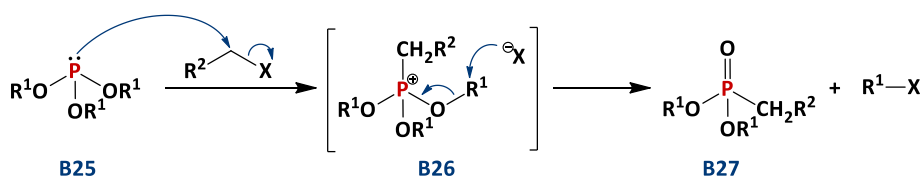
## 2. Wybrane metody otrzymywania pochodnych kwasów alkilofosfonowych

W celu otrzymania pochodnych kwasów alkilofosfonowych często wykorzystuje się reakcje tworzenia wiązania C-P, m.in. reakcje Pudovika czy Kabachnika-Fieldsa. Otrzymane w tych reakcjach pochodne kwasów fosfonowych, takie jak: hydroksyfosfoniany, aminofosfoniany czy ich fluorowane pochodne są nie tylko cennymi odczynnikami do dalszych syntez organicznych (mogą być wykorzystane w reakcjach syntezy alkanów Hornera – Wadswortha – Emmonsa), ale przede wszystkim również same mogą wykazywać pożądaną aktywność biologiczną. Ponadto warto dodać, że zarówno reakcje Pudovika, jak i Kabachnika-Fieldsa prowadzące do otrzymania  $\alpha$ -aminofosfonianów mogą być potraktowane jako szczególne przypadkami reakcji Mannicha, w których nukleofilowy atom fosforu zastępuje ugrupowanie enolanowe lub enaminy w reakcji Mannicha [48].

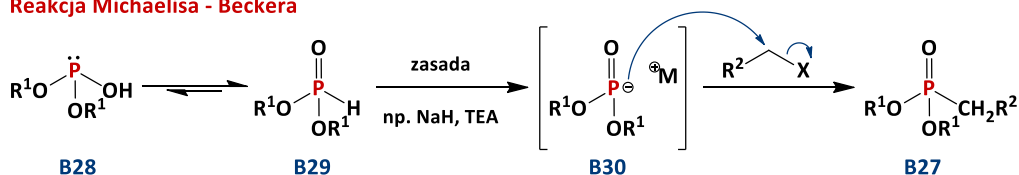
### 2.1. Reakcje Michaelisa – Arbuzowa oraz Michaelisa – Beckera

Jednymi z metod otrzymywania pochodnych kwasów fosfonowych są reakcje fosforynu trialkilu (reakcja Michaelisa – Arbuzowa) lub fosforynu dialkilu (reakcja Michaelisa – Beckera) z halogenkiem alkilowym [49] – Schemat 2.

#### Reakcja Michaelisa - Arbuzowa



#### Reakcja Michaelisa - Beckera



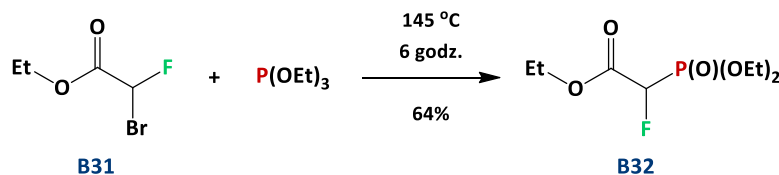
$\text{R}^1 = \text{alkil, aryl, itp.}; \text{R}^2 = \text{alkil, itp.}; \text{X} = \text{Cl, Br, I}$

*Schemat 2 Mechanizm reakcji Michaelisa – Arbuzowa i Michaelisa – Beckera otrzymywania pochodnych kwasów fosfonowych.*

W czasie reakcji Michaelisa – Arbuzowa trójwartościowy atom fosforu pełni rolę nukleofila atakując halogenek alkilowy zgodnie z mechanizmem  $S_N2$ , prowadząc do utworzenia wiązania C-P (związek **B26**). Następnie w wyniku ataku nowo utworzonego nukleofilowego anionu  $X^-$  na jedną z grup  $R^1$  tworzy się halogenek alkilu  $R^1X$  oraz fosfonian **B27** zawierający wysokoenergetyczne wiązanie P=O (585 kJ/mol). Energia tworzenia tego wiązania stanowi siłę napędową tej reakcji [49].

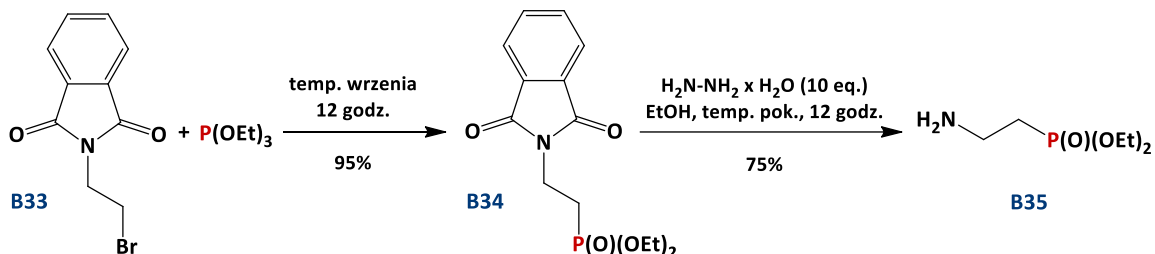
Zastąpienie jednej z grup alkilowych w fosforynie trialkilu **B25** – atomem wodoru, prowadzi do otrzymania fosforynu dialkilu **B28**, w którym dominuje tautomeryczna forma **B29** związku. Razem z halogenkiem alkilowym bierze ona udział w reakcji Michaelisa – Beckera (Schemat 2). W reakcji tej wymagane jest wcześniejsze oderwanie protonu od fosforynu dialkilowego silną zasadą (najczęściej NaH, KH lub *n*-BuLi), prowadzące do utworzenia anionu  $^-(O)(OR^1)_2$ , który atakuje elektrofilowy atom węgla halogenku alkilu [49], [50]. Zaletą otrzymywania fosfonianów w reakcji Michaelisa – Beckera niewątpliwie jest brak konieczności utrzymywania wysokiej temperatury układu reakcyjnego, co jest warunkiem koniecznym do zajścia reakcji Michaelisa – Arbuzowa [49].

W omawianych reakcjach Michaelisa – Arbuzowa i Michaelisa – Beckera fluorki alkilowe są niereaktywne, ze względu na wysoką energię wiązania C-F (486 kJ/mol). Z tego względu reakcje fluorohalogenoalkanów z pochodnymi fosforoorganicznymi o charakterze nukleofilowym, takimi jak pochodne fosforynu trialkilowego **B25** czy odpowiednie aniony **B30** generowane z fosforynu dialkilu związane z kationami metali; są niezwykle użyteczne w syntezie fluorowanych pochodnych fosfonianowych. W reakcjach tych następuje rozerwanie wyłącznie wiązania C-X (X = Cl, Br lub I) [7], [49].



Schemat 3 Synteza 2-dietoksyfosforylo-2-fluorooctanu etylu.

Przykładem syntezy związków fluorofosfonianowych z użyciem bloków budulcowych jest reakcja Michaelisa – Arbuzowa między bromofluorooctanem etylu **B31** a fosforynem trietylu prowadząca do otrzymania dostępnego handlowo 2-dietoksyfosforylo-2-fluorooctanu etylu **B32** (Schemat 3) z wydajnością 64% [9], [51].



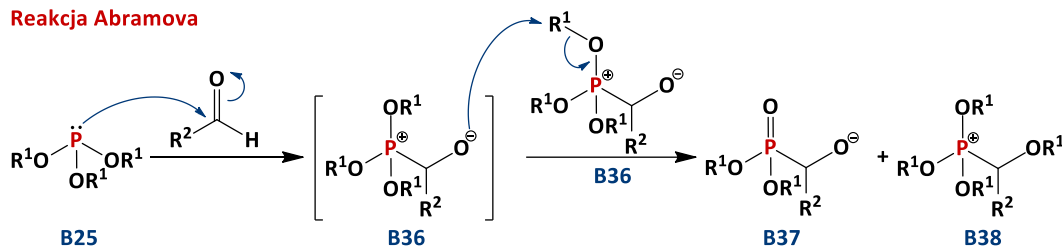
Schemat 4 Synteza  $\beta$ -aminoetylofosfonian dietylu **B35** z wykorzystaniem reakcji Michaelisa – Arbuzowa.

Warto zauważyć, że reakcje Michaelisa – Arbuzowa można również wykorzystać do syntezy pochodnych kwasów  $\beta$ -aminofosfonowych, wykorzystując jako substraty fosforyn trialkilu oraz *N*-blokowane halogenki alkiloamin. Jako przykład można przytoczyć reakcję *N*-(bromoetylo)ftalimidu **B33** z fosforynem trietylu (Schemat 4) prowadzącą do otrzymania *N*-podstawionego ftaloilo- $\beta$ -aminofosfonianu dietylu **B34** z bardzo wysoką wydajnością 95%. Następnie w celu uzyskania  $\beta$ -aminofosfonianu z wolną grupą aminową, związek **B34** poddano reakcji z wodzianem hydrazyny uzyskując  $\beta$ -aminoetylofosfonian dietylu **B35** [37], [52].

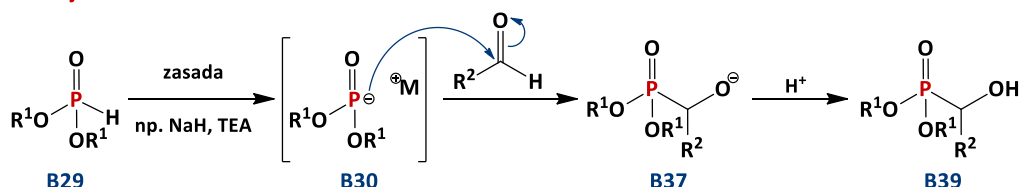
## 2.2. Reakcje Abramova i Pudovika

Reakcje Abramova i Pudovika należą do jednych z najczęściej wykorzystywanych w syntezie pochodnych  $\alpha$ -hydroksy- i  $\alpha$ -aminofosfonianowych. Zachodzą one pomiędzy nukleofilowymi pochodnymi fosforoorganicznymi (fosforynami trialkilowymi w reakcji Abramova lub przekształconymi w aniony fosforynami dialkilowymi w reakcji Pudoviką) a aldehydami, ketonami lub iminami (Schemat 5) [49].

Reakcja Abramova



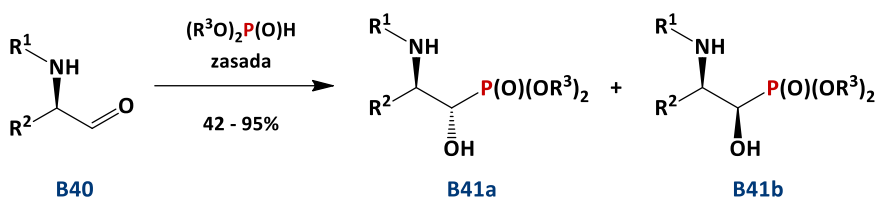
Reakcja Pudovika



R<sup>1</sup> = alkil, aryl, itp.; R<sup>2</sup> = alkil, itp.

Schemat 5 Mechanizm reakcji Abramova i Pudovika otrzymywania pochodnych kwasów  $\alpha$ -hydroksyfosfonowych.

Istotą reakcji Abramova jest nukleofilowy atak pary elektronów atomu fosforu na elektrofilowy atom węgla, po którym następuje etap dealkilacji pomiędzy parą produktów pośrednich **B36** prowadzący do otrzymania mieszaniny **B37** i **B38**. Reakcja wymaga jednak zastosowania wysokiego ciśnienia i temperatury, co nie jest konieczne w przypadku reakcji Pudovika [49], [50]. Reakcja Pudovika analogicznie jak w przypadku reakcji Michaelisa – Beckera wymaga warunków zasadowych w celu utworzenia anionowego odczynnika fosforoorganicznego **B30**, który reaguje ze związkiem karbonylowym lub iminą (Schemat 5).

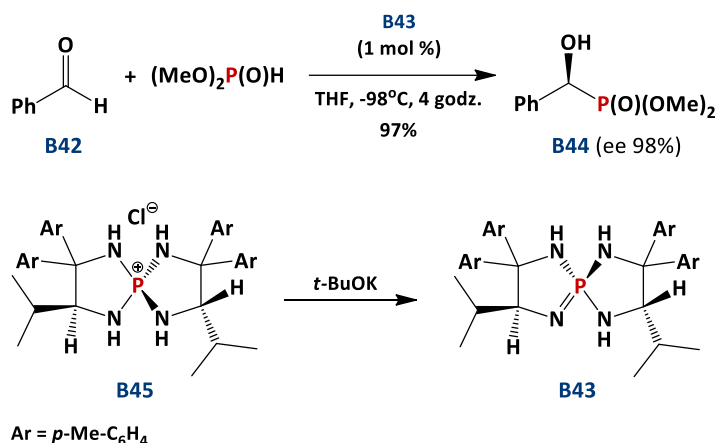


R<sup>1</sup> = Boc, Cbz; R<sup>2</sup> = Me, Bn, *i*-Bu, CHMeEt, itp.; R<sup>3</sup> = Me, Et

Schemat 6 Synteza pochodnych kwasów  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hydroksyfosfonowych z wykorzystaniem reakcji Pudovika.

Reakcja fosforanu dialkilu z  $\alpha$ -aminoaldehydem **B40** w warunkach zasadowych prowadzi do otrzymania mieszaniny diastereoizomerów pochodnych kwasów  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hydroksy-fosfonowych **B41a,b** (Schemat 6) [20], [37], [53], [54], które mogą

służyć jako bloki budulcowe do syntezy nowych fosfonianowych pochodnych peptydowych, takich jak inhibitory ludzkiej kalpajny I [54]. Reakcja może zachodzić stereoselektywnie, w zależności od zastosowanych warunków reakcji i rodzaju katalizatora [20], [37], [53]–[55].



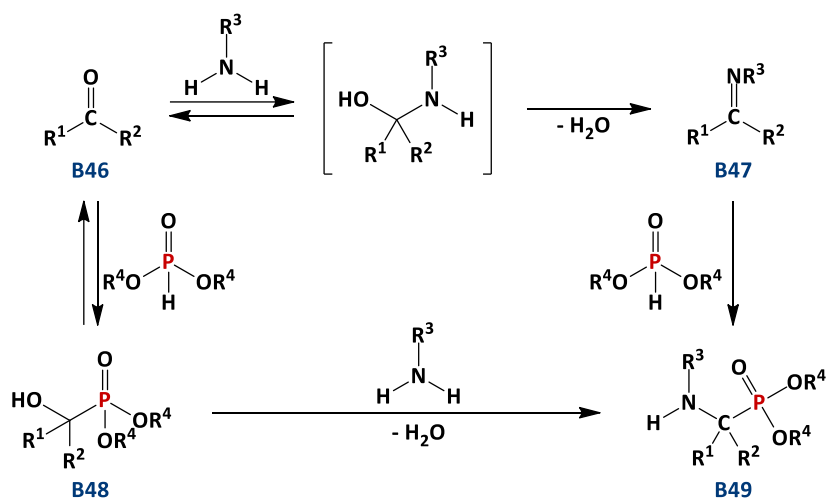
Schemat 7 Organokatalityczna reakcja syntezy estrów kwasów  $\alpha$ -hydroksyfosfonowych.

Jednym z nowszych rozwiązań enancjoselektywnej syntezy estrów kwasów  $\alpha$ -hydroksyfosfonowych jest wykorzystanie katalizatorów organicznych (Schemat 7). Uraguchi i współpracownicy w reakcji benzaldehydu **B42** z fosforem dimetylu jako katalizator wykorzystali triaminoiminofosforan **B43** generowany *in situ* z soli tetraaminofosfoniowej **B45** i *tert*-butanolanu potasu, otrzymując  $\alpha$ -hydroksyfosfonian **B44** z nadmiarem enancjomerycznym sięgającym 98% [56], [57].

### 2.3. Reakcja Kabchnika – Fieldsa

Powszechnie stosowaną reakcją tworzenia pochodnych kwasów  $\alpha$ -aminofosfonowych jest reakcja Kabachnika-Fieldsa [58]–[61], która zachodzi między aminami (pierwszo- lub drugorzędowymi), związkami karbonyłowymi (aldehydami lub ketonami) i fosforinami dialkylowymi. Mechanizm reakcji nie jest jednak całkowicie wyjaśniony. Istnieją dwa alternatywne proponowane mechanizmy (Schemat 8). Pierwszy przebiegający z udziałem iminy **B47** (lub soli iminiowej, jeżeli w reakcji bierze udział amina drugorzędowa), która tworzy się w wyniku reakcji między aminą a związkiem

karbonylowym. Następnie w wyniku addycji fosforynu dialkylowego do utworzonej iminy otrzymuje się pochodną  $\alpha$ -aminofosfonianową **B49** [60]. Drugi możliwy kierunek reakcji przebiega w pierwszym etapie przez odwracalną addycję fosforynu dialkylowego do karbonylowego atomu węgla, katalizowaną obecnością aminy w mieszaninie reakcyjnej, prowadząc do otrzymania pochodnej  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej **B48**. Następnie w wyniku substytucji nukleofilowej grupy hydroksylowej tworzy się pochodna  $\alpha$ -aminofosfonianowa **B49** [62]–[64].

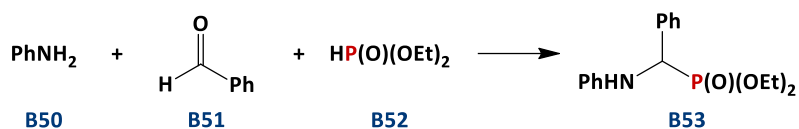


Schemat 8 Możliwe kierunki przebiegu reakcji Kabachnika-Fieldsa.

Wykorzystanie w reakcji Kabachnika-Fieldsa katalizatorów będących głównie kwasami Lewisa (np. YbCl<sub>3</sub>, Mg(ClO<sub>4</sub>)<sub>2</sub>) prowadzi do otrzymania produktów z wysokimi wydajnościami (Tabela 1). Wykazano jednak, że ze względu na eliminację cząsteczki wody na etapie tworzenia iminy, nie wszystkie kwasy Lewisa są dobrymi katalizatorami i mogą wymagać zastosowania dodatkowo MgSO<sub>4</sub> lub sit molekularnych – przykładowo ZnCl<sub>2</sub> czy MgBr<sub>2</sub> reagując z H<sub>2</sub>O stają się nieaktywne [65]. Co więcej jako katalizatory stosuje się również kwasy Brønsteda (np. CH<sub>3</sub>COOH). Inną, bardzo użyteczną modyfikacją tej metody syntezy pochodnych kwasów  $\alpha$ -aminofosfonowych jest wykorzystanie promieniowania mikrofalowego (MW) niewymagające obecności rozpuszczalników czy dodatkowych katalizatorów [58].

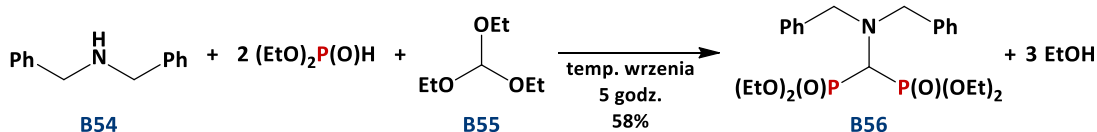
## CZĘŚĆ LITERATUROWA

*Tabela 1 Wybrane reakcje Kabachnika-Fieldsa syntezy  $\alpha$ -aminofosfonianu **B53** z wykorzystaniem aniliny, benzaldehydu oraz fosforynu dietylu.*



Katalizator	Rozpuszczalnik	Czas	Temp. / / MW	Wydajność [%]	Lit.
YbCl <sub>3</sub> (5 mol %)	MeCN	24 godz.	temp. pok.	93	[65]
BiCl <sub>3</sub> (10 mol %)	MeCN	6 godz.	temp. wrzenia	92	[66]
Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol %)	EtOH	5 godz.	50 °C	85	[67]
Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol %)	-	5 godz.	50 °C	99	[67]
Mg(ClO <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> (5 mol %)	-	2 min.	temp. pok.	98	[68]
FeCl <sub>3</sub> (10 mol %)	-	3 godz.	temp. pok.	99	[69]
-	-	20 – 75 min.	100 °C / / MW	93	[58]

Zastąpienie związku karbonylowego w tradycyjnej reakcji Kabachnika-Fieldsa ortomrówczanem trialkilu (przeważnie HC(OEt)<sub>3</sub>) stwarza możliwość addycji dwóch cząsteczek fosforynu dialkilu [64]. Tym samym prowadzi do otrzymania pochodnych aminometylobisfosfonianów – związków będących obiecującymi inhibitorami fizjologicznie ważnych metaloenzymów, takich jak: syntetazy glutaminowej, heksokinazy czy integrazy i odwrotnej transkryptazy wirusa HIV-1 [70].

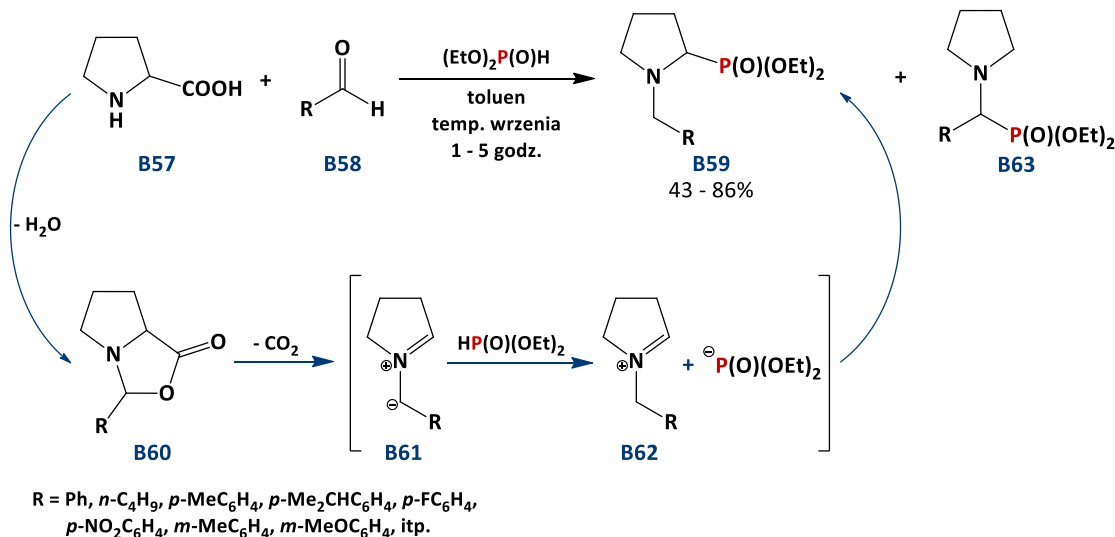


*Schemat 9 Modyfikacja reakcji Kabachnika Fieldsa.*

Kondensacja dibenzylaminy, fosforynu dietylu i ortomrówczanu dietylu w stosunkach molowych 1 : 3,1 : 1,2 doprowadziła do otrzymania dibenzylamino-metylenodifosfonianu tetraetylu **B56** z wydajnością 58% (Schemat 9) [71].

#### 2.4. Inne metody otrzymywania pochodnych kwasów fosfonowych – wybrane przykłady

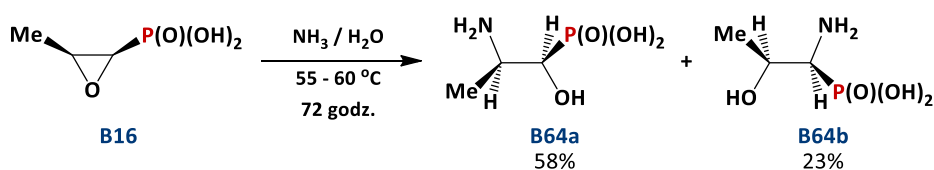
Znana jest wydajna, niewymagająca użycia katalizatora, metoda syntezy pirolidynylofosfonianów **B59** poprzez trójskładnikowe, dekarboksylacyjne sprzężenie proliny **B57** z aldehydami **B58** i fosforynem dietylu [72]. Postulowany mechanizm przebiega przez utworzenie oksazolidyn-5-onu **B60** w wyniku kondensacji proliny z aldehydem. Następnie w wyniku dekarboksylacji tworzy się ylid azometinowy **B61**, który reagując z fosforynem dietylu prowadzi do utworzenia odpowiedniego pirolidynylofosfonianu **B59** (Schemat 10).



Schemat 10 Trójskładnikowe, dekarboksylacyjne sprzężenie proliny z aldehydami i fosforynem dietylu.

Zaobserwowano również tworzenie się w śladowych ilościach drugiego regioizomeru aminofosfonianu **B63**, co jest wynikiem obecności drugiej struktury rezonansowej ylidu **B61** [72].

Pochodne kwasów aminohydroksyfosfonowych można otrzymać jako produkty otwierania pierścienia oksiranowego fosfomycyny lub jej pochodnych, wykorzystując warunki nukleofilowe. Potraktowanie fosfomycyny **B16** nasyconym wodnym roztworem amoniaku prowadzi do otrzymania mieszaniny regioizomerów **B64a,b**, z przewagą kwasu  $(-)-(1R,2R)$ -(2-amino-1-hydroksypropylo)fosfonowego **B64a** (58%) jako produktu preferowanego ataku nukleofila na atom węgla w pozycji  $\beta$  do grupy fosfodiestrowej (Schemat 11) [73].



Schemat 11 Synteza aminohydroksyfosfonianu z zastosowaniem fosfomycyny.

Opracowano także reakcje hydrofosforylacji alkenów za pomocą acyklicznych fosforynów dialkylowych prowadzące do otrzymania pochodnych kwasów fosfonowych [74]. Układ katalityczny oparty na Pd/DavePhos umożliwia przekształcanie różnych alkenów w fosfoniany z dobrymi wydajnościami i z doskonałymi regioselektywnościami (Tabela 2). Zastosowanie ligandu DavePhos ułatwia zajęcie etapu redukcyjnej eliminacji, który określa szybkość reakcji. Co więcej, charakter fosforynu **B66** wpływa na regioselektywność. Zastosowanie liniowego fosforanu (np. fosforynu dibutyłu) zapewnia doskonałą selektywność reakcji prowadząc do adduktów  $\beta$  **B67b**, tworzących się niezgodnie z regułą Markownikowa. Natomiast reakcja fosforynu pinakolu z pochodnymi styrenu zwykle prowadzi do adduktów  $\alpha$  **B67a** – tworzących się zgodnie z regułą Markownikowa [74].

W reakcji hydrofosforylacji alkenów z powodzeniem biorą udział zarówno pochodne styrenu z podstawnikami wyciągającymi elektrony jak i z podstawnikami elektronodonorowymi w pierścieniu aromatycznym. Podstawniki w położeniu *orto* w (odniesieniu do alkenu) indukują całkowitą selektywność tworzenia się adduktu  $\beta$  **B67b**, wskazując, że zawada przestrzenna może wpływać na kierunek reakcji. Co więcej, alifatyczne terminalne alkeny są mniej reaktywne niż pochodne styrenu [74].

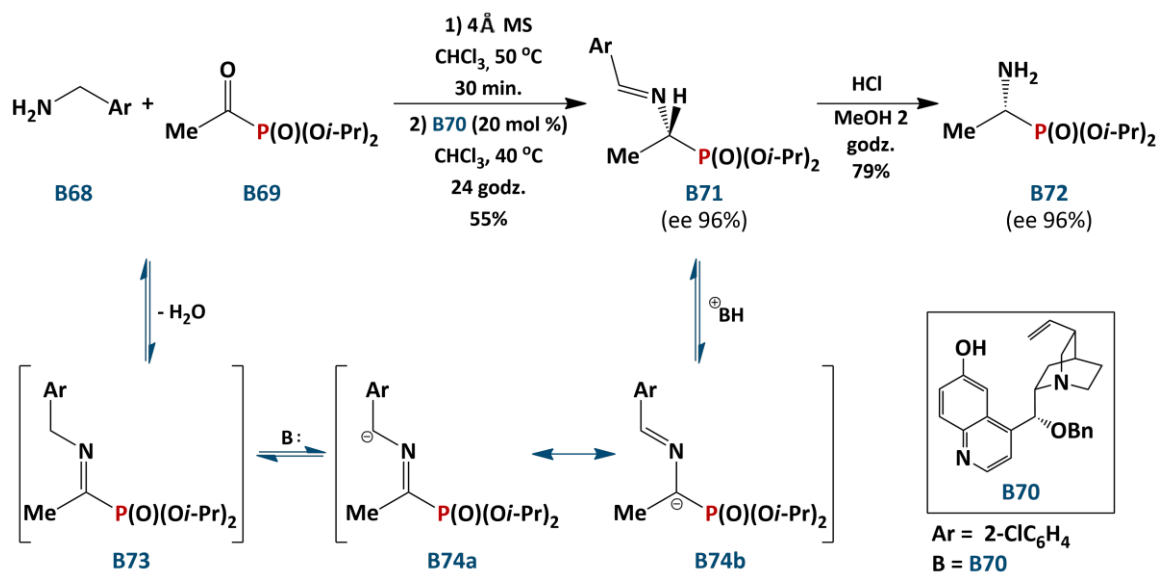
## CZĘŚĆ LITERATUROWA

*Tabela 2 Przykładowe reakcje hydrofosforylacji alkenów za pomocą fosforynów.*

Ar	R <sup>1</sup> , R <sup>1</sup>	Stosunek produktów		Wydajność [%]
		B67a	B67b	
Ph	Me, Me	6	94	83
Ph	<i>n</i> -Bu, <i>n</i> -Bu	6	94	75
Ph	Et, Et	5	95	74
Ph	pinakol	89	11	80
<i>p</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu, <i>n</i> -Bu	3	97	62
<i>o</i> -MeOC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu, <i>n</i> -Bu	1	99	67
<i>o</i> -MeC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<i>n</i> -Bu, <i>n</i> -Bu	1	99	58

Nowym podejściem w syntezie optycznie czynnych pochodnych kwasów  $\alpha$ -aminofosfonowych **B72** jest wykorzystanie biomimetycznej reakcji acylofosfonianów **B69** z 2-chlorobenzylaminą **B68** z udziałem chiralnego katalizatora organicznego **B70** będącego zasadą Brønsteda (Schemat 12) [75]. Inspiracją do opracowania tej organokatalitycznej reakcji był proces transaminacji obecny w układach biologicznych, w wyniku którego przekształceniu pod wpływem aminotransferazy ulegają  $\alpha$ -ketokwasy, prowadząc do otrzymania odpowiednich  $\alpha$ -aminokwasów.

## CZĘŚĆ LITERATUROWA



Schemat 12 Enancjoselektywna synteza  $\alpha$ -aminofosfonianów.

Omawiana synteza  $\alpha$ -aminofosfonianów wykorzystuje katalizowaną zasadą izomeryzację podwójnego wiązania w pochodnych *N*-benzyliminowych **B73**, następnie enancjoselektywne protonowanie (etap decydujący o selektywności reakcji), po którym następuje hydrolytyczne usunięcie grupy ochronnej na atomie azotu [75]. Chiralny katalizator **B70** pełni w tej syntezie dwie funkcje: odrywa proton od odpowiedniej *N*-benzyliminy **B73** w pozycji benzylovej prowadząc do utworzenia karboanionu typu allylowego **B74a,b** posiadającego dwie struktury rezonansowe oraz enancjoselektywnie protonuje anion **B74b** w pozycji  $\alpha$  do grupy fosfodiesterowej [75].

### 3. Związki fluoroorganiczne

#### 3.1. Atom fluoru – krótka charakterystyka

Fluor to „mały atom o wielkim *ego*” [76], który znajduje się w 17 grupie układu okresowego i posiada konfigurację elektronową: [He] 2s<sup>2</sup> 2p<sup>5</sup>. Ze względu na dużą wartość potencjału jonizacyjnego oraz powinowactwa elektronowego atom fluoru jest najbardziej elektroujemnym pierwiastkiem (Tabela 3) i jest podatny na przyjęcie dodatkowego elektronu w celu uzyskania pełnego oktetu elektronowego.

*Tabela 3 Zestawienie parametrów atomowych dla atomów wodoru, fluoru, chloru, bromu, jodu oraz węgla.*

Atom	Potencjał jonizacyjny [kcal / mol]	Powinowactwo elektronowe [kcal / mol]	Elektroujemność wg skali Paulinga	Promień kowalencyjny [Å]	Polaryzowalność [Å <sup>3</sup> ]
H	313,6	17,7	2,20	0,37	0,667
F	401,8	79,5	3,98	0,71	0,557
Cl	299,0	83,3	3,16	0,99	2,180
Br	272,4	72,6	2,96	1,14	3,050
I	241,2	70,6	2,66	1,33	4,700
C	240,5	29,0	2,55	0,77	1,760

Wspomniana wysoka elektroujemność atomu fluoru, jak również mała entalpia tworzenia wiązania F–F, małe rozmiary zarówno atomu F jak i jonu (promień jonowy F<sup>-</sup> wynosi 1,36 Å), a także tworzenie silnych wiązań z innymi pierwiastkami; sprawia, że fluor cechuje się wysoką reaktywnością. Warto również dodać, że jest on wśród pierwiastków najsilniejszym utleniaczem (potencjał standardowy F<sub>2</sub> / F<sup>-</sup> wynosi +2,87 V). [77], [78]

### 3.2. Fluor jako składnik cząsteczek organicznych

Wprowadzenie atomu fluoru do cząsteczki związku organicznego wpływa na jej właściwości fizykochemiczne. Większość efektów spowodowanych obecnością tego pierwiastka w cząsteczce wynika z podstawowych właściwości strukturalnych i atomowych fluoru. Co więcej, ze względu na możliwość wykazywania przez cząsteczki związków fluoroorganicznych interesujących właściwości biologicznych często są one brane pod uwagę przy projektowaniu nowych leków [9].

Związki fluoroorganiczne zawierają w swojej strukturze silnie spolaryzowane wiązanie C–F, w którym elektrony przesunięte są w kierunku elektroujemnego atomu fluoru. Również wolne pary elektronowe atomu F znajdują się bardzo blisko jego jądra, w wyniku czego są mało reaktywne. Co więcej, wiązanie węgiel – fluor cechuje wysoka trwałość (energia wiązania wynosi 486 kJ/mol, natomiast wiązania C–H 415 kJ/mol, a wiązania C–C 332 kJ/mol). Warto nadmienić, że wraz ze wzrostem liczby przyłączonych do węgla atomów fluoru rośnie siła wiązania C–F (Tabela 4) [9].

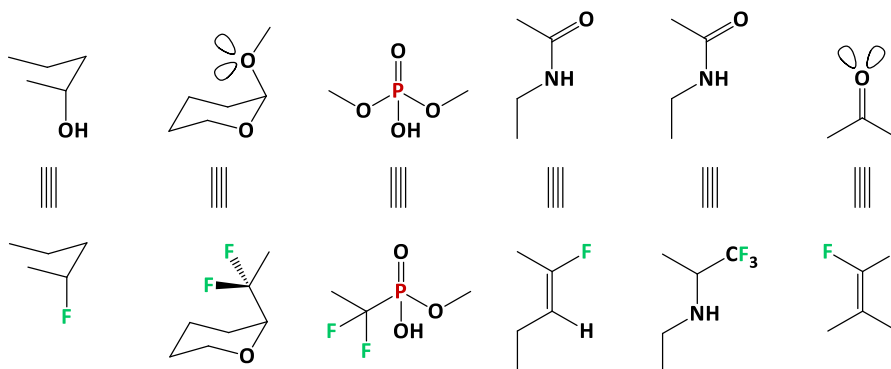
*Tabela 4 Energie dysocjacji wiązania C–F pochodnych metanu.*

	<b>CH<sub>3</sub>–F</b>	<b>CH<sub>2</sub>F<sub>2</sub></b>	<b>CHF<sub>3</sub></b>	<b>CF<sub>4</sub></b>
<b>C–F [kcal/mol]</b>	108,3	119,5	127,5	130,5

Fluorowane związki organiczne znalazły szeroki zastosowanie w wielu dziedzinach, m.in. jako środki agrochemiczne, leki, a także jako zaawansowane materiały czy polimery. W literaturze udokumentowano wiele przykładów posiadania przez związki fluoroorganiczne korzystnych właściwości fizykochemicznych, jak na przykład zwiększoną stabilność czy hydrofobowość; a także wpływ atomu fluoru na konformację cząsteczek związków organicznych. [7], [9], [76], [79], [80]

Co więcej, znane są związki organiczne zawierające atom fluoru, które znalazły zastosowanie między innymi w leczeniu nowotworów (fludarabina), wirusowego zapalenia wątroby typu B (alamifowir) czy zakażeniach grzybiczych (flukonazol) [79], [80].

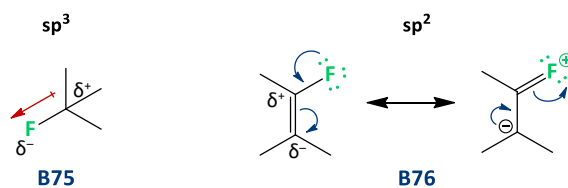
Zastępując odpowiednie grupy funkcyjne grupami zawierającymi atom bądź atomy fluoru można uzyskać lepsze powinowactwo inhibitora do miejsca aktywnego enzymu, ze względu na podobieństwo grup pod względem sterycznym bądź elektronowym. Z tego względu związki te mogą być rozpoznawane przez enzymy jako substraty i wiążąc się z nimi prowadzić do hamowania ich działania. Potencjalne możliwości modyfikacji związków organicznych atomem / atomami fluoru odpowiadające danym grupą funkcyjnym przedstawiono na rysunku poniżej (Rysunek 11). [9]



*Rysunek 11 Przykładowe modyfikacje związków organicznych atomem lub atomami fluoru.*

### 3.2.1. Wpływ obecności fluoru na rozkład elektronów w cząsteczce

Ze względu na wysoką elektroujemność, mały rozmiar oraz obecność wolnych par elektronowych atomu fluoru; zastąpienie nim atomu wodoru w cząsteczce związku organicznego powoduje zawsze wyciągający elektrony efekt indukcyjny. Tak więc wiązanie C–F jest silnie spolaryzowane, na atomie fluoru znajduje się cząstkowy ładunek ujemny ( $\delta^-$ ), a na atomie węgla  $sp^3$  cząstkowy ładunek dodatni ( $\delta^+$ ); co sprawia, że związki fluoroorganiczne mają charakter polarny (Rysunek 12 – B75). [9]

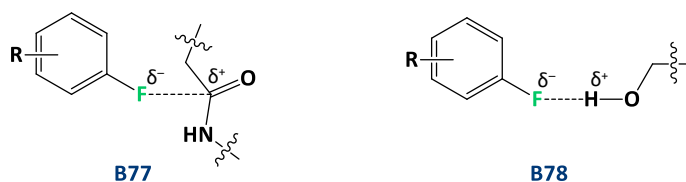


Rysunek 12 Efekt indukcyjny i mezomeryczny atomu fluoru.

Jednakże w sytuacji, gdy fluor przyłączony jest do atomu węgla o hybrydyzacji  $sp^2$  (Rysunek 12 – B76) staje się on zarówno podstawnikiem elektronoakceptorowym (ze względu na efekt indukcyjny) jak również elektronodonorowym (w wyniku efektu mezomerycznego). [9]

### 3.2.2. Efekty konformacyjne związane z wiązaniem C–F

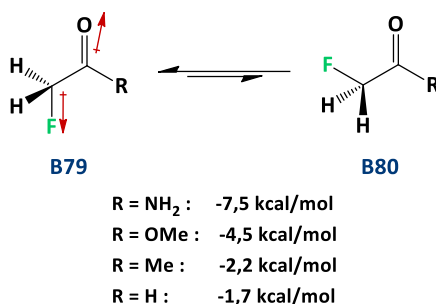
Ze względu na silnie spolaryzowany charakter wiązania C–F wydawać się może, że wchodzi ono w interakcję z otoczeniem głównie przez oddziaływania elektrostatyczne (dipol – dipol i dipol – jon). Takie interakcje można rzeczywiście obserwować w sensie międzycząsteczkowym, gdzie na przykład cząsteczki leku zawierające fluor mogą oddziaływać z docelowym enzymem poprzez atom fluoru o cząstkowym ładunku ujemnym skierowanym w stronę cząstkowego ładunku dodatniego znajdującego się na amidowym atomie węgla B77 lub w kierunku kwasowego wodoru B78 obecnego w receptorze białkowym (Rysunek 13). [80]



Rysunek 13 Oddziaływania typu dipol-dipol.

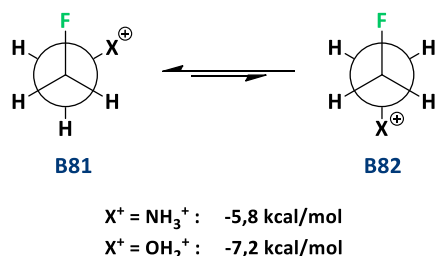
Takie interakcje elektrostatyczne jednak nie są silne (około 2 kcal/mol dla C–F $\cdots$ H–O) ze względu na odpychanie się jąder atomowych pierwiastków, które jest wynikiem konieczności zbliżenia się donora wiązania wodorowego na odległość około 2,0 – 2,3 Å. Dodatkowo, ze względu na wywierany przez atom fluoru efekt indukcyjny

może on zwiększać zdolność grupy sąsiadującej (np. hydroksylowej) do bycia donorem wiązania wodorowego. [9], [80]



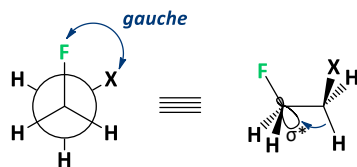
Rysunek 14 Preferencja ułożenia wiązania C-F w związkach  $\alpha$ -fluorokarbonylowych.

Oddziaływania elektrostatyczne mogą również występować w cząsteczce związku fluoroorganicznego. Przykładowo, we  $\alpha$ -fluoroamidach (Rysunek 14) występuje silna preferencja do wzajemnego położenia wiązań C-F i C=O w pozycji antyperiplanarnej **B79**, w której występuje przeciwne ułożenie dipoli. Analogiczny efekt występuje również w przypadku innych związków  $\alpha$ -fluorokarbonylowych, ale efekt maleje wraz z malejącym momentem dipolowym grupy karbonylowej. [80]



Rysunek 15 Oddziaływania typu dipol – jon w związkach fluoroorganicznych.

Przykład oddziaływania dipol – jon widoczny jest w jonie 2-fluoroetyloamoniowym lub protonowanym 2-fluoroetanolu (Rysunek 15), które wykazują silne preferencje do konformacji *gauche* atomu fluoru (z częściowym ładunkiem ujemnym) i atomu azotu lub tlenu (z formalnym ładunkiem dodatnim). [80]



X = F, OH, OAc, NH<sub>2</sub>, NHAc, itp.

Rysunek 16 Efekt hiperkoniugacji.

Co więcej, konformacja *gauche* jest również uprzywilejowana w układach typu F–C–C–F, F–C–C–O czy F–C–C–N. Wydawać się może, że atom fluoru powinien raczej odpychać atom tlenu, azotu czy drugi atom fluoru. Jednak nadrzędnym efektem decydującym o takiej konformacji cząsteczek jest obecność niezapełnionego orbitalu antywiążącego  $\sigma^*$  wiązania C–F, który oddziałując z zapełnionym orbitalem  $\sigma$  wiązania C–H stabilizuje układ w wyniku hiperkoniugacji (Rysunek 16). [80]

### 3.2.3. Kwasowość

Obecność w cząsteczce wyciągającego elektrony atomu fluoru powoduje wzrost kwasowości sąsiednich atomów wodoru. W przypadku pochodnych amin wzrost kwasowości pociąga za sobą spadek zasadowości, który utrudnia przyłączenie atomu wodoru do grupy aminowej. Efekt ten może mieć zastosowanie w hamowaniu reakcji enzymatycznych, gdyż w zależności od tego czy w reakcji wymagany jest ligand neutralny czy protonowany, powinowactwo substratu do enzymu może ulec zmianie. Zatem w reakcji enzymatycznej wymagającej substratu w formie neutralnej, wprowadzenie fluoru do cząsteczki inhibitora może okazać się idealnym rozwiązaniem. [9]

### 3.2.4. Lipofilowość związków fluoroorganicznych

Podczas projektowania nowych leków istotnym parametrem jest lipofilowość związku organicznego. Jest on związany między innymi z łatwością przenikania cząsteczek związku chemicznego przez błony biologiczne, szybkością wchłaniania, a także czasem

w jakim cząsteczka dociera do miejsc aktywnych enzymu. Lipofilowość związku fluoroorganicznego zależy od ilości atomów fluorów obecnych w cząsteczce, oraz od otoczenia w jakim się znajdują. W przypadku, gdy atom F usytuowany jest w pozycji  $\alpha$  w stosunku do układu  $\pi$ -elektronowego (np. związki aromatyczne) lipofilowość związku wzrasta w stosunku do jego niefluorowanego analogu. Przeciwny efekt (wzrost lipofobowości) obserwowany jest w alifatycznych związkach fluoroorganicznych, co więcej dodatkowo obserwowany jest efekt wzrostu hydrofobowości, co może prowadzić do sytuacji, gdy związek alifatyczny z dużą ilością atomów fluoru w cząsteczce nie wykazuje powinowactwa do żadnej z faz i stanowi trzecią fazę. Jednakże inne czynniki, takie jak: wzrost momentu dipolowego czy wpływ na moc wiązań wodorowych; mogą obniżyć hydrofobowość i prowadzić do zwiększenia biodostępności potencjalnego leku zawierającego atom fluoru. [9]

### 4. Wybrane metody wprowadzenia atomu fluoru do cząsteczki związku organicznego

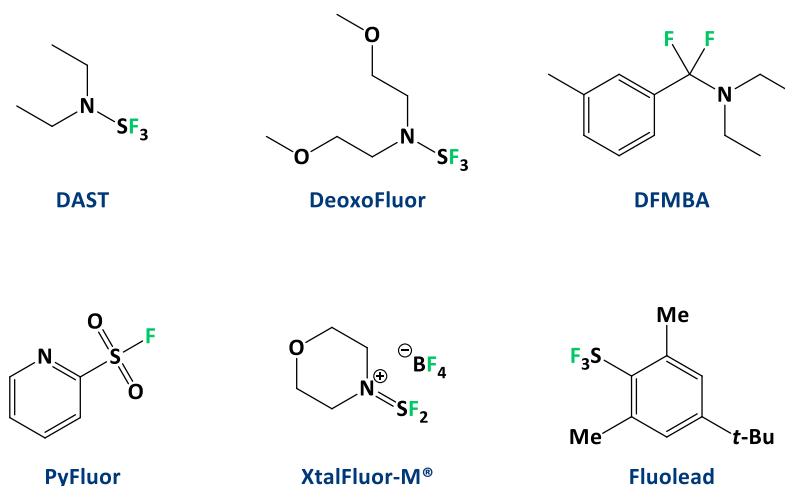
Dzięki wyjątkowym właściwościom atomu fluoru i związków fluoroorganicznych, są one chętnie stosowane w projektowaniu nowych leków. W wyniku czego na przestrzeni ostatniego stulecia wzrosło zainteresowanie metodami pozwalającymi na wprowadzenie atomu fluoru do cząsteczki związku organicznego.

Znane są trzy główne drogi syntezy związków fluoroorganicznych:

- Reakcje fluorowania nukleofilowego
- Reakcje fluorowania elektrofilowego
- Wykorzystanie jako bloków budulcowych związków zawierających atom fluoru związany z atomem węgla

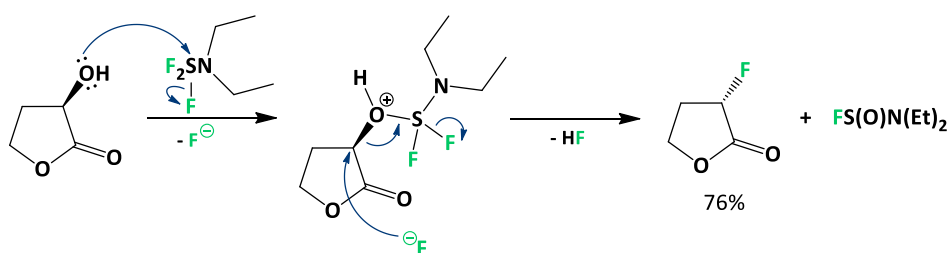
#### 4.1. Fluorowanie nukleofilowe i wspomaganie anchimeryczne grup sąsiadujących

Powszechnie stosowaną metodą otrzymywania związków organicznych zawierających atom fluoru (w tym również fluoroalkilofosfonianów) są reakcje substytucji nukleofilowej przebiegające za pomocą odczynników będących źródłem anionu F<sup>-</sup>. Głównym odczynnikiem wykorzystywanym w reakcjach fluorowania nukleofilowego jest trifluorek dietyloaminoosiarki (DAST) – Rysunek 17. Oprócz odczynnika DAST w reakcjach deoksyfluorowania zastosowanie znalazły również takie związki jak: trifluorek bis(2-metoksyetylo)aminoosiarki (DeoxoFluor), *N,N*-dietylo- $\alpha,\alpha$ -difluoro-3-metylobenzyloamina (DFMBA), trifluorek 4-*tert*-butylo-2,6-dimetylofenyloaminoosiarki (Fluolead), tetrafluoroboran difluoro-4-morfolinylosulfoniowy (XtalFluor-M<sup>®</sup>) czy fluorek 2-pirydynosulfonylu (PyFluor) [9], [81]–[83].



Rysunek 17 Struktury wybranych odczynników stosowanych w reakcjach fluorowania nukleofilowego.

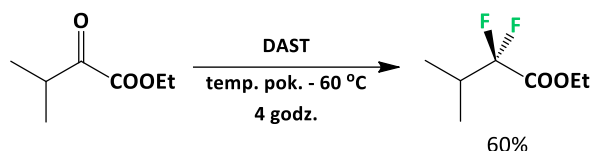
Innymi reagentami umożliwiającymi wprowadzenie atomu fluoru do cząsteczki związku chemicznego na drodze nukleofilowej są fluorki metali, fluorki amoniowe oraz kompleksy kwasu fluorowodorowego z pirydyną lub aminami alkilowymi. Anionu  $F^-$  ze względu na mały rozmiar (1,47 Å) i niską polaryzowalność posiada właściwości o charakterze bardziej zasadowym niż nukleofilowym. Ponadto anion fluorkowy często jest silnie solwatowany, co powoduje spadek jego reaktywności i utrudnia przebieg reakcji substytucji nukleofilowej pod wpływem fluorków metali [9]. Z tego względu szersze zastosowanie znalazł odczynnik DAST i jego pochodne.



Schemat 13 Mechanizm reakcji fluorowania nukleofilowego pod wpływem odczynnika DAST.

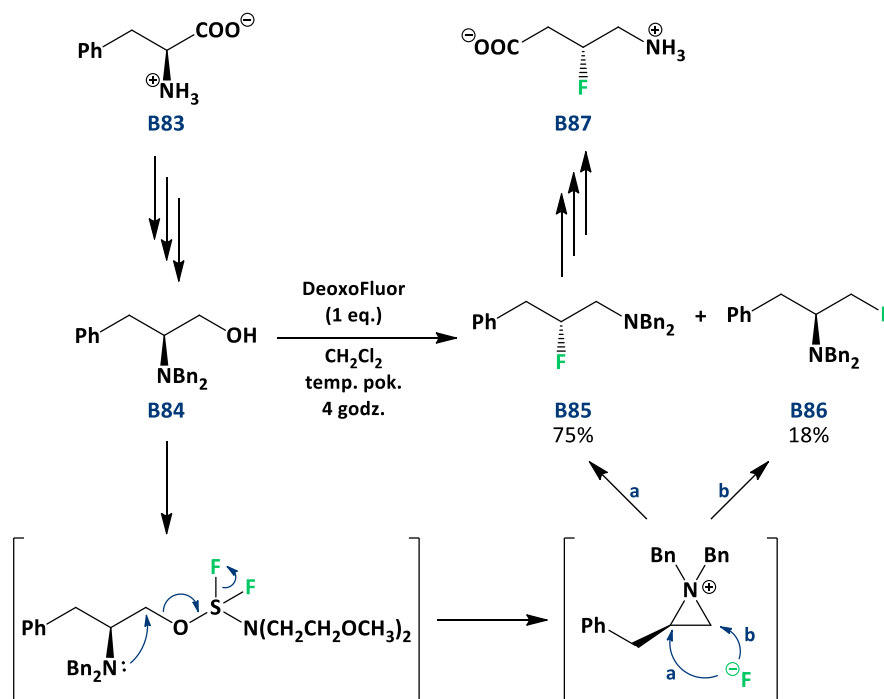
W reakcji trifluorku dietyloaminoosiarki z alkoholem, kluczowym etapem jest utworzenie dobrej grupy opuszczającej ( $-OSF_2NEt_2$ ) w wyniku ataku pary elektronowej atomu tlenu grupy hydroksylowej; która w końcowym etapie mechanizmu ulega podstawieniu wytworzonym w czasie reakcji anionem fluorkowym (Schemat 13). Reakcja pozwala na otrzymanie zarówno pierwszo- jak i drugo-, a nawet trzeciorzędowych fluorków. Co więcej, dla alkoholi pierwszo- i drugorzędowych często przebiega

stereoselektywnie i z inwersją konfiguracji (zgodnie z mechanizmem S<sub>N</sub>2) [9]. Warto dodać, że DAST jest nie tylko używany do zastępowania grupy hydroksylowej atomem fluoru, ale znalazł również zastosowanie w syntezie geminalnych difluorków z odpowiednich ketonów lub aldehydów (Schemat 14) [84].



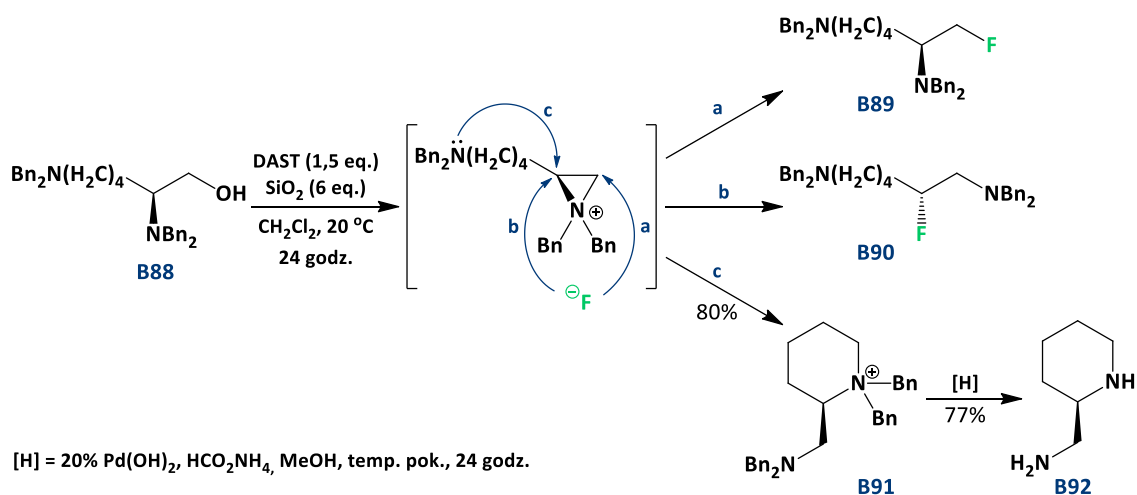
Schemat 14 Syntezy geminalnych difluorków na przykładzie reakcji ketonu z odczynnikiem DAST.

Reakcje β-aminoalkoholi z odczynnikiem DAST i jego pochodnymi generują możliwość uzyskania produktów przegrupowania, często w wysoce stereoselektywny sposób, co znalazło zastosowanie między innymi w syntezie kwasu (*R*)-3-fluoro-γ-aminomasłowego (3-F-GABA) **B87** z (*S*)-fenyloalaniny **B83** (Schemat 15) [85].



Schemat 15 Etap deoksyfluorowania w syntezie kwasu (*R*)-3-fluoro-γ-aminomasłowego (3-F-GABA).

Etap deoksyfluorowania β-aminoalkoholu **B84** przebiega z utworzeniem kationu azyrydyniowego, który w wyniku ataku anionu fluorkowego prowadzi do dwóch regioizomerów **B85** i **B86** (w stosunku 4 : 1) [85].

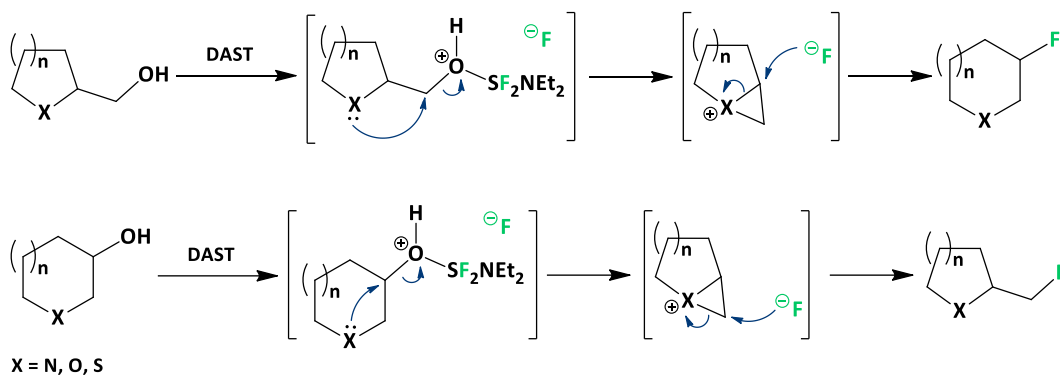


Schemat 16 Możliwe kierunki reakcji związku **B88** z odczynnikiem DAST.

W podobny sposób przebiega również reakcja (*S*)-2,6-bis(dibenzylamino)heksanolu **B88** z odczynnikiem DAST (Schemat 16) [86]. W tym przypadku jednak możliwe są trzy drogi otwarcia pierścienia azyrydyny prowadzące do związków **B89**, **B90** i **B91**. Optymalizacja warunków (przedstawionych na schemacie powyżej) doprowadziła do otrzymania wydajnej reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji (80%) z wytworzeniem soli **B91**, którą następnie uwodorniono do cyklicznej diaminy **B92** (77%). Produkty **B89** i **B90** obecne były w śladowych ilościach w mieszaninie poreakcyjnej.

Ze względu na łatwość syntezy enancjomerycznie czystych alkoholi i ciągle rosnącą dostępność odczynników służących do deoksyfluorowania [83], reakcje substytucji nukleofilowej anionem F<sup>-</sup> są najbardziej oczywistą syntezą fluorowanych związków *N*-heterocyklicznych. Wyjątkowe komplikację pojawiają się niekiedy podczas próby deoksyfluorowania w układach *N*-heterocyklicznych ze względu na możliwość uczestniczenia grup sąsiadujących w mechanizmie reakcji prowadzącą do produktów przegrupowania [87]. Takie wspomaganie anchimeryczne zostało wykorzystane w projektowaniu syntez fluorowanych pięcio- [88], sześć- [89] i siedmiocłonowych [90] związków *N*-heterocyklicznych, które trudno byłoby otrzymać stosując inną drogę syntezy. Reakcje te mogą przebiegać zarówno w kierunku powiększania jak i pomniejszania pierścienia heterocyklicznego (Schemat 17).

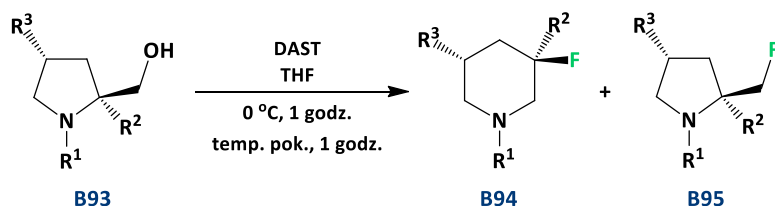
## CZĘŚĆ LITERATUROWA



Schemat 17 Ogólny mechanizm reakcji powiększania i pomniejszania pierścienia heterocyklicznego pod wpływem odczynnika DAST.

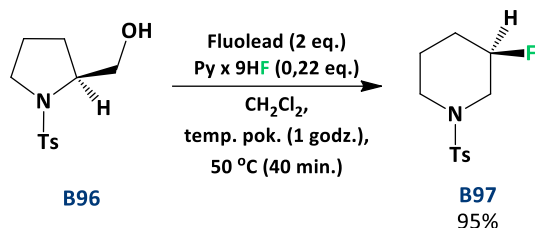
Regioselektywność ataku nukleofilowego anionu fluorkowego na kation azorydynyowy pochodnych 2-hydroksymetylopirolidyny zależy od podstawników znajdujących się przy atomach węgla C-2 i C-4 wyjściowych substratów, jak również od rodzaju grupy ochronnej związanej z atomem azotu (Tabela 5) [87], [88].

Tabela 5 Synteza optycznie czynnych pochodnych fluoropiperidyny **B94** i fluorometylopirolidyny **B95**.



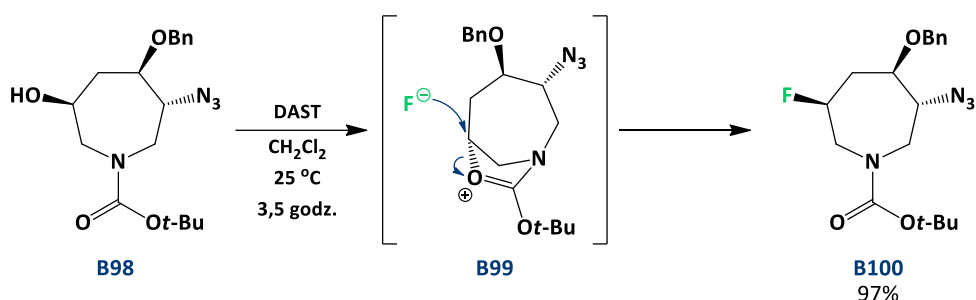
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Stosunek produktów		Wydajność [%]
			B94	B95	
Bn	H	H	1,3	1	60
Bn	H	OMe	1,2	1	55
Bn	H	OTBDPS	10,1	1	61 / 4 (B94 / B95)
CHPh <sub>2</sub>	H	H	3,2	1	70
CPh <sub>3</sub>	H	H	1	-	64
CH <sub>2</sub> t-Bu	H	H	2	1	54
CH <sub>2</sub> t-Bu	Bn	H	1	-	87
Me	Et	OTBDPS	1	-	72

Opisano także stereoselektywną syntezę (3*R*)-3-fluoro-1-tosylopiperydyny **B97** z hydroksymetylopirolidyny **B96** z zastosowaniem mieszaniny odczynników Fluolead i Olah'a (Schemat 18) [91]. Reakcja przebiegała z bardzo wysoką wydajnością (95%).



Schemat 18 Synteza (3*R*)-3-fluoro-1-tosylopiperydyny **B97**.

Znane są również reakcje, w których na mechanizm wpływa nie atom azotu znajdujący się w pozycji β do grupy łatwo odchodzącej, ale atom tlenu karbaminowej grupy ochronnej znajdującej się na atomie azotu (np. Boc, Cbz) – Schemat 19 [92][93].



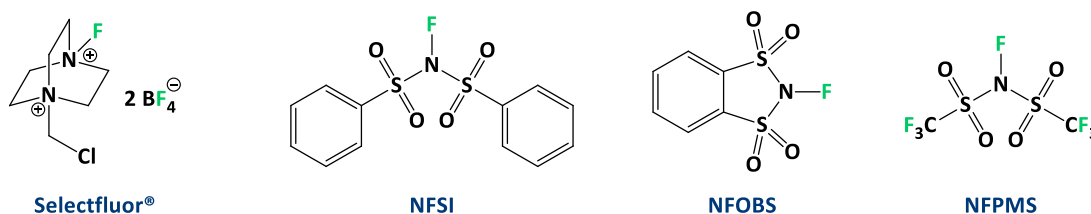
Schemat 19 Wspomaganie anchimeryczne grupy ochronnej atomu azotu w reakcji deoksyfluorowania.

Reakcja pochodnej *N*-Boc-azepanu **B98** (zawierająca grupę hydroksylową przy atomie C-6) z DAST przebiega z retencją konfiguracji i prowadzi do produktu fluorowania **B100** z wydajnością 97%.

#### 4.2. Fluorowanie elektrofilowe za pomocą odczynników typu „*NF*”-reagents

Związki fluoroorganiczne można otrzymać na drodze nie tylko fluorowania nukleofilowego, ale również elektrofilowego z wykorzystaniem tak zwanych „*NF*”-reagents [94]. Aby fluor mógł działać jako elektrofil musi być związany z grupą zawierającą pierwiastek elektroujemny. Wymagania te spełniają odczynniki posiadające

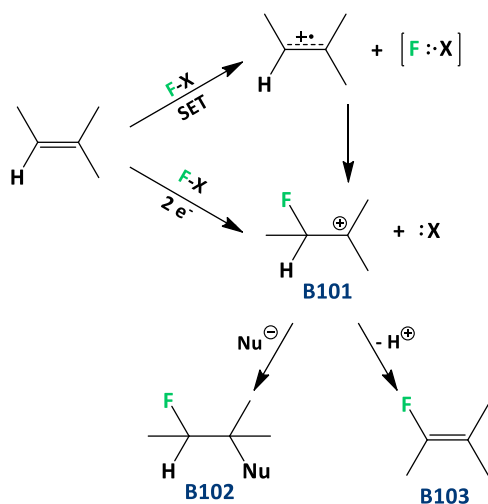
w swojej strukturze wiązanie N-F, w których atom azotu jest aktywowany albo grupami silnie wyciągającymi elektrony albo obecnością dodatnich ładunków w cząsteczce. Taka struktura odczynników fluorujących umożliwia zajście elektrofilowej addycji fluoru jako kationu fluorkowego „F<sup>+</sup>” do bogatego w elektrony układu [94]. Odczynnikami stosowanymi w reakcjach fluorowania elektrofilowego są m.in.: Selectfluor<sup>®</sup> (bis(tetrafluoroboran) 1-(chlorometylo)-4-fluoro-1,4-diazoniabicyklo[2.2.2]oktanu), NFSI (*N*-fluoro-*N*-(fenylosulfonylo)benzenosulfonamid), NFOBS (*N*-fluoro-*o*-benzeno-disulfonamid), NFPMS (*N*-fluoroperfluorometanosulfonimid) (Rysunek 18).



Rysunek 18 Struktury wybranych odczynników stosowanych w reakcjach fluorowania elektrofilowego.

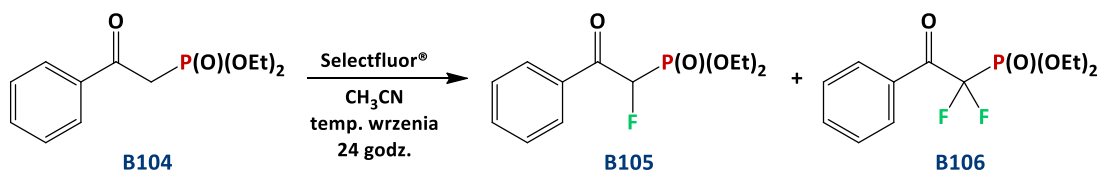
Wielką zaletą odczynników typu „NF”-reagents, jest to, że większość z nich to stabilne ciała stałe, selektywne, bezpieczne i łatwe w użyciu. Selectfluor<sup>®</sup> jest bardziej reaktywny niż NFSI i jest uważany za skuteczny i selektywny odpowiednik F<sub>2</sub>. Największą zaletą tego odczynnika jest jego szerokie zastosowanie, gdyż umożliwia fluorowanie zarówno pierścieni heterocyklicznych (w tym również zasad nukleinowych i nukleozydów) jaki i pierścieni aromatycznych. Co więcej, wykorzystywany jest także w reakcjach z pochodnymi aminokwasów, fosfonianów, sulfotlenków, związków karbonylowych, alkenów, itd. [9], [94], [95].

Mechanizm reakcji fluorowania elektrofilowego jest przedmiotem kontrowersji. Postuluje się dwa możliwe kierunki przebiegu: proces przeniesienia pojedynczego elektronu (SET) lub substytucję nukleofilową typu S<sub>N</sub>2 [96], [97]. Obie drogi prowadzą do utworzenia fluorowanego karbokationu **B101**, który następnie może ulec reakcji z nukleofilem (**B102**), jeżeli jest obecny w układzie reakcyjnym, lub może nastąpić eliminacja protonu prowadząca do produktu nienasyconego **B103** (Schemat 20).



Schemat 20 Postulowany mechanizm fluorowania elektrofilowego.

Reakcja fluorowania elektrofilowego znalazła zastosowanie w syntezie organicznych pochodnych fosfonianowych zawierających ugrupowanie  $\alpha$ -monofluorolub  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkilofosfonianowe, a także fluorofosfonianów zawierających takie grupy funkcyjne jak: -OH, -CN, -(O)CR, -OC(O)R, -NO<sub>2</sub> czy -SO<sub>2</sub>R, które są trudne do otrzymania innymi metodami [7]. Synteza z udziałem elektrofilowych odczynników fluorujących często prowadzi do otrzymania mieszaniny związków zawierających jeden bądź dwa atomy fluoru. Jednakże odpowiednie dostosowanie warunków może wpłynąć na selektywność reakcji. Przykładowo reakcja  $\beta$ -ketofosfonianu **B104** z odczynnikiem Selectfluor® (2 eq.) w acetonitrylu prowadzona w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 24 godziny prowadziła do otrzymania pochodnej  $\alpha$ -monofluorofosfonianowej **B105** z wydajnością 95 % (Schemat 22) [98].

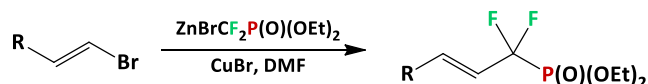


Schemat 21 Reakcja fluorowania elektrofilowego  $\beta$ -ketofosfonianu z zastosowaniem odczynnika Selectfluor®.

Zmiana ilości użytego elektrofilowego odczynnika fluorującego na 6 eq. prowadziła do otrzymania  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkilofosfonianu **B106** jako głównego produktu reakcji (wydajność 95%) [98].

### 4.3. Reakcje z wykorzystaniem bloków budulcowych

Jednymi z najczęściej stosowanych bloków budulcowych wykorzystywanych w syntezie związków fluoroorganicznych są pochodne kwasu bromofluorooctowego oraz bromodifluorooctowego. Umożliwiają one wprowadzenie do cząsteczki fragmentu -CHF<sub>2</sub>COOEt lub -CF<sub>2</sub>COOEt [9].



*Schemat 22 Synteza pochodnych  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkilofosfonianowych.*

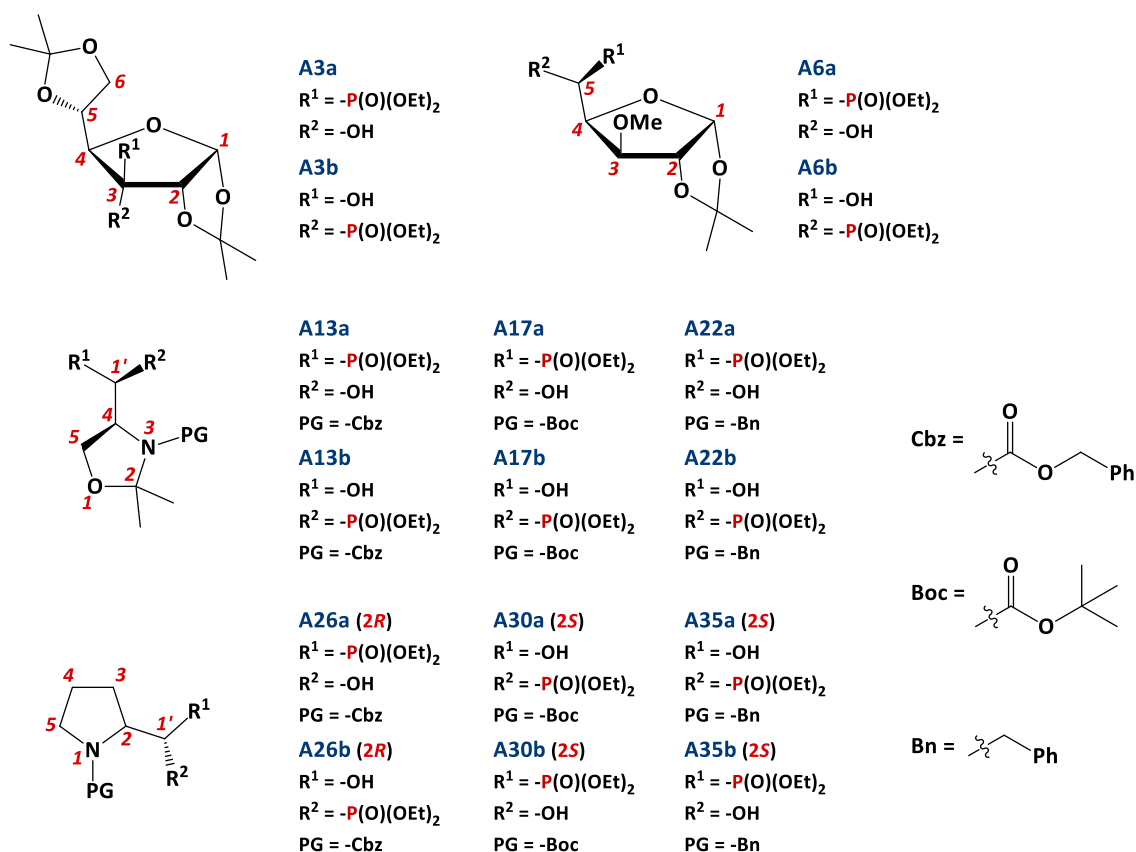
Oprócz wspomnianej już przy opisie metody Michaelisa – Arbuzowa otrzymywania pochodnych kwasów fosfonowych – reakcji pomiędzy bromofluorooctanem etylu a fosforynem trietylu; fluorowane związki fosforoorganiczne można również otrzymać wykorzystując bromek cynkoorganiczny powstały z estru etylowego kwasu bromodifluorometylofosfonowego (Schemat 22) [9].

# **IV. OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA**



## 1. Synteza pochodnych kwasów $\alpha$ -hydroksyfosfonowych

W początkowym etapie badań zajęto się syntezą  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych takich związków jak: heksofuranozy o konfiguracji  $\alpha$ -D-allozy i  $\alpha$ -D-glukozy (**A3a** i **A3b**), pentofuranozy o konfiguracji  $\beta$ -L-idozy i  $\alpha$ -D-glukozy (**A6a** i **A6b**), seryny oraz proliny posiadających wybrane grupy ochronne na atomie azotu [*N*-benzyloksykarbonylową (*N*-Cbz), *N*-*tert*-butoksykarbonylową (*N*-Boc) lub *N*-benzylową (*N*-Bn)] – Rysunek 19. Pochodne seryny zostały dodatkowo zabezpieczone grupą *N,O*-izopropylidenową.

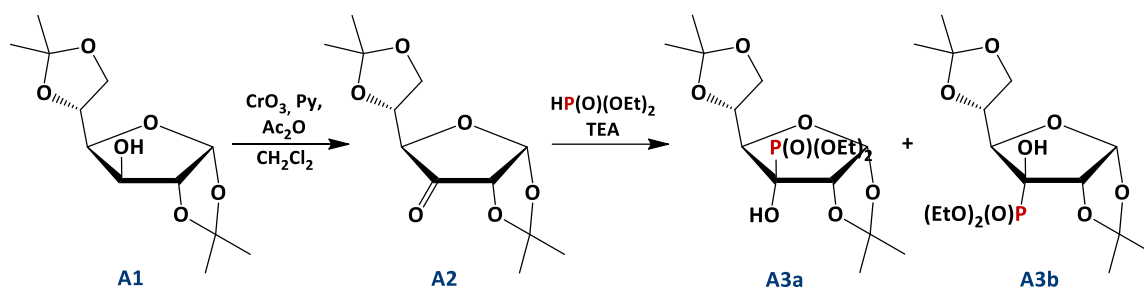


Rysunek 19 Otrzymane pochodne kwasów  $\alpha$ -hydroksyfosfonowych.

Estry kwasów fosfonowych otrzymano na drodze reakcji Pudovika odpowiednich związków karbonylowych (aldehydów lub ketonu w przypadku pochodnej heksofuranozy) z fosforem dietylu wykorzystując trietyloaminę lub *N,N*-diizopropylodetyloaminę jako katalizatory reakcji.

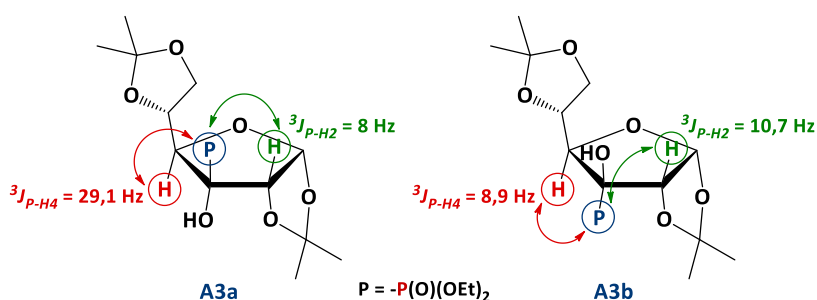
1.1. Synteza (1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-allofuranozo)-3-C-fosfonianu dietylu **A3a** i (1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozo)-3-C-fosfonianu dietylu **A3b**

Związki **A3a** i **A3b** otrzymano w postaci mieszaniny w wyniku dwuetapowej syntezy (Schemat 23). Pierwszy etap obejmował reakcję utleniania Collinsa dostępnej handlowo 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozy **A1** prowadzącą do otrzymania ketonu **A2** [99] z wydajnością 81%. Zastosowanym czynnikiem utleniającym był kompleks pirydyny (Py) z tlenkiem chromu (VI). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej, w obecności bezwodnika octowego przez 1 godzinę, wykorzystując chlorek metylenu jako rozpuszczalnik.



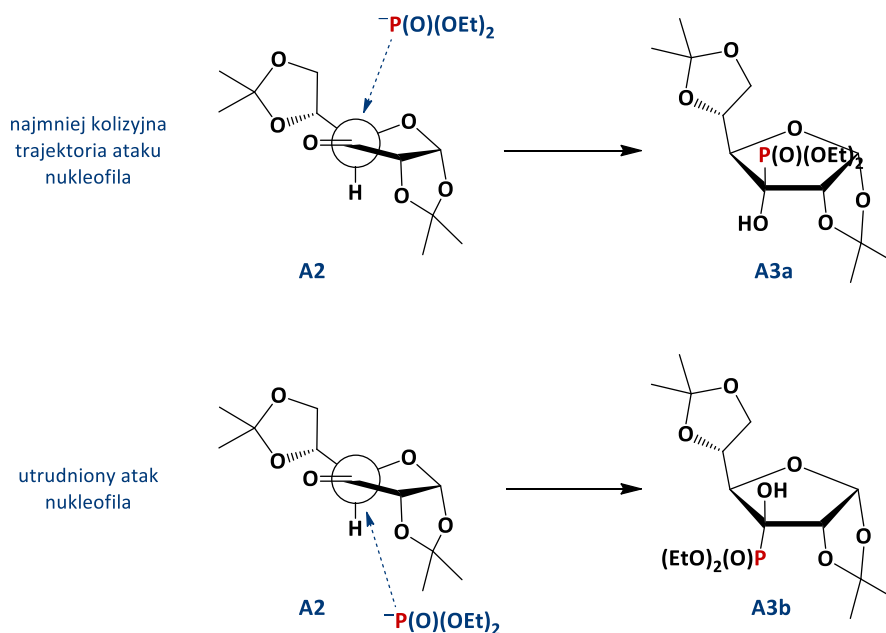
Schemat 23 Dwuetapowa synteza związków **A3a** i **A3b**.

Kolejny etap syntezy to reakcja Pudovika otrzymanego ketonu z fosforem dietylu i trietyloaminą jako katalizatorem. Reakcje prowadzono w podwyższonej temperaturze (45 °C) przez 19 godzin. Addycja anionu  $^-P(O)(OEt)_2$  prowadziła do otrzymania mieszaniny epimerów **A3a** i **A3b** w stosunku 2,9 : 1 z wydajnością 92%; różniących się konfiguracją centrum stereogenicznego (atomu węgla C-3).



Schemat 24 Diagnostyczne wartości stałych sprzężenia pomiędzy protonami (H-2 i H-4) a atomem fosforu w związkach **A3a** i **A3b**.

Ze względu na zbliżone wartości stałych sprzężenia między protonem *H*-2  $\alpha$ -hydroksyfosfonianów (**A3a** i **A3b**) a jądrem atomu fosforu ( $^3J_{P-H2} = 8$  Hz dla związku **A3a** oraz  $^3J_{P-H2} = 10,7$  Hz dla związku **A3b**) w widmie  $^1H$  NMR; konfigurację nowo powstałego centrum stereogenicznego określono na podstawie różnicy tych wielkości między heteroatomem a protonem *H*-4 (Schemat 24). Dla związku **A3a** stała  $^3J_{P-H4}$  wynosiła 29,1 Hz ( $\delta_H = 3,97$  ppm), co sugeruje wzajemne ułożenie *trans* atomu wodoru *H*-4 i grupy fosfodiesterowej [100]–[102], a tym samym atak nukleofila od górnej strony pierścienia furanozowego i utworzenie epimeru o konfiguracji  $\alpha$ -D-allozy.



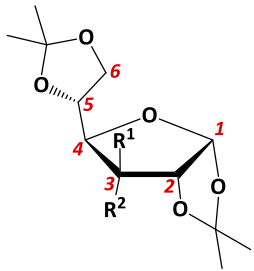
Schemat 25 Modele możliwych kierunków reakcji Pudovika ketonu **A2**.

Utworzenie w przewodzie diastereoizomeru o konfiguracji  $\alpha$ -D-allozy potwierdziła również analiza możliwych kierunków addycji anionu  $^-P(O)(OEt)_2$  do karbonyłowego atomu węgla przedstawionych powyżej w projekcji Newmana (Schemat 25). Trajektoria ataku nukleofila od dolnej strony pierścienia węglowodanu jest utrudniona ze względu na obecność dużej di-*O*-izopropylidenowej grupy ochronnej pierścienia dioksolanowego utworzonego z udziałem atomów węgla C-1 i C-2 pierścienia furanozowego. Powstały w wyniku tej addycji w mniejszej ilości epimer o konfiguracji  $\alpha$ -D-glukozy (związek **A3b**) posiada stałą sprzężenia  $^3J_{P-H4}$  wynoszącą 8,9 Hz (Schemat 24,  $\delta_H = 3,90$  ppm), co potwierdza wzajemne ułożenie *cis* atomu wodoru *H*-4 i grupy fosfonianowej [102].

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

W widmie  $^{13}\text{C}$  NMR mieszaniny diastereoizomerów **A3a** i **A3b** najbardziej charakterystyczną wartością jest wartość stałej sprzężenia  $^1J$  dla P i C-3 i wynosi 168,6 Hz (Tabela 6), co jest zgodnie z danymi zawartymi w literaturze dla pochodnych estrów kwasów fosfonowych [103]–[105].

Tabela 6 Wartości wybranych przesunięć chemicznych  $\delta$  i stałych sprzężenia  $J_{PC}$  w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR mieszaniny związków **A3a** i **A3b**.

Numeracja at. C	Epimer	Numer at. C	Wartość $\delta$ [ppm]	Wartość $J$ [Hz]
	<b>A3a</b> (pochodna $\alpha$ -D-allozy)  $\text{R}^1 = -\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ $\text{R}^2 = -\text{OH}$	C-1	104,4	-
		C-2	82,3	$^2J = 5,8$
		C-3	79,0	$^1J = 168,6$
		C-4	73,9	$^3J = 3,7$
		C-5	80,5	$^3J = 8,7$
	<b>A3b</b> (pochodna $\alpha$ -D-glukozy)  $\text{R}^1 = -\text{OH}$ $\text{R}^2 = -\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$	C-1	105,3	$^3J = 6,0$
		C-2	81,0	$^2J = 6,8$
		C-3	79,0	$^1J = 168,6$
		C-4	75,8	$^2J = 4,6$
		C-5	85,0	$^3J = 12$

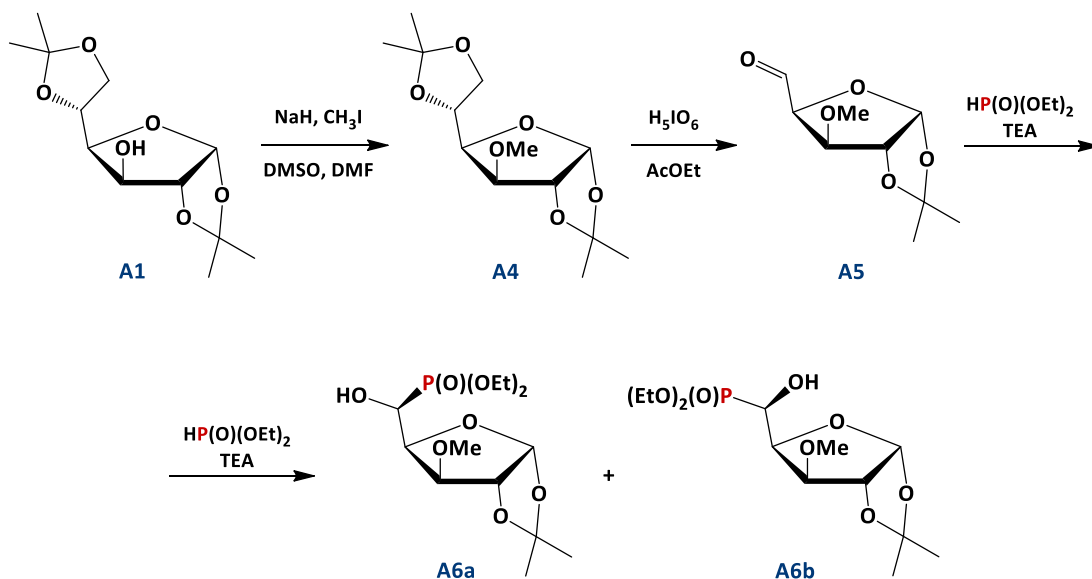
W widmie widoczne są również różnice między wartościami stałych sprzężenia  $^3J_{P-C5}$  oraz wartościami przesunięć chemicznych sygnałów pochodzących od atomów węgla C-5 oraz C-1. W widmie epimeru o konfiguracji  $\alpha$ -D-allozy sygnał pochodzący od atomu węgla C-5 posiada wartość przesunięcia chemicznego mniejszą ( $\delta_{C-5} = 80,5$  ppm) niż w przypadku epimeru o konfiguracji  $\alpha$ -D-glukozy ( $\delta_{C-5} = 85,0$  ppm). Związane jest to z przesłaniającym oddziaływaniem elektronów grupy fosfodiesterowej znajdującej się po tej samej stronie płaszczyzny pierścienia heksofuranozy (związek **A3a**) i prowadzi do przesunięcia sygnału w stronę wyższego pola (w stronę niższych wartości  $\delta$ ). Ponadto występują rozbieżności między wartościami stałych sprzężenia  $^3J_{P-C5}$  w zależności od położenia grupy fosfonianowej. Ustytuowanie *cis* (**A3a**) względem atomu C-5 determinuje wartość  $^3J_{P-C5}$  wynoszącą 8,7 Hz, natomiast ułożenie *trans* (**A3b**) zwiększa wartość tej stałej ( $^3J_{P-C5} = 12$  Hz). Co więcej tylko w przypadku pochodnej **A3b** ma miejsce sprzężenie

między C-1 a jądrem atomu fosforu ( $^3J_{P-C1} = 6,0$  Hz). Dodatkowo, w widmie  $^{13}C$  NMR widoczny jest wpływ jądra fosforu w sygnałach pochodzących od reszty fosfodiesterowej. Sygnały te, widoczne w widmie jako rozróżnialne dublety pojawiają się przy około 16 ppm ( $^3J \sim 5,4/6,1$  Hz) oraz 63 ppm ( $^2J \sim 6,9/7,3$  Hz).

Podsumowując zarówno analiza widm jądrowego rezonansu magnetycznego jak i analiza możliwych kierunków addycji anionu  $^-P(O)(OEt)_2$  do karbonylowego atomu węgla potwierdza konfigurację  $\alpha$ -D-allozy głównego epimeru **A3a** ( $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR:  $\delta = 19,14$  ppm) oraz konfigurację  $\alpha$ -D-glukozy epimeru **A3b** ( $^{31}P$  NMR:  $\delta = 21,07$  ppm).

### 1.2. Synteza (1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\beta$ -L-ido-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu **A6a** i (1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu **A6b**

Pochodne kwasów fosfonowych zawierające ugrupowanie  $\beta$ -L-ido- oraz  $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozy (związki **A6a** i **A6b**) otrzymano na drodze trzyetapowej syntezy (Schemat 26).

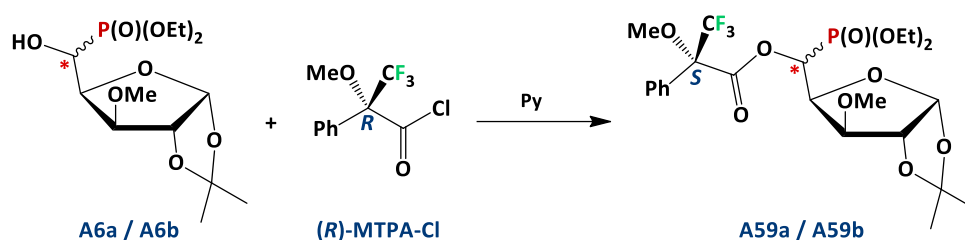


Schemat 26 Trzyetapowa synteza związków **A6a** i **A6b**.

Pierwszy etap polegał na zablokowaniu wolnej grupy hydroksylowej C-3-OH 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozy **A1** w wyniku reakcji Williamsona. Działając wodorkiem sodu NaH na pochodną węglowodanu **A1** wygenerowano jon alkoksylowy, który w kolejnym etapie brał udział jako nukleofil w reakcji substytucji nukleofilowej typu S<sub>N</sub>2 z halogenkiem alkilowym (jodkiem metylu), w wyniku czego otrzymano eterową pochodną **A4** [106] z wydajnością 74%.

Drugi etap syntezy obejmował reakcję utleniającego rozszczepienia ketalu izopropylidenu z użyciem kwasu jodowego (VII) w octanie etylu. Jest to reakcja selektywna, zachodząca tylko w przypadku terminalnej grupy 5,6-*O*-izopropylidenu. Reakcja prowadziła do otrzymania aldehydu **A5** [107], [108], który następnie bezpośrednio wykorzystano w reakcji z fosforynem dietylu.

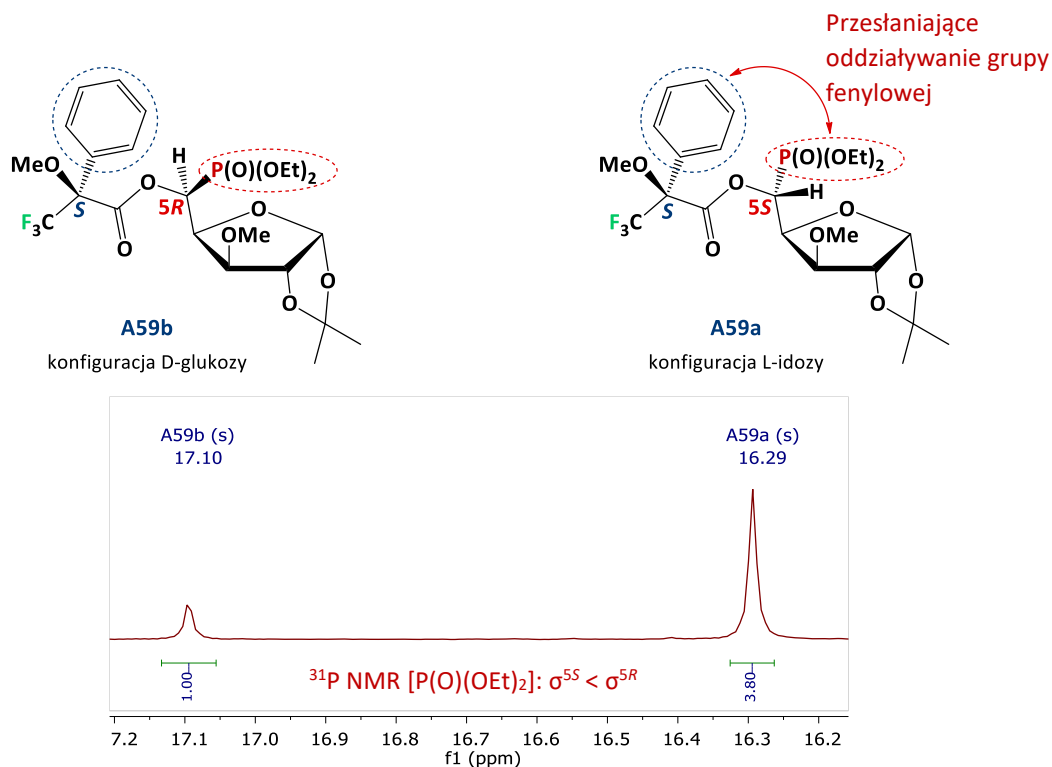
Reakcja Pudovika otrzymanego aldehydu **A5** prowadzona w 80 °C przez 2 dni z dodatkiem 0,2 eq trietyloaminy jako katalizatora prowadziła do otrzymania mieszaniny dwóch epimerów **A6a** i **A6b** w stosunku 1,9 : 1, z dobrą wydajnością (63%). W przewodzie powstała fosfonianowa pochodna węglowodanu **A6a** posiadająca konfigurację  $\beta$ -L-idozy, natomiast pochodna **A6b** posiadała konfigurację  $\alpha$ -D-glukozy. Ze względu na obecność w widmie <sup>1</sup>H NMR sygnału pochodzącego od protonu *H*-4 diastereoizomeru **A6a** w postaci multipletu; konfiguracja nowego centrum stereogenicznego – atomu węgla C-5 została określona na podstawie reakcji mieszaniny fosfonianowych pochodnych węglowodanów **A6a** i **A6b** z chlorkiem kwasu  $\alpha$ -metoksy- $\alpha$ -trifluorometylofenylooctowego [(*R*)-MTPA-Cl] [109]–[112] co przedstawiono poniżej (Schemat 27). Reakcja z (*R*)-MTPA-Cl w wyniku której nie następuje zmiana konfiguracji C-5 centrum stereogenicznego badanego związku prowadzi do powstania (*S*)-estrów kwasu MTPA (związków **A59a** i **A59b**), co jest wynikiem zmiany pierwszeństwa podstawników w reszcie kwasowej. W miejsce atomu chloru w (*R*)-MTPA-Cl przyłącza się atom tlenu z grupy C-5-OH związków **A6a,b** prowadząc do spadku pierwszeństwa grupy chlorokarbonylowej –C(O)Cl poniżej grupy trifluorometylowej –CF<sub>3</sub> zgodnie z regułami Cahn-Ingolda-Preloga.



Schemat 27 Reakcja mieszaniny epimerów **A6a** / **A6b** z odczynnikiem Mosher'a.

Przypisanie konfiguracji centrum stereogenicznego za pomocą reakcji z chlorkiem kwasu MTPA odbywa się poprzez obserwację różnic w wartościach przesunięcia chemicznego sygnałów pochodzących od jąder atomu fosforu grupy fosfonianowej w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR. Zmiany w wartościach przesunięć chemicznych tworzących się estrów są wynikiem występowania różnicy w oddziaływaniach elektronów grupy fenylowej odczynnika MTPA z atomem fosforu.

Dla pochodnej **A59a** w widmie  $^{31}\text{P}$  NMR obserwuje się przesunięcie sygnału w stronę wyższego pola ( $\delta = 16,29$  ppm), co wynika z przesłaniającego oddziaływania elektronów grupy fenylowej znajdującej się po tej samej stronie płaszczyzny co grupa dietylofosfonianowa (Rysunek 20). Sytuacja taka występuje dla pochodnej węglowodanu o konfiguracji  $\beta$ -L-idozy (5S). Natomiast dla epimeru **A59b** ze względu na ułożenie tych dwóch grup po przeciwnych stronach płaszczyzny, oddziaływanie przesłaniające nie występuje i wartość przesunięcia chemicznego wynosi 17,10 ppm. Takie warunki ułożenia w przestrzeni grup funkcyjnych są spełnione dla związku zawierającego szkielet węglowy o konfiguracji  $\alpha$ -D-glukozy (5R).



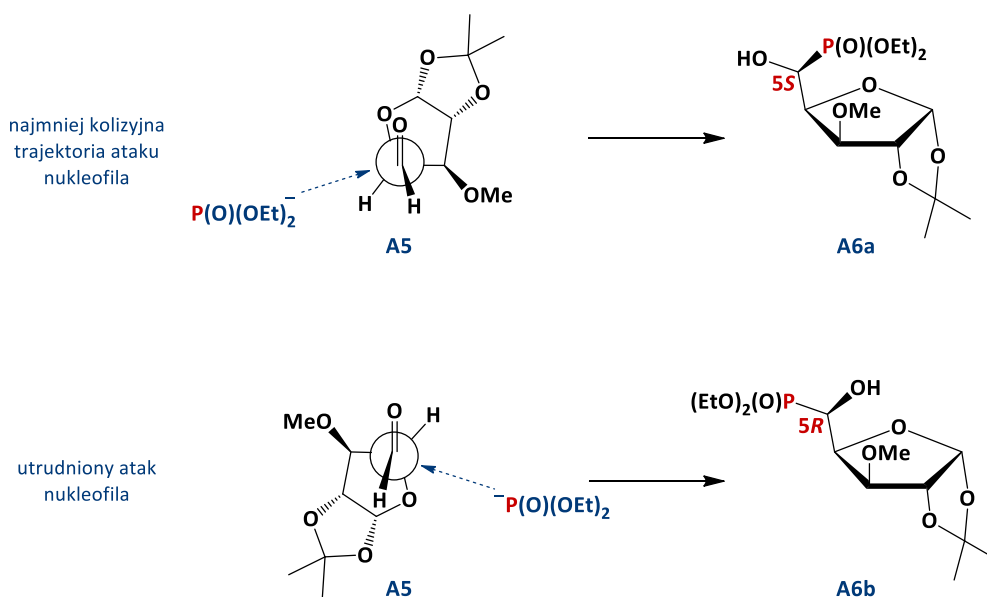
Rysunek 20 Różnice w przestrzennym ułożeniu grup fenylowych i fosfonianowych pochodnych **A59a** i **A59b**, oraz wynikające z nich znaczne rozróżnienie związków w widmie  $^{31}\text{P}$  NMR.

Bazując na powyższych rozważaniach oraz ilościowym przebiegu reakcji z (*R*)-MTPA-Cl (wzajemny stosunek otrzymanych estrów był taki sam jak wyjściowej mieszaniny substratów); przypisano konfigurację powstałego w reakcji Pudovika centrum stereogenicznego związku **A6a** jako 5S ( $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta = 21,3$  ppm), oraz związku **A6b** jako 5R ( $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta = 20,71$  ppm).

Co więcej, również model Felkina-Anha addycji anionu  $\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2^-$  do karbonylowego atomu węgla pochodnej **A5** przemawia za tworzeniem się w przewodzie diastereoizomeru o konfiguracji  $\beta$ -L-idozy (**A6a**) - Schemat 28.

Model Felkina-Anha jest często wykorzystywany do tłumaczenia obserwowanej diastereoselektywności reakcji, a także przewidywania stereochemii produktu addycji nukleofila do atomu węgla grupy karbonylowej. Zgodnie z tym modelem w trakcie ataku anionu  $\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2^-$  przyłączenie nukleofila następuje od strony przeciwnej do największego podstawnika znajdującego się przy sąsiednim atomie węgla (C-4), który ułożony jest pod kątem prostym do grupy karbonylowej. Co więcej, atak anionu odbywa

się pod kątem Bürgi-Dunitza ( $107^\circ$  względem wiązania  $C=O$ ) i zachodzi od strony najmniej osłoniętej.



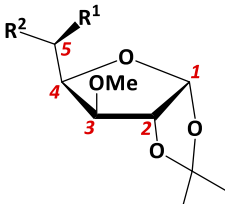
Schemat 28 Modele Felkina-Anha możliwości kierunków addycji anionu  $P(O)(OEt)_2^-$  do aldehydu **A5**.

W rozważanych układach modelowych Felkina-Anha przedstawionych na Schemat 28, zawadę przestrzenną tworzy także grupa metoksylova przy atomie węgla C-3 i przez to wpływa na diastereoselektywność reakcji. Najbardziej uprzywilejowana trajektoria ataku anionu nukleofila prowadzi do konfiguracji  $\beta$ -L-idozy ( $5S$ ), co jest zgodne z wynikami uzyskanymi w doświadczeniu z (*R*)-MTPA-Cl.

W poniższej Tabeli 7 przedstawiono diagnostyczne sygnały widoczne w widmie  $^{13}C$  NMR oraz wartości stałych sprzężenia ( $J_{PC}$ ) związków **A6a** i **A6b**. Charakterystyczne sygnały pochodzące od jąder poszczególnych atomów C-5 bezpośrednio związanych z grupą fosfonianową widoczne są przy wartościach przesunięcia chemicznego  $\delta_{C-5} = 67,7$  ppm (dla związku **A6a**,  $^1J_{PC-5} = 161$  Hz) oraz  $\delta_{C-5} = 66,7$  ppm (dla związku **A6b**,  $^1J_{PC-5} = 166,6$  Hz). Co więcej wpływ oddziaływania jądra fosforu z jądrem atomu węgla C-3 widoczny jest tylko dla diastereoizomeru **A6b** ( $\delta_{C-3} = 85,6$  ppm,  $^3J_{PC-3} = 5,5$  Hz) i wynika z różnic w przestrzennym ułożeniu podstawników przy atomie C-5. Ponadto w widmie zaobserwować można sygnały pochodzące od poszczególnych atomów węgla C-1 widocznych w postaci dubletów o stałych sprzężenia rzędu 2 Hz.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Tabela 7 Diagnostyczne wartości przesunięć chemicznych  $\delta$  i stałych sprzężenia  $J_{PC}$  w widmie  $^{13}C$  NMR mieszaniny związków **A6a** i **A6b**.

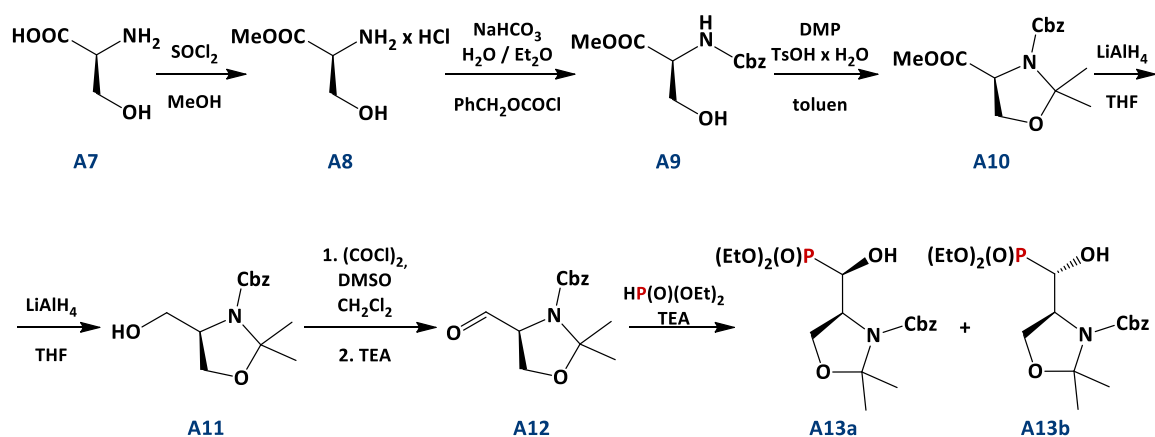
Numeracja at. C	Epimer	Numer at. C	Wartość $\delta$ [ppm]	Wartość $J$ [Hz]
	<b>A6a</b> (pochodna $\beta$ -L-idozy)  $R^1 = -P(O)(OEt)_2$ $R^2 = -OH$	C-1	104,6	$^4J = 2,2$
		C-2	81,3	-
		C-3	86,0	-
		C-4	76,8	$^2J = 13,3$
		C-5	67,7	$^1J = 161$
	<b>A6b</b> (pochodna $\alpha$ -D-glukozy)  $R^1 = -OH$ $R^2 = -P(O)(OEt)_2$	C-1	104,8	$^4J = 2,5$
		C-2	81,6	-
		C-3	85,6	$^3J = 5,5$
		C-4	78,2	$^2J = 4,5$
		C-5	66,7	$^1J = 166,6$

Podsumowując powyższe rozważania oraz doświadczenie z chlorkiem kwasu MTPA stwierdzono, że tworzący się w przewodzie epimer **A6a** posiada konfigurację  $\beta$ -L-idozy, natomiast epimer **A6b** –  $\alpha$ -D-glukozy.

### 1.3. Synteza (S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu **A13a** i (S)-4-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu **A13b**

W celu otrzymania  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych seryny (związków **A13a** i **A13b**) blokowanych grupą N-benzylotykarbonylową oraz grupą N,O-izopropylidenową przeprowadzono syntezę składającą się z sześciu etapów (Schemat 29).

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA



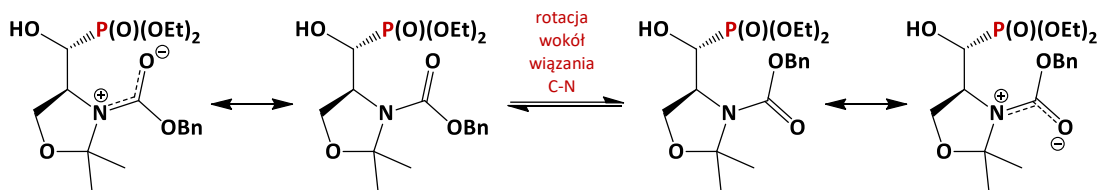
Schemat 29 Sześćoetapowa synteza związków **A13a** i **A13b**.

W pierwszym etapie syntezy dostępną handlowo L-serynę przeprowadzono w ester metylowy w postaci soli (związek **A8** [113]–[115], 90%), wykorzystując w tym celu chlorek tionylu oraz metanol. Następnie w celu zablokowania grupy aminowej, otrzymany związek poddano reakcji z chloromrówczanem benzylu w środowisku zasadowym, prowadzącej do otrzymania pochodnej *N*-Cbz-seryny (związku **A9** [115], 92%). Kolejnym etapem syntezy było utworzenie pierścienia oksazolidynowego w wyniku zablokowania grupy hydroksylowej oraz atomu azotu grupy karbaminianowej. Związek **A10** [116], [117] otrzymano z bardzo dobrą wydajnością (97%) stosując 2,2-dimetoksypropan (DMP) jako czynnik zabezpieczający oraz kwas *p*-toluenosulfonowy (TsOH) jako katalizator reakcji. Dalszy etap polegał na reakcji redukcji estru metylowego tetrahydroglinianem litu (LiAlH<sub>4</sub>) prowadzącej do alkoholu **A11** [117]–[119] (73%). Następnie w celu otrzymania pochodnej z grupą formylową – serynalu, mogącej brać udział w reakcji Pudovika; otrzymany związek poddano reakcji utleniania Swerna. Zastosowanym czynnikiem utleniającym był dimetylosulfotlenek (DMSO), który w czasie reakcji ulegał redukcji do siarczku dimetylu. Reakcja prowadziła do otrzymania pochodnej **A12** [113] (99%), którą wykorzystano następnie w reakcji z fosforynem dietylu.

Reakcja Pudovika katalizowana 0,2 eq trietyloaminy prowadziła do otrzymania mieszaniny dwóch diastereoizomerów **A13a** i **A13b** w stosunku 13 : 1 z dobrą wydajnością (67%). Oczyszczanie na kolumnie chromatograficznej mieszaniny poreakcyjnej doprowadziło do izolacji związku **A13a**. Ze względu na: wysoką barierę energetyczną rotacji wokół wiązania C-N w amidach (większą niż 70 kJ/mol, np. w dimetyloformamidzie

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

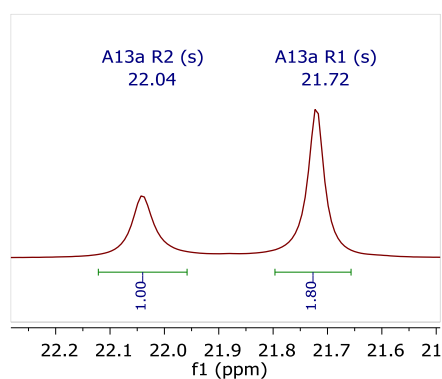
88 kJ/mol [120]), obecność donora (at. N) i akceptora (at. O) elektronów, a także obecność wiązania o częściowym charakterze wiązania podwójnego; w widmach NMR związek **A13a** obserwowany jest jako dwa rotamery w stosunku 1,8 : 1 (Schemat 30).



Schemat 30 Rozróżnialne konformacje rotamerów związku **A13a** w widmach NMR.

Dla drugiego izomeru (**A13b**) zjawisko to nie jest zauważalne, czego powodem była zbyt mała zawartość procentowa związku w mieszaninie poreakcyjnej.

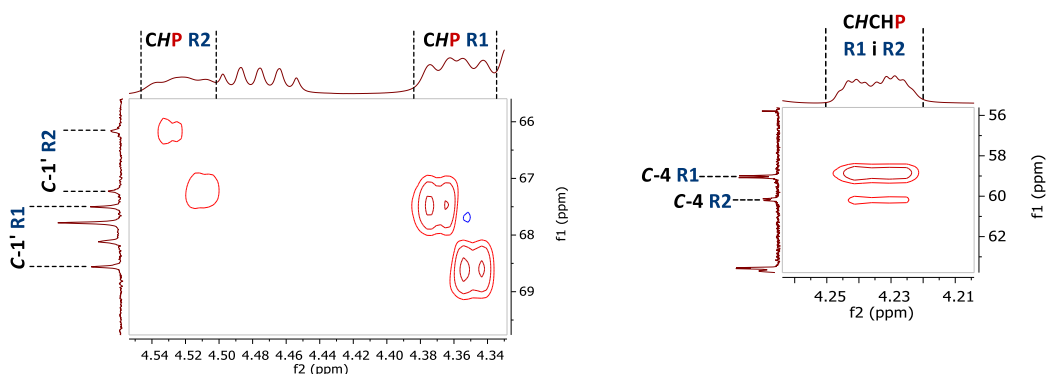
Analiza widm NMR:  $^1\text{H}$  NMR,  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, oraz techniki dwuwymiarowe HSQC (Heteronuclear Single Quantum Correlation Spectroscopy) i COSY  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  (Correlation Spectroscopy), a także wysokorozdzielcza spektrometria mas pozwoliły na określenie struktury związku **A13a**.



Rysunek 21 Widmo  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR związku **A13a**.

W widmie fosforowego rezonansu magnetycznego  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (Rysunek 21) związku **A13a** rejestrowanego w roztworze  $\text{CD}_3\text{CN}$  widoczne są dwa sygnały pochodzące od dwóch rotamerów tego diastereoizomeru; w postaci singletów przy wartościach przesunięć chemicznych  $\delta = 21,72$  i  $\delta = 22,04$  ppm, charakterystycznych dla pochodnych  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych [102]. Natomiast w widmie rejestrowanym w roztworze  $\text{CDCl}_3$  sygnały te pojawiają się przy wartościach  $\delta = 21,84$  i  $\delta = 22,13$  ppm. Natomiast sygnał

pochodzący od drugiego diastereoizomeru **A13b** występował przy wartości  $\delta = 21,72$  ppm kiedy widmo rejestrowane było w roztworze  $\text{CD}_3\text{CN}$  oraz przy wartości  $\delta = 22,13$  ppm gdy wykorzystano  $\text{CDCl}_3$  jako rozpuszczalnik.

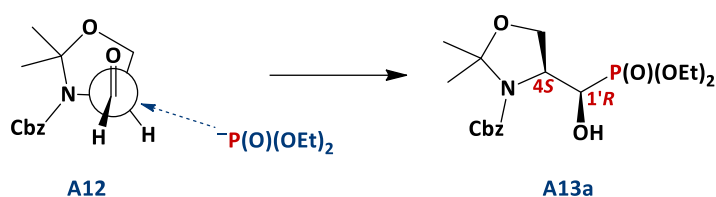


Rysunek 22 Diagnostyczne fragmenty widma HSQC związku **A13a**.

W widmie HSQC między innymi zaobserwowano korelację (odpowiednio dla głównego **R1** i pobocznego **R2** rotameru) pomiędzy sygnałami pochodzącymi od atomów C-1' bezpośrednio związanych z grupą fosfonianową, które występują przy wartościach  $\delta = 68,03$  (d) oraz  $66,70$  (d) a sygnałami pochodzącymi od protonów CHP, które znajdują się przy wartościach  $\delta = 4,36$  (dd) oraz  $4,52$  (dd) – Rysunek 22. Obserwowano także korelację pomiędzy sygnałami pochodzącymi od atomów C-4 znajdujących się w pozycji  $\beta$  w stosunku do grupy fosfodiesterowej [główny rotamer:  $\delta = 59,04$  (dd); poboczny rotamer:  $\delta = 60,17$  (dd)] a sygnałem pochodzącym od protonów CHCHP obu rotamerów związku **A13a**, który znajduje się w zakresie  $\delta = 4,26 - 4,21$  w postaci multipletu.

Wbudowanie grupy fosfonianowej w strukturę związku dodatkowo potwierdza obecność sygnałów w postaci dubletów w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR co jest wynikiem oddziaływania jądra fosforu z jądrami sąsiednich atomów węgla. Dla głównego rotameru **R1** związku **A13a** stała sprzężenia  $^1J$  atomu węgla C-1' wynosi  $159,9$  Hz, natomiast stała  $^2J$  atomu węgla C-4 wynosi  $13,6$  Hz. Ponadto, atom fosforu wpływa na multipletowość sygnałów pochodzących od diastereotypowych atomów C reszty fosfodiesterowej. Sygnały te dla atomów węgla grup metylenowych  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  pojawiają się przy  $\delta = 64,02$  ( $^2J = 7,0$  Hz) i  $\delta = 63,56$  ( $^2J = 6,9$  Hz), natomiast dla atomów C grup metyloowych  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$  przy  $\delta = 17,27$  ( $^3J = 5,4$  Hz) i  $\delta = 17,25$  ( $^3J = 5,8$  Hz).

Konfiguracje nowych centrów stereogenicznych na atomie węgla C-1' określono na podstawie rozważań modeli Felkina-Anha, a także znanych z literatury preferencji tworzenia się  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Boc-seryny **A17a,b** [55], [121]. Zgodnie z modelem Felkina-Anha preferowana addycja fosforynu dietylu prowadzi do otrzymania diastereoizomeru o konfiguracji 1'*R*,4*S* (związek **A13a**). Na schemacie poniżej (Schemat 31) przedstawiono konformację aldehydu **A12**, w której pod kątem prostym do wiązania C=O znajduje się obszerna grupa *N*-Cbz, a atak nukleofila następuje od strony *Re*.



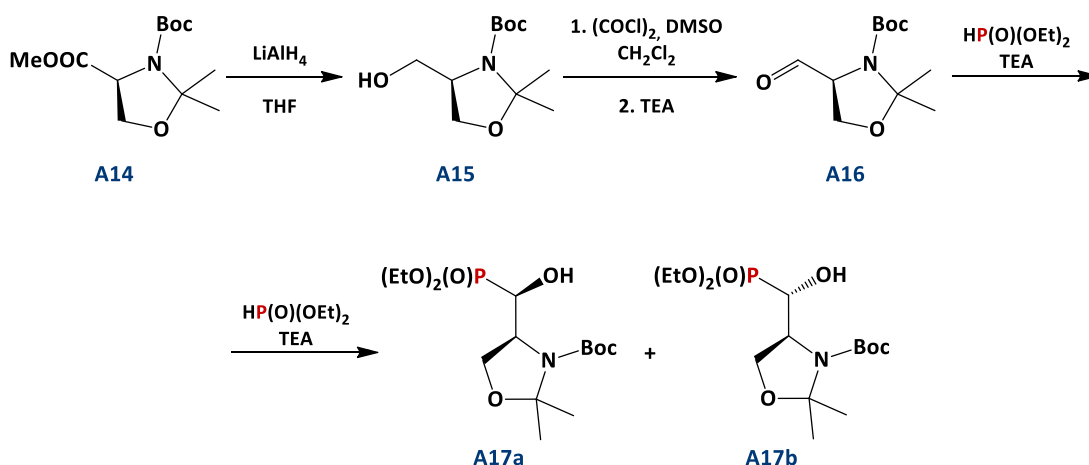
Schemat 31 Główny kierunek reakcji Pudovika aldehydu **A12** z fosforynem dietylu katalizowanej TEA.

Natomiast addycja od strony *Si* prowadzi do utworzenia izomeru **A13b** o konfiguracji 1'*S*,4*S* obecnego w mieszaninie poreakcyjnej (NMR), którego nie udało się wyizolować z zastosowaniem chromatografii kolumnowej.

#### 1.4. Synteza (*S*)-4-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu *tert*-butylu **A17a** i (*S*)-4-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu *tert*-butylu **A17b**

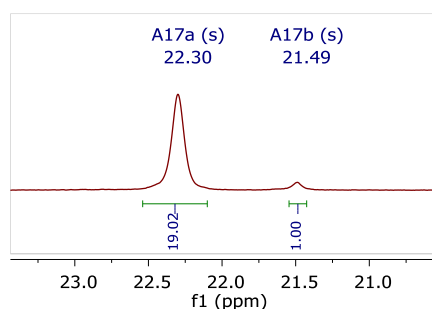
$\alpha$ -Hydroksyfosfonianowe pochodne seryny blokowane grupą *N-tert*-butoksykarbonylową oraz grupą *N,O*-izopropylidenową (związki **A17a** i **A17b**) otrzymano w wyniku syntezy składającej się z trzech etapów (Schemat 32) znanych w literaturze [55], [122]–[124].

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA



Schemat 32 Trójetapowa synteza związków **A17a** i **A17b**.

W pierwszym etapie dostępny handlowo ester metylowy pochodnej *N*-Boc-seryny poddano redukcji z zastosowaniem  $\text{LiAlH}_4$  (analogicznie jak w przypadku pochodnej *N*-Cbz-seryny) otrzymując związek **A15** [122]–[124] zawierający wolną grupę hydroksylową. Kolejne etapy również przebiegały podobnie do pochodnej blokowanej grupą *N*-benzyloksykarbonylową: utlenienie Swerna prowadzące do aldehydu Garnera **A16** [113], [124], a następnie reakcja Pudovika. W wyniku addycji fosforynu dietylu katalizowanej trietyloaminą (0,2 eq) otrzymano mieszaninę diastereoizomerów **A17a** i **A17b** [55] w stosunku 19 : 1 (Rysunek 23) z bardzo dobrą wydajnością (94%).



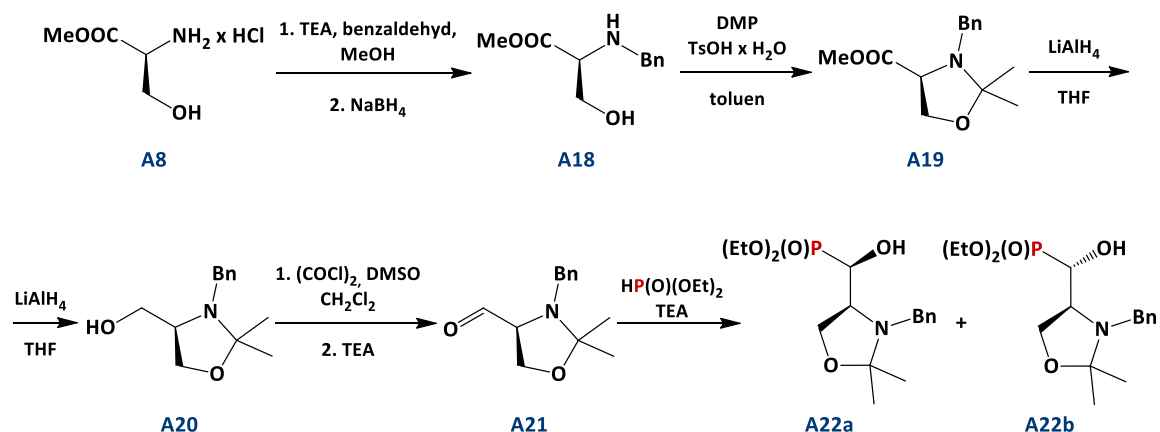
Rysunek 23 Widmo  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR związków **A17a** i **A17b**.

Prowadzenie reakcji w temperaturze 50 °C zwiększyło wydajność oraz diastereoselektywność reakcji w stosunku do wyników otrzymanych przez grupę badawczą prof. Wróblewskiego (wydajność: 56%, otrzymany stosunek diastereoizomerów 9 : 1 [55]), a także zredukowało czas reakcji do 18 h.

Otrzymane  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowe pochodne *N*-Boc-seryny (**A17a,b**) zawierają w swojej strukturze wiązanie amidowe [podobnie jak pochodne *N*-Cbz-seryny (**A13a,b**)] i ze względu na wysoką barierę energetyczną rotacji wokół wiązania C-N obserwuje się w widmach NMR szerokie sygnały. Struktury związków **A17a** i **A17b** potwierdzono przez porównanie otrzymanych widm jądrowego rezonansu magnetycznego z danymi zawartymi w literaturze [55] i na tej podstawie określono stereochemię produktów jako 1'*R*,4*S* (**A17a**) oraz 1'*S*,4*S* (**A17b**).

### 1.5. Synteza ((*R*)-((*S*)-3-benzyl-2,2-dimetylookszolidyno-4-yl)(hydroksymetylo)-fosfonianu dietylu **A22a** i ((*S*)-((*S*)-3-benzyl-2,2-dimetylookszolidyno-4-yl)(hydroksymetylo)fosfonianu dietylu **A22b**

W celu otrzymania  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych seryny (związków **A22a** i **A22b**) blokowanych grupą *N*-benzylową oraz grupą *N,O*-izopropylidenową przeprowadzono syntezę składającą się z pięciu etapów (Schemat 33).

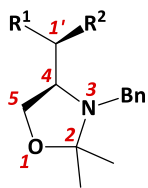


Schemat 33 Pięcioetapowa synteza związków **A22a** i **A22b**.

W pierwszym etapie przeprowadzono reakcję redukcyjnego aminowania prowadzącą do otrzymania pochodnej *N*-benzylseryny **A18** [125]. W tym celu otrzymany ester metylowy L-seryny **A8** poddano reakcji z benzaldehydem otrzymując iminę jako produkt pośredni, którą następnie zredukowano za pomocą borowodorku sodu w wyniku

czego otrzymano aminę drugorzędową **A18**. Kolejnym etapem syntezy było utworzenie pierścienia oksazolidynowego – związku **A19** [125]. Analogicznie jak w przypadku pochodnej *N*-Cbz-seryny użyto w tym celu 2,2-dimetoksypropanu (DMP) oraz kwasu *p*-toluenosulfonowego (TsOH). Dalszy etap polegał na reakcji redukcji estru metylowego tetrahydroglinianem litu (LAH) w tetrahydrofuranie i prowadził do alkoholu **A20** [125]. Kolejne etapy również przebiegały podobnie do omawianych w poprzednich podrozdziałach pochodnych seryny: utlenienie Swerna prowadzące do aldehydu **A21** [126], a następnie reakcja z fosforynem dietylu katalizowana trietyloaminą – reakcja Pudovika prowadzona w temperaturze 50 °C przez 20 h doprowadziły do otrzymania mieszaniny diastereoizomerów **A22a** i **A22b** w stosunku 3,1 : 1 z dobrą wydajnością (40%).

Tabela 8 Diagnostyczne wartości przesunięć chemicznych  $\delta$  i stałych sprzężenia  $J_{PC}$  w widmie  $^{13}C$  NMR mieszaniny związków **A22a** i **A22b**.

Numeracja	Diastereoizomer	Numer at. C	Wartość $\delta$ [ppm]	Wartość $J$ [Hz]
	<b>A22a</b>	C-1'	72,09	$^1J = 170,1$
		C-4	65,43	$^2J = 4,4$
		C-5	59,47	$^3J = 2,9$
		C-2	98,14	$^4J = 6,0$
	<b>A22b</b>	C-1'	65,41	$^1J = 166,2$
		C-4	63,68	$^2J = 5,2$
		C-5	63,37	$^3J = 1,3$
C-2		95,14	-	

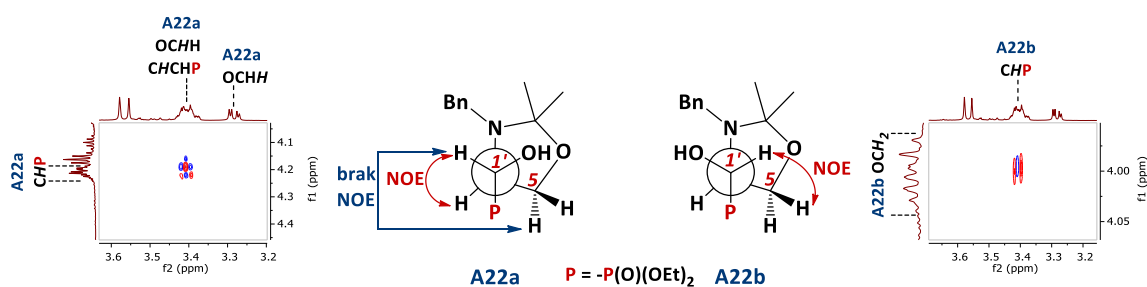
Strukturę otrzymanych produktów potwierdziła analiza widm NMR:  $^1H$  NMR,  $^{13}C$  NMR,  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR, HSQC oraz wysokorozdzielcza spektrometria mas. W widmie  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR pojawiły się dwa sygnały pochodzące od dwóch diastereoizomerów. Główny diastereoizomer **A22a** posiada wartość przesunięcia chemicznego  $\delta = 22,36$  ppm, natomiast poboczny **A22b** widoczny jest przy wartości  $\delta = 21,86$  ppm. Wpływ obecności grupy fosfonianowej w widmie  $^{13}C$  NMR mieszaniny związków **A22a** i **A22b** widoczny jest ze względu na oddziaływania jądra fosforu z jądrami sąsiednich atomów węgla. Oprócz

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

grup etoksylowych reszty fosfodiesterowej, w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR w postaci dubletów zarejestrowano również sygnały pochodzące od atomów C-1', C-4 oraz C-5 dla obu związków, a w przypadku diastereoizomeru **A22a** również od atomu C-2 (Tabela 8).

Występowanie sprzężenia dalekiego zasięgu  $^{13}\text{C} - ^{31}\text{P}$  ( $^4J = 6,0$  Hz) jest wynikiem ułożenia w cząsteczce związku **A22a** atomu węgla C-2 pod kątem zbliżonym do kąta prostego w stosunku do płaszczyzny P-C<sup>1'</sup>-C<sup>4</sup>-N [105]. Natomiast w diastereoizomerze mniejszościowym **A22b** atom węgla C-2 widoczny jest w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR w postaci singletu przy wartości przesunięcia chemicznego  $\delta = 95,14$  ppm. W widmie zaobserwowano również charakterystyczne sygnały pochodzące od atomów C obu diastereoizomnerów, bezpośrednio połączonych z atomem P, które znajdują się przy wartościach  $\delta = 72,09$  ppm i  $\delta = 65,41$  i posiadają typowe stałe sprzężenia  $^1J = 170,1$  Hz oraz  $^1J = 166,2$  Hz [103]–[105].

Stereochemię tworzących się produktów określono jako 1'*R*,4*S* (główny diastereoizomer **A22a**) oraz 1'*S*,4*S* (mniejszościowy diastereoizomer **A22b**) na podstawie analizy modeli Felkina-Anha, a otrzymane wyniki porównano do znanych z literatury preferencji tworzenia się  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Boc-seryny **A17a,b** [55], [121].



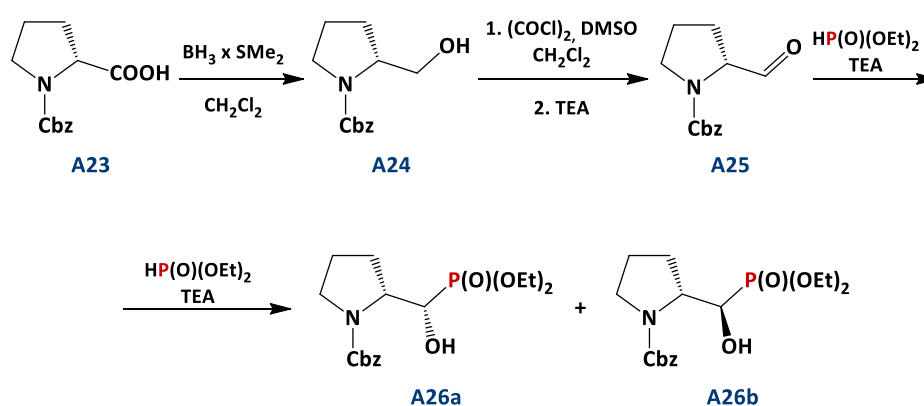
Rysunek 24 Korelacje sygnałów pochodzących od protonów H-1' związków **A22a** i **A22b** widoczne w widmie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY.

Konfigurację atomów węgla C-1' tworzących się produktów określono na podstawie analizy dwuwymiarowego widma  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (spektroskopii jądrowego efektu Overhausera) zarejestrowanego dla mieszaniny związków **A22a** i **A22b**. Eksperyment pozwolił na przyporządkowanie C-1' pobocznego diastereoizomeru jako 1'*S*,

gdyż zaobserwowano korelację sygnału pochodzącego od protonu przy C-1' ( $\delta = 3,40 - 3,39$  ppm) z jednym z protonów przy C-5 ( $\delta = 4,02 - 3,96$  ppm) oraz braku widocznej korelacji pomiędzy protonami H-1' oraz H-4 – Rysunek 24. Analogicznie dla związku **A22a** konfigurację atomu węgla C-1' przypisano jako 1'R. Stwierdzono korelację pomiędzy H-1' oraz H-4, a także brak jądrowego efektu Overhausera między jednym z protonów przy atomie C-5 ( $\delta = 3,28$  ppm) a protonem przy C-1' ( $\delta = 4,20$  ppm).

### 1.6. Synteza (R)-2-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboxylanu benzylu **A26a** i (R)-2-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboxylanu benzylu **A26b**

W celu otrzymania fosfonianowych pochodnych N-Cbz-D-proliny – związków **A26a** i **A26b**, przeprowadzono trójetapową syntezę, przedstawioną na poniższym schemacie – Schemat 34. W pierwszym etapie dostępną handlowo N-Cbz-D-prolinę **A23** poddano ilościowej redukcji kompleksem boranu z siarczkiem dimetylu w chlorku metylenu. W kolejnym etapie otrzymany alkohol **A24** [127] poddano reakcji utleniania Swerna prowadzącej do aldehydu **A25** [127], [128].



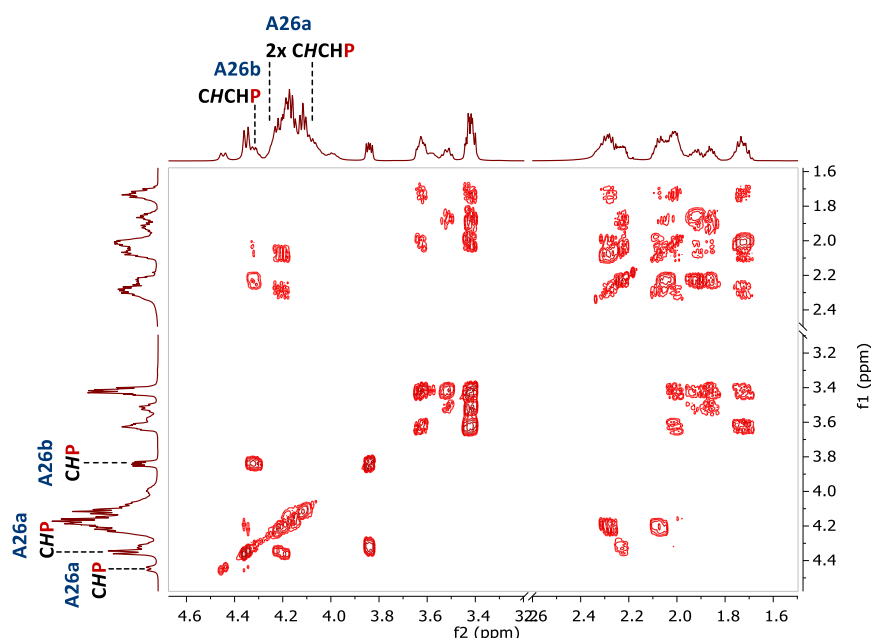
Schemat 34 Trójetapowa synteza związków **A26a** i **A26b**.

Ostatni etap syntezy obejmował reakcję aldehydu **A25** z fosforynem dietylu przebiegającą przy pomocy dodatku katalizatora – trietyloaminy. W wyniku reakcji otrzymano mieszaninę diastereoizomerów **A26a** i **A26b** w stosunku 2,9 : 1 z wydajnością

76%. Dodatkowo, otrzymane związki istniały w roztworze jako mieszanina rotamerów (NMR), w stosunku 3 : 1 (związek **A26a**) oraz w stosunku 8,3 : 1 (związek **A26b**).

Strukturę otrzymanych produktów potwierdziła analiza widm NMR:  $^1\text{H}$  NMR, COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR oraz wysokorozdzielcza spektrometria mas.

W widmie  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR widoczne są dwa sygnały pochodzące od głównego diastereoizomeru **A26a** przy wartościach przesunięcia chemicznego  $\delta = 21,90$  ppm oraz  $\delta = 22,47$  ppm, a także dwa sygnały pochodzące od mniejszościowego diastereoizomeru **A26b** przy wartościach  $\delta = 21,22$  ppm oraz  $\delta = 22,08$  ppm.



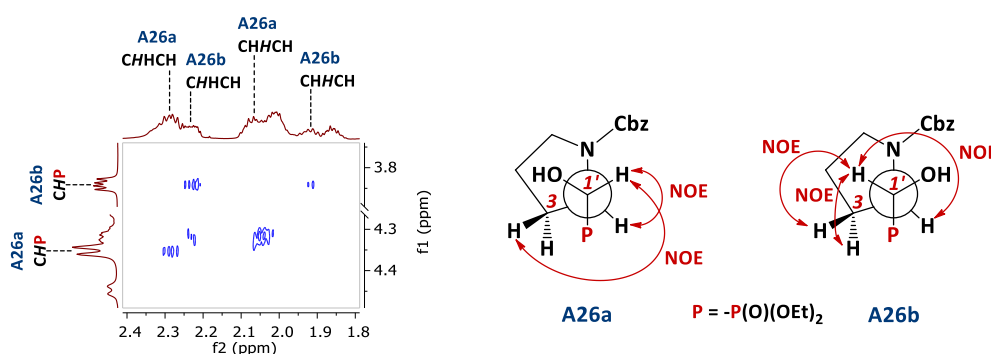
Rysunek 25 Fragment widma COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  mieszaniny związków **A26a** i **A26b**.

Za pomocą analizy widm  $^1\text{H}$  NMR oraz COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (Rysunek 25) mieszaniny związków **A26a,b** określono struktury tworzących się diastereoizomerów. Przyporządkowano również wartości przesunięć chemicznych wszystkich protonów cząsteczek, przykładowo protony przy atomie węgla C-1' widoczne są w widmie  $^1\text{H}$  NMR przy wartościach przesunięć chemicznych  $\delta = 4,35$  i  $4,45$  ppm – dwa rotamery związku **A26a**, oraz przy  $\delta = 3,83$  ppm – związek **A26b** (sygnały drugiego rotameru ze względu na zbyt mały jego udział procentowy w mieszaninie, zostały pominięte). Co więcej protony

przy atomie węgla C-2 występują w zakresie  $\delta = 4,26 - 4,05$  ppm – dwa rotamery związku **A26a**, oraz w przypadku związku **A26b** przy wartości  $\delta = 4,32$  ppm. Oprócz korelacji sygnałów atomów wodoru CHCHP (H-4) z sygnałami pochodzącymi od atomów wodoru CHP (H-1') zaobserwowano również korelację z sygnałami atomów wodoru przy C-3.

W widmie  $^{13}\text{C}$  NMR związku **A26a** sygnały pochodzące od atomów węgla C-1' zaobserwowano w postaci dubletów ( $^1J = 156,0$  Hz oraz  $^1J = 156,4$  Hz) przy wartościach przesunięcia chemicznego  $\delta = 70,16$  ppm i  $\delta = 70,08$  ppm. Tymczasem dla pobocznego diastereoizomeru sygnał od atomu C-1' występuje przy wartości  $\delta = 72,68$  ppm w postaci dubletu o stałej sprzężenia  $^1J = 159,4$  Hz.

W widmie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY otrzymanej mieszaniny związków **A26a,b** zaobserwowano korelację między sygnałami od protonów przy C-1' i C-2 dla obu diastereoizomerów. Ponadto proton CHP głównego diastereoizomeru **A26a** oddziałuje przez przestrzeń również z jednym protonem przy atomie węgla C-3, natomiast dla pobocznego diastereoizomeru **A26b** zaobserwowano korelację sygnału pochodzącego od protonu CHP z obojgiem protonów przy atomie C-3 (Schemat 35). Zaobserwowana różnica pozwoliła na określenie stereochemii tworzących się diastereoizomerów jako 1'S,2R dla związku **A26a** oraz jako 1'R,2R dla związku **A26b**.



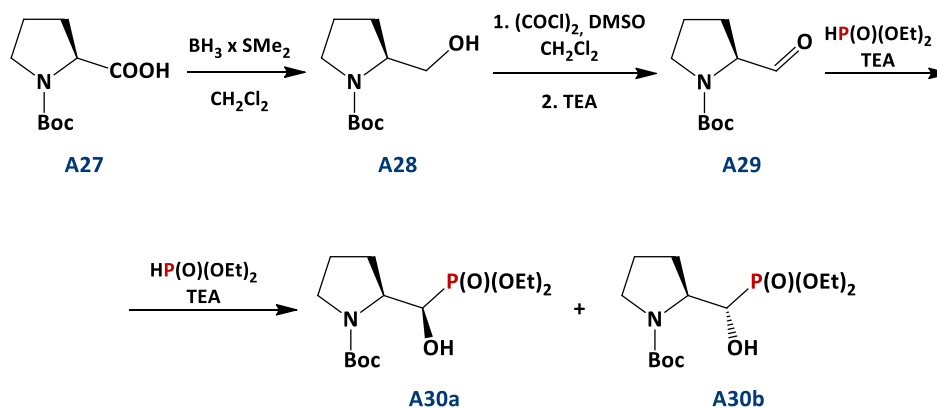
Schemat 35 Korelacje sygnałów pochodzących od protonów H-1' głównych rotamerów związków **A26a** i **A26b** widoczne w widmie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY.

Konfigurację nowo powstałego centrum stereogenicznego C-1' potwierdziła również analiza możliwych kierunków addycji anionu  $^-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  do karbonylowego

atomu węgla wyjściowego aldehydu **A25**. Według modelu Felkina-Anha bezkolizyjny atak anionu wzdłuż wiązania *C2-H* prowadzi do diastereoizomeru 1'*S*,2*R* (związku **A26a**).

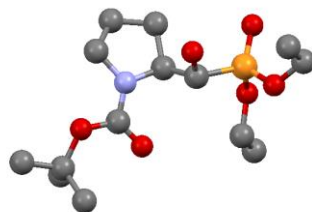
**1.7. Synteza (S)-2-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksy-  
lanu tert-butylu **A30a** i (S)-2-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-  
-1-karboksydanu tert-butylu **A30b****

Związki **A30a** i **A30b** otrzymano w postaci mieszaniny w wyniku trójetapowej syntezy (Schemat 36). Pierwszy etap obejmował reakcję redukcji grupy karboksylowej *N*-Boc-L-proliny boranem prowadzącą do otrzymania alkoholu **A28** [129], który w kolejnym etapie poddano reakcji utleniania Swerna prowadzącej do *N*-Boc-prolinalu **A29** [129].



Schemat 36 Trójetapowa synteza związków **A30a** i **A30b**.

Następnie otrzymany aldehyd wykorzystano w reakcji Pudovika z fosforem dietylu katalizowanej trietyloaminą otrzymując mieszaninę  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Boc-L-proliny – związków **A30a** i **A30b** [130] w stosunku 3,7 : 1. Reakcja ta jest alternatywą do znanej w literaturze reakcji Abramova pomiędzy *N*-Boc-prolinalem a fosforem dietylu zachodzącej w obecności nadchloranu pirydyniowego  $[\text{PyH}]\text{ClO}_4$  jako katalizatora [130] i zachodzi z wyższą wydajnością (82%).



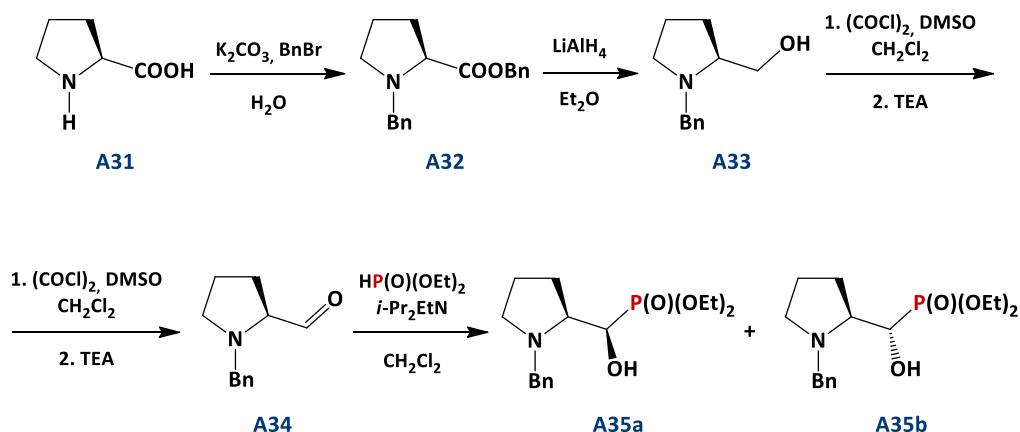
Rysunek 26 Widok perspektywiczny związku **A30a**.

Stereochemia tworzących się produktów została określona na podstawie analizy rentgenograficznej kryształu diastereoizomeru **A30a** krystalizującego w grupie przestrzennej  $P2_1$ . Konfigurację absolutną głównego produktu określono jako  $1'R,2S$ , natomiast diastereoizomerowi **A30b** przypisano konfigurację  $1'S,2S$ .

#### 1.8. Synteza $((R)-((S)-1\text{-benzylpiperolidyno-2-ylo})(\text{hydroksy)metylo})\text{fosfonianu dietylu}$ **A35a** i $((S)-((S)-1\text{-benzylpiperolidyno-2-ylo})(\text{hydroksy)metylo})\text{fosfonianu dietylu}$ **A35b**

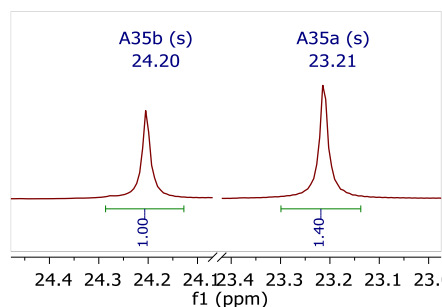
$\alpha$ -Hydroksyfosfonianowe pochodne *N*-Bn-L-proliny **A35a** i **A35b** otrzymano na drodze syntezy składającej się z czterech etapów (Schemat 37). W pierwszym etapie dostępną handlowo L-prolinę **A31** poddano reakcji z bromkiem benzylu w warunkach zasadowych. W wyniku reakcji otrzymano ester benzylowy *N*-benzyl-L-proliny **A32** [131] z wydajnością 98%. Następnie otrzymany ester zredukowano tetrahydroglianem litu do alkoholu **A33** [132]–[134], by w kolejnym etapie przekształcić otrzymany związek w aldehyd **A34** [134], [135] w wyniku reakcji utleniania Swerna.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA



Schemat 37 Czteroetapowa synteza związków **A35a** i **A35b**.

Niska wydajność reakcji Pudovika, w porównaniu z omawianymi wcześniej reakcjami pochodnych seryny i proliny (22%) wpłynęła na zmianę warunków reakcji Pudovika – zmieniono zasadę z trietyloaminy ( $pK_{aH} = 10,7$ ) na *N,N*-diizopropyletyloaminę – zasadę Hunigsa ( $pK_{aH} = 11,4$ ) i zwiększono jej ilość do 1 eq. Konieczne okazało się również zastosowanie rozpuszczalnika – chlorku metylenu. W wyniku reakcji otrzymano mieszaninę diastereoizomerów **A35a** i **A35b** w stosunku 1,4 : 1 z dobrą wydajnością 61%.

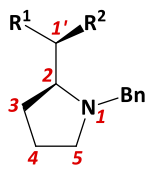


Rysunek 27 Widmo  $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$  NMR związków **A35a** i **A35b**.

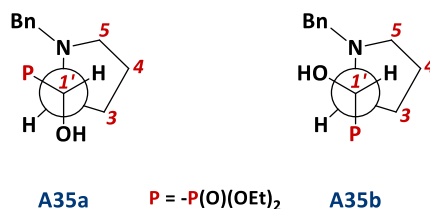
Strukturę otrzymanych produktów określono na podstawie analizy widm NMR:  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$  NMR oraz wysokorozdzielczej spektrometrii mas. W widmie  $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$  NMR widoczny jest sygnał pochodzący od głównego produktu **A35a** przy wartości przesunięcia chemicznego  $\delta = 23,21$  ppm oraz sygnał pochodzący od tworzącego się w mniejszej ilości diastereoizomeru **A35b** przy wartości  $\delta = 24,20$  ppm (Rysunek 27).

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Tabela 9 Diagnostyczne wartości przesunięć chemicznych  $\delta$  i stałych sprzężenia  $J_{PC}$  w widmach  $^{13}C$  NMR związków **A35a** i **A35b**.

Numeracja	Diastereoizomer	Numer at. C	Wartość $\delta$ [ppm]	Wartość $J$ [Hz]
	<b>A35a</b>	C-1'	71,76	$^1J = 154,6$
		C-2	69,42	$^2J = 2,9$
		C-3	36,25	$^3J = 12,6$
		C-4	23,17	$^4J = 2,0$
		C-5	53,12	-
	<b>A35b</b>	C-1'	69,55	$^1J = 166,8$
		C-2	69,51	$^2J = 5,0$
		C-3	30,18	$^3J = 2,2$
		C-4	20,93	-
		C-5	51,13	-

W widmach  $^{13}C$  NMR związków **A35a** i **A35b** widoczny jest wpływ obecności grupy fosfonianowej. W tabeli powyżej (Tabela 9) przedstawiono diagnostyczne wartości przesunięć chemicznych i stałych sprzężenia  $J_{PC}$ . Analiza tych wartości pozwoliła na określenie najbardziej trwałych konformacji obu diastereoizomerów.

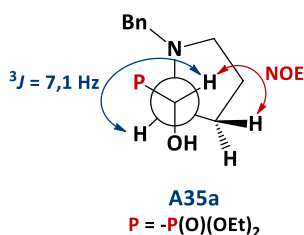


Rysunek 28 Projekcje Newmana konformacji związków **A35a** i **A35b**.

Konformacja związku **A35a** o najniższej energii, w której atom azotu jest w położeniu *gauche*, a atom węgla C-3 jest ułożony antyperiplanarnie do grupy fosfonianowej została zaprezentowana na powyższym rysunku (Rysunek 28). Potwierdzeniem tej konformacji jest wartość stałej sprzężenia  $^3J_{PC}$  między C-3 a atomem P, która wynosi 12,6 Hz i odzwierciedla wartość kąta dwuściennego  $180^\circ$ . Ponadto w widmie  $^{13}C$  NMR widoczne jest sprzężenie dalekiego zasięgu  $^{13}C - ^{31}P$  ( $^4J = 2,0$  Hz), które dodatkowo potwierdza przewidywaną konformację związku [105]. Dla diastereoizomeru **A35b** określona konformacja (Rysunek 28) jest wynikiem obserwacji stałej sprzężenia

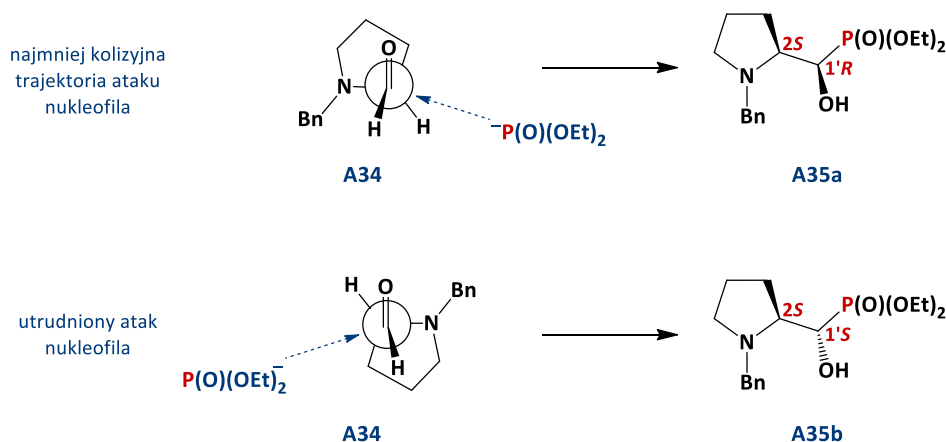
## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

$^3J_{PC}$  między atomem węgla C-3 a atomem P wynoszącej 2,2 Hz, która świadczy o wzajemnym położeniu *gauche* tych atomów [102].



Schemat 38 Analiza konformacji związku A35a.

Co ważniejsze, stereochemia tworzących się produktów została potwierdzona analizą widma  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY mieszaniny diastereoizomerów A35a i A35b. Eksperyment ten pozwolił na zaobserwowanie korelacji między sygnałami pochodzącymi od protonu przy atomie węgla C-1' i od jednego z protonów przy atomie C-3 głównego diastereoizomeru. W diastereoizomerze poboczym nie zaobserwowano tych oddziaływań prawdopodobnie ze względu na położenie w przestrzeni dużej grupy fosfonianowej. Ponadto wartość wicynalnej stałej sprzężenia między protonami CHP i CHCHP w widmie  $^1\text{H}$  NMR głównego diastereoizomeru A35a wynosi  $^3J = 7,1$  Hz, co sugeruje wzajemne ułożenie *trans* protonów. Jednak dla związku A35b wzajemne położenie tych protonów nie może być określone na podstawie stałych sprzężenia w widmie  $^1\text{H}$  NMR, ponieważ sygnał pochodzący od protonu przy atomie C-1' występuje w postaci multipletu.



Schemat 39 Główny kierunek addycji anionu  $^-\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$  do aldehydu A34.

W określeniu konfiguracji nowych centrów stereogenicznych na atomie węgla C-1' wykorzystano również analizę modeli Felkina-Anha możliwych ataków nukleofila na prochiralny atom C aldehydu **A34** (Schemat 39).

Zgodnie z modelem Felkina-Anha stereochemia tworzących się produktów addycji do wiązania C=O jest wynikiem ułożenia w przestrzeni podstawników przy sąsiednim centrum stereogenicznym. Najmniej kolizyjna trajektoria ataku fosforynu dietylu zachodzi od strony *Re* i prowadzi do otrzymania diastereoizomeru o konfiguracji 1'*R*,2*S* (związek **A35a**). Natomiast addycja od strony *Si* prowadzi do otrzymania pobocznego diastereoizomeru 1'*S*,2*S* (związek **A35b**).

### 1.9. Porównanie diastereoselektywności i wydajności reakcji Pudovika

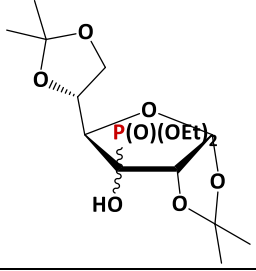
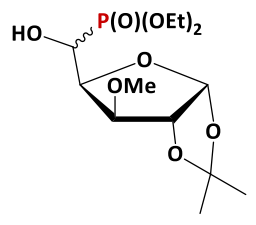
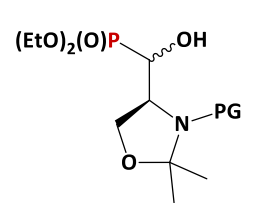
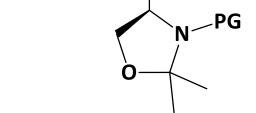
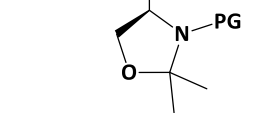
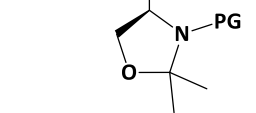
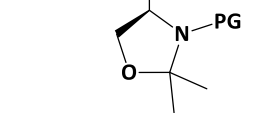
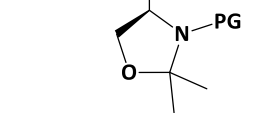
$\alpha$ -Hydroksyfosfonianowe pochodne węglowodanów oraz aminokwasów otrzymano w wyniku reakcji Pudovika odpowiednich aldehydów lub ketonu z fosforynem dietylu, stosując katalizator (trietyloaminę lub *N,N*-diizopropylloetyloaminę). Reakcje tworzenia wiązania C – P przebiegały ze średnią (**A22a,b**), dobrą (**A6a,b**; **A13a,b**; **A26a,b**; **A35a,b**) lub bardzo dobrą wydajnością (**A3a,b**; **A17a,b**; **A30a,b**) – Tabela 10.

Diastereoselektywność reakcji została określona na podstawie porównania integracji sygnałów w widmach  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR i jest wynikiem indukcji asymetrycznej. W przypadku pochodnych węglowodanów wyższą diastereoselektywność uzyskano dla reakcji otrzymywania pochodnych heksofuranozy o konfiguracji  $\alpha$ -D-allozy i  $\alpha$ -D-glukozy (**A3a** i **A3b**). W przypadku pochodnych aminokwasów diastereoselektywność reakcji zależała od zastosowanej grupy ochronnej na atomie azotu. Największe różnice w stosunku otrzymanych diastereoizomerów zaobserwowano dla pochodnych posiadających grupę *N*-Boc (19 : 1 dla pochodnej seryny (**A17a,b**) oraz 3,7 : 1 dla pochodnej proliny (**A30a,b**)), nieznacznie niższe dla pochodnych *N*-Cbz (13 : 1 dla pochodnej proliny (**A13a,b**) oraz 2,9 : 1 dla pochodnej seryny (**A26a,b**)). Natomiast

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

najniższą diastereoselektywność zaobserwowano dla pochodnych blokowanych grupą *N*-Bn (3,1 : 1 dla pochodnej seryny (**A22a,b**) oraz 1,4 : 1 dla pochodnej proliny (**A35a,b**)). Co więcej, obserwowana diastereoselektywność była wyższa dla pochodnych seryny niż dla pochodnych proliny.

Tabela 10 Reakcje Pudovika – wydajności i otrzymane stosunki diastereoizomerów.

Aldehyd/keton	Produkty	Wydajność [%] <sup>a</sup>	d.r. <sup>b</sup>	
<b>A2</b>		<b>A3a,b</b>	92	2,9 : 1
<b>A5</b>		<b>A6a,b</b>	63	1,9 : 1
<b>A12</b>		<b>A13a,b</b> PG = -Cbz	67	13 : 1
<b>A16</b>		<b>A17a,b</b> PG = -Boc	94	19 : 1
<b>A21</b>		<b>A22a,b</b> PG = -Bn	40	3,1 : 1
<b>A25</b>		<b>A26a,b (2R)</b> PG = -Cbz	76	2,9 : 1
<b>A29</b>		<b>A30a,b (2S)</b> PG = -Boc	82	3,7 : 1
<b>A34</b>		<b>A35a,b (2S)</b> PG = -Bn	61	1,4 : 1

<sup>a</sup> – po izolacji na kolumnie chromatograficznej

<sup>b</sup> – przed izolacją na kolumnie chromatograficznej

W wyniku reakcji Pudovika pochodnych aminokwasów w przewodzie tworzył się diastereoizomer 1'*R* jeżeli stosowany był aldehyd zawierający centrum stereogeniczne

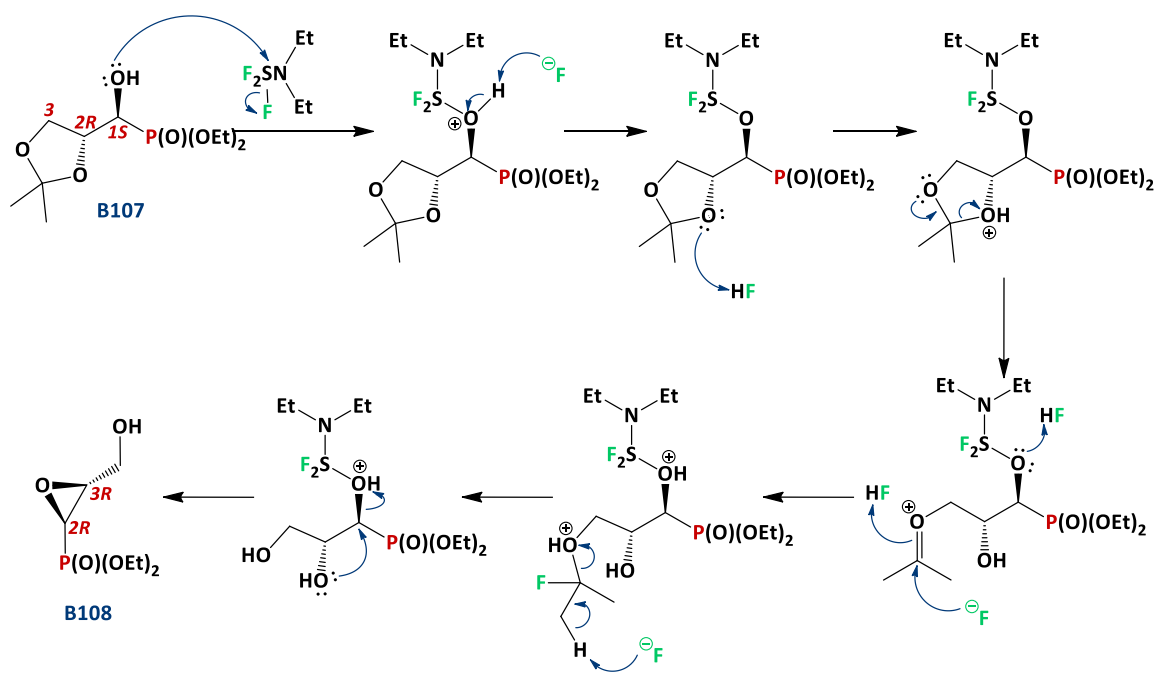
## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

---

o konfiguracji *S* (lub *1'S* dla pochodnej *2R-N-Cbz-proliny*), co było wynikiem addycji fosforanu dietylu od strony *Re* do grupy karbonylowej (lub *Si* dla pochodnej *N-Cbz-prolinalu* **A25**).

## 2. Reakcje fluorowania nukleofilowego otrzymanych pochodnych $\alpha$ -hydroksyfosfonianów

Jedną z powszechnie stosowanych metod otrzymywania pochodnych fluorofosfonianowych są reakcje fluorowania nukleofilowego fosfonianów zawierających w swojej strukturze grupę hydroksylową [7]. Użytecznymi reagentami w tych reakcjach są między innymi: trifluorek dietyloaminoosiarki (DAST) [136], [137], trifluorek bis(2-metoksyetylo)aminoosiarki (DeoxoFluor) [138], [139] i fluorek 2-pirydynosulfonylu (PyFluor) [82], [140]. W reakcji alkoholu  $R^1R^2CH-OH$  z odczynnikiem fluorującym (DAST) kluczowym etapem jest utworzenie dobrej grupy opuszczającej  $R^1R^2CH-OSF_2NEt_2$ , która w kolejnym etapie ulega podstawieniu wytworzonym anionem fluorkowym [7]. Znając aktywność biologiczną pewnych fluorowanych pochodnych kwasów fosfonowych zaprojektowano syntezę pochodnych biocząsteczek, w których założono podobny wpływ atomu fluoru na ich właściwości. W poniższym podrozdziale przedstawiono wyniki reakcji deoksyfluorowania różnymi odczynnikami cząsteczek węglowodanów oraz aminokwasów.



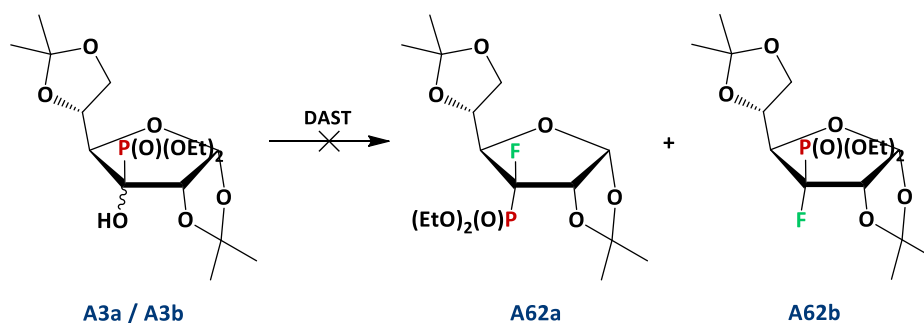
Schemat 40 Mechanizm otrzymywania związku **B108**.

Wstępne badania wykazały, że reakcja deoksyfluorowania trifluorkiem dietyloamino siarki [w temperaturze  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (2 h), następnie w temperaturze pokojowej (2 h)]  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej glicerolu **B107** prowadzi do otrzymania produktu przegrupowania, nie zawierającego w swojej strukturze atomu F – analogu fosfomycyny **B108** [141] z wydajnością 60% [1] - Schemat 40.

Mechanizm reakcji polega na utworzeniu dobrej grupy opuszczającej w wyniku ataku pary elektronowej grupy hydroksylowej (przy atomie C-1) na elektrofilowy atom siarki odczynnika DAST (Schemat 40). Następnie w wyniku kwasowych warunków reakcji następuje usunięcie di-*O*-izopropylenowej grupy ochronnej. W ostatnim etapie reakcji wicynalna grupa hydroksylowa (przy atomie C-2) atakuje atom węgla C-1 do którego przyłączona jest grupa  $-\text{OSF}_2\text{NEt}_2$  prowadząc do utworzenia oksiranu **B108** jako produktu reakcji substytucji według mechanizmu  $\text{S}_{\text{N}}2$ .

### 2.1. Próby syntezy (3-deoksy-3-fluoro-1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozo)-3-*C*-fosfonianu dietylu **A62a** i (3-deoksy-3-fluoro-1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-allofuranozo)-3-*C*-fosfonianu dietylu **A62b**

Podjęto próby syntezy  $\alpha$ -fluorofosfonianowych pochodnych  $\alpha$ -D-gluko- **A62a** oraz  $\alpha$ -D-allofuranozo **A62b** (Schemat 41) na drodze reakcji deoksyfluorowania stosując trifluorek dietyloamino siarki (DAST) jako źródło anionu fluorkowego.



Schemat 41 Schemat zaprojektowanej syntezy związków **A62a** i **A62b**.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Prowadzenie reakcji w standardowych warunkach [DAST (2 eq), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, temp. -78 °C (3 h) → temp. pok. (5 h)] nie doprowadziło do otrzymania  $\alpha$ -fluorofosfonianów **A62a** i **A62b**. W mieszaninie poreakcyjnej obecne były tylko substraty (Tabela 11).

Tabela 11 Warunki reakcji deoksyfluorowania związków **A3a** i **A3b**.

A3a / A3b (d.r.)	DAST	Rozpuszczalnik	Warunki reakcji	Wynik
4,7 : 1	2 eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	temp. -78 °C (3 h) → → temp. pok. (5 h)	brak reakcji
4,7 : 1	4 eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	temp. -78 °C (4 h) → → temp. pok. (16 h)	rozkład substratów
4,7 : 1	4 eq	DMF	temp. -63 °C (2 h) → → temp. pok. (2 h)	częściowy rozkład substratów
1,7 : 1	4 eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	temp. -78 °C → → temp. 45 °C (3 h)	częściowy rozkład substratów
4,7 : 1	5 eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	temp. 0 °C (3,5 h) → → temp. 45 °C (4 h)	rozkład substratów
4,7 : 1	3 eq	THF	temp. 0 °C (2 h)	rozkład substratów

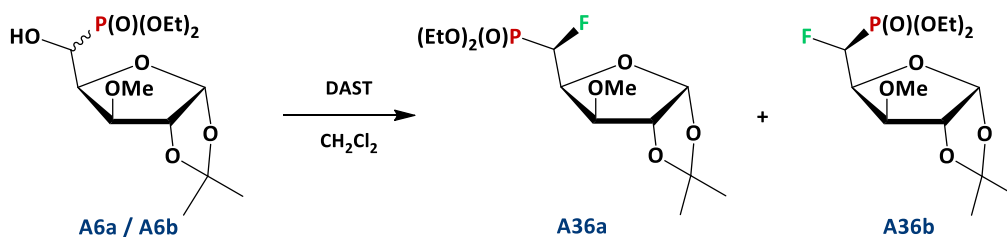
Wydłużenie czasu reakcji w temperaturze pokojowej i zwiększenie ilości użytego odczynnika fluorującego do 4 eq prowadziło do rozkładu substratów. Taki sam rezultat otrzymano, gdy wykorzystano dimetyloformamid jako rozpuszczalnik. Ponadto, prowadzenie reakcji w temperaturze wrzenia roztworu również nie prowadziło do pożądaných rezultatów. Co więcej, także reakcja w tetrahydrofuranie przez 2 h w temperaturze 0 °C powodowała rozkład substratów.

Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono, że reakcja deoksyfluorowania  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych  $\alpha$ -D-allo/glukofuranozy (**A3a,b**) jest utrudniona ze względu na zawadę steryczną dużej 1,2-di-*O*-izopropylidenowej grupy ochronnej, która uniemożliwia zajście reakcji na drodze substytucji nukleofilowej typu S<sub>N</sub>2. Ponadto obecność grupy fosfonianowej nie sprzyja

mechanizmowi reakcji typu  $S_N1$ . Charakter elektronoakceptorowy tej grupy powodowałby destabilizację tworzącego się na atomie węgla C-3 karbokationu [142].

## 2.2. Synteza (5-deoksy-5-fluoro-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu **A36a** i (5-deoksy-5-fluoro-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\beta$ -L-ido-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu **A36b**

Reakcja pochodnych kwasów fosfonowych zawierających ugrupowanie  $\beta$ -L-ido- oraz  $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozy (związków **A6a** i **A6b**) z DAST prowadziła do otrzymania pochodnych  $\alpha$ -fluorofosfonianowych **A36a** i **A36b**, o konfiguracji odpowiednio  $\alpha$ -D-glukozy i  $\beta$ -L-idozy (Schemat 42).



Schemat 42 Schemat syntezy związków **A36a** i **A36b**.

Najwyższą wydajność (26%) uzyskano dla reakcji nastawionej w temperaturze  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , a następnie ogrzanej do temperatury  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  i mieszanej w tej temperaturze przez 2,5 h, stosując 4 eq odczynnika fluorującego oraz chlorek metylenu jako rozpuszczalnik (Tabela 12). Pozytywne efekty przyniosła również reakcja przebiegająca w temperaturze  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  przez 5 h, jednak wydłużenie czasu reakcji spowodowało spadek wydajności do 13%. Co więcej, prowadzenie reakcji przez dłuższy czas (12 h lub 24 h) w temperaturze pokojowej prowadziło do rozkładu substratów bez względu na ilość użytego odczynnika fluorującego. Również zastosowanie dimetyloformamidu jako rozpuszczalnika nie prowadziło do spodziewanych produktów.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

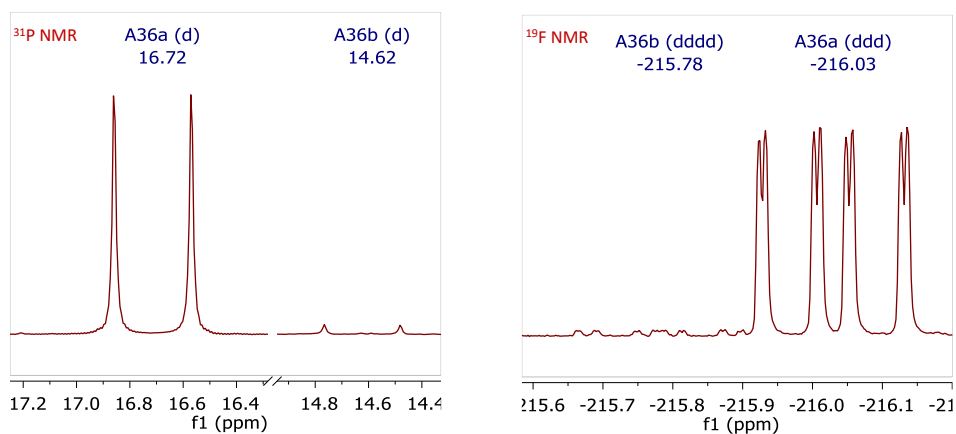
Tabela 12 Warunki reakcji deoksyfluorowania związków **A6a** i **A6b**.

<b>A6a / A6b</b> (d.r.)	<b>DAST</b>	<b>Rozpuszczalnik</b>	<b>Warunki reakcji</b>	<b>Wynik</b>
2 : 1	1,5 eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	temp. -78 °C (2 h) → → temp. pok. (24 h)	rozkład substratów
1,9 : 1	2 eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	temp. -78 °C (3 h) → → temp. pok. (12 h)	częściowy rozkład substratów
4 : 1	2 eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	temp. pok. (3 h) → → temp. 45 °C (4 h)	<b>A36a</b> (śladowe ilości)
4 : 1	4 eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	temp. -78 °C → → temp. 45 °C (2,5 h)	<b>A36a / A36b</b> (10 : 1, 26%)
4 : 1	4 eq	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	temp. -78 °C → → temp. 45 °C (5 h)	<b>A36a / A36b</b> (25,5 : 1, 13%)
4,7 : 1	4 eq	DMF	temp. -63 °C (2,5 h) → → temp. pok.	częściowy rozkład substratów

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów stwierdzono, że temperatura 45 °C jest niezbędna do zainicjowania reakcji deoksyfluorowania pochodnych **A6a** i **A6b**. Ponadto, ze względu na przebieg reakcji zgodnie z mechanizmem substytucji nukleofilowej typu S<sub>N</sub>2 (obecność grupy fosfodiesterowej nie sprzyja mechanizmowi typu S<sub>N</sub>1) oraz różnice w stosunku otrzymanych produktów (10 : 1) do stosunku wyjściowych substratów (4 : 1), można stwierdzić, że związek **A6b** reaguje wolniej niż diastereoizmer **A6a**, co może być konsekwencją występowania zawady sterycznej utrudniającej zajście reakcji na atomie C-5.

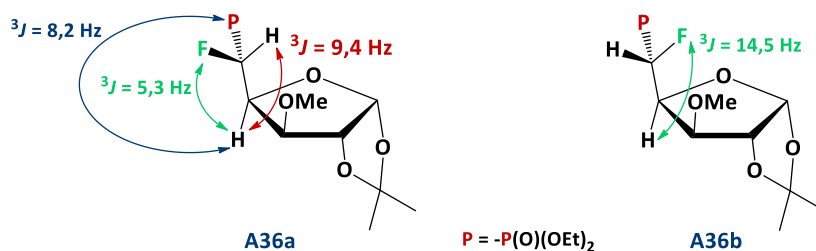
Struktura produktów reakcji deoksyfluorowania została potwierdzona na podstawie analizy widm jądrowego rezonansu magnetycznego. W widmie <sup>31</sup>P NMR (Rysunek 29) obserwuje się dwa sygnały pochodzące od dwóch diastereoizomerów **A36a / A36b** w postaci dubletów będących wynikiem sprzężenia się jądra fosforu z jądrem fluoru. Dla głównego produktu **A36a** sygnał o charakterystycznej geminalnej wartości stałej sprzężenia dla związków posiadających ugrupowanie α-fluorofosfonianowe równej <sup>2</sup>J<sub>P-F</sub> = 70,2 Hz [104], [143]; występuje przy wartości przesunięcia chemicznego δ = 16,72 ppm. Natomiast w widmie <sup>19</sup>F NMR (Rysunek 29) sygnał pochodzący od związku **A36a** występuje przy wartości δ = -216,03 ppm w postaci ddd (<sup>2</sup>J<sub>F-P</sub> = 70,1 Hz,

$^2J_{F-H5} = 44,4$  Hz,  $^3J_{F-H4} = 5,3$  Hz). Wartość stałej sprzężenia między atomem F a protonem H-4 sugeruje wzajemną konformację *gauche* tych atomów (Schemat 43).



Rysunek 29 Widma  $^{31}\text{P}$  [ $^1\text{H}$ ] NMR (po lewej) oraz  $^{19}\text{F}$  NMR związków **A36a** i **A36b**.

Ponadto na podstawie analizy widma  $^1\text{H}$  NMR związku **A36a** stwierdzono, że proton H-4 sprzęga się z protonem H-5 ( $^3J_{H4-H5} = 9,4$  Hz, co zgodnie z krzywą Karplusa odpowiada ułożeniu *anti* tych atomów) oraz z jądrem atomu P ( $^3J_{H4-P} = 8,2$  Hz – odpowiada kątowni dwuściennemu bliskiemu  $60^\circ$ , konformacji *gauche*) – Schemat 43 [144]. Powyższe rozważania determinują konfigurację centrum stereogenicznego – atomu węgla C-5 głównego diastereoizomeru **A36a** jako 5R i tym samym konfigurację  $\alpha$ -D-glukozy.



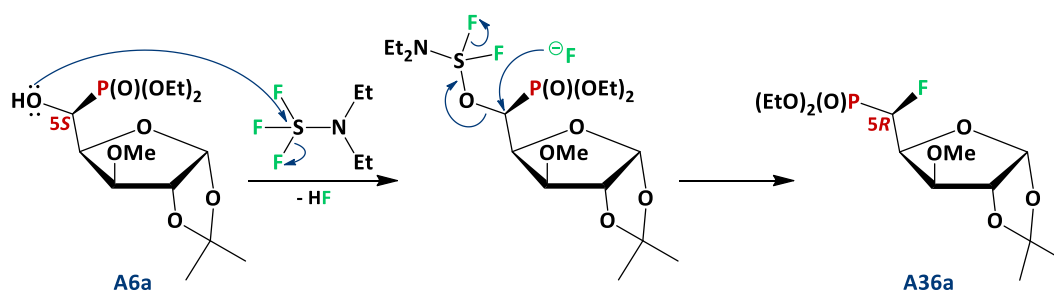
Schemat 43 Diagnostyczne wartości stałych sprzężenia protonów H-4 w związkach **A36a** i **A36b**.

W widmie  $^{31}\text{P}$  NMR (Rysunek 29) sygnał pochodzący od produktu pobocznego **A36b** występuje w postaci dubletu przy wartości  $\delta = 14,62$  ppm ( $^2J_{P-F} = 69,0$  Hz). Natomiast w widmie  $^{19}\text{F}$  NMR obserwuje się sygnał przy wartości przesunięcia chemicznego  $\delta = -215,78$  ppm w postaci dddd, o wartościach stałych sprzężenia  $J = 69,2, 47,3, 14,5$  i  $3,0$  Hz. Wartość  $J = 14,5$  Hz odpowiada sprzężeniu spinowo-spinowemu jądra atomu F

z protonem H-4 i sugeruje ich wzajemną konformację *antyperiplanarną* oraz konfigurację  $\beta$ -L-idozy (5S) – Schemat 43.

Analiza widma węglowego magnetycznego rezonansu jądrowego **A36a** dodatkowo potwierdza strukturę związku. Sygnał pochodzący od atomu węgla C-5, do którego bezpośrednio przyłączony jest atom P został przesunięty w dół pola do wartości  $\delta = 84,2$  ppm ( $\delta = 67,7$  ppm dla związku **A6a**) i obserwowany jest w postaci dubletu dubletów ze względu na sprzężanie się jądra tego atomu zarówno z jądrem fosforu ( $^1J = 169,8$  Hz) jak i z jądrem fluoru ( $^1J = 177,3$  Hz). Wartości obserwowanych stałych sprzężenia są charakterystyczne dla tej klasy związków [104]. Ponadto wpływ obecności atomu fluoru widoczny jest również w sygnałach pochodzących od atomów węgla C-4 i C-3, gdyż sprzęgają się one odpowiednio ze stałą  $^2J = 29,2$  Hz i  $^3J = 9,6$  Hz.

Mechanizm reakcji tworzenia związku **A36a** (Schemat 44) polega na ataku pary elektronowej atomu O grupy hydroksylowej związku **A6a** na atom siarki odczynnika fluorującego (DAST) prowadząc do utworzenia grupy łatwo odchodzącej. W kolejnym etapie wytworzony anion  $^-F$  atakuje tak przekształconą grupę hydroksylową według mechanizmu substytucji nukleofilowej typu  $S_N2$ , co prowadzi do powstania związku **A36a** o konfiguracji 5R.



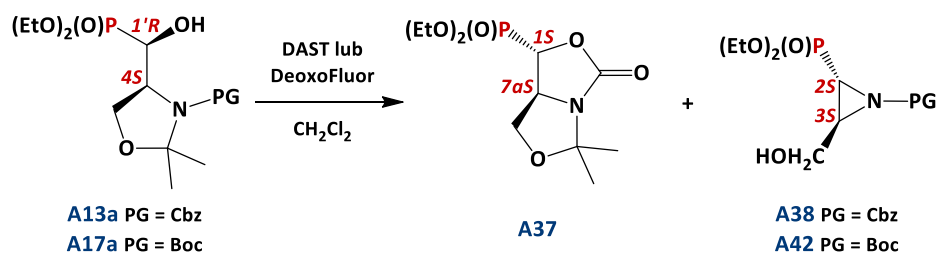
Schemat 44 Mechanizm otrzymywania związku **A36a**.

Podsumowując reakcja stereoselektywnego deoksyfluorowania  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych pentofuranozy o konfiguracji  $\beta$ -L-idozy **A6a** i  $\alpha$ -D-glukozy **A6b** doprowadziła do otrzymania  $\alpha$ -fluorofosfonianu **A36a** o konfiguracji  $\alpha$ -D-glukozy oraz śladowych ilości związku **A36b** o konfiguracji  $\beta$ -L-idozy. Konfiguracja

atomu węgla C-5 obu diastereoizomerów została określona na podstawie analizy wielkości stałych sprzężenia sygnałów zarejestrowanych w widmach  $^1\text{H}$  NMR i/lub  $^{19}\text{F}$  NMR.

### 2.3. Reakcje fluorowania nukleofilowego $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz i *N*-Boc seryny

Mając na uwadze wpływ grupy sąsiadującej na kierunek przebiegu deoksyfluorowania  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej glicerolu **B107** przeprowadzono badania przebiegu reakcji  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych seryny posiadających często wykorzystywane grupy ochronne takie jak: *N*-Cbz **A13a** oraz *N*-Boc **A17a** z wybranymi odczynnikami fluorującymi (Schemat 45).



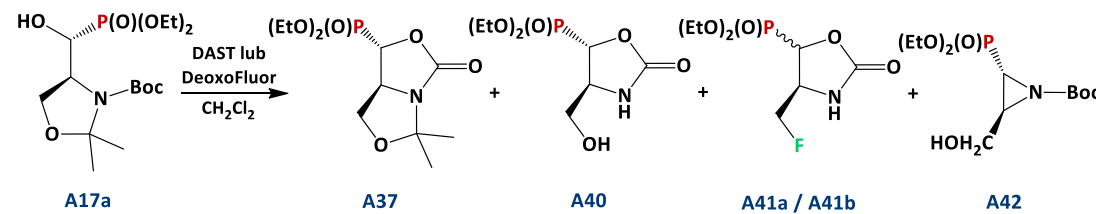
Schemat 45 Reakcje  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz i *N*-Boc seryny z odczynnikami DAST lub DeoxoFluor.

Reakcje pochodnych kwasów fosfonowych **A13a** oraz **A17a** (o konfiguracji 1'*R*,4*S*) z DAST przebiegające w temperaturze  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  przez 3 godziny, następnie ogrzane do temperatury pokojowej i prowadzone jeszcze 16 godzin; prowadziły do otrzymania dwóch rodzajów produktów: związku bicyklicznego **A37** i pochodnej azyrydiny blokowanej grupą *N*-Cbz **A38** lub *N*-Boc **A42** (Schemat 45). Związek **A37** otrzymano z wydajnością 32% dla reakcji pochodnej *N*-Cbz **A13a** lub z wydajnością 40% dla reakcji pochodnej blokowanej grupą *N*-Boc **A17a**. Natomiast pochodne zawierające pierścień azyrydiny – związki **A38** i **A42** otrzymano odpowiednio z wydajnościami 17% i 33%.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Ze względu na uzyskanie wyższych wydajności dla reakcji  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej *N*-Boc seryny (**A17a**) przeprowadzono szereg eksperymentów z wykorzystaniem tej pochodnej stosując różne warunki reakcji. Zaobserwowano tworzenie się oprócz pochodnej azyrydyny **A42** i związku bicyklicznego **A37** produktów dalszych przemian związku **A37** (Tabela 13).

Tabela 13 Reakcje  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej *N*-Boc seryny z odczynnikami DAST lub DeoxoFluor w różnych warunkach.



Warunki reakcji	Odczynnik fluorujący	Stosunek otrzymanych produktów <sup>a</sup> (wydajność <sup>b</sup> )			
		A37	A40	A41a : A41b	A42
temp. -78 °C (3 h) → → temp. pok. (16 h)	DAST	2,1 (40%)	-	-	1 (33%)
temp. 0 °C → → temp. pok. (30 min)	DAST	1 (4%)	9,4 (38%)	-	1,9 (8%)
temp. -78 °C (3 h) → → temp. 0 °C (30 min) → → temp. pok. (16 h)	DAST	-	1,3 (-)	20 : 1 (37%)	3,9 (5%)
temp. -78 °C → → temp. 0 °C (1 h)	DAST	1,8 (38%)	1 (25%)	-	1,2 (10%)
temp. pok. (30 h)	DeoxoFluor	1,6 (34%)	-	-	1 (18%)

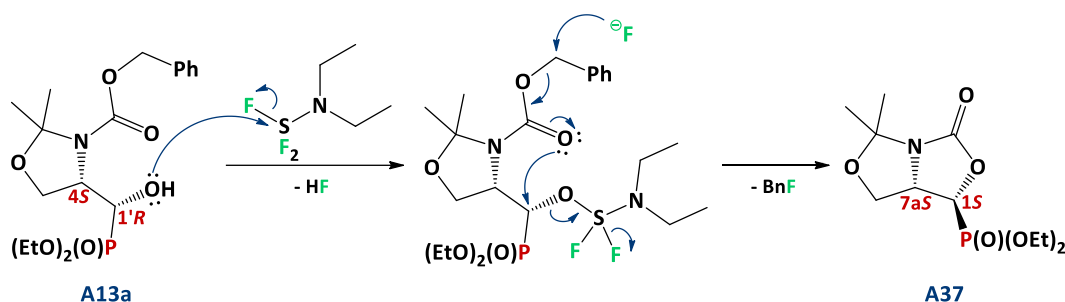
<sup>a</sup> – przed izolacją na kolumnie chromatograficznej, <sup>31</sup>P NMR

<sup>b</sup> – po izolacji na kolumnie chromatograficznej

Zwiększając początkową temperaturę reakcji do 0 °C jako główny produkt otrzymano pochodną oksazolidyno-2-onu zawierającą terminalną grupę hydroksylową **A40** (wydajność po izolacji 38%) oraz produkty poboczne: pochodną azyrydyny **A42** (wydajność 8%) oraz bicykliczny związek **A37** (wydajność 4%). Stopniowa zmiana temperatury reakcji [temp. -78 °C (3 h) → temp. 0 °C (30 min) → temp. pok. (16 h)] spowodowała całkowite przekształcenie się związku bicyklicznego **A37** – głównie

w fluorowaną pochodną oksazolidyno-2-onu **A41a,b** (37%, 20 : 1, d.r.). Natomiast reakcja z odczynnikiem DeoxoFluor zamiast DAST prowadziła do otrzymania związków **A37** (wydajność 34%) i **A42** (wydajność 18%).

Związek bicykliczny **A37** zawierający fragment oksazolidyno-2-onu powstaje w wyniku uczestnictwa grupy ochronnej (*N*-Cbz lub *N*-Boc) jako konkurencja do reakcji deoksyfluorowania – analogicznie jak w przypadku reakcji pochodnych *N*-Boc  $\beta$ -aminoalkoholi z odczynnikiem DAST [145], [146]. Para elektronowa atomu tlenu grupy karboksylowej atakuje atom węgla C-1' prowadząc do utworzenia pierścienia oksazolidynowego w wyniku odejścia dobrej grupy opuszczającej -OSF<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> powstającej w wyniku reakcji grupy hydroksylowej z odczynnikiem fluorującym (Schemat 46).

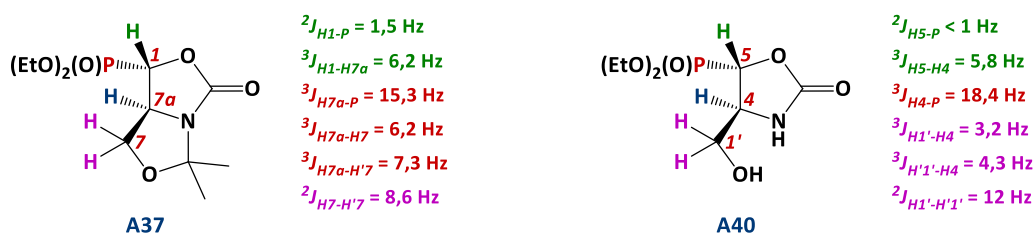


Schemat 46 Mechanizm reakcji tworzenia związku **A37**, na przykładzie pochodnej *N*-Cbz seryny.

Strukturę tworzącego się produktu **A37** określono na podstawie analizy widm jądrowego rezonansu magnetycznego. W widmie <sup>1</sup>H NMR diagnostyczne sygnały występują przy wartości przesunięcia chemicznego  $\delta = 4,54$  ppm (ddt,  $J = 15,3; 7,3; 6,2$  Hz, CHCHP) oraz  $\delta = 4,38$  ppm (dd,  $J = 6,2; 1,5$  Hz, CHP). Wartość wicynalnej stałej sprzężenia między protonami CHP i CHCHP wynosi  $^3J = 6,2$  Hz (Schemat 47), co sugeruje wzajemne ułożenie *trans* protonów [19] i tworzenie się diastereoizomeru o konfiguracji 1S,7aS **A37**. Również analiza dwuwymiarowego widma <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY potwierdza stereochemię tworzącego się produktu bicyklicznego. Obserwuje się słabą korelację między sygnałami pochodzącymi od protonów CHP i CHCHP, co potwierdza ułożenie tych protonów po przeciwnych stronach płaszczyzny pierścienia oksazolidyno-2-onu. Ponadto, wartość stałej sprzężenia  $^3J_{P-H7a}$  wynosi 15,3 Hz co zgodnie z danymi zawartymi w literaturze dla pochodnych estrów kwasów fosfonowych odpowiada kątowi dwuściennemu bliskiemu

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

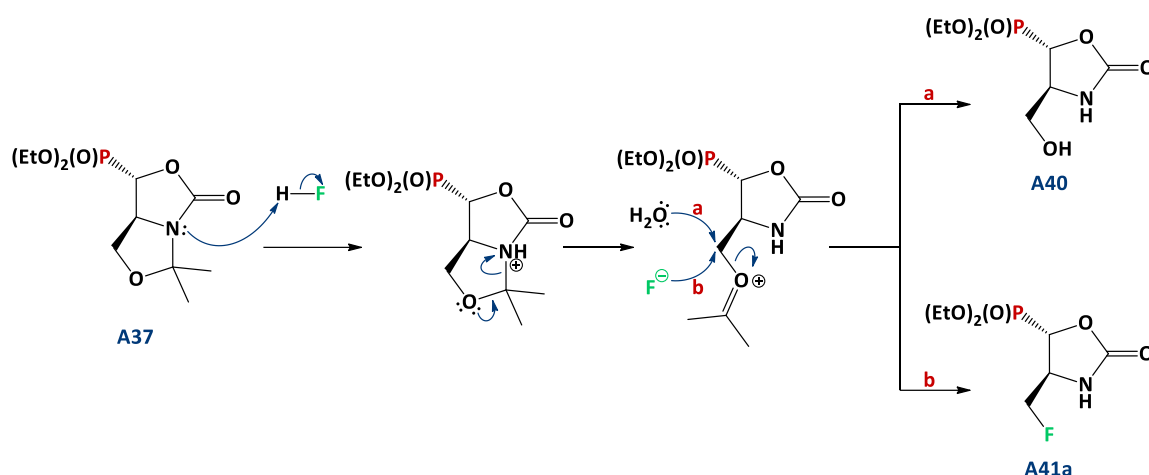
0° [102]. W dodatku podobną wartość stałej sprzężenia  $^3J_{P-H} = 11$  Hz dla pochodnych *trans* oksazolidyno-2-onu zaobserwowali De La Cruz i współpracownicy [147]. Ta sama grupa badawcza potwierdziła również występowanie niewielkiej stałej sprzężenia  $^2J_{P-H} = 1$  Hz protonu  $\alpha$  z jądrem atomu fosforu podstawnika fosfodiesterowego w pięciocłonowych pierścieniach oksazolidyno-2-onowych [5], w przypadku pochodnej **A37** stała  $^2J_{P-H1}$  wynosi 1,5 Hz.



Schemat 47 Diagnostyczne wartości stałych sprzężenia obserwowane w widmach  $^1H$  NMR związków **A37** i **A40**.

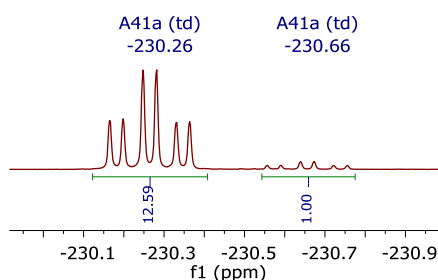
W wyniku usunięcia *N,O*-izopropylidenowej grupy ochronnej związku **A37** otrzymano związek **A40** o analogicznej strukturze i stereochemii 4*S*,5*S*. Tworzenie się pochodnej oksazolidyno-2-onowej o geometrii *trans* potwierdzono analizą widm jądrowego rezonansu magnetycznego. W widmie  $^1H$  NMR obserwuje się sprzężenie jądra atomu P z protonem H-4. Stała sprzężenia  $^3J_{H4-P}$  wynosi 18,4 Hz (Schemat 47) i potwierdza strukturę tworzącego się produktu [19], [147]. Na podstawie tych obserwacji określono mechanizm przekształcenia związku bicyklicznego **A37** w związek **A40** i związek **A41a** w wyniku działania odczynnika fluorującego DAST (Schemat 48).

W wyniku kwasowych warunków reakcji w pierwszym etapie mechanizmu transformacji związku **A37** następuje usunięcie *N,O*-izopropylidenowej grupy ochronnej – analogicznie jak w przypadku  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej glicerolu **B107** prowadzącej do otrzymania analogu fosfomycyny **B108** [1]. Następnie w czasie oczyszczania mieszaniny poreakcyjnej przez ekstrakcję w wyniku ataku pary elektronowej atomu O cząsteczki wody tworzy się hydroksymetylenowa pochodna **A40** (Schemat 48, ścieżka „a”). Z drugiej strony wydłużenie czasu reakcji prowadzi do ataku anionu  $F^-$  i utworzenia fluorofosfonianowej pochodnej oksazolidyno-2-onu **A41a** (Schemat 48, ścieżka „b”).



Schemat 48 Mechanizm reakcji tworzenia związku **A40** i związku **A41a** pod wpływem odczynnika DAST.

Analogiczną reakcję odblokowywania / deoksyfluorowania przeprowadziła Claudia Carpentier i jej współpracownicy w czasie opracowywania syntezy *N*-blokowanej pochodnej L-fluoroalaniny wykorzystując odczynnik XtalFluor-E w obecności TEA x 3HF [148]. Co ciekawe, w czasie reakcji związku **A13a** z odczynnikami DAST zaobserwowano tworzenie się związku **A41b**, który ulegał epimeryzacji w czasie reakcji i oczyszczania na kolumnie wypełnionej żelalem krzemionkowym prowadząc do diastereoizomeru **A41a** (NMR). Warto dodać, że reakcja pochodnej **A40** z DAST (temperatura pokojowa – 4 dni) również prowadziła do otrzymania fluorowanych pochodnych **A41a,b** (12 : 1, d.r.). Wbudowanie atomu F w egzocykliczną grupę metylenową cząsteczki związku organicznego potwierdzono analizą widma  $^{19}\text{F}$  NMR (Rysunek 30).

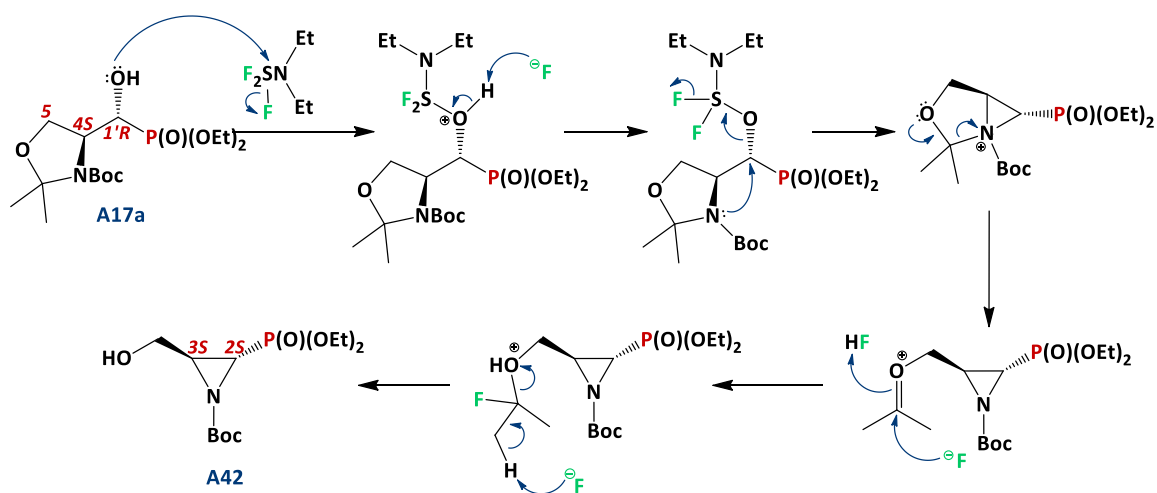


Rysunek 30 Widmo  $^{19}\text{F}$  NMR związku **A41a** (mieszanka inwertomerów w stosunku 12,6 : 1).

Zaobserwowano dwa sygnały pochodzące od dwóch inwertomerów związku **A41a** (12,6 : 1, i.r.) przy wartości przesunięcia chemicznego  $\delta = -230$  ppm w postaci trypletu

dubletów, co jest wynikiem oddziaływania jądra fluoru z jądrami dwóch geminalnych protonów ( $^2J = 46$  Hz) i z wicynalnym protonem ( $^3J = 18 / 19$  Hz). Stereochemia związku **A41a** (4*S*,5*S*) została potwierdzona analizą dwuwymiarowych widm  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY i  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY (heterojądrowej spektroskopii jądrowego efektu Overhausera). Eksperyment  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY pozwolił na zaobserwowanie korelacji sygnału pochodzącego od atomu F z sygnałami pochodzącymi od protonów geminalnych oraz z sygnałem od protonu *H*-5 (znajdującego się przy tym samym atomie C co grupa fosfodiesterowa). Natomiast eksperyment  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY wykazał brak korelacji między protonami *H*-5 i *H*-4 znajdującymi się przy centrach stereogenicznych związku **A41a**. Powyższa analiza dowodzi ułożenia protonów *H*-5 i *H*-4 pierścienia oksazolidyno-2-onu w konformacji *trans* i stereochemię (4*S*,5*S*) związku **A41a**.

W reakcjach pochodnych kwasów fosfonowych **A13a** (*N*-Cbz) oraz **A17a** (*N*-Boc) o konfiguracji 1'*R*,4*S* z DAST tworzą się również pochodne zawierające pierścień azyrydyny – związki **A38** (*N*-Cbz) i **A42** (*N*-Boc) o stereochemii 2*S*,3*S* (Schemat 49).

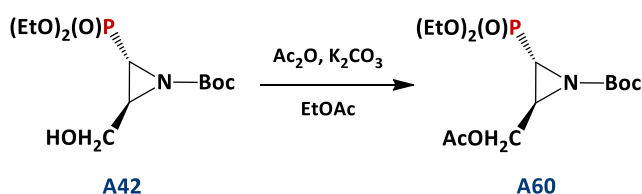


Schemat 49 Mechanizm otrzymywania fosfonianowej pochodnej *N*-Boc azyrydyny **A42**.

Pochodne azyrydyny **A38** i **A42** powstają w wyniku ataku pary elektronowej sąsiedniego atomu N na atom węgla C-1' do którego przyłączona jest grupa łatwo odchodząca  $-\text{OSF}_2\text{N}(\text{Et})_2$  z równoczesnym usunięciem *N,O*-izopropylidenu grupy ochronnej – analogiczne tworzenie się trójczłonowego pierścienia heterocyklicznego z równoczesnym usunięciem di-*O*-izopropylidenu grupy ochronnej zaobserwowano

w czasie reakcji  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej glicerolu **B107** z odczynnikiem DAST (Schemat 40). Ponadto, znane są przypadki reakcji hydroksylowych pochodnych heksahydro-1,3-diazepin-2-onu [149] i oktahydroindolizyny [150] z odczynnikiem DAST prowadzące do zmniejszenia pierścienia heterocyklicznego w wyniku uczestnictwa w mechanizmie reakcji sąsiedniego atomu azotu.

Tworzenie się pierścienia azyrydyny potwierdzono analizą widm jądrowego rezonansu magnetycznego oraz przekształceniem związku **A42** w znaną w literaturze pochodną acetylową **A60** [151], a jej charakterystyka spektralna dodatkowo potwierdziła stereochemię 2*S*,3*S* tworzącego się związku (Schemat 50).



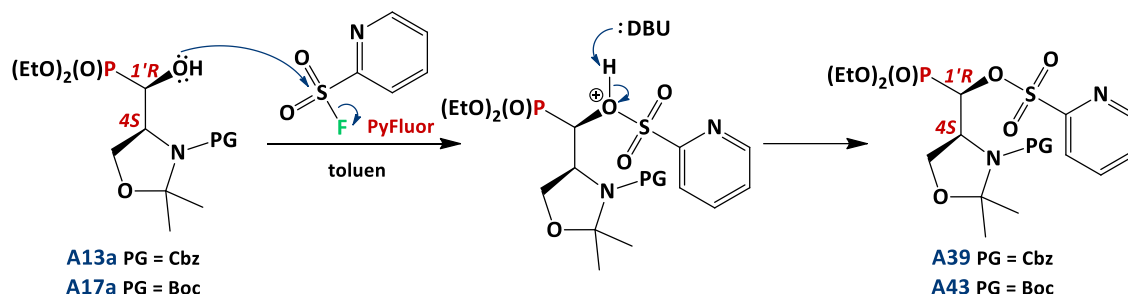
Schemat 50 Reakcja przekształcenia związku **A42** w pochodną acetylową **A60**.

W widmach  $^{31}\text{P}$  NMR sygnały pochodzące od związków **A38** i **A42** położone są w przedziale wartości  $\delta = 18,0 - 19,5$  ppm i ze względu na obecność grup ochronnych *N*-Cbz i *N*-Boc występują w postaci rotamerów. Co ciekawe, rotamery związku **A42** udało się rozdzielić na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelalem krzemionkowym. W widmie  $^{13}\text{C}$  NMR obserwuje się znaczne przesunięcie sygnałów pochodzących od atomów węgla znajdujących się w pozycji  $\alpha$  i  $\beta$  względem podstawnika fosfodiesterowego; w stronę niższych wartości przesunięcia chemicznego w stosunku do sygnałów pochodzących od atomów C  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych seryny. Sygnały pochodzące od atomów C-2 występują w okolicach wartości przesunięcia chemicznego  $\delta \approx 32$  ppm, obserwowane są w postaci dubletu o stałych sprzężenia bliskich 201 Hz. Natomiast sygnały pochodzące od atomów C-3 występują przy wartościach  $\delta = 41$  ppm (d,  $^2J_{\text{C3-P}} = 3,2/3,3$  Hz).

W kolejnym etapie badań podjęto pracę dotyczącą reakcji fluorowania nukleofilowego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz **A13a** i *N*-Boc **A17a** seryny

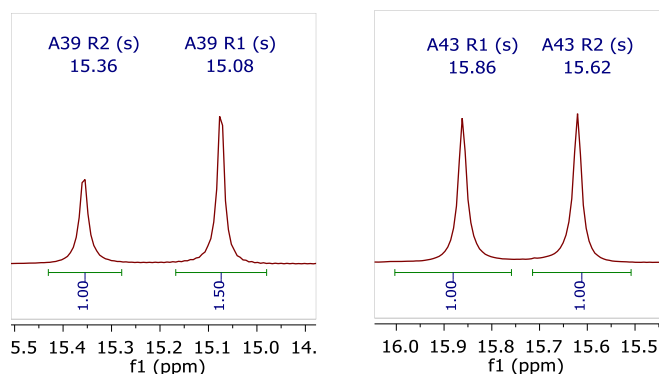
## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

z wykorzystaniem fluorku 2-pirydynosulfonylu (PyFluor) w warunkach zasadowych (DBU) – Schemat 51. Reakcje te prowadziły do otrzymania sulfonianów **A39** (*N*-Cbz) i **A43** (*N*-Boc) odpowiednio z wydajnościami 60% i 47%.



Schemat 51 Reakcje  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz i *N*-Boc seryny z odczynnikiem PyFluor.

W obu przypadkach tworzące się estry sulfonowe były wynikiem reakcji grupy hydroksylowej substratu z odczynnikiem fluorującym PyFluor, tak więc przebiegały bez zmiany konfiguracji na centrum stereogenicznym C-1'. Obserwacje te są zgodne z doniesieniami literaturowymi dr. Kaźmierczaka dotyczącymi  $\alpha$ -hydroksyfosfonanowej pochodnej fenylalaniny blokowanej grupą *N*-ftaloilową [152], w których tworzący się produkt pośredni (ester sulfonowy) nie został zastąpiony anionem fluorkowym. W literaturze znane są również przypadki przebiegu reakcji pochodnych rybopiranozy z odczynnikiem PyFluor w kierunku tworzenia się sulfonianów zamiast fluorków [153], a także związków zawierających ugrupowanie  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -hydroksylowe [154].



Rysunek 31 Widma  $^{31}\text{P}$  NMR mieszanin rotamerów związków **A39** i **A43**.

Otrzymane związki **A39** i **A43** obserwowane są w widmach NMR jest jako dwa rotamery odpowiednio w stosunkach 1,5 : 1 i 1 : 1. W widmach fosforowego rezonansu

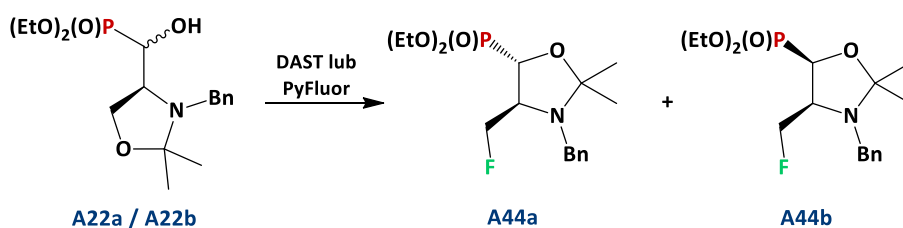
magnetycznego  $^{31}\text{P}$  NMR (Rysunek 31) obserwuje się przesunięcia sygnałów w kierunku niższych wartości  $\delta$  względem wyjściowych pochodnych  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych:  $\delta = 15,08$  i  $15,36$  ppm dla **A39**,  $\delta = 15,86$  i  $15,62$  ppm dla **A43**. Zbliżone wartości przesunięć chemicznych zanotowano dla  $\alpha$ -tosylanowych pochodnych fosfonianów [155], co potwierdza zatrzymanie się reakcji na etapie tworzenia się estrów.

W widmach  $^1\text{H}$  NMR obserwuje się występowanie dodatkowych sygnałów w zakresie charakterystycznym dla protonów aromatycznych ( $\delta = 8,8 - 7,4$  ppm), co potwierdza wbudowanie grup 2-pirydynosulfonylowych w strukturę cząsteczek. Co więcej, nastąpiło przesunięcie sygnałów pochodzących od protonów  $H-1'$  w stronę wyższych wartości  $\delta$ . Przykładowo dla głównego rotameru związku **A39** obserwuje się sygnał przy wartości  $\delta = 5,73$  ppm (dla substratu **A13a**  $\delta = 4,36$  ppm) w postaci dubletu dubletu o stałych sprzężenia  $J = 11,0$  i  $1,5$  Hz. W widmach  $^{13}\text{C}$  NMR także obserwuje się dodatkowe sygnały w zakresie aromatycznych atomów węgla ( $\delta = 153,6 - 123,3$  ppm) oraz przesunięcie sygnałów pochodzących od atomów węgla  $C-1'$  w dół pola (na przykład dla głównego rotameru związku **A39** do wartości  $\delta = 75,37$  ppm (d,  $J = 159$  Hz)), co dodatkowo potwierdza struktury tworzących się sulfonianów. Wyniki te są zgodne z danymi zawartymi w widmach masowych oraz potwierdzone za pomocą wysokorozdzielczej spektrometrii mas.

#### 2.4. Reakcje fluorowania nukleofilowego $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej *N*-Bn seryny

W następnym etapie badań podjęto się pracy nad reakcjami fluorowania nukleofilowego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych seryny blokowanych grupą *N*-Bn – związku **A22a** ( $4S,1'R$ ) i **A22b** ( $4S,1'S$ ) – Schemat 52.

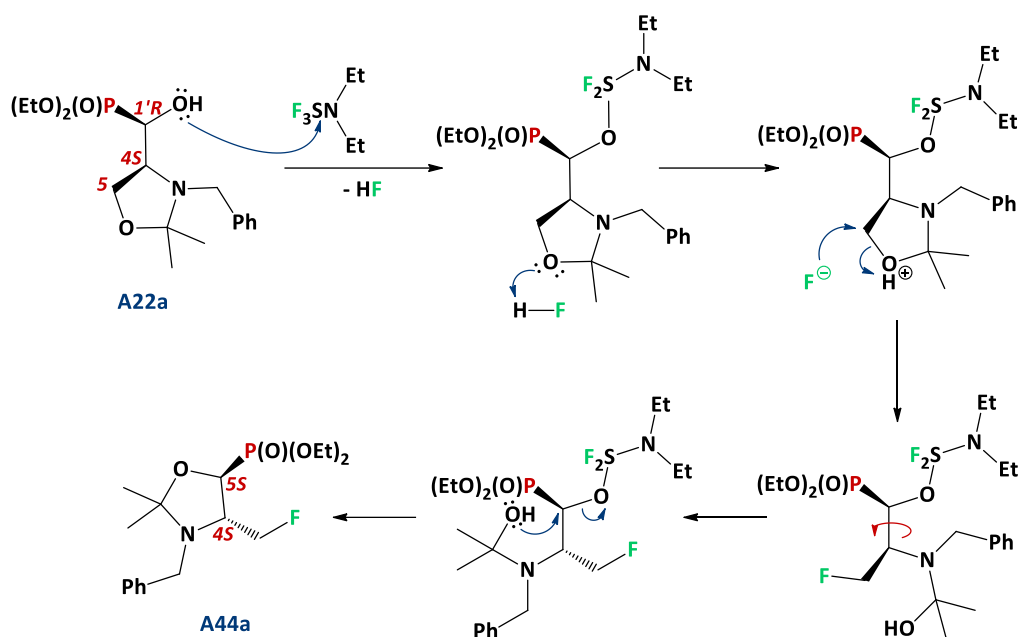
## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA



Schemat 52 Reakcje związków **A22a,b** z odczynnikami fluorującymi (DAST, PyFluor).

W wyniku reakcji **A22a,b** (3,4 : 1 lub 12,5 : 1, d.r.) z odczynnikiem DAST [w temp. pok. (30 min) lub w temp. 0 °C (2 godziny), a następnie w temp. pok. (2 godziny)] otrzymano głównie związek **A44a** ze śladowymi ilościami drugiego diastereoizomeru **A44b**; uzyskując najwyższą wydajność równą 58%. Natomiast obniżenie temperatury prowadzenie reakcji [temp. -78 °C (3 godziny), a następnie w temp. 0 °C (1 godzina)] pozwoliło na otrzymanie tylko jednego diastereoizomeru – związku **A44a** – zarejestrowanego w widmach mieszaniny poreakcyjnej w postaci dwóch inwertomerów w stosunku 49 : 1. Co więcej, reakcja  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Bn seryny z odczynnikiem PyFluor w obecności DBU [temp. pok. (5 dni)] również prowadziła do otrzymania związku **A44a** z wydajnością 37%, co jest odmienne od wyników uzyskanymi dla pochodnych *N*-Cbz i *N*-Boc seryny.

Mechanizm otrzymywania związku **A44a** (Schemat 53) polega w pierwszym etapie na utworzeniu grupy łatwo odchodzącej w wyniku ataku pary elektronowej atomu O grupy hydroksylowej przy C-1' na elektrofilowy atom siarki odczynnika fluorującego. Następnie powstały w czasie reakcji anion fluorkowy atakuje atom C-5 równocześnie prowadząc do usunięcia *N,O*-izopropylidenowej grupy ochronnej. W ostatnim etapie uwolniona grupa hydroksylowa przy atomie C-5 atakuje atom C-1' do którego przyłączona jest grupa łatwo odchodząca prowadząc do utworzenia fluorofosfonianowej pochodnej 2,2-dimetylooksazolidynowej **A44a** o stereochemii 4*S*,5*S*.

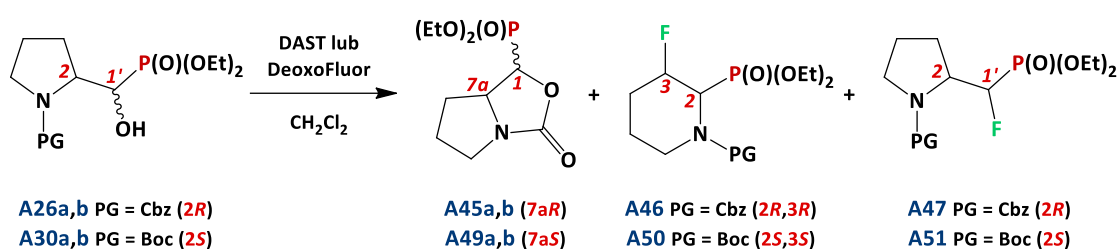


Schemat 53 Mechanizm otrzymywania związku **A44a** na przykładzie reakcji z odczynnikiem DAST.

Strukturę związku **A44a** określono na podstawie analizy widm jądrowego rezonansu magnetycznego. Diagnostyczne sygnały obecne w widmach  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR i  $^{19}\text{F}$  NMR były zbliżone do zarejestrowanych dla fluorowanej pochodnej oksazolidyno-2-onu **A41a** i pozwoliły określić wzajemne ułożenie *trans* protonów przy pierścieniu oksazolidynowym [19], [20]. W widmie  $^1\text{H}$  NMR obserwuje się dwa sygnały pochodzące od diastereotopowych atomów wodoru  $\text{CH}_2\text{F}$  przy wartościach przesunięć chemicznych  $\delta = 4,25$  ppm i  $\delta = 4,23$  ppm. Charakteryzują się one typowymi wartościami geminalnych stałych sprzężenia  $^2J_{\text{H-F}} = 47,2/47,4$  Hz [143]. Również wartość przesunięcia chemicznego sygnału ( $\delta \approx -227$  ppm) i rozszczepienie sygnału w widmie  $^{19}\text{F}$  NMR potwierdza obecność grupy fluorometylowej w cząsteczce. W widmie  $^{31}\text{P}$  NMR obserwuje się singlet przy wartości  $\delta \approx 21$  ppm, co zgodnie z danymi literaturowymi [102] pasuje do obecności pierścienia oksazolidynowego w cząsteczce, jednak odbiega od wartości zarejestrowanej dla pochodnej **A41a** ( $\delta \approx 15$  ppm). Ponadto, w widmie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY widoczne są oddziaływania protonu  $\text{CHP}$  i  $\text{CHHF}$ , a także zaobserwowano korelację między sygnałem pochodzącym od drugiego protonu grupy fluorometylowej  $\text{CHHF}$  i protonu  $\text{CHN}$ , co dodatkowo potwierdza stereochemię (4S,5S) diastereoizomeru **A44a**.

## 2.5. Reakcje fluorowania nukleofilowego $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz i *N*-Boc proliny

Reakcje  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz i *N*-Boc proliny z odczynnikami DAST i DeoxoFluor prowadziły do otrzymania głównie dwóch rodzajów związków – produktów bicyklicznych (**A45a,b** i **A49a,b**) oraz  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowych pochodnych piperydyny (**A46** i **A50**); a także w śladowych ilościach pochodnych  $\alpha$ -fluorofosfonianowych proliny (**A47** i **A51**) - Schemat 54.

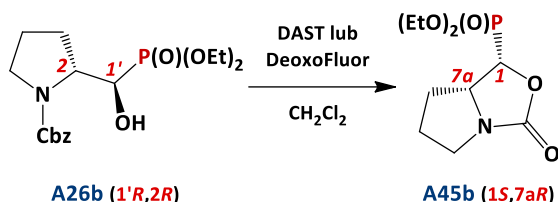
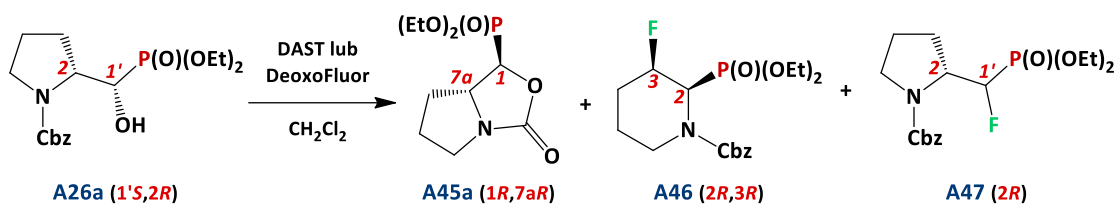


Schemat 54 Reakcje  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz i *N*-Boc proliny z odczynnikiem DAST lub DeoxoFluor.

Przeprowadzono szereg eksperymentów (Tabela 14) stosując różne warunki reakcji fluorowania oraz różny stosunek diastereoizomerów wyjściowych substratów. Na podstawie wyników uzyskanych dla zbliżonych stosunków diastereoizomerów substratów stwierdzono, że zarówno związki **A46** i **A50** (zawierające w swojej strukturze atom F), jak i główne diastereoizomery niefluorowanych produktów bicyklicznych (**A45a** i **A49a**) powstają z głównego diastereoizomeru wyjściowego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianu (**A26a** o konfiguracji  $1'S,2R$  i **A30a** o konfiguracji  $1'R,2S$ , Schemat 55) w stosunku bliskim 1 : 1.

Dodatkowo stwierdzono, że pochodne  $\alpha$ -fluorofosfonianowe **A47** i **A51** tworzą się w wyniku reakcji głównego diastereoizomeru z odczynnikiem fluorującym. Natomiast substraty **A26b** ( $1'R,2R$ ) i **A30b** ( $1'S,2S$ ) ulegają reakcji tylko w kierunku produktów bicyklicznych **A45b** i **A49b** (Schemat 55). Ponadto, stwierdzono, że kierunek przebiegu reakcji deoksyfluorowania pochodnych *N*-Cbz i *N*-Boc proliny silnie zależy od struktury wyjściowego substratu, natomiast warunki prowadzenia reakcji nie wpływają znacząco na jej przebieg (Tabela 14). Również zamiana odczynnika fluorującego na DeoxoFluor prowadziła do zbliżonych wyników.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA



Schemat 55 Kierunki przebiegu reakcji obu diastereoizomerów  $\alpha$ -hydroksyfosfonianów z odczynnikami DAST oraz DeoxoFluor na przykładzie pochodnej N-Cbz proliny **A26a,b** (dla pochodnej N-Boc **A30a,b** stereochemia tworzących się produktów była analogiczna).

Tabela 14 Reakcje związków **A26a,b** i **A30a,b** z odczynnikami fluorującymi (DAST i DeoxoFluor) – warunki, wydajności oraz stosunek tworzących się produktów.

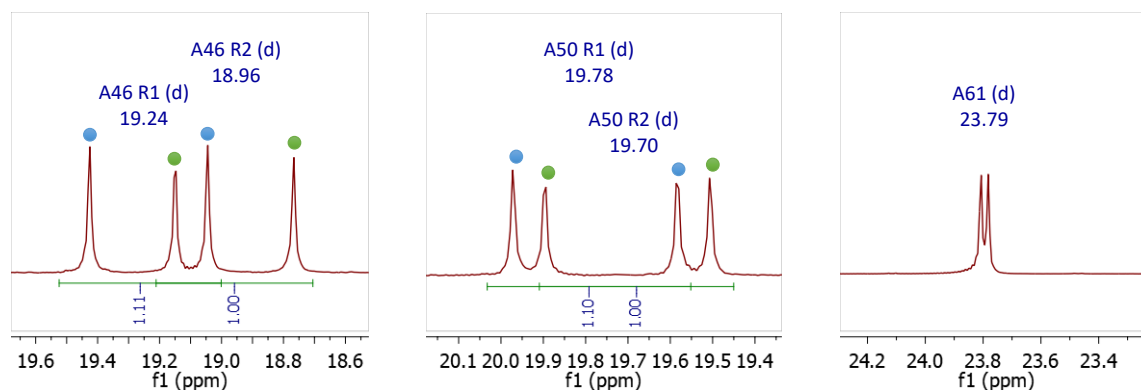
Substrat	d.r.	Warunki reakcji	Odczynnik fluorujący	Stosunek otrzymanych produktów <sup>a</sup> (wydajność <sup>b</sup> )		
				A45a : A45b lub A49a : A49b	A46 lub A50	A47 lub A51
 <b>A26a / A26b</b> <b>(1'S,2R : 1'R,2R)</b>	22,8 : 1	temp. -78 °C → → temp. 0 °C (1,5 h)	DAST	9,5 : 1 (45%)	11 (43%)	2 (8%)
	2,6 : 1	temp. -78 °C (3 h) → → temp. pok. (1 h)	DAST	6,8 : 5,1 (56%)	5,3 (36%)	1 (-)
	22,8 : 1	temp. 0 °C → → temp. 40 °C (1 h)	DAST	9,2 : 1 (45%)	10 (41%)	2,6 (7%)
	1 : 1,4	temp. -78 °C → → temp. 0 °C (1,5 h)	DAST	1 : 2,9 (40%)	1 (10%)	-
	20 : 1	temp. pok. (24 h)	DeoxoFluor	9,1 : 1 (43%)	8,8 (38%)	2 (-)
 <b>A30a / A30b</b> <b>(1'R,2S : 1'S,2S)</b>	3,8 : 1	temp. -78 °C (3 h) → → temp. pok. (1 h)	DAST	2 : 1 (53%)	1,8 (38%)	śladowe ilości
	2,7 : 1	temp. -78 °C (3 h) → → temp. pok. (1 h)	DAST	1,4 : 1 (44%)	1,3 (23%)	śladowe ilości
	36 : 1	temp. pok. (24 h)	DeoxoFluor	23 : 1 (48%)	16 (30%)	śladowe ilości

<sup>a</sup> – przed izolacją na kolumnie chromatograficznej, <sup>31</sup>P NMR

<sup>b</sup> – po izolacji na kolumnie chromatograficznej

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

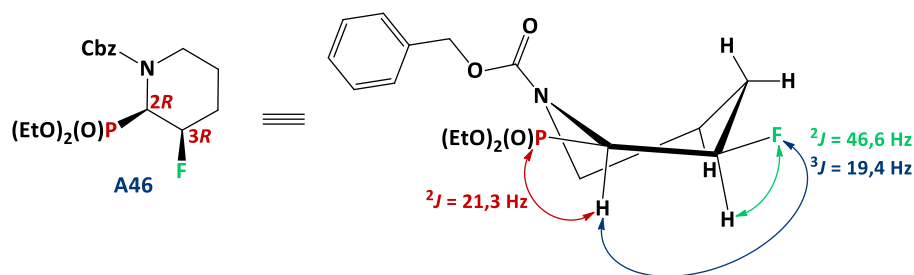
W widmach fosforowego rezonansu magnetycznego  $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$  NMR (Rysunek 32) pochodnych piperydyny widoczne są dwa sygnały pochodzące od dwóch rotamerów jednego diastereoizomeru produktu, w postaci dubletów przy wartościach przesunięć chemicznych  $\delta = 19,24$  ( $^3J_{\text{F-P}} = 61$  Hz) i  $\delta = 18,96$  ppm ( $^3J_{\text{F-P}} = 62$  Hz) dla pochodnej *N*-Cbz **A46** oraz przy wartościach  $\delta = 19,78$  ( $^3J_{\text{F-P}} = 62,9$  Hz) i  $\delta = 19,70$  ppm ( $^3J_{\text{F-P}} = 63,1$  Hz) dla pochodnej *N*-Boc **A50**.



Rysunek 32 Widma  $^{31}\text{P} \{^1\text{H}\}$  NMR związków **A46**, **A50** i **A61**.

Ponadto wbudowanie atomu F w struktury związków **A46** i **A50** dodatkowo potwierdza obecność podwojonych sygnałów w widmach  $^{19}\text{F}$  NMR w postaci multipletów, pochodzących od dwóch rotamerów tworzących się diastereoizomerów i obserwowanych ze względu na obecności grupy *N*-Cbz (**A46**) lub *N*-Boc (**A50**). Sygnały pochodzące od otrzymanych związków **A46** i **A50** mieściły się w granicach wartości przesunięcia chemicznego od  $\delta = -178$  ppm do  $\delta = -181$  ppm (jako multiplety) w obszarze charakterystycznym dla drugorzędowych fluorków alkilowych [143].

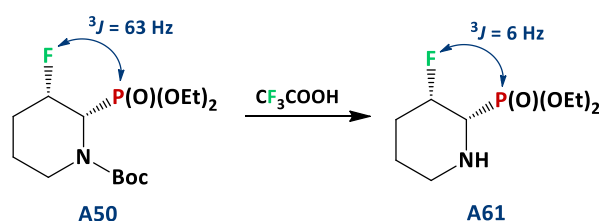
Struktury otrzymanych związków potwierdzono również za pomocą obserwowanych wartości stałych sprzężenia między protonami a jądrami atomów fosforu i fluoru, widocznych w widmach  $^1\text{H}$  NMR (Schemat 56).


 Schemat 56 Analiza strukturalna związku **A46**.

Przykładowo dla głównego rotameru fosfonianowej pochodnej *N*-Cbz-piperydyny (związku **A46**) w widmie  $^1\text{H}$  NMR widoczny jest sygnał od protonu *H*-2 (znajdującego się w pozycji  $\alpha$  względem grupy fosfonianowej) przy wartości  $\delta = 5,03$  ppm (br dd), który sprzęga się z jądrem atomu P (wartość geminalnej stałej sprzężenia wynosi  $^2J_{\text{H2-P}} = 21,3$  Hz) oraz z jądrem atomu F (wartość wicynalnej stałej  $^3J_{\text{H2-F}} = 19,4$  Hz). Porównując, dla pochodnych cykloheksanowych zawierających atom F zarejestrowano wartość stałej sprzężenia  $^3J_{\text{H-F}} = 44$  Hz dla konformacji *anti* (gdzie wartość kąta torsyjnego wynosi  $180^\circ$ ) oraz  $^3J_{\text{H-F}} = 10$  Hz dla konformacji *gauche* (gdzie kąt torsyjny wynosi  $60^\circ$ ) [143]. Co więcej, dla związku **A46** stała sprzężenia między protonem *H*-3 ( $\delta = 5,02$  ppm) a jądrem atomu F wynosi  $^2J_{\text{H3-F}} = 46,6$  Hz i potwierdza geminalne położenie tych atomów [143]. Również analiza widma  $^{13}\text{C}$  NMR potwierdza zajście reakcji przegrupowania związku i wbudowanie atomu F w strukturę cząsteczki. W widmie tym widoczny jest sygnał pochodzący od atomu C-3 przy wartości  $\delta = 85,45$  ppm w postaci dubletu dubletów, gdyż atom węgla sprzęga się z atomem F ( $^1J_{\text{C3-F}} = 178,9$  Hz) oraz z atomem P ( $^2J_{\text{C3-P}} = 19,9$  Hz) z charakterystycznymi dla pochodnych  $\beta$ -fluorofosfonianowych wartościami stałych sprzężenia [104], [143], [152], [156]. Sygnał pochodzący od atomu C-2 występuje przy wartości  $\delta = 53,23$  ppm ( $^1J_{\text{C2-P}} = 150,2$  Hz oraz  $^2J_{\text{C2-F}} = 22,5$  Hz) i również wskazuje na wicynalne ułożenie atomu F i grupy fosfonianowej.

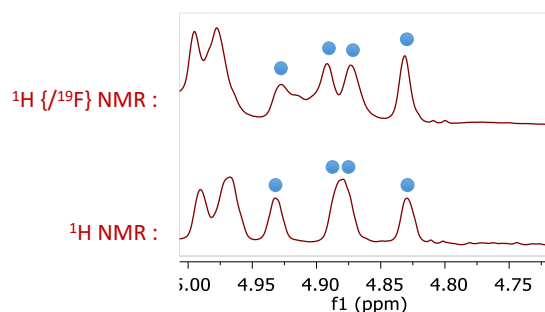
W otrzymanych  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowych pochodnych piperydyny zaobserwowano bardzo wysoką wartość stałej sprzężenia między jądrami atomów fluorku i fosforu  $^3J_{\text{F-P}} = 61,7$  Hz (dla pochodnej **A46**). Zazwyczaj  $^3J_{\text{F-P}}$  mieści się w granicach od 0 do 9 Hz – jak zawarto w danych literaturowych dla dwóch stereoizomerów 2-fluorocykloheksylofosfonianu dietylu [157]. Jednak dla pochodnej zawierającej dodatkowo grupę 2-(1,3-dioksaizoidolin-2-yl)etylową przy tym samym atomie węgla

co atom F, gdzie atom F i P są w położeniu *cis* względem siebie stała  $^3J_{F-P} = 31$  Hz [157]. Natomiast dla pochodnych *N,N*-dibenzylo- $\alpha$ -amino- $\beta$ -fluoroalkilofosfonianowych zaobserwowano wartości stałych sprzężenia  $^3J_{F-P} = 8 - 10$  Hz (dla konformacji *gauche*) oraz  $^3J_{F-P} = 15 - 19$  Hz (dla konformacji *anti*) [156]. W przypadku otrzymanych związków **A46** i **A50** wysoka wartość stałej sprzężenia  $^3J_{F-P}$  jest najprawdopodobniej wynikiem niewielkiej wartości kąta torsyjnego P-C<sup>2</sup>-C<sup>3</sup>-F, a co za tym idzie ułożeniem atomów P i F w pozycjach ekwatorialnych i konformacją skręconej łodzi pierścienia piperydynowego (uwarunkowanej obecnością dużej grupy ochronnej na atomie N, która wpływa na strukturę tworzącego się związku). Ponadto preferencja usytuowania wiązań  $\beta$ -C-F i C-N(CO) w konformacji *gauche* [158], [159] dodatkowo potwierdza konformację tworzących się produktów.



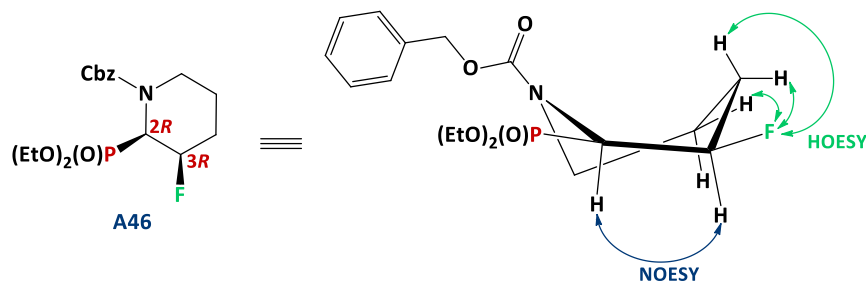
Schemat 57 Deprotekcja pochodnej *N*-Boc piperydyny **A50**.

W celu potwierdzenia wpływu grup ochronnych atomu azotu (*N*-Cbz i *N*-Boc) na strukturę tworzących się związków przeprowadzono reakcję odblokowania pochodnej *N*-Boc estru kwasu fosfonowego **A50** kwasem trifluorooctowym prowadzącą do aminy **A61** (Schemat 57). W widmie  $^{31}\text{P}$  NMR (Rysunek 32) produktu zaobserwowano dublet ( $^2J_{F-P} = 6,0$  Hz) przy wartości  $\delta = 23,79$  ppm. Usunięcie grupy ochronnej na atomie azotu znacznie wpłynęło na wartość stałej sprzężenia  $^2J_{F-P}$  zmniejszając ją ponad dziesięciokrotnie, a co z tego wynika zmniejszyło naprężenia między podstawnikiem fluorowym a ugrupowaniem fosfodiesterowym w pierścieniu piperydynowym i potwierdziło istotny wpływ grup ochronnych na konformację cząsteczki.



Rysunek 33 Diagnostyczne fragmenty widm  $^1\text{H}$  NMR i  $^1\text{H}$   $\{^{19}\text{F}\}$  NMR związku **A46**.

Przeprowadzono również dalsze badania w celu określenia wartości stałej sprzężenia  $^3J$  między  $H-2$  i  $H-3$  (związku **A46**). Zarejestrowano widmo  $^1\text{H}$   $\{^{19}\text{F}\}$  NMR metodą odsprężania WALTZ, w którym zaobserwowano sygnał pochodzący od protonu  $H-2$  pobocznego rotameru (związku **A46**) w postaci dubletu dubletów o stałych sprzężenia  $^3J_{H2-H3} = 15$  Hz i  $^2J_{H2-P} = 23,3$  Hz (Rysunek 33). Wycinalna wartość stałej sprzężenia  $H-2$  i  $H-3$  odpowiada kątowi dwuściennemu bliskiemu  $0^\circ$  (konformacji synperiplanarnej tych atomów), co dodatkowo potwierdza występowanie cząsteczki związku **A46** w konformacji skręconej łodzi.

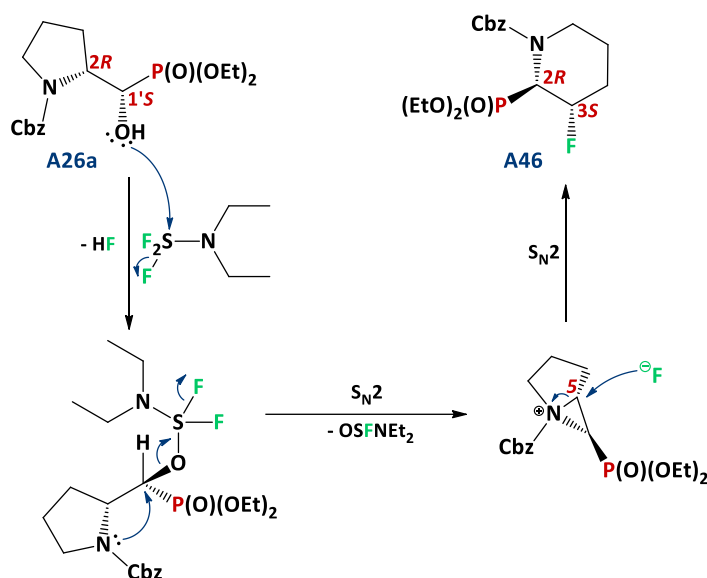


Schemat 58 Diagnostyczne korelacje sygnałów widoczne w widmie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY i  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY związku **A46**.

Stereochemia tworzących się  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowych pochodnych piperydyny została potwierdzona analizą dwuwymiarowych widm  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY i  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY (heterojądrowej spektroskopii jądrowego efektu Overhausera). Eksperymenty pozwoliły na przyporządkowanie **A46** konfiguracji  $2R,3R$  oraz **A50** konfiguracji  $2S,3S$ , gdyż w widmie  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY zaobserwowano korelację sygnału pochodzącego od atomu F z protonami przy C-4 oraz z jednym z protonów przy C-5 (Schemat 58). Natomiast w widmie

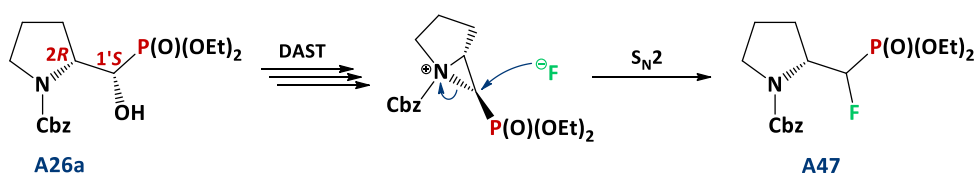
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY widoczne są oddziaływania protonów znajdujących się przy C-2 i C-3, co dodatkowo potwierdza stereochemię tworzących się produktów.

W literaturze znany jest mechanizm powiększania pierścienia heterocyklicznego  $\beta$ -aminoalkoholi w trakcie reakcji deoksyfluorowania pochodnych prolinolu [87], [90], [145], [160]–[165]. Ponadto, zachodzące pod wpływem odczynnika DAST przegrupowania optycznie czynnych pochodnych prolinolu prowadzą do otrzymania jednego optycznie czynnego diastereoizomeru pochodnej piperydyny [87], [90], [145], [160]–[165]. Zgodnie z powyższymi doniesieniami stereochemia tworzących się  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowych pochodnych piperydyny (związków **A46** i **A50**) powinna być wynikiem przekształcenia grupy hydroksylowej substratu w dobrą grupę odchodzącą ( $-\text{OSF}_2\text{NEt}_2$ ) i jej substytucji (według mechanizmu  $\text{S}_{\text{N}}2$ ) parą elektronową sąsiedniego atomu N pierścienia pirolidynowego (Schemat 59). Prowadząc do utworzenia kationu azyrydiniowego. Następnie w wyniku ataku anionu fluorkowego w pozycji  $\beta$  względem grupy fosfonianowej ( $\text{S}_{\text{N}}2$ ) powinno nastąpić rozerwanie wiązania C5-N i utworzenie sześciocząłowego pierścienia piperydyny o konfiguracji  $2\text{R},3\text{S}$  dla **A46** (Schemat 59) lub  $2\text{S},3\text{R}$  dla **A50**.



Schemat 59 Mechanizm powiększania pierścienia heterocyklicznego  $\beta$ -aminoalkoholi przebiegający z udziałem jonu azyrydiniowego (z zastosowaniem odczynnika DAST) na przykładzie otrzymanej  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej N-Cbz proliny **A26a**.

Analiza widm jądrowego rezonansu magnetycznego wykazała jednak, że otrzymane  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowe pochodne piperydyny występują najprawdopodobniej w konformacji skręconej łodzi i posiadają stereochemię  $2R,3R$  dla **A46** (Schemat 56) lub  $2S,3S$  dla **A50**. Z tego względu stwierdzono, że na mechanizm reakcji wpływ mają również obecne w cząsteczce grupy ochronne. Jednak jego zbadanie wymagałoby przeprowadzenia dodatkowych reakcji na szerszej klasie związków, na co nie pozwolił ograniczony czas realizacji omawianej pracy doktorskiej.



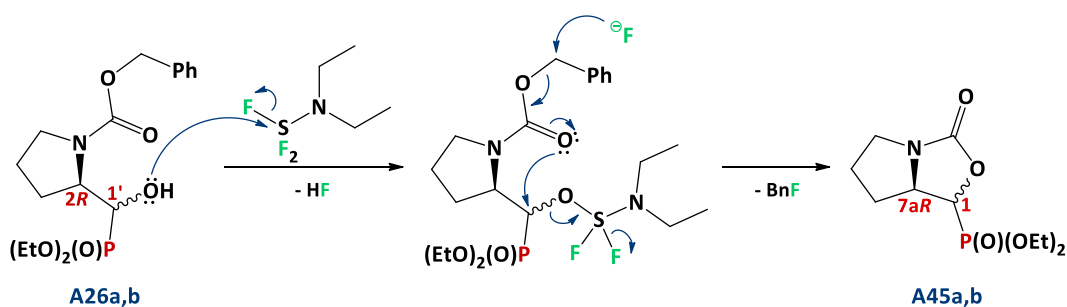
Schemat 60 Mechanizm otrzymywania drugiego regioizomeru – związku **A47**.

Badania wykazały również, że otrzymane w śladowych ilościach pochodne  $\alpha$ -fluorofosfonianowe **A47** i **A51** tworzą się w wyniku ataku anionu  $F^-$  w pozycji  $\alpha$  do grupy fosfodiesterowej jako drugi regioizomer mechanizmu otwierania pierścienia azirydyny (Schemat 60). Addycja od strony grupy fosfodiesterowej może być utrudniona za względu na elektronoakceptorowy charakter grupy  $-P(O)(OEt)_2$ , co tłumaczy tworzenie się pochodnych  $\alpha$ -fluorofosfonianów z najwyższą wydajnością równą 8%. Otrzymane związki widoczne były w widmach  $^{19}F$  NMR oraz  $^{31}P$  NMR. Przykładowo sygnał pochodzący od jądra atomu F głównego rotameru związku **A47** widoczny był przy wartości przesunięcia chemicznego  $\delta = -226,78$  ppm w postaci dubletu dubletu dubletów, gdyż jądro atomu fluoru sprzęga się z protonem geminalnym  $H-1'$  ( $^2J_{F-H1'} = 46,9$  Hz), z protonem wicynalnym  $H-2$  ( $^3J_{F-H2} = 39,8$  Hz) oraz z jądrem atomu fosforu ( $^2J_{F-P} = 78,6$  Hz). Natomiast w zarejestrowanym widmie  $^{31}P$  NMR zaobserwowano dublet ( $^2J_{F-P} = 76,5$  Hz) przy wartości  $\delta = 15,71$  ppm.

Drugi główny typ produktu reakcji fluorowania  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych proliny to pochodna fosfonianowa zawierająca w swojej strukturze fragment oksazolidyno-2-onu – związek **A45a,b** (dla reakcji pochodnej  $N$ -Cbz **A26a,b**) lub jego enancjomer **A49a,b** (dla reakcji pochodnej  $N$ -Boc **A30a,b**). Tworzy się on w wyniku

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

substytucji grupy opuszczającej  $-\text{OSF}_2\text{NEt}_2$  parą elektronową atomu O grupy karbonylowej *N*-Cbz (Schemat 61) lub *N*-Boc, analogicznie jak w przypadku reakcji  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz **A13a** i *N*-Boc **A17a** *N,O*-izopropylidenoseryny z odczynnikami DAST i DeoxoFluor. W wyniku reakcji następuje inwersja konfiguracji na centrum stereogenicznym CHP ( $\text{C-1}'$ ) substratu.

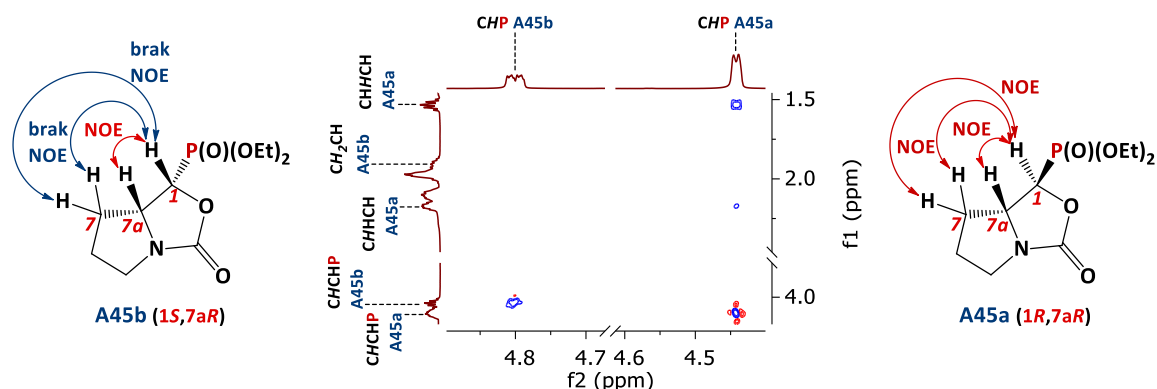


Schemat 61 Mechanizm reakcji tworzenia związku **A45a,b**.

Potwierdzeniem udziału grup ochronnych atomu azotu w mechanizmie otrzymywania pochodnych oksazolidyny jest zanik sygnałów w widmach  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR pochodzących od grupy benzylowej  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej *N*-Cbz proliny oraz *tert*-butylowej substratu blokowanego grupą *N*-Boc. Warto dodać, że w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR dla sygnałów pochodzących od karbonylowych atomów C widoczne są sprzężenia dalekiego zasięgu  $^{13}\text{C} - ^{31}\text{P}$  ( $^3J = 3,9$  i  $9,3$  Hz), które dodatkowo potwierdzają strukturę tworzących się produktów.

Stereochemia głównego i pobocznego diastereoizomeru związku **A45a,b** została określona na podstawie analizy widm jądrowego rezonansu magnetycznego oraz eksperymentu  $^1\text{H}-^1\text{H}$  NOESY (Schemat 62).

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA



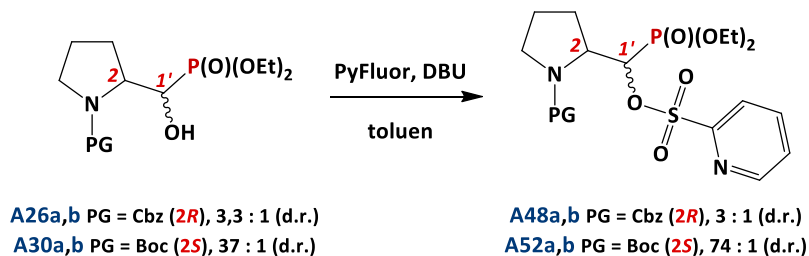
Schemat 62 Korelacje sygnałów pochodzących od protonów H-1 obu diastereoizomerów związku **A45a,b** widoczne w widmie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY.

W widmie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY zarejestrowanego dla mieszaniny diastereoizomerów związku **A45a,b** w stosunku 1,5 : 1, dla określenia stereochemii obu izomerów najistotniejsza jest obserwacja różnic w oddziaływaniach protonów znajdujących się przy centrum stereogenicznym C-1. Dla głównego diastereoizomeru związku bicyklicznego w widmie tym zaobserwowano korelację między sygnałami pochodzącymi od protonu przy C-1 ( $\delta = 4,44$  ppm) i przy C-7a ( $\delta = 4,10$  ppm). Co więcej, proton przy C-1 oddziałuje również przez przestrzeń z każdym z protonów znajdujących się przy C-7 ( $\delta = 2,21 - 2,13$  i  $1,59 - 1,48$  ppm). Natomiast dla pobocznego diastereoizomeru **A45b** nie zaobserwowano korelacji między sygnałami pochodzącymi od protonu przy C-1 ( $\delta = 4,80$  ppm) i protonów przy C-7 ( $\delta = 2,02 - 1,92$  ppm). Widoczna różnica w obserwacji (**A45a**) lub braku korelacji (**A45b**) między sygnałami od H-1 i H-7 pozwoliła na określenie konfiguracji głównego diastereoizomeru **A45a** jako  $1R,7aR$  (*trans*) oraz pobocznego diastereoizomeru **A45b** jako  $1S,7aR$  (*cis*). Analogicznie otrzymane w reakcji pochodnej *N*-Boc proliny **A30a,b** diastereoizomery produktu bicyklicznego posiadały konfigurację  $1S,7aS$  (*trans*, związek **A49a**) oraz  $1R,7aS$  (*cis*, związek **A49b**). Określenie stereochemii *cis* / *trans* pochodnych oksazolidynonów zostało już wykorzystane przez grupę badawczą prof. Patela do oznaczania stereochemii w  $\alpha$ -hydroksy- $\beta$ -aminofosfonianach pochodzących od fenylalaninu będących substratami do syntezy inhibitorów proteazy aspartylowej – reniny [19], [20].

W dalszych badaniach reakcji fluorowania nukleofilowego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz **A26a,b** i *N*-Boc **A30a,b** proliny

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

wykorzystano fluorek 2-pirydynosulfonylu (PyFluor). W reakcjach grup hydroksylowych z tym odczynnikiem, stosując DBU jako zasadę otrzymano estry sulfonowe z wydajnością 78% (pochodna *N*-Cbz **A48a,b**) i 74% (pochodna *N*-Boc **A52a,b**) – Schemat 63.



Schemat 63 Reakcje  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz i *N*-Boc proliny z odczynnikiem PyFluor.

Obserwacje te są zgodne z wynikami uzyskanymi dla  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz (**A13a**) i *N*-Boc (**A17a**) seryny, a także potwierdzone doniesieniami literaturowymi [152]–[154] w których otrzymano ester sulfonowy.

Eksperyment nie prowadzi do zmiany konfiguracji centrów stereogenicznych substratów. W wyniku reakcji głównego diastereoizomeru pochodnej *N*-Cbz proliny **A26a** o konfiguracji  $1'S,2R$  otrzymano ester  $1'S,2R$  (związek **A48a**), natomiast diastereoizomer **A26b** o konfiguracji  $1'R,2R$  prowadzi do otrzymania pochodnej **A48b** o stereochemii  $1'R,2R$ . Analogiczne wyniki uzyskano dla pochodnej *N*-Boc proliny. Diastereoizomer **A30a** o konfiguracji  $1'R,2S$  prowadził do estru  $1'R,2S$  (**A52a**), a reakcja związku **A30b** ( $1'S,2S$ ) do **A52b** ( $1'S,2S$ ).

Potwierdzeniem struktur otrzymanych związków jest obserwacja zmiany wartości przesunięć chemicznych w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR z przedziału 21 – 23 ppm do wartości znajdujących się w przedziale między 14,7 ppm a 16 ppm [155]. Wbudowanie grupy 2-pirydynosulfonylowej dodatkowo stwierdzono na podstawie analizy widm węglowego i protonowego rezonansu magnetycznego, w których obserwuje się dodatkowe sygnały w zakresie charakterystycznym dla atomów węgla / protonów aromatycznych, pochodzące od atomów pierścienia pirydynowego. Co więcej w widmie  $^1\text{H}$  NMR dostrzega się różnicę w wartości przesunięcia chemicznego sygnału pochodzącego od protonu przy C-1'. Przykładowo dla głównego diastereoizomeru związku **A48a**

nastąpiło przesunięcie sygnałów od protonu  $H-1'$  (każdego z rotamerów) w dół pola do wartości  $\delta = 5,77$  ppm (dd,  $J = 11,9$  i  $1,7$  Hz) i  $\delta = 5,58$  ppm (dd,  $J = 12,1$  i  $1,7$  Hz). Również w widmie  $^{13}\text{C}$  NMR obserwuje się przesunięcie sygnałów pochodzących od atomu węgla  $C-1'$  w dół pola, dla związku **A48a** do wartości przesunięcia chemicznego  $\delta = 77,51$  ppm (d,  $J = 159,1$  Hz) i  $\delta = 76,44$  ppm (d,  $J = 160,9$  Hz).

### 2.6. Reakcje fluorowania nukleofilowego $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej *N*-Bn proliny

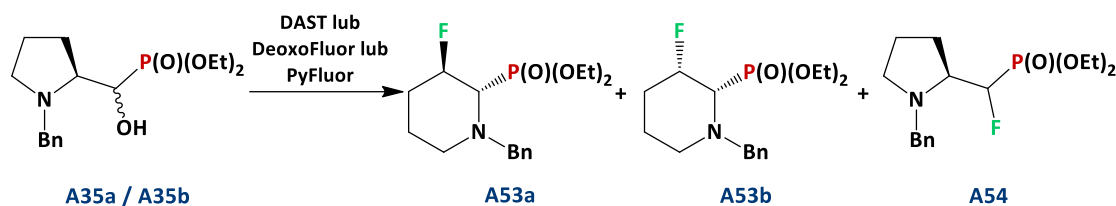
W kolejnym etapie badań podjęto pracę dotyczącą reakcji fluorowania nukleofilowego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowej pochodnej *N*-Bn proliny, wykorzystując DAST, DeoxoFluor lub PyFluor jako odczynniki fluorujące (Tabela 15).

Stwierdzono, że zmiana warunków reakcji fluorowania nukleofilowego pochodnej *N*-Bn proliny **A35a,b** wpływała na jej przebieg, czego nie zaobserwowano dla pochodnych blokowanych grupami *N*-Cbz **A26a,b** i *N*-Boc **A30a,b**. Rozpoczęcie reakcji fluorowania nukleofilowego pochodnej *N*-Bn proliny **A35a,b** (2,1 : 1, d.r.) w temperaturze  $-78$  °C, a następnie podwyższenie temperatury mieszaniny reakcyjnej do  $45$  °C i prowadzenie reakcji w tych warunkach przez 45 minut powodowało głównie przekształcenie diastereoizomeru **A35a** w produkt **A53a**. Poboczny diastereoizomer **A35b** reagował wolniej. Ponadto, w sytuacji gdy oba diastereoizomery zanikały całkowicie w czasie reakcji zaobserwowano brak zauważalnych korelacji między stosunkiem diastereoizomerów substratu wziętym do reakcji a stosunkiem otrzymanych produktów (najprawdopodobniej w wyniku tworzenia się w czasie reakcji produktu pobocznego, którego nie udało się wyizolować po oczyszczaniu na kolumnie chromatograficznej). Sygnał pochodzący od tego produktu widoczny był w widmie  $^{31}\text{P}$  NMR mieszaniny poreakcyjnej przy wartości przesunięcia chemicznego  $\delta \approx 10$  ppm. Z drugiej strony, prowadzenie reakcji w temperaturze  $-78$  °C przez 1 godzinę, następnie w temp.  $45$  °C przez 45 min i pozostawienie reakcji w temperaturze pokojowej przez 3 godziny doprowadziło do otrzymania dwóch diastereoizomerów pochodnej

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

$\beta$ -fluorofosfonianowej **A53a,b** z wydajnością 48% – nie zaobserwowano obecności produktu pobocznego ( $^{31}\text{P}$  NMR:  $\delta = 10$  ppm). Ponadto zauważono, że w celu otrzymania związku **A53b** wymagana jest wyższa temperatura przebiegu reakcji (45 °C, 45 min).

Tabela 15 Reakcje związków **A35a,b** z odczynnikami fluorującymi (DAST, DeoxoFluor i PyFluor) – warunki, wydajności oraz stosunek tworzących się produktów.



Substrat <b>A35a : A35b</b> (d.r.)	Warunki reakcji	Odczynnik fluorujący	Stosunek otrzymanych produktów <sup>a</sup>			wydajność <sup>b</sup> (d.r.)
			<b>A53a</b>	<b>A53b</b>	<b>A54</b>	
1,1 : 1	temp. 0 °C → → temp. 45 °C (1 h)	DAST	3,2	1	-	59% (6,2 : 1)
2,1 : 1 <sup>c</sup>	temp. -78 °C (1 h) → → temp. 45 °C (45 min)	DAST	9,8	1	-	49% (11,2 : 1)
2,1 : 1	temp. -78 °C (1 h) → → temp. 45 °C (45 min) → → temp. pok. (3 h)	DAST	34	1	-	48% (20 : 1)
2,1 : 1	temp. pok. (24 h)	DeoxoFluor	5,7	1	-	74% (6,3 : 1)
1,9 : 1 <sup>d</sup>	temp. pok. (6 dni)	PyFluor	2,2	-	1	19% (-)

<sup>a</sup> – przed izolacją na kolumnie chromatograficznej,  $^{31}\text{P}$  NMR

<sup>b</sup> – po izolacji na kolumnie chromatograficznej

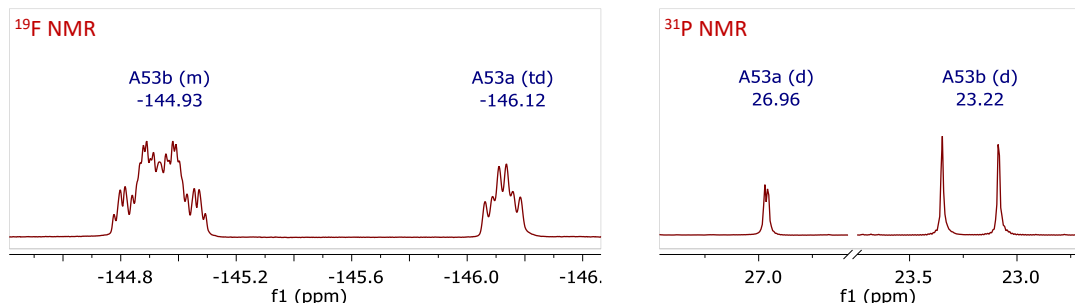
<sup>c</sup> – w mieszaninie poreakcyjnej pozostało 27% związku **A35b**

<sup>d</sup> – w mieszaninie poreakcyjnej pozostało 44% związku **A35b**

Struktury  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowych pochodnych piperydyny **A53a,b** zostały potwierdzone za pomocą analizy widm jądrowego rezonansu magnetycznego. W widmie  $^{19}\text{F}$  NMR (Rysunek 34) obserwuje się sygnały przy wartości przesunięcia chemicznego  $\delta = -146,12$  ppm (szeroki dublet trypletów,  $J = 27,4$  i  $14,2$  Hz, związek **A53a**) i w zakresie  $\delta = -144,73 - -145,09$  ppm (multiplet, związek **A53b**). Zarejestrowanie sygnałów pochodzących od jądra atomu F przy wyższych wartościach  $\delta$  w porównaniu do

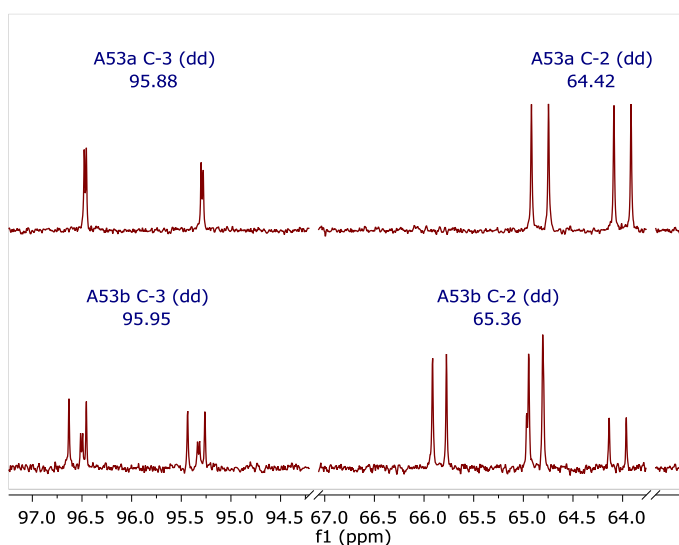
## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

pochodnych  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowych blokowanych grupami *N*-Cbz (**A46**,  $\delta = -178 - -180$  ppm) i *N*-Boc (**A50**,  $\delta = -179 - -180$  ppm) wskazuje na inną strukturę tworzących się produktów.



Rysunek 34 Widma <sup>19</sup>F NMR i <sup>31</sup>P NMR frakcji mieszaniny związków **A53a** i **A53b** w stosunku 1 : 2,8.

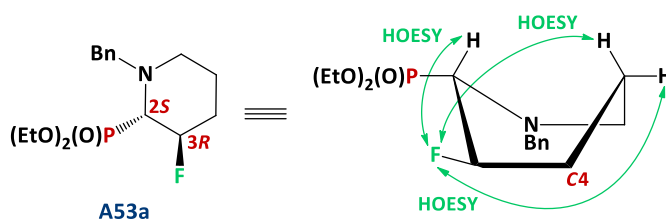
Również sygnały zarejestrowane w widmie <sup>31</sup>P NMR ( $\delta = 26,96$  ppm związek **A53a**,  $\delta = 23,22$  ppm związek **A53b**) – Rysunek 34 – przesunięte w dół pola względem sygnałów pochodzących od związków **A46** ( $\delta = 19,24$  oraz  $18,96$  ppm) i **A50** ( $\delta = 19,78$  oraz  $19,70$  ppm). Niemniej jednak, szczegółowa analiza widm <sup>13</sup>C NMR (Rysunek 35) dowodzi tworzenia się ugrupowania  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowego, gdyż zaobserwowano charakterystyczne wartości przesunięć chemicznych pochodzących od atomów węgla C-2 i C-3, oraz wartości stałych sprzężenia między tymi atomami węgla i przyłączonymi do nich heteroatomami.



Rysunek 35 Diagnostyczne fragmenty widm <sup>13</sup>C NMR: czystego diastereoizomeru **A53a** (górne) oraz frakcji mieszaniny związków **A53a,b** w stosunku 1 : 2,8 (dolne).

Sygnaly pochodzące od atomów węgla C-2 występują przy wartości  $\delta = 64,42$  ppm (**A53a**) i  $\delta = 65,36$  ppm (**A53b**) i obserwowane są w postaci dubletu dubletów. Jądra tych atomów sprzęgają się zarówno z jądrami atomów fosforu ( $^1J = 125,5$  Hz dla związku **A53a**,  $^1J = 146,2$  Hz dla związku **A53b**) jak i z jądrami atomów fluoru ( $^2J = 25,9$  Hz dla związku **A53a**,  $^2J = 21,4$  Hz dla związku **A53b**). Natomiast sygnaly pochodzące od atomów węgla C-3 bezpośrednio związanych z atomami F występują przy charakterystycznych wartościach przesunięć chemicznych:  $\delta = 95,88$  ppm (dd,  $^1J = 177,6$  Hz i  $^2J = 3,1$  Hz, związek **A53a**) i  $\delta = 95,95$  ppm (dd,  $^1J = 180,3$  Hz i  $^2J = 26,3$  Hz, związek **A53b**) [104], [157]. Powyższa analiza dowodzi, że tworzące się produkty **A53a,b** są diastereoizomerami i zawierają ugrupowanie  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowe.

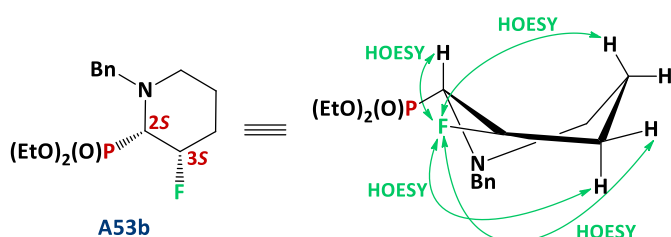
Konformacja i stereochemia związków **A53a,b** została określona na podstawie analizy dwuwymiarowych widm  $^1H$ - $^1H$  NOESY i  $^{19}F$ - $^1H$  HOESY. W widmie  $^{19}F$ - $^1H$  HOESY związku **A53a** zaobserwowano korelację sygnału pochodzącego od atomu F z protonami przy C-2, C-4 (nie przedstawione na schemacie) i C-5, co wskazuje na występowanie cząsteczki związku **A53a** w konformacji łodziowej (Schemat 64) i wzajemne ułożenie atomów F i P w konformacji *gauche*. Ponadto, stała sprzężenia  $^3J$  między jednym z protonów H-4 i jądrem atomu F wynosi 26,1 / 27,4 Hz i świadczy o konformacji *synperiplanarnej*, a także potwierdza konformację łodziową cząsteczki.



Schemat 64 Diagnostyczne korelacje sygnałów widoczne w widmie  $^{19}F$ - $^1H$  HOESY związku **A53a**.

Zarejestrowana w widmie  $^{31}P$  NMR (Rysunek 34) związku **A53a** wartość geminalnej stałej sprzężenia  $^3J_{P-F} = 4,1$  Hz jest porównywalna do wartości tej stałej między atomami P i F w odblokowanej pochodnej  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowej (związek **A61**) posiadającej mniej naprężony pierścień piperydyny w porównaniu do związku zawierającego grupę ochronną *N*-Boc **A50**. W przypadku związku **A53b** wartość stałej

sprzężenia  ${}^3J_{P-F} = 63,4$  Hz jest analogiczna do pochodnych piperyny blokowanych grupami *N*-Cbz ( ${}^3J_{P-F} = 62$  Hz, **A46**) i *N*-Boc ( ${}^3J_{P-F} = 63$  Hz, **A50**) i wskazuje na niewielką wartość kąta torsyjnego między C<sup>2</sup>-P i C<sup>3</sup>-F, ekwatorialne ułożenie atomów P i F, oraz na konformację skręconej łodzi związku **A53b**. Warto dodać, że eksperyment  ${}^{19}\text{F}$ - ${}^1\text{H}$  HOESY dla związku **A53b** wykazał korelacje między atomem F a protonami *H*-2, *H*-4 oraz jednym protonem *H*-5 (Schemat 65) – odpowiednio jak w widmie zarejestrowanym dla związku **A46**.



Schemat 65 Korelacje sygnałów widoczne w widmie  ${}^{19}\text{F}$ - ${}^1\text{H}$  HOESY związku **A53b**.

Powyższe obserwacje pozwoliły na określenie konfiguracji tworzących się w reakcjach z odczynnikami fluorującymi pochodnych  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowych jako 2*S*,3*R* dla głównego diastereoizomeru **A53a** oraz 2*S*,3*S* dla pobocznego diastereoizomeru **A53b**.

Porównując uzyskane wyniki reakcji fluorowania  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Bn proliny **A35a,b** trzema wybranymi odczynnikami fluorującymi (Tabela 15) – stwierdzono, że reakcje przebiegające z zastosowaniem odczynnika DeoxoFluor charakteryzowały się niższą diastereoselektywnością w porównaniu do reakcji przebiegających pod wpływem DAST. Co więcej, reakcja z odczynnikiem PyFluor i DBU w toluenie prowadziła do otrzymania diastereoizomeru **A53a**  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -fosfonianowej pochodnej piperyny i  $\alpha$ -fluorofosfonianowej pochodnej proliny **A54** w stosunku 2,2 : 1. Diastereoizomer **A53b** substratu pozostawał w mieszaninie reakcyjnej lub ulegał rozkładowi kiedy reakcja przebiegała w podwyższonej temperaturze (45 °C). Uzyskane wyniki różniły się od znanych w literaturze preferencji tworzenia się pochodnych  $\alpha$ -fluoroalkilofosfonianowych z  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hydroksyfosfonianów w reakcji z odczynnikiem PyFluor [152]. Chociaż ilość uzyskanej pochodnej

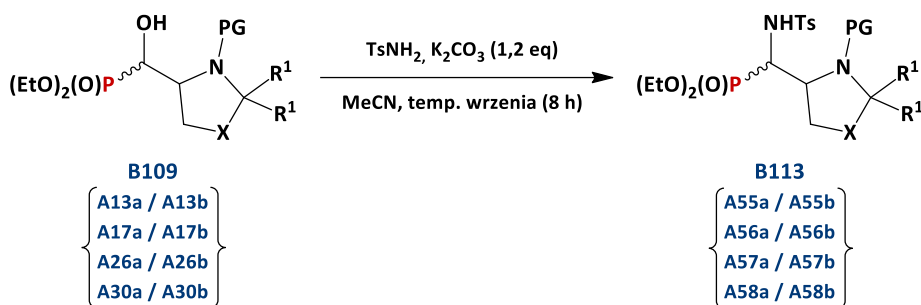
## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

---

$\alpha$ -fluoroalkilofosfonianowej **A54** była wyższa niż w reakcji z odczynnikiem DAST czy DeoxoFluor.

### 3. Reakcje pochodnych $\alpha$ -hydroksyfosfonianów z *p*-toluenosulfonamidem

Otrzymane pochodne  $\alpha$ -hydroksyfosfonianów poddano działaniu *p*-toluenosulfonamidu w obecności węgla potasu otrzymując w przypadku pochodnych seryny i proliny (blokowanych grupami *N*-Boc oraz *N*-Cbz) pochodne  $\alpha$ -(*N*-tosyloamido)fosfonianów (Schemat 66) z bardzo dobrymi wydajnościami.

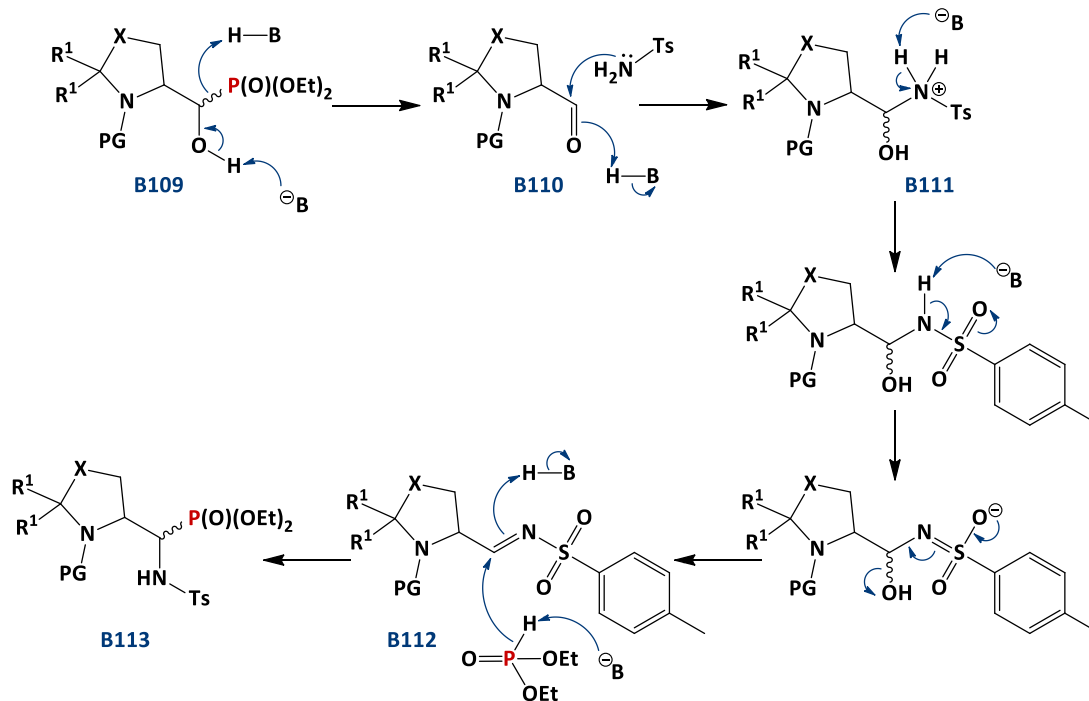


Schemat 66 Reakcje pochodnych seryny i proliny (*N*-Boc i *N*-Cbz) z  $\text{TsNH}_2$  w obecności  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Powszechnie stosowaną reakcją tworzenia pochodnych kwasów  $\alpha$ -aminofosfonowych jest trójskładnikowa reakcja Kabachnika-Fieldsa [58]–[61], która zachodzi między aminami (pierwszo- lub drugorzędowymi), związkami karbonyłowymi (aldehydami lub ketonami) i fosforinami dialkylowymi. Jednak mechanizm tej reakcji jest wciąż tematem badań [58]. Postuluje się dwa główne mechanizmy przebiegu reakcji: przez iminowy produkt pośredni lub przez  $\alpha$ -hydroksyfosfonian; co opisano we wstępie literaturowym niniejszej rozprawy doktorskiej.

W literaturze znane są przykłady przekształceń grupy hydroksylowej z zastosowaniem sulfonamidów w warunkach kwaśnych [166], a także w warunkach zasadowych, jeżeli grupa hydroksylowa przekształcona była w grupę *O*-mesylową [167]. W przypadku reakcji pochodnych seryny i proliny (blokowanych grupami *N*-Boc oraz *N*-Cbz) pozytywne wyniki otrzymano stosując warunki zasadowe ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) bez konieczności przekształceń grup hydroksylowych w grupy łatwiej odchodzące. Ponadto stereochemia głównych diastereoizomerów – produktów reakcji z  $\text{TsNH}_2$  ( $1'R,4S$  dla związków **A55a** i **A56a**,  $1'S,2R$  dla związku **A57a** oraz  $1'R,2S$  dla związku **A58a**) była taka sama jak otrzymanych w wyniku reakcji Pudovika  $\alpha$ -hydroksyfosfonianów.

Zaobserwowana reakcja przebiega w początkowym etapie zgodnie z mechanizmem reakcji retro-Abramova (Schemat 67) [168].



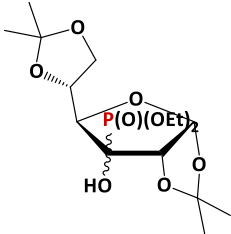
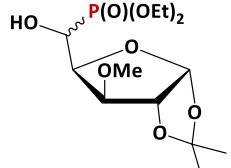
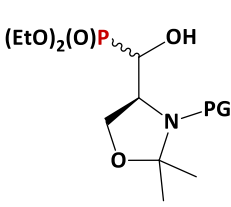
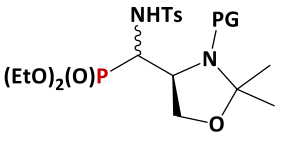
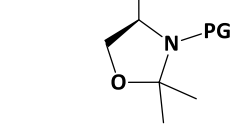

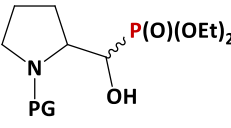
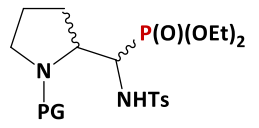
Schemat 67 Proponowany mechanizm reakcji pochodnych  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych z  $\text{TsNH}_2$  w obecności  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .

Zasada ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) odrywa proton z grupy hydroksylowej, w wyniku czego para elektronowa atomu tlenu tworzy wiązanie karbonylowe prowadząc do eliminacji fosforanu dietylu z cząsteczki  $\alpha$ -hydroksyfosfonianu. Następnie w wyniku addycji  $\text{TsNH}_2$  do karbonylowego atomu C utworzonego aldehydu **B110** tworzy się związek **B111**. W kolejnym etapie następuje eliminacja według mechanizmu  $\text{E1cB}$ , w którą zaangażowana jest grupa *p*-toluenosulfonamidowa, prowadząca do utworzenia aldiminy **B112**. W ostatnim etapie obecny w mieszaninie reakcyjnej anion  $\text{P(O)(OEt)}_2^-$  atakuje elektrofilowy atom C iminy prowadząc do otrzymania mieszaniny diastereoizomerów związku **B113**. Podobne przekształcenia  $\alpha$ -hydroksyfosfonianów zaobserwował prof. Gancarz [169].

Warto dodać, że reakcja pochodnej *N*-Boc-seryny **A17a** / **A17b** (1'*R*,4*S* / 1'*S*,4*S* 99 : 1) tylko z K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq) prowadziła do częściowej racemizacji – prowadząc do mieszaniny **A17a** / **A17b** w stosunku 3,6 : 1 (1'*R*,4*S* / 1'*S*,4*S*). Uzyskane wyniki dodatkowo potwierdzają tworzenie się aldehydu (w wyniku reakcji retro-Abramova) w mechanizmie omawianej reakcji z TsNH<sub>2</sub> w obecności K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Również prof. Wróblewski [170] zaobserwował zajście reakcji retro-Abramova w warunkach zasadowych (metanolan sodu) dla jednego diastereoizomeru pochodnej 1,2-oksofosfolanowej, która przebiegała przez eliminację fosforynu i następnie jego addycję prowadzącą do cyklizacji związku w postaci mieszaniny diastereoizomerów.

W tabeli poniżej zaprezentowano uzyskane wyniki reakcji pochodnych  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych z *p*-toluenosulfonamidem w obecności węgla potasu (Tabela 16). Reakcje  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych węglowodanów (**A3a,b** i **A6a,b**) nie prowadziły do analogicznego przekształcenia grupy hydroksylowej z użyciem TsNH<sub>2</sub>. Prawdopodobnie, w wyniku braku atomu N przy sąsiadującym z grupą  $\alpha$ -hydroksyfosfonianową centrum stereogenicznym reakcja nie zaszła, a w mieszaninie poreakcyjnej obecne były tylko substraty. Natomiast reakcje pochodnych *N*-Bn-seryny i *N*-Bn-proliny z TsNH<sub>2</sub> w obecności K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> prowadziły do częściowej dekompozycji substratów do aldehydów i fosforynu dietylu (reakcja retro-Abramova).

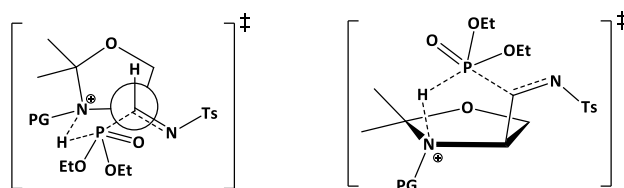
Tabela 16 Reakcje z *p*-toluenosulfonamidem – wydajności i otrzymane stosunki diastereoizomerów.  
Warunki: TsNH<sub>2</sub> (1,2 eq), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,2 eq), MeCN, temp. wrzenia (8 h).

Substraty	d.r. substratów	Produkty	Wydajność [%] <sup>a</sup>	d.r. produktów <sup>b</sup>
	<b>A3a,b</b> 3,6 : 1	-	-	-
	<b>A6a,b</b> 4,8 : 1	-	-	-
	<b>A13a,b</b> PG = -Cbz 13 : 1		75	12 : 1
	<b>A17a,b</b> PG = -Boc 99 : 1			
	<b>A22a,b</b> PG = -Bn 12,5 : 1	zachodzi reakcja retro-Abramova	-	-
	<b>A26a,b (2R)</b> PG = -Cbz 3,3 : 1		75	3,7 : 1
	<b>A30a,b (2S)</b> PG = -Boc 4 : 1			
	<b>A35a,b (2S)</b> PG = -Bn 1 : 1,1	zachodzi reakcja retro-Abramova	-	-

<sup>a</sup> – po izolacji na kolumnie chromatograficznej

<sup>b</sup> – przed izolacją na kolumnie chromatograficznej

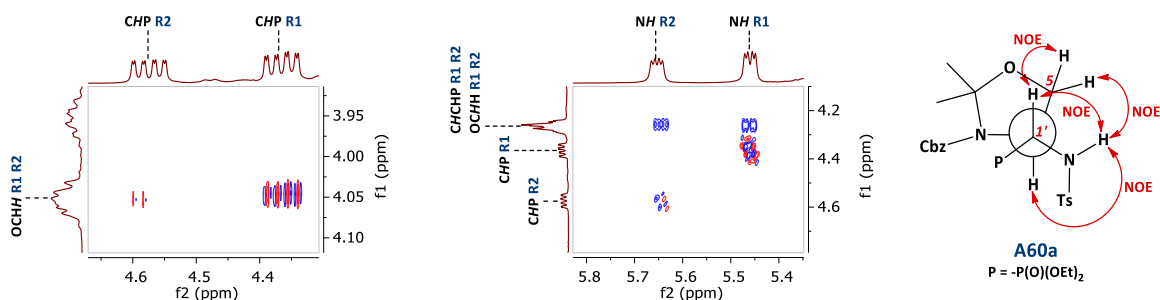
Dla reakcji  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych *N*-Cbz (**A13a,b**) i *N*-Boc (**A17a,b**) seryny z TsNH<sub>2</sub> obserwuje się wysoką diastereoselektywność (12 : 1, Tabela 16), którą można wytłumaczyć za pomocą modelu Felkina-Anha (Rysunek 36). Wydaje się również, że wpływ miała także obecność wiązania wodorowego między ugrupowaniem P(O)H fosforynu a atomem N pierścienia oksazolidynowego pozwalając na utworzenie pięciocząłowego stanu przejściowego sprzyjającego obserwowanej selektywności.



Rysunek 36 Pięciocząłowy stan przejściowy preferowanej addycji fosforynu dietylu do aldiminy zaprezentowany z dwóch różnych perspektyw.

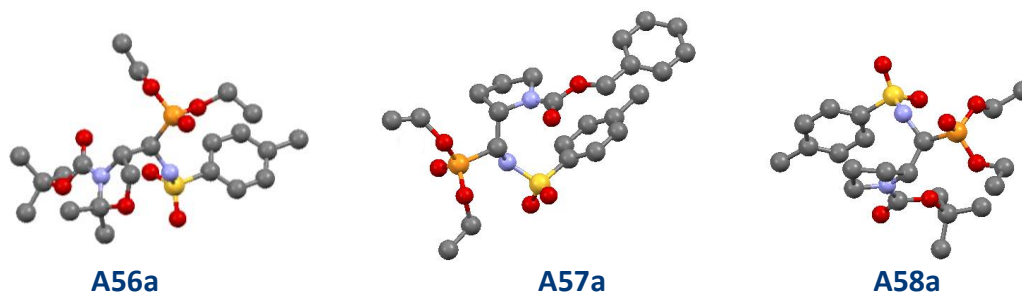
Obserwowana diastereoselektywność reakcji pochodnych  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych z TsNH<sub>2</sub> była zbliżona do wyników uzyskanych dla reakcji Pudovika odpowiednich aldehydów z fosforynem dietylu, co dodatkowo przemawia za proponowanym mechanizmem reakcji przebiegającym przez etap tworzenia się aldiminy **B112**.

Stereochemia tworzących się produktów została określona na podstawie analizy rentgenograficznej (związki **A56a,b**, **A57a,b** i **A58a,b**) lub analizy dwuwymiarowego widma <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY (związek **A55a,b**).



Schemat 68 Korelacje sygnałów pochodzących od protonów H-1' i NH obu rotamerów (**R1** i **R2**) związku **A55a** widoczne w widmie <sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY.

W widmie  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY zarejestrowanego dla obu rotamerów (**R1** i **R2**) związku **A55a** najistotniejsza dla określenia stereochemii związku jest obserwacja oddziaływań (jądrowego efektu Overhausera) protonów znajdujących się przy C-1' i NH (Schemat 68). W widmie tym zaobserwowano korelację między sygnałami pochodzącymi od protonu przy C-1' i jednego z protonów przy C-5. Ponadto proton przy C-1' oddziałuje przez przestrzeń również z protonem NH przyłączonej grupy *p*-toluenosulfonamidowej, jednak nie oddziałuje z wicynalnym protonem przy C-4. Co więcej, zaobserwowano również korelację sygnału pochodzącego od protonu bezpośrednio związanego z atomem N i jednego z protonów przy C-5 oraz protonu przy C-4. Opisany powyżej jądrowy efekt Overhausera między protonami zaobserwowano dla obu rotamerów związku **A55a**. Pozwoliło to na określenie stereochemii głównego diastereoizomeru produktu jako 1'*R*,4*S*, a także przyporządkowanie przez analogię drugiemu diastereoizomerowi **A55b** (obecnemu w mieszaninie poreakcyjnej) stereochemii 1'*S*,4*S*.



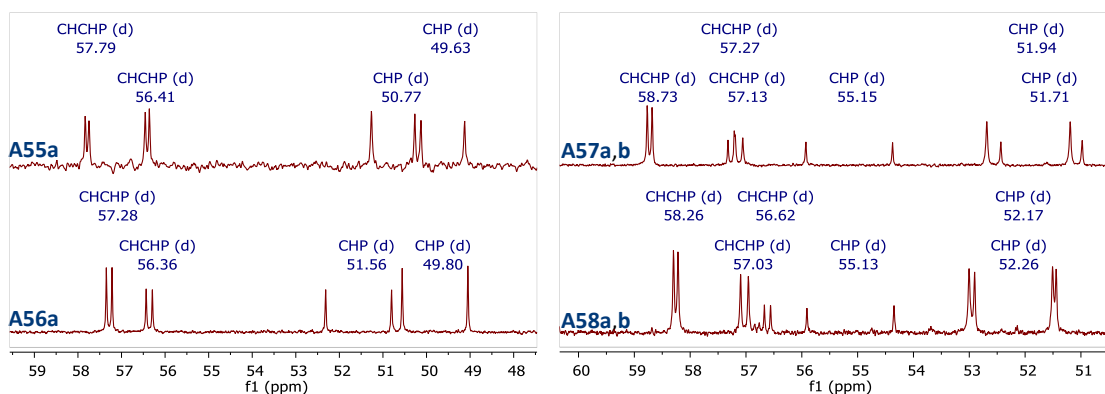
Rysunek 37 Widok perspektywiczny związków **A56a**, **A57a** i **A58a**.

Stereochemia związków **A56a,b**, **A57a,b** i **A58a,b** została określona na podstawie analizy rentgenograficznej (Rysunek 37). Cząsteczki diastereoizomerów głównych **A56a** oraz **A57a** krystalizują w trójskośnym układzie krystalograficznym, w grupie przestrzennej  $P\bar{1}$ . Natomiast związek **A58a** krystalizuje w układzie jednoskośnym o symetrii  $P2_1/n$ . Okazało się także, że wszystkie trzy związki (**A56a**, **A57a** i **A58a**) występują w kryształach w postaci mieszaniny racemicznej. Najwidoczniej w czasie reakcji  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych tych związków z  $\text{TsNH}_2$  w obecności  $\text{K}_2\text{CO}_3$  doszło do enolizacji tworzącego się aldehydu jako reakcji konkurencyjnej do powstawania *N*-tosyliminy **B112**. W wyniku addycji protonu z obu stron podwójnego wiązania enolu

dochodzi do racemizacji na atomie węgla C-4 (**A56a,b**) lub C-2 (**A57a,b**, **A58a,b**). Częściowa racemizacja w trakcie syntezy aldehydowej pochodnej seryny została już opisana w literaturze przez grupę badawczą prof. Dondoniego [123]. W związku z powyższą obserwacją konfigurację absolutną głównych diastereoizomerów związków **A56a** i **A58a** określono jako *rac*(1'*R*,*S*), natomiast związku **A57a** jako *rac*(1'*S*,*2R*). Przypisano również stereochemię produktów mniejszościowych jako *rac*(1'*S*,*S*) dla **A56b** i **A58b** oraz jako *rac*(1'*R*,*2R*) dla **A57b**.

Wszystkie otrzymane pochodne  $\alpha$ -(*N*-tosyloamido)fosfonianów scharakteryzowano spektroskopowo ( $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR) rozróżniając widoczne w widmach rotamery.

W widmach  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (Tabela 17) sygnały pochodzące od otrzymanych związków mieściły się w granicach wartości przesunięcia chemicznego od  $\delta = 20,49$  ppm (związek **A57a,b**) do  $\delta = 21,54$  ppm (związek **A58a**) i charakteryzowały się nieznacznie niższymi (maksymalnie o 1,5 ppm) wartościami przesunięcia w porównaniu z wyjściowymi substratami (pochodnymi  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowymi).



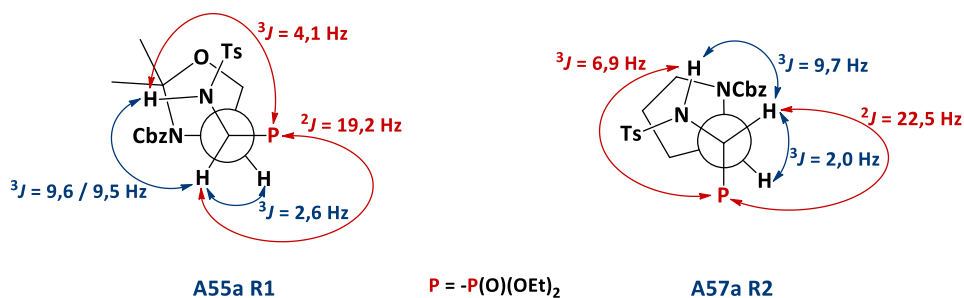
Rysunek 38 Diagnostyczne fragmenty widm  $^{13}\text{C}$  NMR związków **A55a**; **A56a**; **A57a,b** i **A58a,b**.

Tabela 17 Diagnostyczne wartości przesunięć chemicznych  $\delta$  i stałych sprzężenia  $J$  w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR,  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR związków **A55a,b**; **A56a,b**; **A57a,b** i **A58a,b**.

Związek	$^{31}\text{P}$ NMR: $\delta$ [ppm]	$^1\text{H}$ NMR: $\delta$ [ppm], $J$ [Hz]			$^{13}\text{C}$ NMR: $\delta$ [ppm], $J$ [Hz]		
		CHP	CHCHP	NH	CHP	CHCHP	
<b>A55a</b>	<b>R1</b>	20,56	4,36 (ddd, $J = 19,2; 9,5; 2,6$ )	4,28 – 4,22 (m)	5,47 (dd, $J = 9,6; 4,1$ )	50,77 (d, $J = 150,2$ )	56,41 (d, $J = 14,6$ )
	<b>R2</b>	20,89	4,58 (ddd, $J = 19,7; 9,6; 2,5$ )	4,28 – 4,22 (m)	5,65 (dd, $J = 9,7; 4,6$ )	49,63 (d, $J = 151,2$ )	57,79 (d, $J = 13,5$ )
<b>A55b</b>	20,50	-	-	-	-	-	
<b>A56a</b>	<b>R1</b>	21,34	4,53 – 4,45 (m)	4,28 – 4,22 (m)	5,39 (dd, $J = 10,0; 4,2$ )	49,80 (d, $J = 151,6$ )	57,28 (d, $J = 13,0$ )
	<b>R2</b>	21,19	4,53 – 4,45 (m)	4,28 – 4,22 (m)	5,08 (dd, $J = 9,2; 3,4$ )	51,56 (d, $J = 152,1$ )	56,36 (d, $J = 14,3$ )
<b>A56b</b>	21,03	-	-	-	-	-	
<b>A57a</b>	<b>R1</b>	20,49	4,36 (dd, $J = 22,1; 9,8$ )	3,97 – 3,91 (m)	6,35 (br s)	51,94 (d, $J = 150,4$ )	58,73 (d, $J = 8,8$ )
	<b>R2</b>	20,71	4,49 (ddd, $J = 22,5; 9,7; 2,0$ )	3,92 – 3,87 (m)	5,55 (dd, $J = 9,7; 6,9$ )	51,71 (d, $J = 146,6$ )	57,13 (d, $J = 13,7$ )
<b>A57b</b>	<b>R1</b>	20,49	3,66 – 3,60 (m)	4,29 – 4,25 (m)	6,22 (d, $J = 8,3$ )	55,15 (d, $J = 156,3$ )	57,27 (d, $J = 11,1$ )
	<b>R2</b>	20,88	-	-	-	-	-
<b>A58a</b>	<b>R1</b>	21,03	4,30 (dd, $J = 21,4; 0,9$ )	4,04 – 3,91 (m)	-	52,26 (d, $J = 150,5$ )	58,26 (d, $J = 8,1$ )
	<b>R2</b>	21,54	4,60 (dd, $J = 22,9; 1,4$ )	3,93 – 3,86 (m)	-	52,17 (d, $J = 147,0$ )	57,03 (d, $J = 14,0$ )
<b>A58b</b>	<b>R1</b>	21,27	4,18 – 4,05 (m)	3,55 (dd, $J = 14,6; 10,4$ )	-	55,13 (d, $J = 156,8$ )	56,62 (d, $J = 11,1$ )
	<b>R2</b>	21,40	-	-	-	-	-

Wpływ obecności grupy *p*-toluenosulfonamidowej widoczny jest przede wszystkim w widmach  $^{13}\text{C}$  NMR (Rysunek 38) otrzymanych związków, ze względu na przesłaniające oddziaływanie elektronów tej grupy. Przykładowo dla pochodnej *N*-Cbz-seryny **A55a** sygnały pochodzące od atomów węgla C-1' bezpośrednio przyłączonych do grupy *N*-tosyloamidowej przesunięte są w stronę wyższego pola ( $\delta = 50,77$  i  $49,63$  ppm; Tabela 17) w porównaniu do substratu (**A13a**,  $\delta = 68,03$  i  $66,70$  ppm). Natomiast dla pochodnej *N*-Cbz-proliny **A57a,b** sygnały pochodzące od tego atomu C występują przy wartościach  $\delta = 51,94$  i  $51,71$  ppm (**A57a**) oraz  $\delta = 55,15$  ppm (**A57b**), a w widmie substratu **A26a,b** przy wartościach  $\delta = 70,16$  i  $70,08$  ppm (**A26a**) oraz  $\delta = 72,68$  ppm (**A26b**).

Co więcej, dla związków **A55a**, **A56a** i **A57a,b** w widmach  $^1\text{H}$  NMR widoczne są sygnały od protonów NH grupy *N*-tosyloamidowej (Tabela 17), które sprzęgają się z protonem CHP ( $^3J = 9,6 / 9,5$  Hz dla **A55a**,  $^3J = 9,7$  Hz dla **A57a**) oraz z jądrem atomu P grupy fosfonianowej ( $^3J = 4,1$  Hz dla **A55a**,  $^3J = 6,9$  Hz dla **A57a**). Na schemacie poniżej (Schemat 69) przedstawiono charakterystyczne wartości stałych sprzężenia protonów: NH i CHP dla głównego rotameru związku **A55a** oraz dla pobocznego rotameru związku **A57a**. Wicynalne stałe sprzężenia między protonami CHP i CHCHP dla pochodnych *N*-Cbz-seryny **A55a** i *N*-Cbz-proliny **A57a** wynoszą odpowiednio  $^3J = 2,6$  Hz i  $^3J = 2,0$  Hz, co według krzywej Karplusa odpowiada wartości kąta dwuściennego bliskiego  $60^\circ$  między tymi atomami [104].



Schemat 69 Diagnostyczne wartości stałych sprzężenia protonów NH i CHP w związkach **A55a R1** i **A57a R2**.

## OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

---

Podsumowując reakcja między  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowymi pochodnymi *N*-Cbz i *N*-Boc seryny i proliny a *p*-toluenosulfonamidem w obecności węgla potasu doprowadziła do otrzymania pochodnych  $\alpha$ -(*N*-tosyloamido)fosfonianowych tych aminokwasów. Zaobserwowana reakcja oraz zaproponowany mechanizm mogą stanowić dowód na to, że reakcja Kabachnika-Fieldsa przebiega przez iminowy związek pośredni, a następnie addycję fosforynu dialkilu tworząc pochodną  $\alpha$ -aminofosfonianową.

## **V. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA**



### 1. Uwagi ogólne

#### *Chromatografia cienkowarstwowa (TLC)*

Przebieg reakcji kontrolowano przy użyciu chromatografii cienkowarstwowej (TLC) na płytkach z żelem krzemionkowym Merck Kieselgel 60–F<sub>254</sub>. Stosując jako eluenty następujące mieszaniny rozpuszczalników:

- octan etylu / heksan
- octan etylu / SSE  
[SSE – octan etylu / izopropanol / woda (4 : 1 : 2, górna warstwa)]
- chloroform / metanol
- izopropanol / kwas octowy / woda

Układy wywołujące do chromatografii cienkowarstwowej:

- związki posiadające UV – monitorowanie z zastosowaniem promieniowania UV ( $\lambda = 254 \text{ nm}$ )
- związki nie posiadające UV – odczynnik wybarwiający o składzie:  $\text{KMnO}_4$  (3 g) /  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (20 g) /  $\text{H}_2\text{O}$  (300 ml) / 5% NaOH (5 ml). Po wygrzaniu substancje obserwuje się jako żółte plamki.

#### *Chromatografia kolumnowa*

W chromatografii kolumnowej do rozdzielenia, a także oczyszczania związków chemicznych, wykorzystano żel krzemionkowy o średniej średnicy porów 60 Å (230-400 mesh) Merck Kieselgel. Jako fazy rozwijające stosowano układy: chloroform / metanol, octan etylu / heksan lub octan etylu / SSE.

### *Spektroskopia magnetycznego rezonansu jądrowego (NMR)*

Widma  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR,  $^{31}\text{P}$  NMR rejestrowano w roztworach  $\text{CDCl}_3$  (w szczególnych przypadkach w roztworach  $\text{DMSO-d}_6$  lub  $\text{CD}_3\text{CN}$  – co zostało dodatkowo odnotowane) za pomocą:

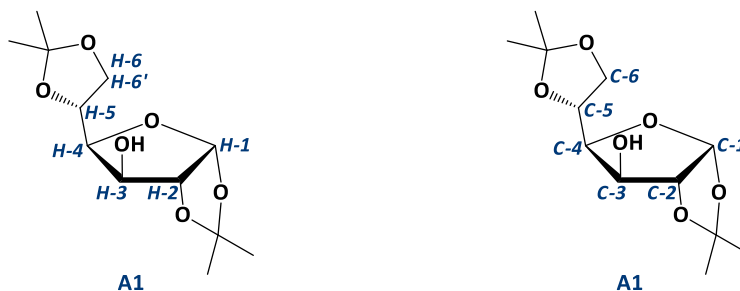
- Spektrometru Varian GEMINI 300, przy częstotliwości 300 MHz dla  $^1\text{H}$  NMR, 75 MHz dla  $^{13}\text{C}$  NMR oraz 121 MHz dla  $^{31}\text{P}$  NMR.
- Spektrometru Bruker ASCEND 400, przy częstotliwości 400 MHz dla  $^1\text{H}$  NMR, 101 MHz dla  $^{13}\text{C}$  NMR, 377 MHz dla  $^{19}\text{F}$  NMR oraz 162 MHz dla  $^{31}\text{P}$  NMR.
- Spektrometru Bruker ASCEND 600, przy częstotliwości 600 MHz dla  $^1\text{H}$  NMR, 151 MHz dla  $^{13}\text{C}$  NMR, 565 MHz dla  $^{19}\text{F}$  NMR oraz 243 MHz dla  $^{31}\text{P}$  NMR.

Wszystkie widma 2D rejestrowano w roztworach  $\text{CDCl}_3$  za pomocą spektrometru Bruker ASCEND 600.

Przesunięcia chemiczne wyrażano w wartościach  $\delta$  (ppm). W widmach  $^1\text{H}$  NMR i  $^{13}\text{C}$  NMR jako standardu wewnętrznego ( $\delta = 0$ ) użyto tetrametylosilanu (TMS) lub wykorzystano pozostałe sygnały od rozpuszczalnika ( $^1\text{H}$  NMR:  $\delta = 7,26$  dla  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 1,96$  dla  $\text{CD}_3\text{CN}$ ;  $^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta = 77,16$  dla  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta = 1,32$  i  $118,26$  dla  $\text{CD}_3\text{CN}$ ). W widmach  $^{19}\text{F}$  NMR jako standardu wewnętrznego ( $\delta = 0$ ) użyto trichlorofluorometanu ( $\text{CCl}_3\text{F}$ ). W widmach  $^{31}\text{P}$  NMR jako standard zewnętrzny wykorzystano 85%  $\text{H}_3\text{PO}_4$ . Widma  $^{13}\text{C}$  NMR oraz  $^{31}\text{P}$  NMR wykonano przy użyciu szerokopasmowego odsprzęgnięcia  $^1\text{H}$ – $^{13}\text{C}$  oraz  $^1\text{H}$ – $^{31}\text{P}$ . Stałe sprzężenia wyrażono w hercach (Hz). Multipletowość zarejestrowanych w widmach NMR sygnałów oznaczono następującymi skrótami: m – multiplet, s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, br s – szeroki singlet, br d – szeroki dublet, dd – dublet dubletów, ddd – dublet dubletu dubletów, dt – dublet trypletów, td – tryplet dubletów, dq – dublet kwartetów oraz innymi – analogicznie.

Stosunki otrzymanych mieszanin diastereoizomerów oszacowano na podstawie analizy integracji sygnałów w widmach  $^{31}\text{P}$  NMR rejestrowanych dla mieszanin poreakcyjnych.

W opisach danych spektralnych pochodnych węglowodanów dla atomów wodoru i węgla zastosowano następującą notację:



### *Spektrometria mas*

Wysokorozdzielcze widma masowe rejestrowane były na spektrometrze QTOF Impact HD Bruker, wykorzystując technikę jonizacji electron spray (MS–ESI).

### *Chromatografia gazowa sprzężona ze spektrometrią mas (GC–MS)*

Widma GC–MS rejestrowano stosując chromatograf gazowy sprzężony ze spektrometrem mas Varian 4000 GC/MS z detektorem typu electron impact (EI) przy energii jonizacji 70 eV. Warunki: przepływ 1 ml / min, temperatura nastrzyku 220 °C, rozpuszczalnik – chlorek metylenu. Stosowany program temperaturowy: 40°C – 3 min; 280°C – 10 min (przyrost temperatury 15 °C / min).

### *Badania strukturalne*

Struktury krystaliczne wyznaczono metodą rentgenowskiej analizy strukturalnej. Refleksy monokryształów zarejestrowano za pomocą czterokołowego dyfraktometru rentgenowskiego Xcalibur z detektorem Eos (monochromatyzowanego refleksyjnym monochromatorem grafitowym) przy zastosowaniu promieniowania  $\text{MoK}\alpha$  o długości fali  $\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$  w temperaturze pokojowej lub w temperaturze 100 K. Dane skorygowano pod kątem polaryzacji Lorentza i efektów absorpcji [171]. Strukturę rozwiązano przy użyciu programu SHELXT [172] i udokładniono pełnomacierzową metodą najmniejszych kwadratów za pomocą programu SHELXL-2014/7 [172]. Atomy niewodorowe udokładniano z anizotropowymi czynnikami drgań termicznych. Atomy wodoru zostały umieszczone w obliczonych pozycjach, a ich współrzędne wyliczane na podstawie położenia atomu głównego (*riding model*) z parametrami przemieszczenia izotropowego ustawionymi na 1,2 (1,5 dla grup metylowych) razy wartość  $U_{\text{eq}}$  dla odpowiednich niewodorowych atomów.

### *Odczynniki chemiczne i rozpuszczalniki*

W reakcjach wykorzystano dostępne handlowo odczynniki firmy Merck lub Apollo Scientific. Trifluorek bis(2-metoksyetylo)amino siarki (DeoxoFluor) stosowano jako 50% roztwór w tetrahydrofuranie. Wodorek sodu NaH używano w postaci 60% zawiesiny w oleju mineralnym. Natomiast boran  $\text{BH}_3$  jako 1 M roztwór kompleksu z siarczkiem dimetylu w chlorku metylenu.

Rozpuszczalniki oczyszczano oraz odwadniano zgodnie z powszechnie stosowanymi procedurami: [173], [174]

- chlorek metylenu, toluen oraz acetonitryl destylowano znad wodoru wapnia w atmosferze gazu obojętnego - argonu
- eter dietylowy destylowano znad wodoru sodu w atmosferze argonu
- tetrahydrofuran destylowano znad metalicznego sodu z dodatkiem benzofenonu w atmosferze argonu

### *Warunki prowadzenia reakcji*

Reakcje w niskich temperaturach były prowadzone z użyciem następujących łaźni chłodzących:

- woda / lód
- woda / lód / NaCl
- ciekły N<sub>2</sub> / izopropanol
- ciekły N<sub>2</sub> / chloroform

Reakcje prowadzone w wysokich temperaturach były wykonywane z wykorzystaniem łaźni wodnych lub olejowych. Reakcje wymagające warunków bezwodnych prowadzono w wygrzanym szkle laboratoryjnym w atmosferze argonu o czystości 5,0.

Wydajności reakcji zostały obliczone dla ilości otrzymanych związków po izolacji i oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej.

Czystość otrzymanych związków została określona na podstawie analizy spektroskopowej widm <sup>1</sup>H NMR, <sup>19</sup>F NMR i / lub <sup>31</sup>P NMR.

Związki opisane w tym rozdziale znane z doniesień literaturowych:

**A2**[99], **A4**[106], **A5**[107], [108], **A8**[113]–[115], **A9**[115], **A10**[116], [117], **A11**[117]–[119], **A12**[113], **A15**[122]–[124], **A16**[113], [124], **A17a,b**[55], **A18**[125], **A19**[125], **A20**[125], **A21**[126], **A24**[127], **A25**[127], [128], **A28**[129], **A29**[129], **A30a,b**[130], **A32**[131], **A33**[132]–[134], **A34**[134], [135], **A60**[151].

Identyfikacja powyższych związków została potwierdzona przez porównanie otrzymanych widm magnetycznego rezonansu jądrowego z danymi zawartymi w literaturze.

Struktury otrzymanych, nieznanych wcześniej z doniesień literaturowych związków potwierdzono charakterystyką spektralną i opublikowano w trzech publikacjach w następujących czasopismach naukowych:

- [1] Rapp M., Mrowiec P., Koroniak H. „Application of DAST mediated reactions in transformations of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from *O*-isopropylidene-protected carbohydrate derivatives”, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2017**, 192(6), 745-751.  
(związki: [A3a,b](#); [A6a,b](#); [A36a,b](#); [A59a,b](#))
- [2] Cytlak T., Skibińska M., Kaczmarek P., Kaźmierczak M., Rapp M., Kubicki M., Koroniak H. „Functionalization of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates as a convenient route to: *N*-tosyl- $\alpha$ -aminophosphonates”, *RSC Advances*, **2018**, 8(22), 11957-11974.  
(związki: [A13a,b](#); [A22a,b](#); [A26a,b](#); [A35a,b](#); [A55a,b](#); [A56a,b](#); [A57a,b](#); [A58a,b](#))
- [3] Kaczmarek P., Rapp M., Koroniak H., “Pyrrolidine and oxazolidine ring transformations in proline and serine derivatives of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates induced by deoxyfluorinating reagents” *RSC Advances*, **2018**, 8(43), 24444-24457.  
(związki: [A37](#); [A38](#); [A39](#); [A40](#); [A41a,b](#); [A42](#); [A43](#); [A44a,b](#); [A45a,b](#); [A46](#); [A47](#); [A48a,b](#); [A49a,b](#); [A50](#); [A51](#); [A52a,b](#); [A53a,b](#); [A54](#); [A61](#))

### 2. Preparatyka otrzymanych związków

#### 2.1. Ogólne procedury otrzymywania związków

##### *Procedura A - Reakcje redukcji za pomocą tetrahydroglinianu litu ( $\text{LiAlH}_4$ , LAH)*

W kolbie dwuszyjnej zabezpieczonej chłodnicą zwrotną oraz rurką z chlorkiem wapnia umieszczono tetrahydrofuran (10 ml) oraz glinowodrek litu (2 eq lub 3 eq). Do mieszaniny stopniowo wkroplono odpowiedni ester (1 eq) rozpuszczony w 2 ml tetrahydrofuranu. Całość mieszano jeszcze 2,5 h (kontrola TLC) do zaniku substratu. Następnie mieszaninę reakcyjną schłodzono do 0 °C, po czym ostrożnie wkroplono 10% roztwór KOH w celu neutralizacji resztek  $\text{LiAlH}_4$ . Po około godzinie mieszaninę poreakcyjną przesączono pod zmniejszonym ciśnieniem przemywając osad porcjami tetrahydrofuranu, następnie rozpuszczalnik odparowano, a pozostałość ekstrahowano:  $\text{H}_2\text{O}$  / eter dietylowy (3 x 10 ml). Warstwy eterowe następnie osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem.

##### *Procedura B - Reakcje utleniania Swerna*

Do schłodzonego do -78 °C roztworu chlorku oksalilu (1,4 eq) w chlorku metylenu (4 ml) dodano sulfotlenek dimetylu (2 eq). Po 15 minutach wkroplono otrzymany alkohol (1 eq) rozpuszczony w 2 ml chlorku metylenu i kontynuowano mieszanie cały czas utrzymując temperaturę -78 °C. Po 1,5 h dodano trietyloaminę (4 eq), a mieszaninę reakcyjną doprowadzono do temperatury pokojowej w ciągu 30 minut. Następnie przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu (3 x 10 ml). Warstwy organiczne przemyto odpowiednio 1% wodnym roztworem kwasu solnego, wodą, nasyconym wodnym roztworem wodorowęglanu sodu oraz solanką, po czym osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowano.

### *Procedura C - Reakcje Pudovika*

Do mieszaniny odpowiedniego aldehydu lub ketonu (1 eq) z fosforynem dietylu (1 eq) wkroplono trietyloaminę (0,2 eq). Całość mieszano w podwyższonej temperaturze (zgodnie z notatkami zamieszczonymi poniżej dla syntezy każdego związku), w warunkach bezwodnych do całkowitego zaniku substratu (kontrola TLC). Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek metylenu oraz nasycony roztwór wodorowęglanu sodu. Całość ekstrahowano chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty zostały następnie przemyte solanką oraz osuszone bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym stosując mieszaniny chloroform / metanol lub heksan / octan etylu jako fazy rozwijające.

### *Procedura D - Reakcje fluorowania z wykorzystaniem odczynnika DAST (trifluorku dietyloaminoosiarki)*

Do kolby dodano bezwodny chlorek metylenu (7 ml) i całość schłodzono (łaznia  $N_2$  / *i*-PrOH lub woda / lód). Następnie wkroplono trifluorek dietyloaminoosiarki (DAST, 4 eq) i mieszano cały czas utrzymując niską temperaturę. Po około 15 minutach dodano odpowiedni alkohol (1 eq) rozpuszczony w chlorku metylenu (3 ml) i całość mieszano dalej zgodnie z notatkami zamieszczonymi poniżej dla syntezy danego związku. Przebieg reakcji kontrolowano za pomocą TLC. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano wody i przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne osuszone bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym stosując mieszaniny chloroform / metanol lub heksan / octan etylu jako fazy rozwijające.

*Procedura E - Reakcje fluorowania z wykorzystaniem odczynnika DeoxoFluor (trifluorku bis(2-metoksyetylo)amino-siarki)*

Do roztworu odpowiedniego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianu dietylu (1 eq) w chlorku metylenu (5 ml) dodano trifluorek bis(2-metoksyetylo)amino-siarki (DeoxoFluor, 2 eq lub 4 eq) i całość mieszano dalej zgodnie z notatkami zamieszczonymi poniżej dla syntezy danego związku. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano wody i przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną mieszaninę poreakcyjną oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym stosując mieszaniny chloroform / metanol lub heksan / octan etylu jako fazy rozwijające.

*Procedura F - Reakcje fluorowania z wykorzystaniem odczynnika PyFluor (fluorku 2-pirydynosulfonylu)*

Do roztworu odpowiedniego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianu dietylu (1 eq) w chlorku metylenu lub w toluenie (5 ml) dodano fluorek 2-pirydynosulfonylu (PyFluor, 2,4 eq lub 4,8 eq) oraz 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en (DBU, 4 eq lub 8 eq) i mieszano w temperaturze pokojowej przez około 4 dni (kontrola TLC). Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano, a produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej stosując mieszaniny chloroform / metanol jako fazy rozwijające.

*Procedura G - Reakcje z p-toluenosulfonamidem (TsNH<sub>2</sub>)*

Do roztworu p-toluenosulfonamidu (TsNH<sub>2</sub>, 1,2 eq) w acetonitrylu (5 ml) dodano węgiel potasu (1,2 eq) i mieszano 30 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano odpowiedni  $\alpha$ -hydroksyfosfonian dietylu (1 eq), mieszaninę reakcyjną doprowadzono do wrzenia i mieszano w tych warunkach przez 8 h. Po zakończeniu reakcji rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Następnie do mieszaniny poreakcyjnej

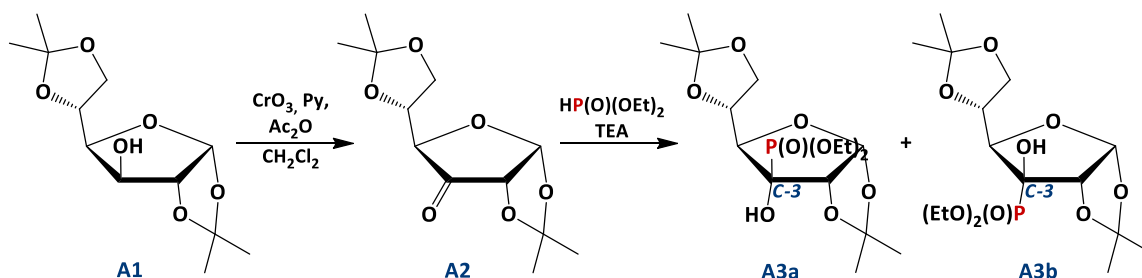
## CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

---

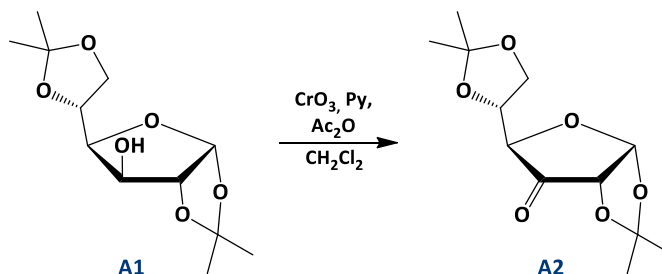
dodano wody (10 ml) i przeprowadzono ekstrakcję kilkoma porcjami chlorku metylenu. Połączone warstwy organiczne osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowano. Otrzymaną mieszaninę poreakcyjną oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym stosując mieszaniny chloroform / metanol lub heksan / octan etylu jako fazy rozwijające.

2.2. Synteza  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych węglowodanów oraz aminokwasów

2.2.1. Synteza (1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-allofuranozo)-3-*C*-fosfonianu dietylu **A3a** i (1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozo)-3-*C*-fosfonianu dietylu **A3b**

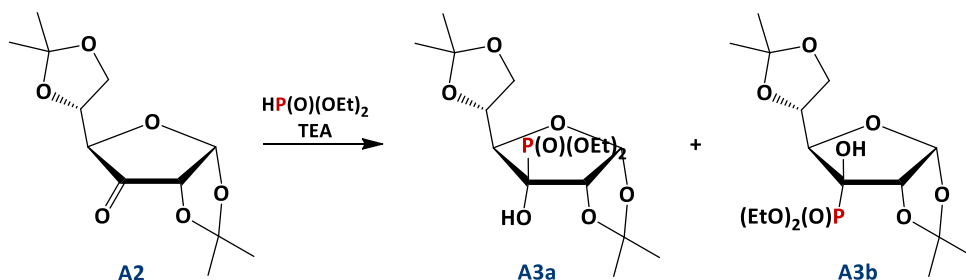


Synteza 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-ryboheksosofurano-3-ulozy **A2**



Do mieszaniny tlenku chromu (VI) (0,77 g, 7,7 mmol) i chlorku metylenu (6 ml) wkroplono pirydynę (Py, 1,2 ml, 1,18 g, 14,9 mmol), całość chłodząc łaźnią wodną i mieszając jeszcze 15 minut pod chłodnicą zwrotną. Następnie dodano 1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozę **A1** (0,5 g, 1,92 mmol) oraz bezwodnik octowy (0,7 ml, 0,76 g, 7,4 mmol) i mieszano przez 1 h. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym, stosując octan etylu jako fazę rozwijającą. Otrzymano 0,4 g ketonu **A2**[99] w postaci żółtego oleju. Wydajność reakcji 81%.

Synteza (1,2:5,6-di-O-izopropylideno- $\alpha$ -D-allofuranozo)-3-C-fosfonianu dietylu **A3a** i (1,2:5,6-di-O-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozo)-3-C-fosfonianu dietylu **A3b**



Reakcja związku **A2** (590 mg, 2,29 mmol) z fosforynem dietylu (0,294 ml, 315 mg, 2,29 mmol) oraz trietyloaminą (0,07 ml, 51 mg, 0,48 mmol) prowadzona zgodnie z ogólną procedurą **C** (w temperaturze 45 °C przez 19 h) prowadziła do otrzymania 833 mg mieszaniny związków **A3a** / **A3b** w stosunku 2,9 : 1 w postaci żółtego oleju (po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform / metanol 98 : 2 (v : v)). Wydajność reakcji 92%.

#### Dane spektralne związku **A3a**:

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  5,79 (d,  $J = 3,7$  Hz, 1H,  $H-1$ ), 4,73 (dd,  $J = 8,0, 3,7$  Hz, 1H,  $H-2$ ), 4,62 (ddd,  $J = 7,4, 6,3, 5,2$  Hz, 1H,  $H-5$ ), 4,26 – 4,19 (m, 4H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,18 – 4,11 (m, 1H,  $H-6$ ), 4,00 (dd,  $J = 8,7, 5,0$  Hz, 1H,  $H-6'$ ), 3,97 (dd,  $J = 29,1, 7,7$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 3,21 (br d,  $J = 12,5$  Hz, 1H, OH), 1,60 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,46 (d,  $J = 0,5$  Hz, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,39 (d,  $J = 0,4$  Hz, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,38 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,37 (td,  $J = 7,1, 0,6$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,36 (td,  $J = 7,1, 0,4$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  113,3 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 109,6 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 104,4 (s, C-1), 82,3 (d,  $J = 5,8$  Hz, C-2), 80,5 (d,  $J = 8,7$  Hz, C-5), 79,0 (d,  $J = 168,6$  Hz, C-3), 73,9 (d,  $J = 3,7$  Hz, C-4), 67,0 (s, C-6), 64,0 (d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62,9 (d,  $J = 7,4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 26,7 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26,6 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26,56 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25,1 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 16,5 (d,  $J = 5,5$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16,3 (d,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  19,14 (s).

GC-MS:  $m/z = 381$   $[\text{M-Me}]^+$ ,  $t_R = 16,85$  min.

Dane spektralne związku **A3b**:

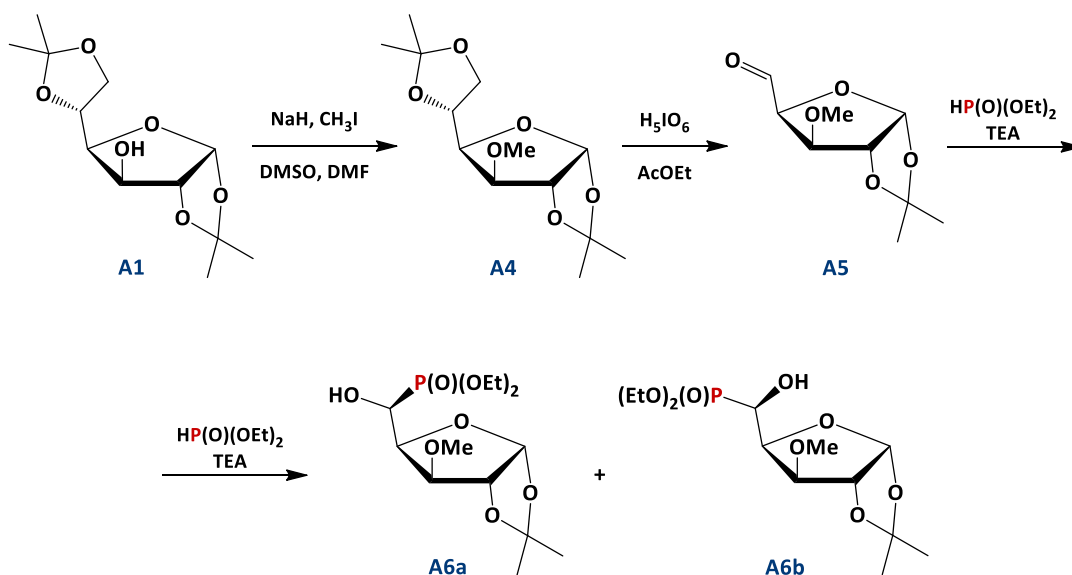
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  5,86 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H,  $H-1$ ), 4,78 (dd,  $J = 10,7, 4,0$  Hz, 1H,  $H-2$ ), 4,43 – 4,37 (m, 1H,  $H-5$ ), 4,33 – 4,27 (m, 4H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,18 – 4,11 (m, 2H,  $H-6,6'$ ), 3,90 (dd,  $J = 8,9, 7,0$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 3,41 (br d,  $J = 13,8$  Hz, 1H, OH), 1,63 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,45 (d,  $J = 0,5$  Hz, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,42 (d,  $J = 0,5$  Hz, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,38 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,38 (td,  $J = 7,1, 0,5$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,36 (td,  $J = 7,1, 0,5$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  114,5 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 109,1 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 105,3 (d,  $J = 6,0$  Hz, C-1), 85,0 (d,  $J = 12$  Hz, C-5), 81,0 (d,  $J = 6,8$  Hz, C-2), 79,0 (d,  $J = 168,6$  Hz, C-3), 75,8 (d,  $J = 4,6$  Hz, C-4), 66,3 (s, C-6), 63,7 (d,  $J = 7,3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63,6 (d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 27,0 (s, 2 x  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26,5 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25,3 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 16,5 (d,  $J = 5,4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16,3 (d,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

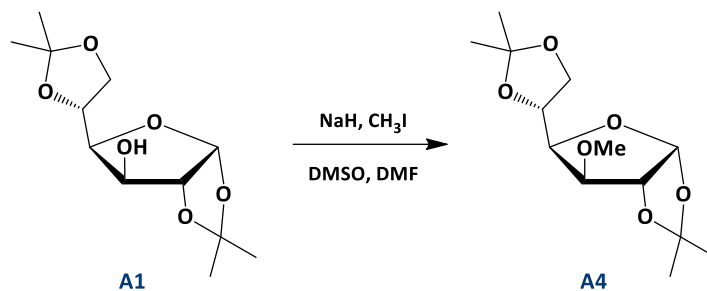
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  21,07 (s).

GC-MS:  $m/z = 381$   $[\text{M-Me}]^+$ ,  $t_{\text{R}} = 16,86$  min.

2.2.2. Synteza (1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- $\beta$ -L-ido-pentofuranozo)5-*C*-fosfonianu dietylu **A6a** i (1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozo)5-*C*-fosfonianu dietylu **A6b**

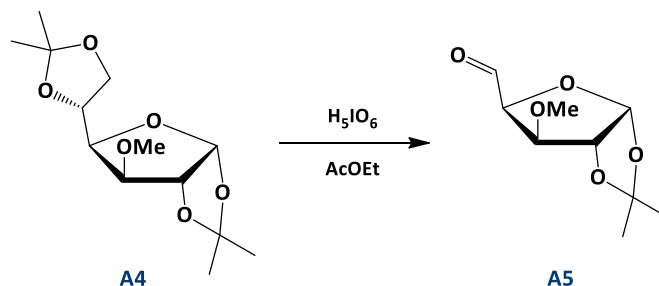


Synteza 1,2:5,6-di-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\alpha$ -D-glukofuranozy **A4**



Do roztworu 1,2:5,6-di-O-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozy **A1** (1 g, 3,84 mmol) w dimetylo-formamidzie (8 ml) dodano sulfotlenek dimetylu (0,55 ml, 0,61 g, 7,74 mmol). Następnie dodano wodorek sodu (0,31 g, 7,68 mmol), przy czym roztwór zmienił zabarwienie na jasnożółte. Po kilku minutach wkroplono jodek metylu (1,2 ml, 2,73 g, 19,2 mmol). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 dni (kontrola TLC). Po czym, z mieszaniny reakcyjnej odparowana rozpuszczalnik i przeprowadzono ekstrakcję za pomocą chlorku metylenu (3 x 20 ml) i wodnego roztworu wodorowęglanu sodu (10 ml). Połączone ekstrakty zostały następnie przemyte solanką oraz osuszone bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Mieszanina poreakcyjna została oczyszczona na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym (eluent: heksan / octan etylu 1 : 0  $\rightarrow$  8 : 2 (v : v)). Otrzymano 0,78 g związku **A4**[106] w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność reakcji 74%.

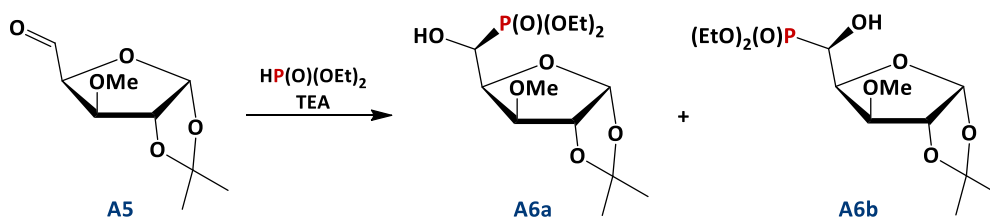
Synteza 1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\alpha$ -D-ksylopentadialdo-1,4-furanozy **A5**



Do roztworu związku **A4** (0,78 g, 2,83 mmol) w octanie etylu (13 ml) dodano kwas jodowy (VII)  $\text{H}_5\text{IO}_6$  (0,78 g, 3,4 mmol). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 3,5 h,

następnie przesączone przemywając osad octanem etylu i odparowano. Otrzymano 0,61 g mieszaniny poreakcyjnej w postaci jasnorożowej zawiesiny zawierającej związek **A5**[107], [108] (TLC), którą bezpośrednio wykorzystano w kolejnym etapie syntezy. Wydajność reakcji 99%.

*Synteza (1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo-β-L-ido-pentofuranozo)5-C-fosfonianu dietylu **A6a** i (1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo-α-D-gluko-pentofuranozo)5-C-fosfonianu dietylu **A6b***



Reakcja związku **A5** (0,57 g, 2,83 mmol) z fosforynem dietylu (0,38 ml, 0,41 g, 2,95 mmol) oraz trietyloaminą (0,14 ml, 0,1 g, 0,6 mmol) prowadzona zgodnie z ogólną procedurą **C** (w temperaturze 80 °C przez 2 dni) prowadziła do otrzymania 0,61 g mieszaniny związków **A6a** / **A6b** w stosunku 1,9 : 1 w postaci żółtego oleju. Wydajność reakcji 63%.

**Dane spektralne związku **A6a**:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 5,99 (dd, *J* = 3,9, 1,2 Hz, 1H, *H*-1), 4,58 (d, *J* = 3,9 Hz, 1H, *H*-2), 4,40 – 4,33 (m, 2H, *H*-4, *H*-5), 4,28 – 4,15 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,12 (d, *J* = 2,7 Hz, 1H, *H*-3), 3,48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,49 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,37 (t, *J* = 7,5 Hz, 6H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,33 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 111,7 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 104,6 (d, *J* = 2,2 Hz, C-1), 86,0 (s, C-3), 81,3 (s, C-2), 76,8 (d, *J* = 13,3 Hz, C-4), 67,7 (d, *J* = 161 Hz, C-5), 63,1 (d, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,4 (d, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57,7 (s, OCH<sub>3</sub>), 26,6 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26,1 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16,4 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 21,3 (s).

**GC-MS:** *m/z* = 326 [M-Me+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 16,28 min.

Dane spektralne związku **A6b**:

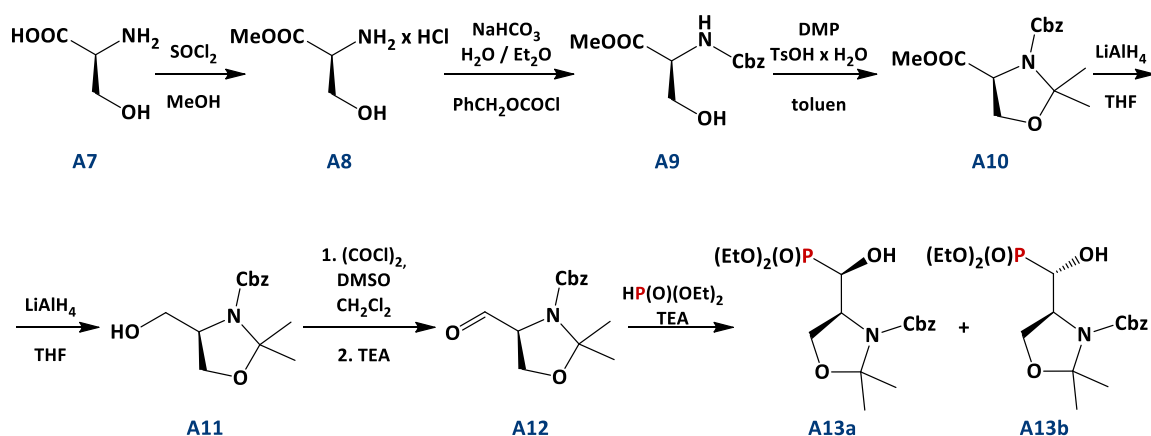
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  5,97 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H,  $H-1$ ), 4,60 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H,  $H-2$ ), 4,50 (td,  $J = 5,8, 3,5$  Hz, 1H,  $H-4$ ), 4,40 – 4,33 (m, 1H,  $H-5$ ), 4,28 – 4,15 (m, 4H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,91 (dd,  $J = 3,5, 0,5$  Hz, 1H,  $H-3$ ), 3,43 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1,50 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,37 (t,  $J = 7,4$  Hz, 6H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,33 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  112,0 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 104,8 (d,  $J = 2,5$  Hz, C-1), 85,6 (d,  $J = 5,5$  Hz, C-3), 81,6 (s, C-2), 78,2 (d,  $J = 4,5$  Hz, C-4), 66,7 (d,  $J = 166,6$  Hz, C-5), 63,1 (d,  $J = 6,3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62,7 (d,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 57,7 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 26,8 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 26,3 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 16,4 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

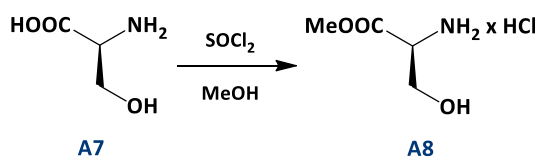
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  20,71 (s).

GC-MS:  $m/z = 326$  [M-Me+H] $^+$ ,  $t_R = 16,54$  min.

2.2.3. Synteza (S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksyланu benzylu **A13a** i (S)-4-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksyланu benzylu **A13b**

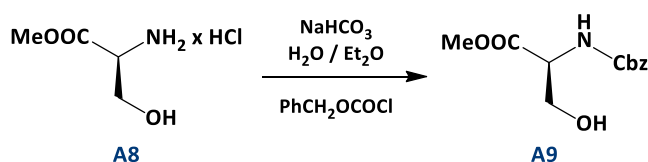


Synteza chlorowodorku estru metylowego L-seryny **A8**



Do schłodzonego do 0 °C bezwodnego metanolu (10 ml) wkroplono chlorek tionylu (0,15 ml, 240 mg, 2,02 mmol) i mieszano 15 minut w tej temperaturze. Następnie dodano L-serynę (210 mg, 2 mmol), po czym reakcję doprowadzono do temperatury wrzenia i mieszano przez 3 h. Później mieszaninę reakcyjną schłodzono do temperatury pokojowej i prowadzono jeszcze przez 1 h w tych warunkach (kontrola TLC). Po całkowitym przereagowaniu substratu rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a następnie powstały jasnożółty olej oczyszczono przez kilkukrotne odparowywanie z eterem dietylowym. Powstały jasnożółty osad przemyto kilkoma porcjami eteru etylowego, aż do uzyskania białego krystalicznego ciała stałego (280 mg) – związku **A8** [113]–[115]. Wydajność reakcji 90%.

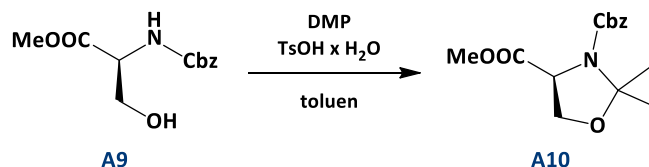
Synteza (S)-2-(benzyloksykarbonyloamino)-3-hydroksypropionianu metylu **A9**



Do mieszaniny chlorowodorku **A8** (1,25 g, 8 mmol) w układzie woda (7,5 ml) i eter dietylowy (5,5 ml) dodano wodorowęglan sodu (3,36 g, 40 mmol) i całość schłodzono do 0 °C. Następnie wkroplono chloromrówczan benzylu (1,6 ml, 1,91 g, 11,2 mmol) i mieszano w 0 °C przez 2 h. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną doprowadzono do temperatury pokojowej i mieszano jeszcze 20 h. Następnie przerwano reakcję przez dodatek pirydyny. Dodano wody i przeprowadzono ekstrakcję eterem dietylowym. Warstwy organiczne przemyto następnie 2,5 molowym kwasem solnym i osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Mieszanina poreakcyjna została oczyszczona na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym (eluent: heksan / octan etylu 7 : 3

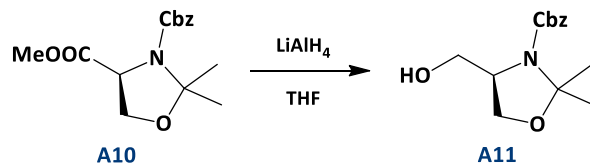
(v : v)). Otrzymano 1,86 g związku **A9** [115] w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność reakcji 92%.

*Synteza (4S)-3-benzylksykarbonylo-2,2-dimetylooksazolidyno-4-karboksylanu metylu*  
**A10**



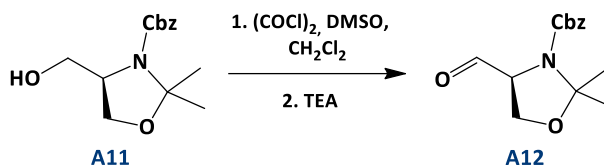
Do roztworu związku **A9** (181 mg, 0,71 mmol) w toluenie (10 ml) dodano 2,2-dimetoksypropan (DMP, 0,132 ml, 112 mg, 1,07 mmol) oraz jednowodny kwas *p*-toluenosulfonowy (7 mg, 0,04 mmol). Całość ogrzano do temperatury wrzenia roztworu, stosując nasadkę Deana-Starka w celu azeotropowego usuwania wody z układu. Reakcję prowadzono przez 2 h (kontrola TLC). Następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodano nasycony roztwór wodorowęglanu sodu i przeprowadzono ekstrakcję eterem dietylowym. Warstwy organiczne połączono, przemyto wodą i osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Mieszanina poreakcyjna została oczyszczona na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym (eluent: heksan / octan etylu 9 : 1 (v : v)). Otrzymano 204 mg związku **A10** [116], [117] w postaci jasnopomarańczowego oleju. Wydajność reakcji 97%.

*Synteza (4R)-4-hydroksymetylo-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu*  
**A11**



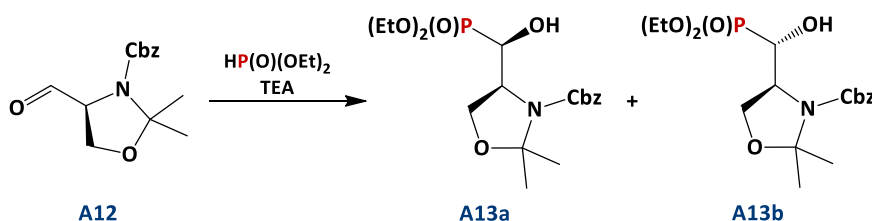
Reakcja estru **A10** (697 mg, 2,38 mmol) z tetrahydroglinianem litu (271 mg, 7,14 mmol, 3 eq) zgodnie z procedurą **A** prowadziła do otrzymania 462 mg związku **A11** [117]–[119] w postaci bezbarwnego oleju (po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform / metanol 95 : 5 (v : v)). Wydajność reakcji 73%.

Synteza (S)-4-formylo-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu **A12**



Reakcja utleniania alkoholu **A11** (462 mg, 1,74 mmol) z zastosowaniem chlorku oksalilu (0,243 ml, 354 mg, 2,79 mmol), sulfotlenku dimetylu (0,286 ml, 314 mg, 4,02 mmol) oraz trietyloaminy (1,12 ml, 813 mg, 8,03 mmol) zgodnie z procedurą **B** prowadziła do otrzymania 456 mg związku **A12** [113] w postaci żółtego oleju. Zakładana wydajność reakcji 99%.

Synteza (S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu **A13a** i (S)-4-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu **A13b**



Reakcja związku **A12** (465 mg, 1,77 mmol) z fosforynem dietylu (0,228 ml, 244 mg, 1,77 mmol) oraz trietyloaminą (0,049 ml, 36 mg, 0,36 mmol) prowadzona zgodnie z ogólną procedurą **C** (w temperaturze 50 °C przez 3 dni) prowadziła do otrzymania 477 mg mieszaniny związków **A13a** / **A13b** w stosunku 13 : 1 w postaci żółtego oleju (po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform / metanol 99 : 1 (v : v)). Wydajność reakcji 67%.

Dane spektralne związku **A13a** (1,8 : 1, r.r.):

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,45 – 7,36 (m, 5H, Ph), 5,17 – 5,11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4,36 (dd, *J* = 12,4, 7,2 Hz, 1H, CHP), 4,32 (br dd, *J* = 9,2, 2,6 Hz, 1H, OCHH), 4,26 – 4,21 (m, 1H, CHCHP), 4,15 – 4,10 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,08 – 3,96 (m, 3H, OCHH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,59 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,50 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 153,54 (s, C=O), 138,28 (s, Ph), 129,96 (s, Ph), 129,45 (s, Ph), 129,30 (s, Ph), 95,44 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68,03 (d, *J* = 159,9 Hz, CHP), 67,78 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 64,80 (s, OCH<sub>2</sub>), 64,02 (d, *J* = 7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,56 (d, *J* = 6,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59,04 (d, *J* = 13,6 Hz, CHCHP), 26,33 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24,16 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17,27 (d, *J* = 5,4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17,25 (d, *J* = 5,8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR** (243 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 21,72 (s).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR** (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 21,84 (s).

**Poboczny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR** (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 7,45 – 7,36 (m, 5H, Ph), 5,20 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CHHPh), 5,17 – 5,11 (m, 1H, CHHPh), 4,52 (dd, *J* = 11,4, 7,1 Hz, 1H, CHP), 4,28 (br dd, *J* = 8,3, 3,3 Hz, 1H, OCHH), 4,26 – 4,21 (m, 1H, CHCHP), 4,15 – 4,10 (m, 1H, OCHH), 4,08 – 3,96 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,54 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,47 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,22 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR** (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 154,32 (s, C=O), 138,28 (s, Ph), 129,96 (s, Ph), 129,45 (s, Ph), 129,30 (s, Ph), 95,12 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68,12 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 66,70 (d, *J* = 159,9 Hz, CHP), 64,33 (s, OCH<sub>2</sub>), 64,16 (d, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,56 (d, *J* = 6,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60,17 (d, *J* = 12,7 Hz, CHCHP), 26,99 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25,94 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17,27 (d, *J* = 5,4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17,20 (d, *J* = 5,8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR** (243 MHz, CD<sub>3</sub>CN): δ 22,04 (s).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR** (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 22,13 (s).

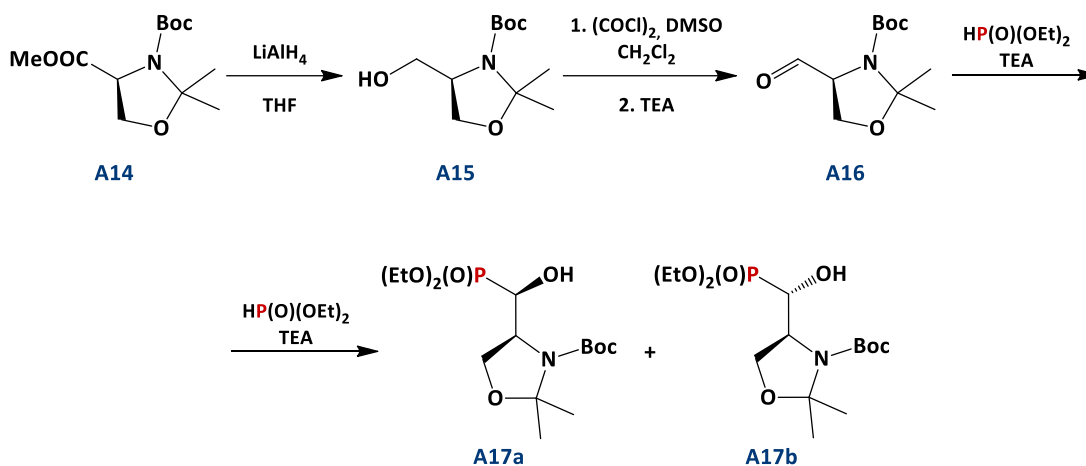
**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>7</sub>PNa ([M + Na]<sup>+</sup>): 424,1496, znaleziono: 424,1495.

Diagnostyczne dane spektralne związku **A13b**:

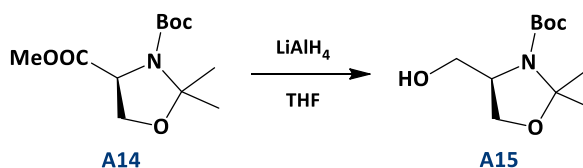
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ):  $\delta$  21,72 (s).

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  22,13 (s).

2.2.4. Synteza (*S*)-4-((*R*)-(dietoksyfosorylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksydanu *tert*-butylu **A17a** i (*S*)-4-((*S*)-(dietoksyfosorylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksydanu *tert*-butylu **A17b**

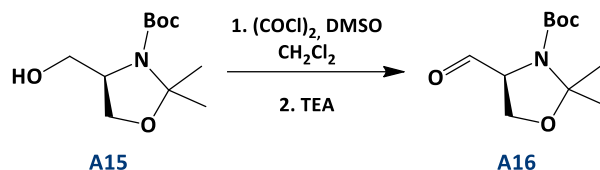


Synteza (*4R*)-4-hydroksymetylo-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksydanu *tert*-butylu **A15**



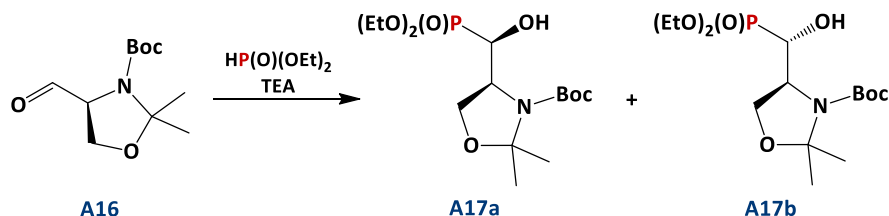
Reakcja estru **A14** (0,5 ml, 541 mg, 2,086 mmol) z tetrahydroglinianem litu (158 mg, 4,17 mmol, 2 eq) zgodnie z procedurą **A** prowadziła do otrzymania 480 mg związku **A15** [122]–[124] w postaci bezbarwnego oleju (po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: heksan / octan etylu 3 : 7 (v : v)). Wydajność reakcji 99%.

Synteza (S)-4-formylo-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu tert-butylu **A16**



Reakcja utleniania alkoholu **A15** (228 mg, 0,986 mmol) z zastosowaniem chlorku oksalilu (0,121 ml, 175 mg, 1,38 mmol), sulfotlenku dimetylu (0,140 ml, 154 mg, 1,97 mmol) oraz trietyloaminy (0,56 ml, 399 mg, 3,94 mmol) zgodnie z procedurą **B** prowadziła do otrzymania 225 mg związku **A16** [113], [124] w postaci jasnożółtego oleju. Zakładana wydajność reakcji 99%.

Synteza (S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu tert-butylu **A17a** i (S)-4-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu tert-butylu **A17b**



Reakcja aldehydu **A16** (225 mg, 0,98 mmol) z fosforynem dietylu (0,133 ml, 143 mg, 1,035 mmol) oraz trietyloaminą (0,03 ml, 22 mg, 0,214 mmol) prowadzona zgodnie z ogólną procedurą **C** (w temperaturze 50 °C przez 18 h) prowadziła do otrzymania 338 mg mieszaniny związków **A17a** / **A17b** [55] w stosunku 19 : 1 w postaci białych kryształów (**A17a**) oraz bezbarwnego oleju (**A17b**), po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform / metanol 99 : 1 (v : v). Wydajność reakcji 94%.

Diagnostyczne dane spektralne związku **A17a**:

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR:  $\delta$  22,3 (br s).

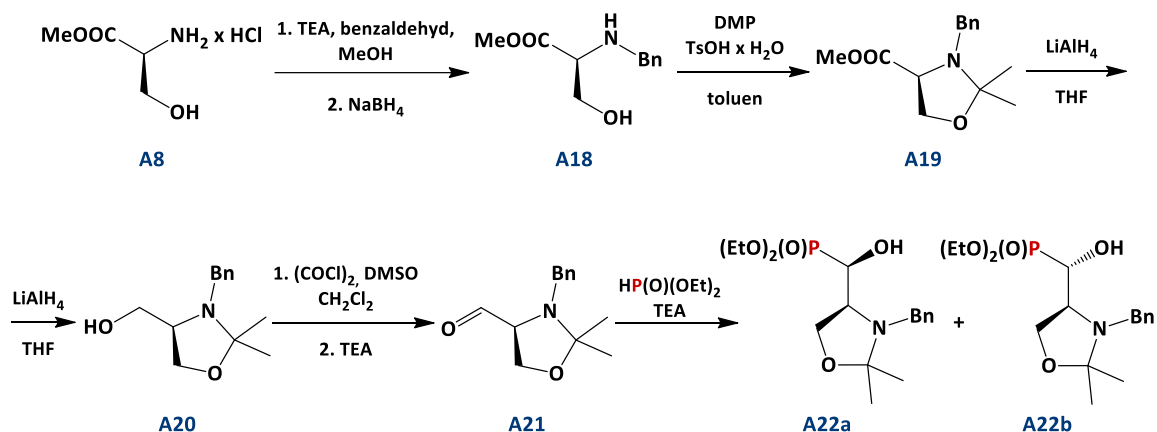
Pozostałe dane spektralne zawarte w literaturze: [55].

Diagnostyczne dane spektralne związku **A17b**:

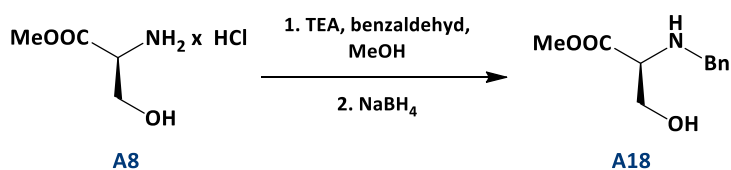
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  21,49 (br s).

Pozostałe dane spektralne zawarte w literaturze: [55].

2.2.5. Synteza ((*R*)-((*S*)-3-benzylo-2,2-dimetylookszolidyno-4-ylo)(hydroksymetylo)fosfonianu dietylu **A22a** i ((*S*)-((*S*)-3-benzylo-2,2-dimetylookszolidyno-4-ylo)(hydroksymetylo)fosfonianu dietylu **A22b**



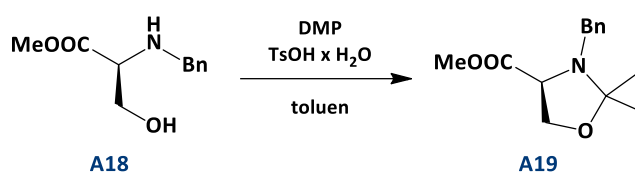
Synteza estru metylowego (*S*)-*N*-benzyloseryny **A18**



Do roztworu soli **A8** (512 mg, 3,3 mmol) w metanolu (13 ml) dodano trietyloaminę (0,5 ml, 363 mg, 3,59 mmol) i mieszano 20 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano benzaldehyd (0,35 ml, 365 mg, 3,44 mmol) oraz bezwodny siarczan (VI) magnezu (około 0,3 g) i kontynuowano mieszanie przez 24 h, zabezpieczając układ rurką z chlorkiem wapnia. Po tym czasie mieszaninę reakcyjną ochłodzono do 0 °C i dodano porcjami borowodrek sodu (251 mg, 6,62 mmol). Po 4 h mieszania wkroplono 2,5 M roztwór HCl,

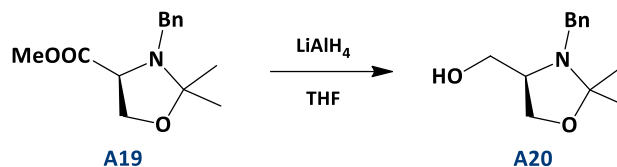
do zakwaszenia mieszaniny reakcyjnej (kontrola papierkiem wskaźnikowym) i przemyto eterem dietylowym. Następnie warstwę nieorganiczną zalkalizowano roztworem wodorowęglanu sodu i ekstrahowano chlorkiem metylenu. Połączone warstwy organiczne przemyto solanką i osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Otrzymano 557 mg związku **A18** [125]. Wydajność reakcji 81%.

*Synteza (S)-3-benzyl-2,2-dimetylookszolidyno-4-karboksylanu metylu **A19***



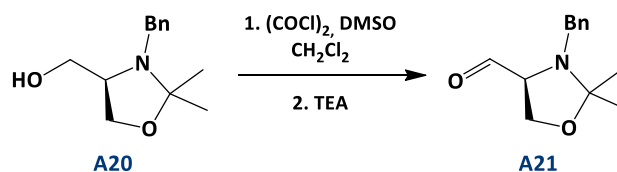
Do roztworu związku **A18** (252 mg, 1,204 mmol) w toluenie (16 ml) dodano 2,2-dimetoksypropan (0,22 ml, 188 mg, 1,806 mmol) oraz jednowodny kwas *p*-toluenosulfonowy (11 mg, 0,06 mmol). Całość ogrzano do temperatury wrzenia roztworu, stosując nasadkę Deana-Starka w celu azeotropowego usuwania wody z układu. Reakcję prowadzono przez 4 h (w czasie reakcji dodano jeszcze 0,11 ml 2,2-dimetoksypropanu). Następnie do mieszaniny poreakcyjnej dodano nasycony roztwór wodorowęglanu sodu i przeprowadzono ekstrakcję eterem dietylowym. Warstwy organiczne połączono, przemyto wodą i osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Mieszanina poreakcyjna została oczyszczona na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym (eluent: chloroform). Otrzymano 222 mg związku **A19** [125]. Wydajność reakcji 74%.

Synteza (*R*)-(3-benzylo-2,2-dimetylookszolidyn-4-ylo)metanolu **A20**



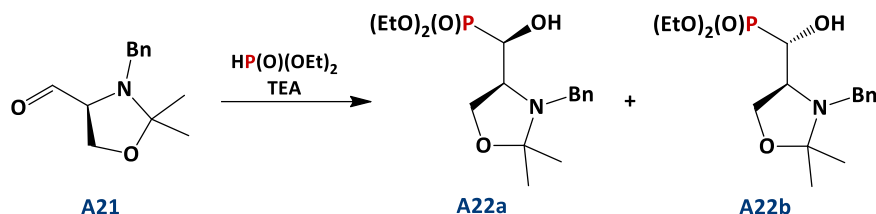
Reakcja estru **A19** (414 mg, 1,66 mmol) z tetrahydroglinianem litu (189 mg, 4,98 mmol, 3 eq) w tetrahydrofuranie (25 ml) zgodnie z procedurą **A** prowadziła do otrzymania 217 mg związku **A20** [125] w postaci żółtego oleju (po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform). Wydajność reakcji 59%.

Synteza (*S*)-3-benzylo-2,2-dimetylookszolidyno-4-karboaldehydu **A21**



Reakcja utleniania alkoholu **A20** (217 mg, 0,98 mmol) z zastosowaniem chlorku oksalilu (0,14 ml, 204 mg, 1,6 mmol), sulfotlenku dimetylu (0,16 ml, 176 mg, 2,3 mmol) oraz trietyloaminy (0,63 ml, 457 mg, 4,52 mmol) zgodnie z procedurą **B** prowadziła do otrzymania 182 mg związku **A21** [126] w postaci żółtego oleju. Wydajność reakcji 85%.

Synteza ((R)-((S)-3-benzylo-2,2-dimetylooksazolidyno-4-ylo)(hydroksymetylo)fosfonianu dietylu **A22a** i ((S)-((S)-3-benzylo-2,2-dimetylooksazolidyno-4-ylo)(hydroksymetylo)fosfonianu dietylu **A22b**



Reakcja aldehydu **A21** (409 mg, 1,865 mmol) z fosforynem dietylu (0,24 ml, 258 mg, 1,865 mmol) oraz trietyloaminą (0,052 ml, 37 mg, 0,37 mmol) prowadzona zgodnie z ogólną procedurą **C** (w temperaturze 50 °C przez 20 h) prowadziła do otrzymania 269 mg mieszaniny związków **A22a** / **A22b** w stosunku 3,1 : 1 w postaci żółtego oleju, po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform. Wydajność reakcji 40%.

#### Dane spektralne związku **A22a**:

<sup>1</sup>H NMR: δ 7,35 – 7,31 (m, 4H, Ph), 7,30 – 7,26 (m, 1H, Ph), 4,23 – 4,18 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,20 (dd, *J* = 8,2, 3,8 Hz, 1H, CHP), 4,16 („kwintet”, *J* = 7,0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,86 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H, CHHPh), 3,57 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H, CHHPh), 3,42 – 3,40 (m, 1H, OCHH), 3,40 – 3,39 (m, 1H, CHCHP), 3,28 (dd, *J* = 11,9, 3,8 Hz, 1H, OCHH), 1,38 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,33 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,32 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ 139,38 (s, Ph), 128,59 (s, Ph), 127,84 (s, Ph), 127,43 (s, Ph), 98,14 (d, *J* = 6,0 Hz, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 72,09 (d, *J* = 170,1 Hz, CHP), 65,43 (d, *J* = 4,4 Hz, CHCHP), 62,97 (d, *J* = 7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,37 (d, *J* = 6,8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59,47 (d, *J* = 2,9 Hz, OCH<sub>2</sub>), 52,63 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 28,13 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22,16 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16,36 (d, *J* = 5,7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,34 (d, *J* = 5,5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 22,36 (s).

HRMS (ESI): obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>5</sub>P ([M + H]<sup>+</sup>): 358,1778, znaleziono: 358,1775.

Dane spektralne związku **A22b**:

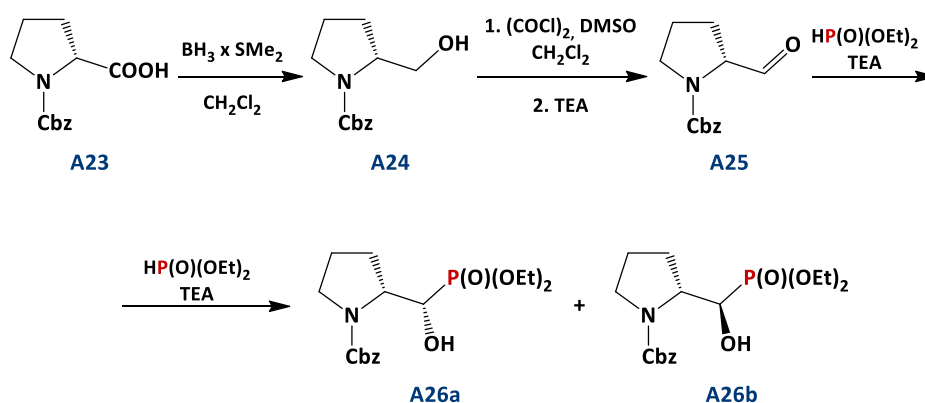
$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7,34 – 7,25 (m, 4H, Ph), 7,27 – 7,18 (m, 1H, Ph), 4,16 („kwintet”,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,10 („kwintet”,  $J = 7,0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,02 – 3,96 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3,87 (d,  $J = 13,9$  Hz, 1H,  $\text{CHHP}$ ), 3,57 (d,  $J = 13,8$  Hz, 1H,  $\text{CHHP}$ ), 3,40 – 3,39 (m, 1H,  $\text{CHP}$ ), 3,39 – 3,37 (m, 1H,  $\text{CHCHP}$ ), 1,31 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,28 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,27 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,23 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  139,13 (s, Ph), 128,56 (s, Ph), 128,03 (s, Ph), 127,44 (s, Ph), 95,14 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 65,41 (d,  $J = 166,2$  Hz,  $\text{CHP}$ ), 63,68 (d,  $J = 5,2$  Hz,  $\text{CHCHP}$ ), 63,37 (d,  $J = 1,3$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 62,66 (d,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62,27 (d,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 53,12 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 27,33 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 19,73 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 16,26 (d,  $J = 5,6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16,20 (d,  $J = 5,9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

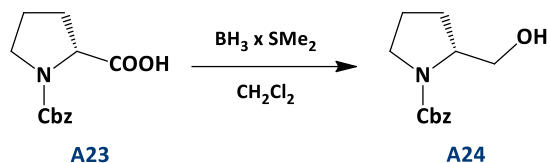
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  21,86 (s).

HRMS (ESI): obliczono dla  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{P}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 358,1778, znaleziono: 358,1775.

2.2.6. Synteza (*R*)-2-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksy-  
lanu benzylu **A26a** i (*R*)-2-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-  
-karboksylanu benzylu **A26b**

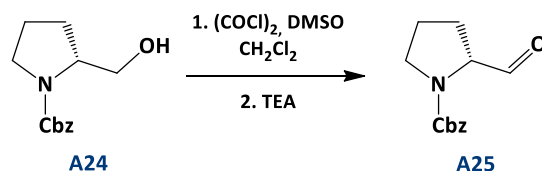


Synteza (*R*)-2-(hydroksymetylo)pirolidyno-1-karboksylanu benzylu **A24**



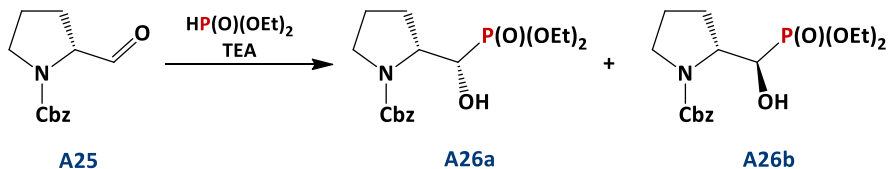
Do roztworu *N*-Cbz-D-proliny **A23** (500 mg, 2 mmol) w chlorku metylenu (5 ml) wkroplono kompleks boranu z siarczkiem dimetylu (1 M roztwór w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3 ml, 3 mmol). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 dzień. Następnie dodano 1 ml etanolu. Rozpuszczalnik odparowano, a mieszaninę poreakcyjną oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelem krzemionkowym, stosując jako eluent octan etylu. Uzyskano 472 mg alkoholu **A24** [127] w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność reakcji 99%.

Synteza (*R*)-2-formylopirolidyno-1-karboksylanu benzylu **A25**



Reakcja utleniania alkoholu **A24** (722 mg, 3,074 mmol) z zastosowaniem chlorku oksalilu (0,37 ml, 538 mg, 4,304 mmol), sulfotlenku dimetylu (0,44 ml, 484 mg, 6,148 mmol) oraz trietyloaminy (1,71 ml, 1,241 g, 12,3 mmol) zgodnie z procedurą **B** prowadziła do otrzymania 601 mg związku **A25** [127], [128] w postaci żółtego oleju, po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform / metanol (100 : 0 → 95 : 5 (v : v)). Wydajność reakcji 84%.

Synteza (*R*)-2-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksylicznego benzylu **A26a** i (*R*)-2-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksylicznego benzylu **A26b**



Reakcja aldehydu **A25** (710 mg, 3,044 mmol) z fosforynem dietylu (0,392 ml, 420 mg, 3,044 mmol) oraz trietyloaminą (0,094 ml, 68 mg, 0,67 mmol) prowadzona zgodnie z ogólną procedurą C (w temperaturze 55 °C przez 25 h) prowadziła do otrzymania 860 mg mieszaniny związków **A26a** / **A26b** o stosunku 2,9 : 1 w postaci białego ciała stałego, po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform / metanol (100 : 0 → 95 : 5 (v : v)). Wydajność reakcji 76%.

**Dane spektralne związku **A26a** (3 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,39 – 7,29 (m, 5H, Ph), 5,18 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H, *CHHP*), 5,12 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, *CHHP*), 4,35 (br d, *J* = 5,6 Hz, 1H, *CHP*), 4,26 – 4,14 (m, 5H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*, *CHCHP*), 3,64 (ddd, *J* = 11,3, 7,9, 4,0 Hz, 1H, *NCHH*), 3,46 – 3,41 (m, 1H, *NCHH*), 2,35 – 2,25 (m, 1H, *CHHCH*), 2,13 – 2,04 (m, 1H, *CHHCH*), 2,04 – 1,96 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,77 – 1,70 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 156,60 (s, C=O), 136,46 (s, Ph), 128,49 (s, Ph), 128,06 (s, Ph), 127,88 (s, Ph), 70,16 (d, *J* = 156,0 Hz, *CHP*), 67,19 (s, *CH<sub>2</sub>Ph*), 62,68 (d, *J* = 7,2 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 62,53 (d, *J* = 6,8 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 60,74 (d, *J* = 5,4 Hz, *CHCHP*), 47,58 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 27,51 (s, *CH<sub>2</sub>CH*), 24,54 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 16,51 – 16,44 (m, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 21,90 (s).

**Poboczny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,39 – 7,29 (m, 5H, Ph), 5,16 (d, *J* = 12,7 Hz, 1H, *CHHP*), 5,11 (d, *J* = 12,6 Hz, 1H, *CHHP*), 4,45 (d, *J* = 11,1 Hz, 1H, *CHP*), 4,15 – 4,05 (m, 5H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*, *CHCHP*),

3,61 – 3,57 (m, 1H, NCHH), 3,46 – 3,41 (m, 1H, NCHH), 2,35 – 2,25 (m, 1H, CHHCH), 2,13 – 2,04 (m, 1H, CHHCH), 2,04 – 1,96 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,77 – 1,70 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,29 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta$  154,70 (s, C=O), 136,46 (s, Ph), 128,49 (s, Ph), 128,06 (s, Ph), 127,88 (s, Ph), 70,08 (d,  $J = 156,4$  Hz, CHP), 67,19 (br s, CH<sub>2</sub>Ph), 62,68 (d,  $J = 7,2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,53 (d,  $J = 6,8$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58,16 (d,  $J = 10,0$  Hz, CHCHP), 47,58 (s, NCH<sub>2</sub>), 26,53 (s, CH<sub>2</sub>CH), 24,34 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,51 – 16,44 (m, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:**  $\delta$  22,47 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>P ([M + H]<sup>+</sup>): 372,1571, znaleziono: 372,1579.

**Dane spektralne związku A26b (8,3 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:**  $\delta$  7,39 – 7,32 (m, 5H, Ph), 5,21 (br s, 1H, OH), 5,17 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H, CHHPh), 5,15 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H, CHHPh), 4,32 (ddd,  $J = 10,1, 6,9, 3,7$  Hz, 1H, CHCHP), 4,28 – 4,14 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,83 (dd,  $J = 9,4, 4,6$  Hz, 1H, CHP), 3,53 (br q,  $J = 7,9$  Hz, 1H, NCHH), 3,43 (ddd,  $J = 11,0, 7,5, 4,7$  Hz, 1H, NCHH), 2,26 – 2,21 (m, 1H, CHHCH), 2,08 – 2,03 (m, 1H, CHHCH), 1,96 – 1,90 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,90 – 1,85 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,37 (br t,  $J = 6,6$  Hz, 6H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:**  $\delta$  158,65 (s, C=O), 136,14 (s, Ph), 128,54 (s, Ph), 128,20 (s, Ph), 127,96 (s, Ph), 72,68 (d,  $J = 159,4$  Hz, CHP), 67,77 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 63,14 (d,  $J = 7,3$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,55 (d,  $J = 7,0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59,88 (d,  $J = 8,9$  Hz, CHCHP), 46,96 (s, NCH<sub>2</sub>), 28,27 (s, CH<sub>2</sub>CH), 24,10 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,51 (d,  $J = 6,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,45 (d,  $J = 5,7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

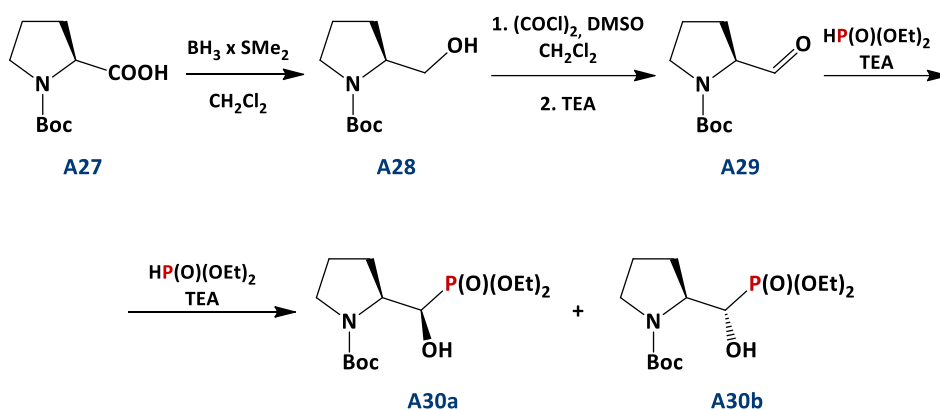
**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:**  $\delta$  21,22 (s).

**Poboczny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):**

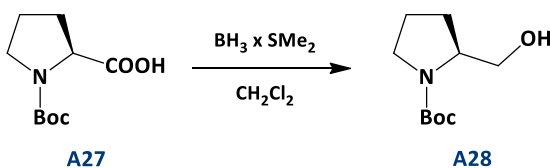
**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:**  $\delta$  22,08 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>6</sub>P ([M + H]<sup>+</sup>): 372,1571, znaleziono: 372,1579.

2.2.7. Synteza (S)-2-((R)-(dietoksyfosorylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksy-  
lanu *tert*-butylu **A30a** i (S)-2-((S)-(dietoksyfosorylo)(hydroksy)metylo)piro-  
lidyno-1-karboksydanu *tert*-butylu **A30b**

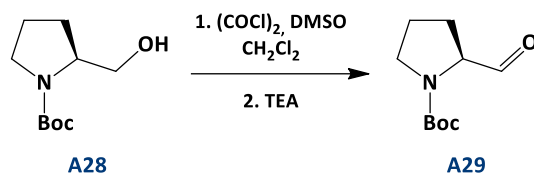


Synteza (S)-2-(hydroksymetylo)pirolidyno-1-karboksydanu *tert*-butylu **A28**



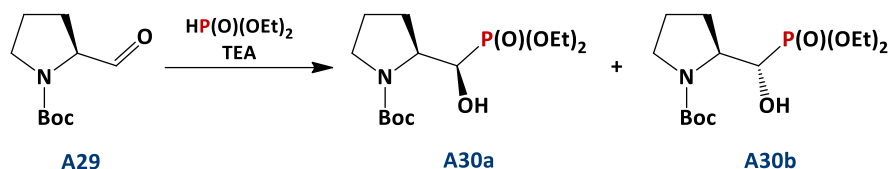
Do roztworu *N*-Boc-L-proliny **A27** (430 mg, 2 mmol) w chlorku metylenu (6 ml) wkropiono kompleks boranu z siarczkiem dimetylu (1 M roztwór w  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 3 ml, 3 mmol). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 1 dzień. Następnie dodano 1 ml etanolu w celu rozłożenia resztek boranu. Rozpuszczalnik odparowano, a mieszaninę poreakcyjną oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelą krzemionkowym, stosując jako eluent octan etylu. Uzyskano 402 mg alkoholu **A28** [129] w postaci białego ciała stałego. Wydajność reakcji 99%.

Synteza (*S*)-2-formylopirolidyno-1-karboksydanu tert-butylu **A29**



Reakcja utleniania alkoholu **A28** (100 mg, 0,498 mmol) z zastosowaniem chlorku oksalilu (0,069 ml, 101 mg, 0,797 mmol), sulfotlenku dimetylu (0,081 ml, 90 mg, 1,145 mmol) oraz trietyloaminy (0,32 ml, 232 mg, 2,291 mmol) zgodnie z procedurą **B** prowadziła do otrzymania 98 mg związku **A29** [129] w postaci bezbarwnego oleju. Zakładana wydajność reakcji 99%.

Synteza (*S*)-2-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksydanu tert-butylu **A30a** i (*S*)-2-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksydanu tert-butylu **A30b**



Reakcja aldehydu **A29** (369 mg, 1,852 mmol) z fosforynem dietylu (0,239 ml, 256 mg, 1,852 mmol) oraz trietyloaminą (0,057 ml, 41 mg, 0,407 mmol) prowadzona zgodnie z ogólną procedurą **C** (w temperaturze 55 °C przez 1 dzień) prowadziła do otrzymania 511 mg mieszaniny związków **A30a** / **A30b** [130] w stosunku 3,7 : 1 w postaci białych kryształów (**A30a**) oraz bezbarwnego oleju (**A30b**), po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform / metanol (100 : 0 → 95 : 5 (v : v)). Wydajność reakcji 82%.

Diagnostyczne dane spektralne związku **A30a**:

Główny rotamer:

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  22,13 (s).

Poboczny rotamer:

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  22,82 (s).

Pozostałe dane spektralne zawarte w literaturze: [130].

Diagnostyczne dane spektralne związku **A30b**:

Główny rotamer:

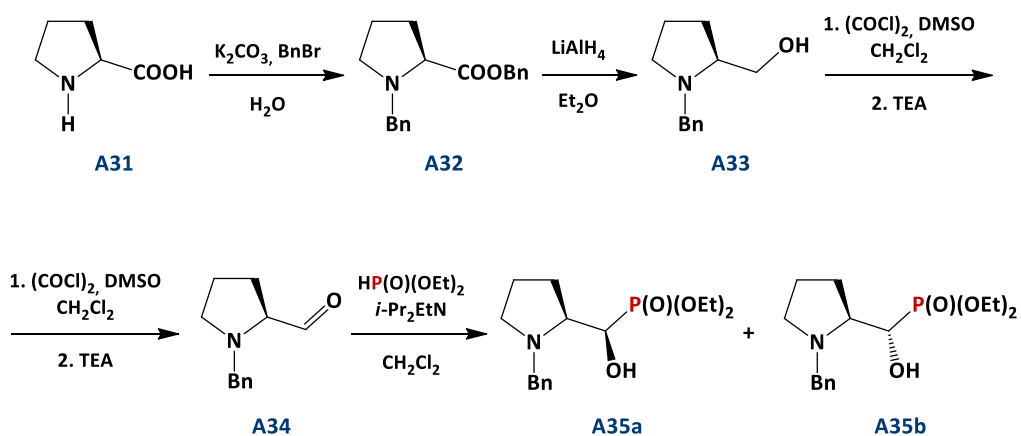
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  21,39 (s).

Poboczny rotamer:

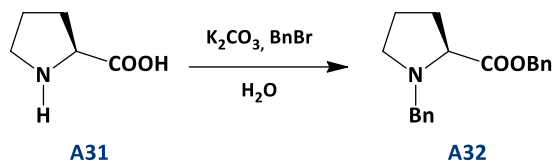
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  22,28 (s).

Pozostałe dane spektralne zawarte w literaturze: [130].

2.2.8. Synteza ((*R*)-((*S*)-1-benzylpiperolidyno-2-yl)(hydroksy)metylo)fosfonianu dietylu **A35a** i ((*S*)-((*S*)-1-benzylpiperolidyno-2-yl)(hydroksy)metylo)fosfonianu dietylu **A35b**

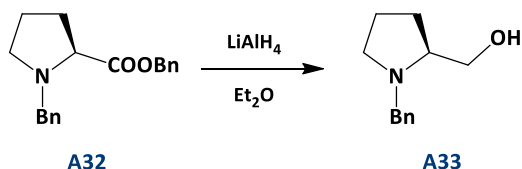


Synteza (2S)-1-benzylpirolidyno-2-karboksylanu benzylu **A32**



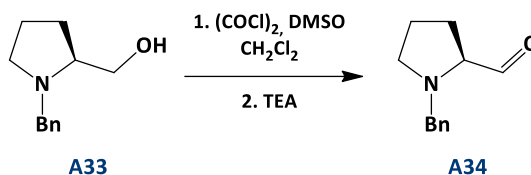
Do roztworu L-proliny **A31** (0,93 g, 8,08 mmol) w wodzie (6 ml) dodano węglan potasu (2,78 g, 20,14 mmol). Następnie do mieszaniny reakcyjnej wkroplono bromek benzylu (2,85 ml, 4,1 g, 24 mmol), a całość ogrzano do temperatury 80 °C stosując chłodnicę zwrotną oraz rurkę odprowadzając gazy do krystalizatora z wodą. Po zakończeniu reakcji (kontrola TLC, około 19 h) mieszaninę ochłodzono i przeprowadzono ekstrakcję (woda // chlorek metylenu). Połączone ekstrakty organiczne osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu i oczyszczono na kolumnie chromatograficznej (eluent: heksan / octan etylu 9 : 1 (v : v)). Po odparowaniu rozpuszczalnika otrzymano 2,33 g związku **A32** [131] w postaci jasnożółtego oleju. Wydajność reakcji 98%.

Synteza (S)-(1-benzylpirolidyno-2-ylo)metanolu **A33**



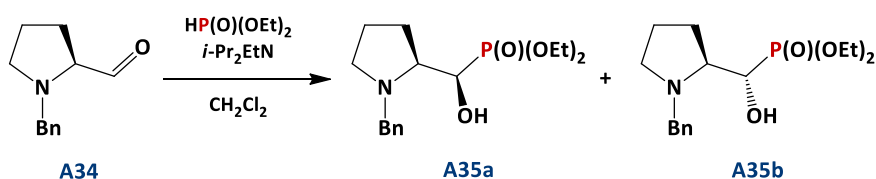
Reakcja estru **A32** (2,28 g, 7,7 mmol) z tetrahydroglinianem litu (0,58 g, 15,4 mmol, 2 eq) w eterze dietylowym zgodnie z procedurą **A** prowadziła do otrzymania 1,47 g związku **A33** [132]–[134] w postaci jasnożółtego oleju (po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: heksan / octan etylu 7 : 3 (v : v)). Wydajność reakcji 99%.

Synteza (*S*)-1-benzylpiperolidyno-2-karboaldehydu **A34**



Reakcja utleniania alkoholu **A33** (125 mg, 0,654 mmol) z zastosowaniem chlorku oksalilu (0,088 ml, 128 mg, 1,046 mmol), sulfotlenku dimetylu (0,107 ml, 118 mg, 1,504 mmol) oraz trietyloaminy (0,419 ml, 304 mg, 3,01 mmol) zgodnie z procedurą **B** prowadziła do otrzymania 123 mg związku **A34** [134], [135] w postaci żółtego oleju. Wydajność reakcji 99%.

Synteza ((*R*)-((*S*)-1-benzylpiperolidyno-2-yl)(hydroksy)metylo)fosfonianu dietylu **A35a** i ((*S*)-((*S*)-1-benzylpiperolidyno-2-yl)(hydroksy)metylo)fosfonianu dietylu **A35b**



Do roztworu fosforynu dietylu (0,68 ml, 0,73 g, 5,29 mmol) w chlorku metylenu (6 ml) wkroplono *N,N*-diizopropylloetyloaminę (1,01 ml, 0,75 g, 5,82 mmol) i mieszano 15 minut w temperaturze pokojowej. Następnie dodano aldehyd **A34** (1 g, 5,29 mmol) rozpuszczony w chlorku metylenu (3 ml). Całość mieszano przez 1 dzień w temperaturze wrzenia roztworu. Następnie do mieszaniny reakcyjnej dodano chlorek metylenu oraz nasycony roztwór wodorowęglanu sodu. Całość ekstrahowano chlorkiem metylenu. Połączone ekstrakty zostały następnie przemyte solanką oraz osuszone bezwodnym siarczanem (VI) sodu, a rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Otrzymaną mieszaninę reakcyjną oczyszczono na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym stosując mieszaniny heksan / octan etylu ((7 : 3 → 1 : 1 (v : v)) jako fazy rozwijające. Otrzymano 1,06 g mieszaniny związków **A35a** / **A35b** w stosunku 1,4 : 1 w postaci żółtego oleju. Wydajność reakcji 61%.

Notatka 1:

Reakcja aldehydu **A34** z fosforem dietylu (1 eq) oraz trietyloaminą (0,2 eq) prowadzona zgodnie z ogólną procedurą **C** (w temperaturze 50 °C przez 1 dzień) prowadziła do otrzymania mieszaniny związków **A35a** / **A35b** z wydajnością 22%.

**Dane spektralne związku A35a:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,50 – 7,42 (m, 2H, Ph), 7,34 – 7,31 (m, 2H, Ph), 7,24 – 7,26 (m, 1H, Ph), 4,73 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H, CHHPh), 4,35 – 4,20 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,12 (ddd, *J* = 10,3, 8,3, 7,1 Hz, 1H, CHP), 3,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H, CHCHP), 3,67 (d, *J* = 13,3 Hz, 1H, CHHPh), 3,41 (m, 1H, NCHH), 3,00 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H, NCHH), 2,96 (ddd, *J* = 10,0, 7,5, 2,9 Hz, 1H, CHHCH), 2,49 (td, *J* = 9,3, 7,2 Hz, 1H, CHHCH), 2,24 (dt, *J* = 13,5, 10,0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 2,09 (ddd, *J* = 13,6, 8,7, 1,5 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 138,26 (s, Ph), 128,41 (s, Ph), 128,21 (s, Ph), 126,71 (s, Ph), 71,76 (d, *J* = 154,6 Hz, CHP), 69,42 (d, *J* = 2,9 Hz, CHCHP), 62,75 (d, *J* = 7,4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,22 (d, *J* = 7,5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53,56 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 53,12 (s, NCH<sub>2</sub>), 36,25 (d, *J* = 12,6 Hz, CH<sub>2</sub>CH), 23,17 (d, *J* = 2,0 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,50 (d, *J* = 5,6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,36 (d, *J* = 5,2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 23,21 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>P ([M + H]<sup>+</sup>): 328,1672, znaleziono: 328,1667.

**Dane spektralne związku A35b:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,48 – 7,43 (m, 1H, Ph), 7,38 – 7,29 (m, 2H, Ph), 7,30 – 7,25 (m, 2H, Ph), 4,59 (s, 1H, OH), 4,36 – 4,25 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,26 – 4,16 (m, 1H, CHP), 3,99 (d, *J* = 13,5 Hz, 1H, CHHPh), 3,97 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H, CHCHP), 3,82 (d, *J* = 12,8 Hz, 1H, CHHPh), 3,38 (d, *J* = 14,2 Hz, 1H, NCHH), 3,05 (d, *J* = 14,3 Hz, 1H, NCHH), 2,82 (td, *J* = 9,0, 4,8 Hz, 1H, CHHCH), 2,35 (td, *J* = 9,6, 6,0 Hz, 1H, CHHCH), 2,26 – 2,19 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 2,14 (ddd, *J* = 13,2, 9,3, 3,2 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,43 (s, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,42 (s, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 139,02 (s, Ph), 128,69 (s, Ph), 128,13 (s, Ph), 127,17 (s, Ph), 69,55 (d, *J* = 166,8 Hz, CHP), 69,51 (d, *J* = 5,0 Hz, CHCHP), 63,17 (d, *J* = 7,2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,15 (d, *J* =

## CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

---

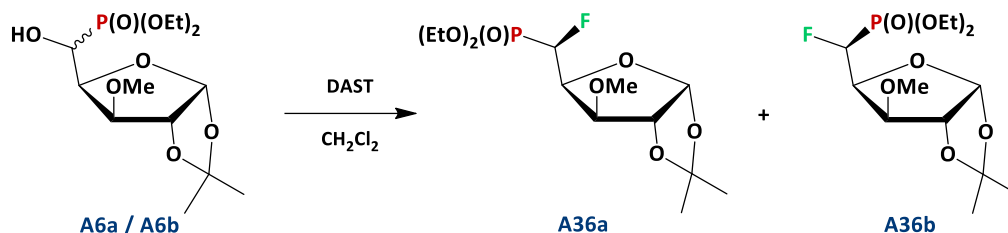
6,8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52,22 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 51,13 (s, NCH<sub>2</sub>), 30,18 (d,  $J = 2,2$  Hz, CH<sub>2</sub>CH), 20,93 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,61 (d,  $J = 5,6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,57 (d,  $J = 5,7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 24,20 (s).

HRMS (ESI): obliczono dla C<sub>16</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>4</sub>P ([M + H]<sup>+</sup>): 328,1672, znaleziono: 328,1667.

2.3. Reakcje fluorowania nukleofilowego otrzymanych pochodnych  $\alpha$ -hydroksyfosfonianów

Synteza (5-deoksy-5-fluoro-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu **A36a** i (5-deoksy-5-fluoro-1,2-O-izopropylideno-3-O-metylo- $\beta$ -L-ido-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu **A36b**



Reakcja alkoholi **A6a** / **A6b** (71 mg, 0,21 mmol, 4 : 1, d.r.) z DAST (0,111 ml, 135 mg, 0,84 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , następnie w temperaturze  $45\text{ }^{\circ}\text{C}$  (2,5 h)] prowadziła do otrzymania 18 mg mieszaniny związków **A36a** / **A36b** w stosunku 10 : 1 w postaci ciemnopomarańczowego oleju, po oczyszczeniu na kolumnie chromatograficznej, eluent: chloroform / metanol (100 : 0  $\rightarrow$  90 : 10 (v : v)). Wydajność reakcji 26%.

Notatka 1:

Użycie 1,5 eq DAST oraz prowadzenie reakcji w temperaturze  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (2 h), a następnie w temperaturze pokojowej (24 h, kontrola TLC) prowadziło do rozkładu substratów.

Notatka 2:

Użycie 2 eq DAST oraz prowadzenie reakcji w temperaturze  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$  (3 h), a następnie w temperaturze pokojowej (12 h, kontrola TLC) prowadziło do częściowego rozkładu substratów.

Notatka 3:

Użycie 4 eq DAST, dimetyloformamidu jako rozpuszczalnika, w temperaturze  $-63\text{ }^{\circ}\text{C}$  (łaźnia  $\text{N}_2$  / chloroform, 2,5 h), a następnie ogrzanie do temperatury pokojowej i przeprowadzenie ekstrakcji, prowadziło do częściowego rozkładu substratu.

### Notatka 4:

Użycie 2 eq DAST oraz prowadzenie reakcji w temperaturze pokojowej (3 h), a następnie w temperaturze 45 °C (4 h, kontrola TLC) prowadziło do utworzenia produktu **A36a** – widocznego w mieszaninie poreakcyjnej w śladowych ilościach (<sup>19</sup>F NMR).

### Notatka 5:

Reakcja zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C → 45 °C (5 h)] prowadziła do otrzymania 8 mg mieszaniny związków **A36a** / **A36b** w stosunku 25,5 : 1 w postaci ciemnopomarańczowego oleju. Wydajność reakcji 13%.

### Dane spektralne związku **A36a**:

<sup>1</sup>H NMR: δ 5,95 (dd, *J* = 3,7, 2,1 Hz, 1H, *H*-1), 4,96 (ddd, *J* = 44,4, 9,5, 0,8 Hz, 1H, *H*-5), 4,60 (dd, *J* = 3,7, 2,1 Hz, 1H, *H*-2), 4,51 (dddd, *J* = 9,4, 8,2, 5,4, 3,1 Hz, 1H, *H*-4), 4,29 – 4,24 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,88 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H, *H*-3), 3,47 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1,52 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,38 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,35 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ 112,2 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 105,6 (s, C-1), 84,2 (dd, *J* = 177,3, 169,8 Hz, C-5), 83,4 (d, *J* = 9,6 Hz, C-3), 81,3 (s, C-2), 77,0 (d, *J* = 29,2 Hz, C-4), 63,3 (d, *J* = 6,5 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58,3 (s, OCH<sub>3</sub>), 26,9 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 26,3 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16,5 (d, *J* = 5,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,4 (d, *J* = 5,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 16,72 (d, *J* = 70,2 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -216,03 (ddd, *J* = 70,1, 44,4, 5,3 Hz).

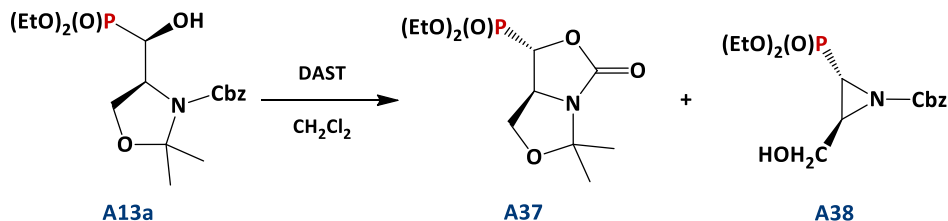
GC-MS: *m/z* = 343 [M+H]<sup>+</sup>, *t<sub>R</sub>* = 15,68 min.

### Diagnostyczne dane spektralne związku **A36b**:

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 14,62 (d, *J* = 69,0 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -215,78 (dddd, *J* = 69,2, 47,3, 14,5, 3,0 Hz).

Synteza ((1*S*,7*aS*)-5,5-dimetylo-3-oksotetrahydro-1*H*-oksazolo[3,4-*c*]oksazolo-1-yl)-fosfonianu dietylu **A37** i (2*S*,3*S*)-2-(dietylofosforylo)-3-(hydroksymetylo)azyrydino-1-karboksylanu benzylu **A38**



Reakcja alkoholu **A13a** (141 mg, 0,35 mmol) z DAST (0,185 ml, 226 mg, 1,4 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  (3 h), następnie w temperaturze pokojowej (16 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 99 : 1  $\rightarrow$  95 : 5 (v : v)) związku **A37** (33 mg, wydajność 32%) oraz związku **A38** (21 mg, wydajność 17%), oba w postaci jasnożółtego oleju.

#### Dane spektralne związku **A37**:

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  4,54 (ddt,  $J = 15,3, 7,3, 6,2$  Hz, 1H, CHCHP), 4,38 (dd,  $J = 6,2, 1,5$  Hz, 1H, CHP), 4,30 – 4,21 (m, 4H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,18 (dd,  $J = 8,6, 6,2$  Hz, 1H, OCHH), 3,67 (dd,  $J = 8,6, 7,4$  Hz, 1H, OCHH), 1,72 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,45 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1,37 (t,  $J = 7,0$  Hz, 6H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  155,91 (d,  $J = 6,4$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 95,45 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 71,82 (d,  $J = 176,3$  Hz, CHP), 68,73 (d,  $J = 10,6$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 64,29 (d,  $J = 6,9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63,81 (d,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 59,56 (s, CHCHP), 27,48 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 23,35 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)$ ), 16,64 (d,  $J = 5,3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16,59 (d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  15,70 (s).

HRMS (ESI): obliczono dla  $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{NNaO}_6\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 316,0920, znaleziono: 316,0929.

Dane spektralne związku **A38**:

Główny rotamer:

$^1\text{H NMR}$ :  $\delta$  7,43 – 7,34 (m, 5H, Ph), 5,21 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H, CHHP), 5,17 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H, CHHP), 4,24 – 4,10 (m, 5H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , OCHH), 3,73 (dd,  $J = 13,0, 4,1$  Hz, 1H, OCHH), 3,04 (dtd,  $J = 7,7, 4,0, 2,3$  Hz, 1H, CHCP), 2,76 – 2,70 (m, 1H, CHP), 1,36 – 1,30 (m, 6H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C NMR}$ :  $\delta$  160,98 (d,  $J = 7,1$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 135,42 (s, Ph), 128,77 (s, Ph), 128,73 (s, Ph), 128,59 (s, Ph), 68,99 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63,41 (d,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62,92 (d,  $J = 6,1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 59,24 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 41,84 (d,  $J = 3,2$  Hz, CHCP), 31,84 (d,  $J = 201,2$  Hz, CHP), 16,55 (d,  $J = 6,6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16,48 (d,  $J = 6,8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

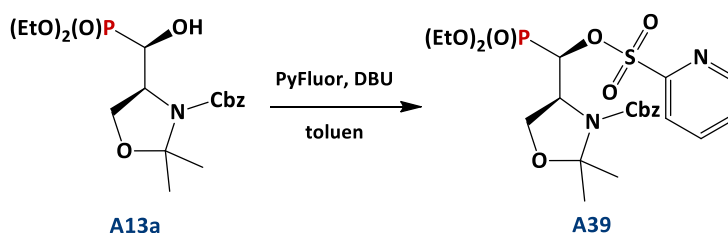
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  18,43 (s).

Poboczny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  19,2 (s).

HRMS (ESI): obliczono dla  $\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{NO}_6\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 344,1258, znaleziono: 344,1252.

Synteza (*S*)-4-((*R*)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo-2,2-dimetylo-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu **A39**



Reakcja alkoholu **A13a** (38 mg, 0,095 mmol) z PyFluor (74 mg, 0,456 mmol) oraz DBU (0,114 ml, 116 mg, 0,76 mmol) w toluenie, zgodnie z procedurą **F** (4 dni) prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 99 : 1 (v : v)) 31 mg związku **A39** w postaci jasnożółtego oleju. Wydajność reakcji 60%.

Dane spektralne związku **A39 (1,5 : 1, r.r.)**:

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 8,71 (br d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, Ar), 7,95 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,94 – 7,85 (m, 1H, Ar), 7,56 – 7,49 (m, 2H, Ar), 7,43 – 7,34 (m, 3H, Ph), 7,36 – 7,31 (m, 1H, Ph), 5,73 (dd,  $J = 11,0, 1,5$  Hz, 1H, CHP), 5,33 – 5,10 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,33 – 4,28 (m, 1H, CHCHP), 4,28 – 4,25 (m, 1H, OCHH), 4,16 – 4,02 (m, 1H, OCHH), 4,16 – 4,02 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,95 – 3,88 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,47 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,22 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,19 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,18 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 154,84 (s, C=O), 152,27 (s, Ar), 150,58 (s, Ar), 138,13 (s, Ar), 136,12 (s, Ph), 128,91 (s, Ph), 128,70 (s, Ph), 128,37 (s, Ph), 128,36 (s, Ph), 128,28 (s, Ph), 127,81 (s, Ar), 123,40 (s, Ar), 95,13 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 75,37 (d,  $J = 159,0$  Hz, CHP), 67,69 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 63,75 – 63,53 (m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,44 (d,  $J = 6,6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,64 (s, OCH<sub>2</sub>), 56,78 (d,  $J = 10,7$  Hz, CHCHP), 24,73 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23,70 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16,43 (d,  $J = 5,6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,32 (d,  $J = 5,8$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 15,08 (s).

**Poboczny rotamer:**

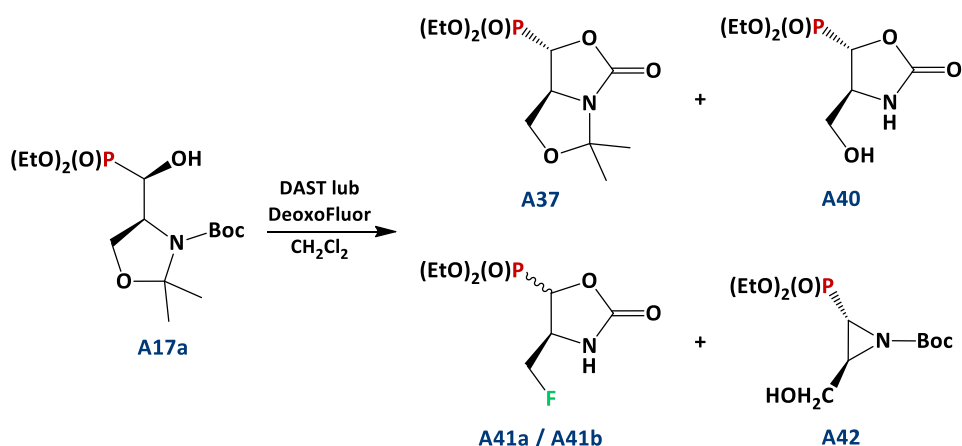
**<sup>1</sup>H NMR:** δ 8,71 (br d,  $J = 4,6$  Hz, 1H, Ar), 8,03 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, Ar), 7,94 – 7,85 (m, 1H, Ar), 7,56 – 7,49 (m, 2H, Ar), 7,43 – 7,34 (m, 3H, Ph), 7,36 – 7,31 (m, 1H, Ph), 5,88 (dd,  $J = 11,1, 1,6$  Hz, 1H, CHP), 5,33 – 5,10 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,41 – 4,36 (m, 1H, CHCHP), 4,33 – 4,28 (m, 1H, OCHH), 4,16 – 4,02 (m, 1H, OCHH), 4,16 – 4,02 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,49 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,44 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,33 – 1,22 (m, 6H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 154,65 (s, C=O), 153,51 (s, Ar), 150,29 (s, Ar), 138,05 (s, Ar), 136,15 (s, Ph), 128,91 (s, Ph), 128,70 (s, Ph), 128,37 (s, Ph), 128,30 (s, Ph), 128,27 (s, Ph), 128,16 (s, Ar), 123,70 (s, Ar), 94,67 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 74,05 (d,  $J = 161,5$  Hz, CHP), 67,59 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 63,89 (d,  $J = 6,9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,75 – 63,53 (m, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,01 (s, OCH<sub>2</sub>), 58,02 (d,  $J = 10,0$  Hz, CHCHP), 25,93 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25,43 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16,46 (d,  $J = 5,7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,33 (d,  $J = 5,7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 15,36 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>2</sub>NaO<sub>9</sub>PS<sup>+</sup> ([M + Na]<sup>+</sup>): 565,1380, znaleziono: 565,1394.

Synteza ((1*S*,7*aS*)-5,5-dimetylo-3-okсотetrahydro-1*H*-oksazolo[3,4-*c*]oksazolo-1-yl)-fosfonianu dietylu **A37**, ((4*S*,5*S*)-4-(hydroksymetylo)-2-oksooksazolidyn-5-yl)fosfonianu dietylu **A40**, ((4*S*,5*S*)-4-(fluorometylo)-2-oksooksazolidyn-5-yl)fosfonianu dietylu **A41a**, ((4*S*,5*R*)-4-(fluorometylo)-2-okso-oksazolidyn-5-yl)fosfonianu dietylu **A41b** i (2*S*,3*S*)-2-(dietyloksyfosforylo)-3-(hydroksymetylo)azyrydyno-1-karboksylanu tert-butylu **A42**



Notatka 1:

Reakcja alkoholu **A17a** (56 mg, 0,152 mmol) z DAST (0,08 ml, 98 mg, 0,605 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C (3 h), następnie w temperaturze pokojowej (16 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 99 : 1 → 95 : 5 (v : v)) związku **A37** (18 mg, wydajność 40%) oraz związku **A42** (16 mg, wydajność 33%), odpowiednio w postaci jasnożółtego oleju (**A37**) oraz bezbarwnego oleju (**A42**).

Notatka 2:

Reakcja alkoholu **A17a** (158 mg, 0,43 mmol) z DAST (0,227 ml, 277 mg, 1,72 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze 0 °C → następnie w temperaturze pokojowej (30 min)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 99 : 1 → 95 : 5 (v : v)) związku **A37** (5 mg, wydajność 4%), związku **A40** (41 mg, wydajność 38%) oraz związku **A42** (11 mg, wydajność 8%).

Notatka 3:

Reakcja alkoholu **A17a** (222 mg, 0,604 mmol) z DAST (0,32 ml, 389 mg, 2,416 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C (3 h), następnie w temperaturze 0 °C (30 min), po czym w temperaturze pokojowej (16 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji

na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 99 : 1 → 95 : 5 (v : v)) związku **A42** (9 mg, wydajność 5%) oraz związku **A41a,b** (59 mg, wydajność 37%) w postaci bezbarwnego oleju. Związek **A41b** ulegał epimeryzacji w czasie reakcji lub oczyszczania z zastosowaniem żelu krzemionkowego do diastereoizomeru **A41a**.

### Notatka 4:

Reakcja alkoholu **A17a** (76 mg, 0,207 mmol) z DAST (0,11 ml, 133 mg, 0,828 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C → następnie w temperaturze 0 °C (1 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 99 : 1 → 95 : 5 (v : v)) związku **A37** (23 mg, wydajność 38%), związku **A40** (13 mg, wydajność 25%) oraz związku **A42** (6 mg, wydajność 10%).

### Notatka 5:

Reakcja alkoholu **A17a** (101 mg, 0,276 mmol) z DeoxoFluor (488 mg, 1,104 mmol) zgodnie z procedurą **E** [w temperaturze pokojowej (30 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 99 : 1 → 95 : 5 (v : v)) związku **A37** (27 mg, wydajność 34%) oraz związku **A42** (15 mg, wydajność 18%).

**Dane spektralne związku A37 – patrz powyżej**

**Dane spektralne związku A40:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,12 (br s, 1H, NH), 4,63 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H, CHP), 4,25 – 4,16 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,11 (ddt, *J* = 18,4, 5,8, 3,7 Hz, 1H, CHCHP), 3,71 (dd, *J* = 12,0, 3,2 Hz, 1H, OCHH), 3,54 (dd, *J* = 12,0, 4,3 Hz, 1H, OCHH), 1,34 (t, *J* = 7,0 Hz, 6H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 159,00 (d, *J* = 4,4 Hz, C=O), 71,74 (d, *J* = 173,3 Hz, CHP), 64,34 (d, *J* = 6,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,86 (d, *J* = 6,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,04 (d, *J* = 10,2 Hz, OCH<sub>2</sub>), 55,35 (s, CHCHP), 16,55 (d, *J* = 5,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,47 (d, *J* = 5,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 17,82 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>8</sub>H<sub>16</sub>NNaO<sub>6</sub>P<sup>+</sup> ([M + Na]<sup>+</sup>): 276,0607, znaleziono: 276,0619.

**Dane spektralne związku A41a (12,6 : 1, i.r.):**

**Główny inwertomer:**

<sup>1</sup>H NMR: δ 6,39 (s, 1H, NH), 4,51 (d, *J* = 6,1 Hz, 1H, CHP), 4,50 (ddd, *J* = 47,1, 10,1, 3,4 Hz, 1H, CHHF), 4,40 (ddd, *J* = 46,6, 9,7, 4,7 Hz, 1H, CHHF), 4,29 – 4,26 (m, 1H, CHCHP), 4,26 – 4,21 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,37 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ 157,82 (d, *J* = 4,7 Hz, C=O), 82,82 (dd, *J* = 176,6, 10,2 Hz, CH<sub>2</sub>F), 70,85 (dd, *J* = 174,6, 6,1 Hz, CHP), 64,44 (d, *J* = 7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,92 (d, *J* = 6,8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53,44 (d, *J* = 20,7 Hz, NCH), 16,59 (d, *J* = 5,7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,54 (d, *J* = 5,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 15,7 (s).

<sup>19</sup>F NMR: δ -230,26 (td, *J* = 46,6, 18,6 Hz).

**Poboczny inwertomer (diagnostyczne dane spektralne):**

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 15,88 (s).

<sup>19</sup>F NMR: δ -230,66 (td, *J* = 46,8, 19,2 Hz).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>FNNaO<sub>5</sub>P<sup>+</sup> ([M + Na]<sup>+</sup>): 278,0564, znaleziono: 278,0576.

**Dane spektralne związku A41b (12 : 1, i.r.):**

**Główny inwertomer (diagnostyczne dane spektralne):**

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 15,87 (d, *J* = 1,2 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -235,11 (tdd, *J* = 46,1, 22,8, 1,3 Hz).

**Poboczny inwertomer (diagnostyczne dane spektralne):**

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 16,84 (s).

<sup>19</sup>F NMR: δ -233,90 (td, *J* = 46,8, 22,6 Hz).

**Dane spektralne związku A42:**

**Główny rotamer:**

<sup>1</sup>H NMR: δ 4,21 – 4,14 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,08 (br d, *J* = 12,8 Hz, 1H, OCHH), 3,67 (dd, *J* = 12,9, 5,0 Hz, 1H, OCHH), 2,96 (dddd, *J* = 7,5, 5,0, 3,5, 2,6 Hz, 1H, CHCHP), 2,60 (dd, *J* =

18,7, 3,6 Hz, 1H, CHP), 1,47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,35 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,34 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ 159,79 (d, *J* = 6,9 Hz, C=O), 82,61 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63,29 (d, *J* = 6,4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,81 (d, *J* = 6,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60,16 (s, OCH<sub>2</sub>), 41,78 (d, *J* = 3,3 Hz, CHCHP), 31,94 (d, *J* = 201,4 Hz, CHP), 28,00 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16,54 (br d, *J* = 6,2 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 18,89 (s).

**Poboczny rotamer:**

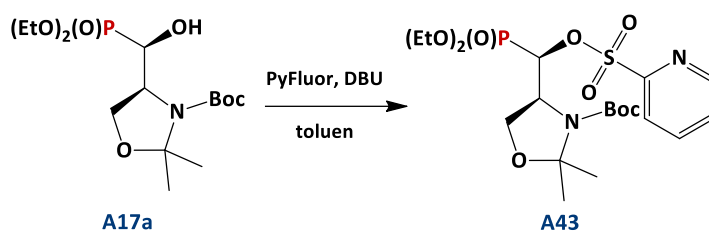
<sup>1</sup>H NMR: δ 4,23 – 4,14 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,14 – 4,09 (m, 1H, OCHH), 3,64 (dt, *J* = 12,6, 4,8 Hz, 1H, OCHH), 2,98 (dddd, *J* = 7,6, 5,7, 3,6, 2,4 Hz, 1H, CHCHP), 2,60 (dd, *J* = 18,4, 3,6 Hz, 1H, CHP), 2,30 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H, OH), 1,48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ 159,88 (d, *J* = 6,9 Hz, C=O), 82,77 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63,32 (d, *J* = 6,4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,81 (d, *J* = 6,2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60,58 (d, *J* = 2,0 Hz, OCH<sub>2</sub>), 41,70 (d, *J* = 3,3 Hz, CHCHP), 32,11 (d, *J* = 201,9 Hz, CHP), 28,03 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16,58 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,57 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 18,74 (s).

HRMS (ESI): obliczono dla C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>NNaO<sub>6</sub>P<sup>+</sup> ([M + Na]<sup>+</sup>): 332,1233, znaleziono: 332,1240.

Synteza (*S*)-4-((*R*)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo-2,2-dimetylo-oksazolidyno-3-karboksylanu tert-butylu **A43**



Reakcja alkoholu **A17a** (49 mg, 0,134 mmol) z PyFluor (104 mg, 0,644 mmol) oraz DBU (0,16 ml, 163 mg, 1,072 mmol) w toluenie, zgodnie z procedurą **F** (7 dni) prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 99 : 1 → 95 : 5 (v : v)) 32 mg związku **A43** w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność reakcji 47%.

**Dane spektralne związku A43 (1 : 1, r.r.):**

**Oba rotamery:**

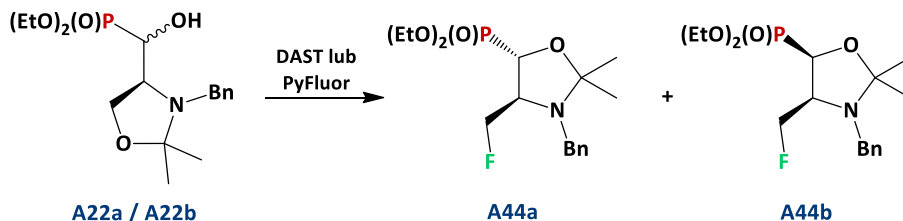
**<sup>1</sup>H NMR:** δ 8,74 (br t,  $J = 4,8$  Hz, 2H, Ar), 8,05 (dd,  $J = 7,5, 4,5$  Hz, 2H, Ar), 7,92 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H, Ar), 7,57 – 7,51 (m, 2H, Ar), 5,82 (dd,  $J = 11,0, 1,6$  Hz, 1H, CHP), 5,77 (d,  $J = 11,1$  Hz, 1H, CHP), 4,35 – 4,30 (m, 1H, CHCHP), 4,28 – 4,23 (m, 3H, 2 x OCHH, CHCHP), 4,22 – 3,94 (m, 10H, 2 x OCHH, 4 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,11 – 4,03 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,58 (s, 12H, 4 x CH<sub>3</sub>), 1,53 (s, 9H, 3 x CH<sub>3</sub>), 1,47 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,41 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,33 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,30 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,30 – 1,22 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,25 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,22 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 155,05 (s, C=O), 154,81 (s, C=O), 152,75 (s, Ar), 151,77 (s, Ar), 150,48 (s, Ar), 150,23 (s, Ar), 138,09 (s, Ar), 137,98 (s, Ar), 127,78 (s, Ar), 127,75 (s, Ar), 123,73 (s, Ar), 123,34 (s, Ar), 94,69 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 94,33 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 81,07 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 81,02 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 75,93 (d,  $J = 161,2$  Hz, CHP), 74,29 (d,  $J = 161,4$  Hz, CHP), 63,84 (d,  $J = 7,4$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,61 (d,  $J = 6,7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,54 – 63,23 (m, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,35 (s, OCH<sub>2</sub>), 62,82 (s, OCH<sub>2</sub>), 57,61 (d,  $J = 10,2$  Hz, CHCHP), 56,98 (d,  $J = 10,9$  Hz, CHCHP), 29,83 (s, CH<sub>3</sub>), 28,55 (s, 9 x CH<sub>3</sub>), 16,48 (d,  $J = 5,6$  Hz, 4 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 15,86 (s), 15,62 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>20</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>9</sub>PS<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>): 509,1717, znaleziono: 509,1711.

Synteza ((4*S*,5*S*)-3-benzylo-4-(fluorometylo)-2,2-dimetylookszolidyno-5-ylo)fosfonianu dietylu **A44a** i ((4*S*,5*R*)-3-benzylo-4-(fluorometylo)-2,2-dimetylookszolidyno-5-ylo)fosfonianu dietylu **A44b**



Notatka 1:

Reakcja alkoholi **A22a / A22b** (33 mg, 0,091 mmol, 3,4 : 1, d.r.) z DAST (0,046 ml, 57 mg, 0,364 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze pokojowej (30 min)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 98 : 2 (v : v)) 19 mg związku **A44a** w postaci bezbarwnego oleju. Diastereoizomer **A44b** obecny był w śladowych ilościach w mieszaninie poreakcyjnej. Wydajność reakcji 58%.

Notatka 2:

Reakcja alkoholi **A22a / A22b** w stosunku 12,5 : 1 prowadzona zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze pokojowej (30 min)] prowadziła do otrzymania związku **A44a** (10 mg, wydajność 31%) oraz związku **A44b** widocznego w mieszaninie poreakcyjnej w śladowych ilościach (<sup>19</sup>F NMR).

Notatka 3:

Reakcja alkoholi **A22a / A22b** w stosunku 3,4 : 1 prowadzona zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze 0 °C (2 h), następnie w temperaturze pokojowej (2 h)] prowadziła do otrzymania związku **A44a** (17 mg, wydajność 41%) oraz związku **A44b** widocznego w mieszaninie poreakcyjnej w śladowych ilościach (<sup>19</sup>F NMR).

Notatka 4:

Reakcja alkoholi **A22a / A22b** w stosunku 12,5 : 1 prowadzona zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C (3 h), następnie w temperaturze 0 °C (1 h)] prowadziła do otrzymania związku **A44a** zarejestrowanego w widmach NMR mieszaniny poreakcyjnej jako dwa inwertomery w stosunku 49 : 1.

Notatka 5:

Reakcja alkoholi **A22a** / **A22b** (65 mg, 0,18 mmol, 3,4 : 1, d.r.) z PyFluor (139 mg, 0,864 mmol) oraz DBU (0,215 ml, 219 mg, 1,44 mmol) w toluenie, zgodnie z procedurą F (5 dni) prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 95 : 5 (v : v)) 24 mg związku **A44a** w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność reakcji 37%.

**Dane spektralne związku A44a (49 : 1, i.r.):**

**Główny inwertomer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,40 – 7,37 (m, 2H, Ph), 7,33 – 7,28 (m, 2H, Ph), 7,26 – 7,21 (m, 1H, Ph), 4,25 (dd, *J* = 47,2, 4,0 Hz, 1H, CHHF), 4,23 (d, *J* = 47,4, 4,0 Hz, 1H, CHHF), 4,29 – 4,14 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,14 (dd, *J* = 8,7, 2,3 Hz, 1H, CHP), 3,94 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H, CHHPh), 3,74 (d, *J* = 14,6 Hz, 1H, CHHPh), 3,62 – 3,46 (m, 1H, CHCHP), 1,40 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1,40 – 1,30 (m, 6H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 139,88 (s, Ph), 128,41 (s, Ph), 128,20 (s, Ph), 127,24 (s, Ph), 98,68 (d, *J* = 6,6 Hz, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82,05 (dd, *J* = 174,6, 4,4 Hz, CH<sub>2</sub>F), 71,09 (dd, *J* = 172,9, 6,1 Hz, CHP), 64,18 (dd, *J* = 19,7, 3,5 Hz, NCH), 63,17 (d, *J* = 6,8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,76 (d, *J* = 6,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52,95 (CH<sub>2</sub>Ph), 28,17 (s, CH<sub>3</sub>), 22,84 (s, CH<sub>3</sub>), 16,62 (d, *J* = 5,7 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 21,56 (s).

**<sup>19</sup>F NMR:** δ -227,50 (td, *J* = 47,5, 22,2 Hz).

**Poboczny inwertomer (diagnostyczne dane spektralne):**

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 21,02 (s).

**<sup>19</sup>F NMR:** δ -227,42 (td, *J* = 47,0, 14,0 Hz).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>FNNaO<sub>4</sub>P<sup>+</sup> ([M + Na]<sup>+</sup>): 382,1557, znaleziono: 382,1554.

**Dane spektralne związku A44b:**

**Główny inwertomer (diagnostyczne dane spektralne):**

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 18,90 (s).

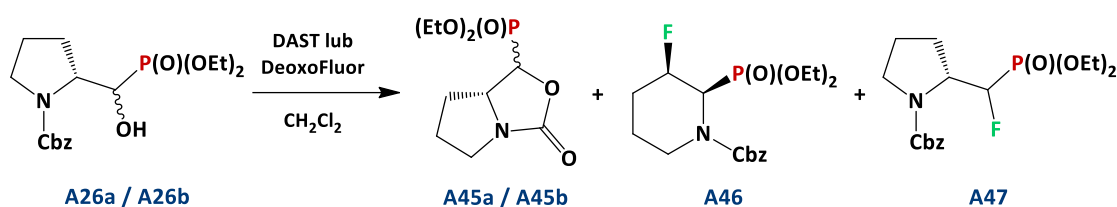
**<sup>19</sup>F NMR:** δ -230,84 (td, *J* = 47,1, 27,4 Hz).

**Poboczny inwertomer (diagnostyczne dane spektralne):**

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR:  $\delta$  20,09 (s).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -229,67 (td,  $J = 47,3, 28,1$  Hz).

Synteza ((1*R*,7*aR*)-3-oksoheksahidropirololo[1,2-*c*]oksazolo-1-yl)fosfonianu dietylu **A45a**, ((1*S*,7*aR*)-3-oksoheksahidropirololo[1,2-*c*]oksazolo-1-yl)fosfonianu dietylu **A45b**, (2*R*,3*R*)-2-(dietoksyfosforylo)-3-fluoropiperydino-1-karboksylanu benzylu **A46** i (2*R*)-2-((dietoksyfosforylo)fluorometrylo)pirolidyno-1-karboksylanu benzylu **A47**



Notatka 1:

Reakcja alkoholi **A26a / A26b** (118 mg, 0,317 mmol, 22,8 : 1, d.r.) z DAST (0,168 ml, 204 mg, 1,268 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C → 0 °C (1,5 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 95 : 5 (v : v)) mieszaniny związku **A46** z **A47** (60 mg, wydajność 43% oraz 8%) w stosunku 5,8 : 1 oraz mieszaniny diastereoizomerów **A45a / A45b** (38 mg, wydajność 45%) w stosunku 9,5 : 1 (d.r.). Związki otrzymano odpowiednio w postaci jasnożółtego oleju (mieszanina **A46** i **A47**) oraz bezbarwnego oleju (**A45a / A45b**).

Notatka 2:

Reakcja alkoholi **A26a / A26b** (119 mg, 0,320 mmol, 2,6 : 1, d.r.) z DAST (0,127 ml, 155 mg, 0,96 mmol, 3 eq) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C (3 h), następnie w temperaturze pokojowej (1 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 95 : 5 (v : v)) związku **A46** (43 mg, wydajność 36%) oraz mieszaniny diastereoizomerów **A45a / A45b** (47 mg, wydajność 56%) w stosunku 1,86 : 1 (d.r.).

Notatka 3:

Reakcja alkoholi **A26a** / **A26b** (102 mg, 0,275 mmol, 22,8 : 1, d.r.) z DAST (0,145 ml, 177 mg, 1,1 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze 0 °C → 40 °C (1 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 95 : 5 (v : v)) mieszaniny związku **A46** z **A47** (49 mg, wydajność 41% oraz 7%) w stosunku 3,8 : 1 oraz mieszaniny diastereoizomerów **A45a** / **A45b** (33 mg, wydajność 45%) w stosunku 9,2 : 1 (d.r.).

Notatka 4:

Reakcja alkoholi **A26a** / **A26b** (50 mg, 0,135 mmol, 1 : 1,4, d.r.) z DAST (0,071 ml, 87 mg, 0,54 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C → 0 °C (1,5 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 95 : 5 (v : v)) związku **A46** (5 mg, wydajność 10%) oraz mieszaniny diastereoizomerów **A45a** / **A45b** (14 mg, wydajność 40%) w stosunku 1 : 2,9 (d.r.).

Notatka 5:

Reakcja alkoholi **A26a** / **A26b** (43 mg, 0,116 mmol, 20 : 1, d.r.) z DeoxoFluor (51 mg, 0,232 mmol) zgodnie z procedurą **E** [w temperaturze pokojowej (24 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 95 : 5 (v : v)) związku **A46** (16 mg, wydajność 38%) oraz mieszaniny diastereoizomerów **A45a** / **A45b** (13 mg, wydajność 43%) w stosunku 9,1 : 1 (d.r.). Związek **A40** obecny był w śladowych ilościach w mieszaninie poreakcyjnej.

**Dane spektralne związku A45a:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 4,44 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H, *CHP*), 4,27 – 4,20 (m, 4H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 4,10 (tdd, *J* = 11,3, 6,2, 2,7 Hz, 1H, *CHCHP*), 3,66 – 3,54 (m, 1H, *NCHH*), 3,25 – 3,16 (m, 1H, *NCHH*), 2,21 – 2,13 (m, 1H, *CHHCH*), 2,15 – 2,06 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 2,02 – 1,92 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,59 – 1,48 (m, 1H, *CHHCH*), 1,39 – 1,33 (m, 6H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 159,82 (d, *J* = 3,9 Hz, *C=O*), 73,80 (d, *J* = 173,6 Hz, *CHP*), 63,95 (d, *J* = 6,9 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 63,47 (d, *J* = 6,7 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 60,30 (s, *CHCHP*), 45,80 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 31,49 (d, *J* = 11,0 Hz, *CH<sub>2</sub>CH*), 25,51 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 16,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 16,49 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla  $C_{10}H_{18}NNaO_5P^+$  ( $[M + Na]^+$ ): 286,0815, znaleziono: 286,0829.

**Dane spektralne związku A45b:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 4,80 (ddd, *J* = 8,3, 3,6, 2,1 Hz, 1H, *CHP*), 4,27 – 4,20 (m, 4H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 4,09 – 3,99 (m, 1H, *CHCHP*), 3,66 – 3,54 (m, 1H, *NCHH*), 3,25 – 3,16 (m, 1H, *NCHH*), 2,15 – 2,06 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 2,02 – 1,92 (m, 2H, *CH<sub>2</sub>CH*), 1,95 – 1,86 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,39 – 1,33 (m, 6H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 160,17 (d, *J* = 9,3 Hz, *C=O*), 70,62 (d, *J* = 172,3 Hz, *CHP*), 63,83 (d, *J* = 7,0 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 63,15 (d, *J* = 6,8 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 61,01 (s, *CHCHP*), 45,61 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 26,91 (d, *J* = 5,7 Hz, *CH<sub>2</sub>CH*), 25,70 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 16,44 (br d, *J* = 5,4 Hz, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 14,56 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla *C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NNaO<sub>5</sub>P<sup>+</sup>* ([*M* + *Na*]<sup>+</sup>): 286,0815, znaleziono: 286,0829.

**Dane spektralne związku A46 (1,1 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,39 – 7,33 (m, 4H, Ph), 7,33 – 7,30 (m, 1H, Ph), 5,21 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, *CHHPh*), 5,12 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, *CHHPh*), 5,03 (br dd, *J* = 21,3, 19,4 Hz, 1H, *CHP*), 5,02 (dd, *J* = 46,6, 12,2 Hz, 1H, *CHF*), 4,17 – 4,10 (m, 3H, *NCHH*, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 4,09 – 3,99 (m, 2H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 3,37 (td, *J* = 13,2, 2,6 Hz, 1H, *NCHH*), 2,07 – 2,02 (m, 2H, *CH<sub>2</sub>CHF*), 1,91 – 1,76 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,57 – 1,48 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,32 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 1,24 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 155,37 (d, *J* = 3,0 Hz, *C=O*), 136,45 (s, Ph), 128,50 (s, Ph), 128,11 (s, Ph), 127,96 (s, Ph), 85,45 (dd, *J* = 178,9, 19,9 Hz, *CHF*), 67,72 (s, *CH<sub>2</sub>Ph*), 63,06 (d, *J* = 7,3 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 62,48 (d, *J* = 6,8 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 53,23 (dd, *J* = 150,2, 22,5 Hz, *CHP*), 41,21 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 26,36 (d, *J* = 6,0 Hz, *CH<sub>2</sub>CHF*), 19,00 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 16,36 (d, *J* = 5,6 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 16,34 (d, *J* = 6,0 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 19,24 (d, *J* = 61,7 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR:** δ -179,55 – -180,05 (m).

**Poboczny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,39 – 7,31 (m, 4H, Ph), 7,33 – 7,30 (m, 1H, Ph), 5,20 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, *CHHPh*), 5,12 (d, *J* = 12,3 Hz, 1H, *CHHPh*), 5,09 (dd, *J* = 44,8, 17,7 Hz, 1H, *CHF*), 4,86 (br dd, *J* = 21,0, 18,8 Hz, 1H, *CHP*), 4,26 (d, *J* = 13,6 Hz, 1H, *NCHH*), 4,17 – 4,10 (m, 2H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*),

## CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

---

4,09 – 3,99 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,26 (td,  $J = 13,3, 2,7$  Hz, 1H, NCHH), 2,21 – 2,12 (m, 1H, CHHCHF), 2,11 – 2,07 (m, 1H, CHHCHF), 1,91 – 1,76 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,57 – 1,48 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,27 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  155,73 (d,  $J = 3,8$  Hz, C=O), 136,32 (s, Ph), 128,48 (s, Ph), 128,11 (s, Ph), 127,98 (s, Ph), 85,31 (dd,  $J = 179,0, 20,2$  Hz, CHF), 67,70 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 63,01 (d,  $J = 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,34 (d,  $J = 7,1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54,11 (dd,  $J = 150,4, 22,3$  Hz, CHP), 40,85 (s, NCH<sub>2</sub>), 26,15 (d,  $J = 5,9$  Hz, CH<sub>2</sub>CHF), 18,82 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,44 (d,  $J = 5,7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,36 (d,  $J = 5,6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:  $\delta$  18,96 (d,  $J = 62,0$  Hz).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -178,86 – -179,39 (m).

HRMS (ESI): obliczono dla C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>FNNaO<sub>5</sub>P<sup>+</sup> ([M + Na]<sup>+</sup>): 396,1347, znaleziono: 396,1361.

**Dane spektralne związku A47 (1,46 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):**

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:  $\delta$  15,71 (d,  $J = 76,5$  Hz).

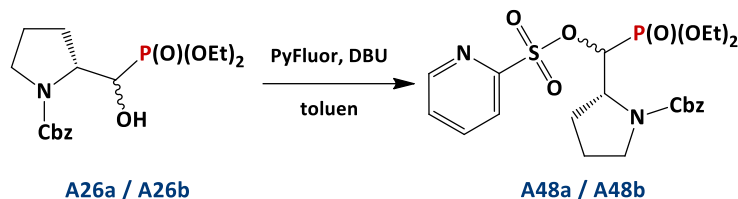
<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -226,78 (ddd,  $J = 78,6, 46,9, 39,8$  Hz).

**Poboczny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):**

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:  $\delta$  15,36 (d,  $J = 75,7$  Hz).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -225,83 (ddd,  $J = 75,1, 47,1, 33,8$  Hz).

Synteza (R)-2-((S)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu benzylu **A48a** i (R)-2-((R)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu benzylu **A48b**



**Notatka 1:**

Reakcja alkoholi **A26a / A26b** (53 mg, 0,142 mmol, 3,3 : 1, d.r.) z PyFluor (55 mg, 0,34 mmol) oraz DBU (0,086 ml, 87 mg, 0,568 mmol) w chlorku metylenu, zgodnie z procedurą **F** (4 dni) prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 98 : 2 (v : v)) 72 mg mieszaniny diastereoizomerów **A48a / A48b** w stosunku 3 : 1 (d.r.), w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność reakcji 78%.

**Notatka 2:**

Reakcja alkoholi **A26a / A26b** (40 mg, 0,108 mmol, 24 : 1, d.r.) z PyFluor (42 mg, 0,26 mmol) oraz DBU (0,065 ml, 66 mg, 0,432 mmol) w toluenie, zgodnie z procedurą **F** (5 dni) prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 95 : 5 (v : v)) 38 mg mieszaniny diastereoizomerów **A48a / A48b** w stosunku 18 : 1 (d.r.). Wydajność reakcji 69%.

**Dane spektralne związku **A48a** (1,1 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 8,68 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, Ar), 7,92 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,74 (m, 1H, Ar), 7,47 (br d, *J* = 7,6 Hz, 1H, Ph), 7,44 (dd, *J* = 7,6, 4,8 Hz, 1H, Ar), 7,41 – 7,33 (m, 3H, Ph), 7,35 – 7,29 (m, 1H, Ph), 5,77 (dd, *J* = 11,9, 1,7 Hz, 1H, CHP), 5,14 – 5,08 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,24 (dd, *J* = 9,1, 4,8 Hz, 1H, CHCHP), 4,18 – 4,06 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,28 (q, *J* = 7,7 Hz, 1H, NCHH), 2,96 (ddd, *J* = 10,4, 7,5, 5,5 Hz, 1H, NCHH), 2,34 – 2,22 (m, 1H, CHHCH),

2,07 – 1,97 (m, 1H, CHHCH), 1,97 – 1,87 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,78 – 1,66 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,33 – 1,26 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,23 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  154,92 (s, C=O), 154,20 (s, Ar), 150,38 (s, Ar), 138,06 (s, Ph), 136,75 (s, Ph), 128,63 (s, Ph), 127,96 (s, Ph), 127,68 (s, Ar), 123,36 (s, Ar), 77,51 (d,  $J = 159,1$  Hz, CHP), 66,86 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 63,81 (d,  $J = 6,9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,47 (d,  $J = 6,6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57,99 (d,  $J = 10,2$  Hz, CHCHP), 46,59 (s, NCH<sub>2</sub>), 26,04 (s, CH<sub>2</sub>CH), 24,53 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,50 (d,  $J = 5,6$  Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:  $\delta$  15,15 (s).

**Poboczny rotamer:**

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  8,72 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H, Ar), 7,86 (m, 1H, Ar), 7,74 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H, Ar), 7,54 (dd,  $J = 7,7, 4,7$  Hz, 1H, Ar), 7,47 (br d,  $J = 7,6$  Hz, 1H, Ph), 7,41 – 7,33 (m, 3H, Ph), 7,35 – 7,29 (m, 1H, Ph), 5,58 (dd,  $J = 12,1, 1,7$  Hz, 1H, CHP), 5,21 (d,  $J = 12,1$  Hz, 1H, OCHHPh), 5,14 – 5,08 (m, 1H, OCHHPh), 4,20 – 4,15 (m, 1H, CHCHP), 4,18 – 4,06 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,06 – 3,95 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,19 (dt,  $J = 10,8, 7,4$  Hz, 1H, NCHH), 2,49 (ddd,  $J = 10,7, 7,4, 5,6$  Hz, 1H, NCHH), 2,34 – 2,22 (m, 1H, CHHCH), 2,07 – 1,97 (m, 1H, CHHCH), 1,78 – 1,66 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,64 – 1,57 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,33 – 1,26 (m, 6H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  154,45 (s, C=O), 154,36 (s, Ar), 150,67 (s, Ar), 138,38 (s, Ar), 136,41 (s, Ph), 128,66 (s, Ph), 128,11 (s, Ph), 127,76 (s, Ph), 123,03 (s, Ar), 76,44 (d,  $J = 160,9$  Hz, CHP), 67,56 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 64,12 (d,  $J = 7,2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,32 (d,  $J = 6,4$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57,13 (d,  $J = 10,7$  Hz, CHCHP), 47,02 (s, NCH<sub>2</sub>), 27,13 (s, CH<sub>2</sub>CH), 23,88 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,43 – 16,29 (m, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:  $\delta$  14,72 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS<sup>+</sup> ([M + K]<sup>+</sup>): 551,1014, znaleziono: 551,1022.

**Dane spektralne związku A48b (1,15 : 1, r.r.):**

**Oba rotamery:**

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  8,72 – 8,69 (m, 1H, Ar), 8,68 – 8,65 (m, 1H, Ar), 8,05 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, Ar), 7,88 – 7,79 (m, 2H, Ar), 7,76 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H, Ar), 7,55 – 7,51 (m, 1H, Ph), 7,49 (dd,  $J = 7,6, 4,6$  Hz, 1H, Ar), 7,46 – 7,40 (m, 1H, Ph), 7,40 (d,  $J = 7,4$  Hz, 1H, Ar), 7,38 – 7,33 (m, 2H, Ph), 7,33 – 7,28 (m, 6H, Ph), 5,34 (t,  $J = 8,8$  Hz, 1H, CHP), 5,14 – 5,11 (m, 1H, CHP),

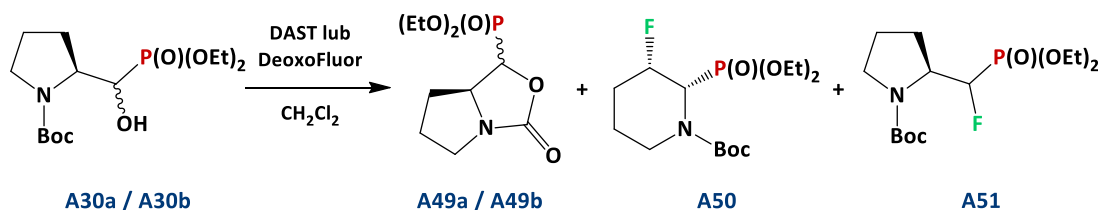
5,14 – 5,11 (m, 1H, OCHHPPh), 5,12 – 5,04 (m, 1H, OCHHPPh), 5,00 – 4,97 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>Ph), 4,40 – 4,29 (m, 2H, 2 x CHCHP), 4,19 – 3,95 (m, 8H, 4 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,50 – 3,41 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3,40 – 3,34 (m, 1H, NCHH), 3,30 – 3,22 (m, 1H, NCHH), 2,35 – 2,30 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 2,06 – 1,97 (m, 2H, CH<sub>2</sub>CH), 1,95 – 1,87 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,82 – 1,76 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1,33 – 1,24 (m, 9H, 3 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,24 – 1,17 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ 155,24 (s, C=O), 154,69 (s, C=O), 154,65 (s, Ar), 154,51 (s, Ar), 150,40 (s, Ar), 150,25 (s, Ar), 138,26 (s, Ar), 138,20 (s, Ar), 136,68 (s, Ph), 136,43 (s, Ph), 128,66 (s, Ph), 128,48 (s, Ph), 128,42 (s, Ph), 128,19 (s, Ph), 128,06 (s, Ph), 127,98 (s, Ph), 127,84 (s, Ar), 127,81 (s, Ar), 123,55 (s, Ar), 123,14 (s, Ar), 76,62 (d, J = 160,4 Hz, CHP), 76,19 (d, J = 161,6 Hz, CHP), 67,23 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 66,86 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 64,01 (d, J = 6,3 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63,27 – 63,10 (m, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57,33 (d, J = 3,5 Hz, CHCHP), 56,54 (d, J = 5,1 Hz, CHCHP), 47,04 (s, NCH<sub>2</sub>), 46,83 (s, NCH<sub>2</sub>), 28,13 (s, CH<sub>2</sub>CH), 27,20 (s, CH<sub>2</sub>CH), 23,69 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 22,91 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,40 (d, J = 6,3 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,29 (d, J = 6,0 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 15,44 (s), 15,36 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>29</sub>KN<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS<sup>+</sup> ([M + K]<sup>+</sup>): 551,1014, znaleziono: 551,1022.

Synteza ((1*S*,7*aS*)-3-oksoheksahidropirololo[1,2-*c*]oksazolo-1-ylo)fosfonianu dietylu **A49a**, ((1*R*,7*aS*)-3-oksoheksahidropirololo[1,2-*c*]oksazolo-1-ylo)fosfonianu dietylu **A49b**, (2*S*,3*S*)-2-(dietoksyfosfo-rylo)-3-fluoropiperydino-1-karboksylanu tert-butylu **A50** i (2*S*)-2-((dietoksyfosforylo)fluoromety-lo)pirolidyno-1-karboksylanu tert-butylu **A51**



**Notatka 1:**

Reakcja alkoholi **A30a / A30b** (157 mg, 0,465 mmol, 3,8 : 1, d.r.) z DAST (0,246 ml, 300 mg, 1,86 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C (3 h), następnie w temperaturze pokojowej (1 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 98 : 2 (v : v)) związku **A50**

(60 mg, wydajność 38%) oraz mieszaniny diastereoizomerów **A49a** / **A49b** (65 mg, wydajność 53%) w stosunku 1,9 : 1 (d.r.). Związek **A51** obecny był w śladowych ilościach w mieszaninie poreakcyjnej. Związki otrzymano odpowiednio w postaci jasnożółtego oleju (**A50**) oraz bezbarwnego oleju (**A49a** / **A49b**).

Notatka 2:

Reakcja alkoholi **A30a** / **A30b** (176 mg, 0,521 mmol, 2,7 : 1, d.r.) z DAST (0,275 ml, 336 mg, 2,084 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C (3 h), następnie w temperaturze pokojowej (1 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: heksan / octan etylu 1 : 1 → 0 : 1 (v : v)) związku **A50** (41 mg, wydajność 23%) oraz mieszaniny diastereoizomerów **A49a** / **A49b** (60 mg, wydajność 44%) w stosunku 1,4 : 1 (d.r.). Związek **A51** obecny był w śladowych ilościach w mieszaninie poreakcyjnej.

Notatka 3:

Reakcja alkoholi **A30a** / **A30b** (40 mg, 0,119 mmol, 36 : 1, d.r.) z DeoxoFluor (53 mg, 0,238 mmol) zgodnie z procedurą **E** [w temperaturze pokojowej (24 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 98 : 2 (v : v)) związku **A50** (12 mg, wydajność 30%) oraz mieszaniny diastereoizomerów **A49a** / **A49b** (15 mg, wydajność 48%) w stosunku 23 : 1 (d.r.). Związek **A51** obecny był w śladowych ilościach w mieszaninie poreakcyjnej.

**Dane spektralne związku A49a:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 4,44 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H, *CHP*), 4,27 – 4,20 (m, 4H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 4,10 (tdd, *J* = 11,3, 6,2, 2,7 Hz, 1H, *CHCHP*), 3,66 – 3,54 (m, 1H, *NCHH*), 3,25 – 3,16 (m, 1H, *NCHH*), 2,21 – 2,13 (m, 1H, *CHHCH*), 2,15 – 2,06 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 2,02 – 1,92 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,59 – 1,48 (m, 1H, *CHHCH*), 1,39 – 1,33 (m, 6H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 159,82 (d, *J* = 3,9 Hz, *C=O*), 73,80 (d, *J* = 173,6 Hz, *CHP*), 63,95 (d, *J* = 6,9 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 63,47 (d, *J* = 6,7 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 60,30 (s, *CHCHP*), 45,80 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 31,49 (d, *J* = 11,0 Hz, *CH<sub>2</sub>CH*), 25,51 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 16,48 (d, *J* = 5,4 Hz, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 16,49 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla  $C_{10}H_{18}NNaO_5P^+$  ( $[M + Na]^+$ ): 286,0815, znaleziono: 286,0829.

**Dane spektralne związku A49b:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 4,80 (ddd, *J* = 8,3, 3,6, 2,1 Hz, 1H, *CHP*), 4,27 – 4,20 (m, 4H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 4,09 – 3,99 (m, 1H, *CHCHP*), 3,66 – 3,54 (m, 1H, *NCHH*), 3,25 – 3,16 (m, 1H, *NCHH*), 2,15 – 2,06 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 2,02 – 1,92 (m, 2H, *CH<sub>2</sub>CH*), 1,95 – 1,86 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,39 – 1,33 (m, 6H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 160,17 (d, *J* = 9,3 Hz, *C=O*), 70,62 (d, *J* = 172,3 Hz, *CHP*), 63,83 (d, *J* = 7,0 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 63,15 (d, *J* = 6,8 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 61,01 (s, *CHCHP*), 45,61 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 26,91 (d, *J* = 5,7 Hz, *CH<sub>2</sub>CH*), 25,70 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 16,44 (br d, *J* = 5,4 Hz, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 14,56 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla *C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>NNaO<sub>5</sub>P<sup>+</sup>* (*[M + Na]<sup>+</sup>*): 286,0815, znaleziono: 286,0829.

**Dane spektralne związku A50 (1,1 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 5,07 (br d, *J* = 42,0 Hz, 1H, *CHF*), 5,00 (br dd, *J* = 21,5, 18,1 Hz, 1H, *CHP*), 4,24 – 4,09 (m, 4H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 4,04 (br d, *J* = 13,6 Hz, 1H, *NCHH*), 3,30 (td, *J* = 13,3, 3,0 Hz, 1H, *NCHH*), 2,16 (tdd, *J* = 13,6, 4,7, 2,3 Hz, 1H, *CHHCHF*), 2,08 – 2,02 (m, 1H, *CHHCHF*), 1,87 – 1,75 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,53 – 1,50 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,48 (s, 9H, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 1,34 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 1,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 154,63 (d, *J* = 2,9 Hz, *C=O*), 85,56 (dd, *J* = 178,8, 2,2 Hz, *CHF*), 80,58 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 62,31 (d, *J* = 6,8 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 62,17 (d, *J* = 7,1 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 52,35 (dd, *J* = 149,7, 22,5 Hz, *CHP*), 41,28 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 28,30 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 26,31 (d, *J* = 21,4 Hz, *CH<sub>2</sub>CHF*), 19,03 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 16,42 (d, *J* = 5,9 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 16,31 (d, *J* = 6,2 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 19,78 (d, *J* = 62,9 Hz).

**<sup>19</sup>F NMR:** δ -179,25 – -179,78 (m).

**<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR:** δ -179,53 (d, *J* = 63,3 Hz).

**Poboczny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 4,99 (br d, *J* = 42,5 Hz, 1H, *CHF*), 4,80 (br dd, *J* = 24,0, 20,4 Hz, 1H, *CHP*), 4,23 – 4,21 (m, 1H, *NCHH*), 4,24 – 4,09 (m, 4H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 3,15 (td, *J* = 13,3, 2,9 Hz, 1H, *NCHH*), 2,08 – 2,02 (m, 2H, *CH<sub>2</sub>CHF*), 1,87 – 1,75 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,53 – 1,50 (m, 1H,

NCH<sub>2</sub>CHH), 1,48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,36 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,33 (t, *J* = 6,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR: δ 154,83 (d, *J* = 3,5 Hz, C=O), 85,35 (dd, *J* = 178,8, 2,4 Hz, CHF), 80,36 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62,92 (d, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,85 (d, *J* = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54,35 (dd, *J* = 150,1, 22,5 Hz, CHP), 39,96 (s, NCH<sub>2</sub>), 28,27 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26,39 (d, *J* = 21,6 Hz, CH<sub>2</sub>CHF), 18,85 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,55 (d, *J* = 5,6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,42 (d, *J* = 5,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 19,70 (d, *J* = 63,1 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -179,74 – -180,25 (m).

<sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR: δ -179,99 (d, *J* = 63,0 Hz).

HRMS (ESI): obliczono dla C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>FNNaO<sub>5</sub>P<sup>+</sup> ([M + Na]<sup>+</sup>): 362,1503, znaleziono: 362,1511.

Dane spektralne związku **A51** (1,08 : 1, r.r.):

Główny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 16,14 (d, *J* = 77,6 Hz).

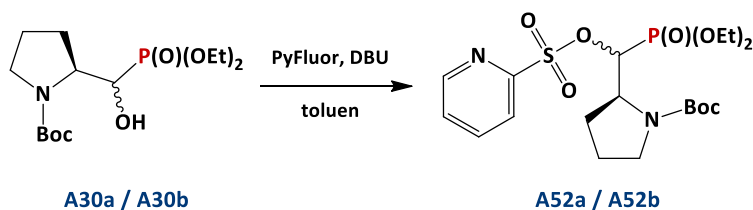
<sup>19</sup>F NMR: δ -226,96 (ddd, *J* = 79,1, 47,0, 34,2 Hz).

Poboczny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR: δ 15,94 (d, *J* = 77,5 Hz).

<sup>19</sup>F NMR: δ -226,08 (ddd, *J* = 79,9, 47,2, 34,4 Hz).

Synteza (*S*)-2-((*R*)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu tert-butylu **A52a** i (*S*)-2-((*S*)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu tert-butylu **A52b**



Reakcja alkoholi **A30a / A30b** (40 mg, 0,119 mmol, 37 : 1, d.r.) z PyFluor (46 mg, 0,286 mmol) oraz DBU (0,071 ml, 73 mg, 0,476 mmol) w toluenie, zgodnie z procedurą F (5 dni) prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent:

chloroform / metanol 100 : 0 → 95 : 5 (v : v)) 42 mg mieszaniny diastereoizomerów **A52a** / **A52b** w stosunku 74 : 1, w postaci jasnożółtego oleju. Wydajność reakcji 74%.

**Dane spektralne związku **A52a** (1,7 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 8,77 – 8,70 (m, 1H, Ar), 7,98 – 7,87 (m, 2H, Ar), 7,57 – 7,51 (m, 1H, Ar), 5,63 (dd, *J* = 12,3, 1,6 Hz, 1H, *CHP*), 4,27 – 4,12 (m, 4H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 4,12 – 4,06 (m, 1H, *CHCHP*), 3,05 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H, *NCHH*), 2,30 – 2,15 (m, 2H, *NCHH*, *CHHCH*), 2,04 – 1,87 (m, 1H, *CHHCH*), 1,72 – 1,52 (m, 2H, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 1,52 (br s, 9H, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 1,39 – 1,29 (m, 6H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 154,58 (s, C=O), 153,69 (s, Ar), 150,64 (s, Ar), 138,38 (s, Ar), 127,67 (s, Ar), 122,96 (s, Ar), 80,49 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 78,06 (d, *J* = 140,2 Hz, *CHP*), 64,12 (d, *J* = 7,3 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 63,14 (d, *J* = 6,6 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 57,14 (d, *J* = 11,0 Hz, *CHCHP*), 46,25 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 28,52 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 27,01 (s, *CH<sub>2</sub>CH*), 23,83 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 16,46 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 15,38 (s).

**Poboczny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 8,77 – 8,70 (m, 1H, Ar), 8,01 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H, Ar), 7,98 – 7,87 (m, 1H, Ar), 7,57 – 7,51 (m, 1H, Ar), 5,75 (d, *J* = 11,7 Hz, 1H, *CHP*), 4,27 – 4,12 (m, 1H, *CHCHP*), 4,12 – 4,06 (m, 2H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 4,06 – 3,97 (m, 2H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 3,29 – 3,17 (m, 1H, *NCHH*), 3,05 (q, *J* = 7,9 Hz, 1H, *NCHH*), 2,30 – 2,15 (m, 1H, *CHHCH*), 2,04 – 1,87 (m, 3H, *CHHCH*, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 1,47 (br s, 9H, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 1,27 (br t, *J* = 7,1 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 1,23 (br t, *J* = 6,8 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 154,76 (s, C=O), 153,69 (s, Ar), 150,30 (s, Ar), 138,05 (s, Ar), 127,63 (s, Ar), 123,40 (s, Ar), 79,79 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 76,64 (d, *J* = 144,5 Hz, *CHP*), 63,42 (d, *J* = 6,9 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 63,37 (d, *J* = 5,6 Hz, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 57,38 (d, *J* = 9,9 Hz, *CHCHP*), 46,75 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 28,63 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 26,04 (s, *CH<sub>2</sub>CH*), 24,50 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 16,57 (d, *J* = 5,8 Hz, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 15,55 (s).

**HRMS (ESI):** obliczono dla *C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS<sup>+</sup>* ([*M* + *H*]<sup>+</sup>): 479,1611, znaleziono: 479,1606.

Dane spektralne związku **A52b** (3,9 : 1, r.r.):

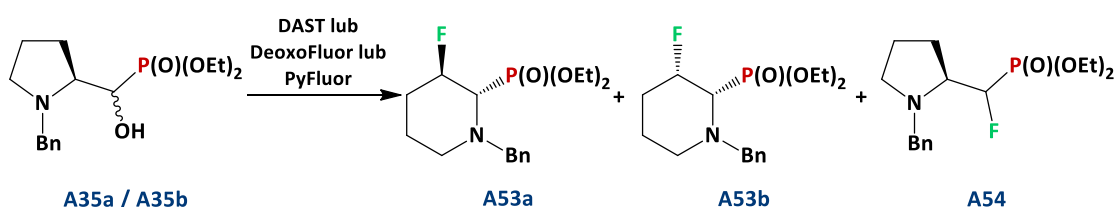
Główny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  15,98 (s).

Poboczny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  15,89 (s).

Synteza (2*S*,3*R*)-1-benzylo-3-fluoropiperidyno-2-ylo)fosfonianu dietylu **A53a**, (2*S*,3*S*)-1-benzylo-3-fluoropiperidyno-2-ylo)fosfonianu dietylu **A53b** i ((*S*)-1-benzylo-pirolidyno-2-ylo)fluorometylo)fosfonianu dietylu **A54**



Notatka 1:

Reakcja alkoholi **A35a / A35b** (211 mg, 0,644 mmol, 1,1 : 1, d.r.) z DAST (0,34 ml, 416 mg, 2,58 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze 0 °C → 45 °C (1 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 99 : 1 (v : v)) 125 mg mieszaniny związków **A53a / A53b** w stosunku 6,2 : 1 (d.r.), w postaci jasnożółtego oleju. Wydajność reakcji 59%.

Notatka 2:

Reakcja alkoholi **A35a / A35b** (51 mg, 0,156 mmol, 2,1 : 1, d.r.) z DAST (0,083 ml, 101 mg, 0,624 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C (1 h), następnie w temperaturze 45 °C (45 min)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 98 : 2 (v : v)) 14 mg substratu **A35b** oraz 25 mg mieszaniny związków **A53a / A53b** w stosunku 11,2 : 1 (d.r.), w postaci jasnożółtego oleju. Wydajność reakcji 49%.

Notatka 3:

Reakcja alkoholi **A35a** / **A35b** (41 mg, 0,125 mmol, 2,1 : 1, d.r.) z DAST (0,066 ml, 81 mg, 0,5 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze -78 °C (1 h), następnie w temperaturze 45 °C (45 min), po czym w temperaturze pokojowej (3 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 98 : 2 (v : v)) 20 mg mieszaniny związków **A53a** / **A53b** w stosunku 20 : 1 (d.r.), w postaci jasnożółtego oleju. Wydajność reakcji 48%.

Notatka 4:

Reakcja alkoholi **A35a** / **A35b** (65 mg, 0,197 mmol, 2,1 : 1, d.r.) z DeoxoFluor (174 mg, 0,788 mmol) zgodnie z procedurą **E** [w temperaturze pokojowej (24 h)] prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 98 : 2 (v : v)) 48 mg mieszaniny związków **A53a** / **A53b** w stosunku 6,3 : 1 (d.r.), w postaci jasnożółtego oleju. Wydajność reakcji 74%.

Notatka 5:

Reakcja alkoholi **A35a** / **A35b** (52 mg, 0,16 mmol, 1,9 : 1, d.r.) z PyFluor (124 mg, 0,768 mmol) oraz DBU (0,192 ml, 195 mg, 1,28 mmol) w toluenie, zgodnie z procedurą **F** (6 dni) prowadziła do otrzymania po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 99 : 1 (v : v)) 23 mg substratu **A35b** oraz 10 mg związku **A53a** w postaci jasnożółtego oleju. Związek **A54** obecny był w śladowych ilościach w mieszaninie poreakcyjnej. Wydajność reakcji 19%.

**Dane spektralne związku **A53a**:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,42 – 7,37 (m, 3H, Ph), 7,32 – 7,27 (m, 2H, Ph), 4,15 – 4,07 (m, 4H, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,06 (dd, *J* = 14,4, 4,8 Hz, 1H, NCHHPh), 3,89 (d, *J* = 14,0 Hz, 1H, NCHHPh), 3,34 (t, *J* = 14,5 Hz, 1H, CHHCHF), 3,30 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, CHP), 3,26 (ddd, *J* = 26,1, 14,2, 2,0 Hz, 1H, CHHCHF), 2,97 – 2,92 (m, 1H, NCHH), 2,62 (b dd, *J* = 12,1, 3,5 Hz, 1H, NCHH), 2,56 – 2,48 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,75 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,31 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 139,90 (s, Ph), 128,46 (s, Ph), 128,25 (s, Ph), 127,14 (s, Ph), 95,88 (dd, *J* = 177,6, 3,1 Hz, CHF), 64,42 (dd, *J* = 125,5, 25,9 Hz, CHP), 61,79 (dd, *J* = 7,3, 4,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) 60,78 (d, *J* = 7,2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60,22 (m, CH<sub>2</sub>Ph), 45,86 (d, *J* = 3,2 Hz, NCH<sub>2</sub>), 43,28 (dd,

$J = 21,8, 10,0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHF}$ ),  $30,20$  (d,  $J = 20,5$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ),  $16,64$  (d,  $J = 5,8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),  $16,54$  (d,  $J = 5,7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  26,96 (d,  $J = 4,1$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -146,12 (br dt,  $J = 27,4, 14,2$  Hz).

$^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  -146,11 (d,  $J = 3,7$  Hz).

**HRMS (ESI):** obliczono dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{FNO}_3\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 330,1629, znaleziono: 330,1626;

Główny sygnał:  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FNO}_3\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{Bn}]^+$ ): 420,2098, znaleziono: 420,2095.

**Dane spektralne związku A53b:**

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7,37 – 7,32 (m, 3H, Ph), 7,31 – 7,29 (m, 2H, Ph), 4,27 – 4,23 (m, 1H,  $\text{OCHHCH}_3$ ), 4,22 – 4,18 (m, 1H,  $\text{OCHHCH}_3$ ), 4,18 – 4,07 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NCH}_2\text{Ph}$ ) 3,43 (dd,  $J = 21,9, 13,5$  Hz, 1H,  $\text{CHP}$ ), 3,19 (d,  $J = 14,6$  Hz, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 3,16 (d,  $J = 13,1$  Hz, 1H,  $\text{CHHCHF}$ ), 3,09 (dd,  $J = 37,3, 14,2$  Hz, 1H,  $\text{CHHCHF}$ ), 2,69 (br d,  $J = 13,5$  Hz, 1H,  $\text{NCHH}$ ), 2,08 (dtd,  $J = 43,5, 13,6, 4,8$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1,92 – 1,86 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1,38 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,32 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  135,63 (s, Ph), 128,96 (s, Ph), 128,27 (s, Ph), 128,01 (s, Ph), 95,95 (dd,  $J = 180,3, 26,3$  Hz,  $\text{CHF}$ ), 65,36 (dd,  $J = 146,2, 21,4$  Hz,  $\text{CHP}$ ), 63,12 (d,  $J = 7,2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61,25 (d,  $J = 7,7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60,56 (dd,  $J = 12,0, 3,6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 46,02 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 44,34 (d,  $J = 20,8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHF}$ ), 29,74 (d,  $J = 22,4$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16,75 (d,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16,47 (d,  $J = 6,2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  23,22 (d,  $J = 63,4$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -144,73 – -145,09 (m).

**HRMS (ESI):** obliczono dla  $\text{C}_{16}\text{H}_{26}\text{FNO}_3\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 330,1629, znaleziono: 330,1626;

Główny sygnał:  $\text{C}_{23}\text{H}_{32}\text{FNO}_3\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{Bn}]^+$ ): 420,2098, znaleziono: 420,2095.

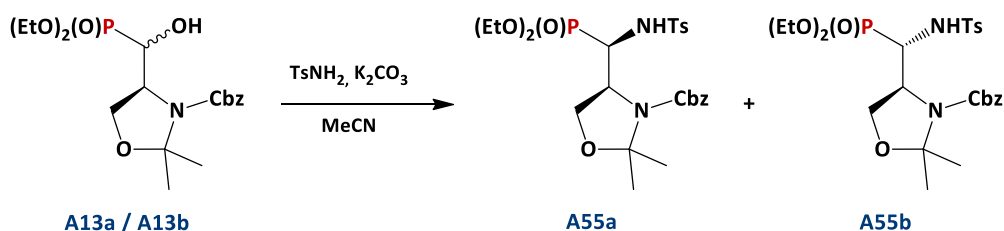
**Diagnostyczne dane spektralne związku A54:**

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  16,51 (d,  $J = 82,0$  Hz).

$^{19}\text{F}$  NMR:  $\delta$  -207,63 (dd,  $J = 81,6, 44,8$  Hz).

## 2.4. Reakcje pochodnych $\alpha$ -hydroksyfosfonianów z *p*-toluenosulfonamidem

Synteza (*S*)-4-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonamido)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu **A55a** i (*S*)-4-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonamido)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylanu benzylu **A55b**



Reakcja związków **A13a / A13b** (45 mg, 0,112 mmol, 13 : 1, d.r.) z TsNH<sub>2</sub> (23 mg, 0,134 mmol) w obecności węglanu potasu (19 mg, 0,134 mmol) zgodnie z procedurą **G** prowadziła do otrzymania mieszaniny **A55a / A55b** w stosunku 12 : 1 (d.r.); po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 98 : 2 (v : v)) 47 mg związku **A55a** w postaci białego ciała stałego. Związek **A55b** widoczny był w śladowych ilościach w mieszaninie poreakcyjnej (<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR) jako jeden rotamer. Wydajność reakcji 75%.

Dane spektralne związku **A55a** (1,2 : 1, r.r.):

Główny rotamer:

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7,60 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, Ar), 7,50 – 7,47 (m, 2H, Ph), 7,41 – 7,36 (m, 3H, Ph), 7,22 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H, Ar), 5,47 (dd,  $J = 9,6, 4,1$  Hz, 1H, NH), 5,26 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H, CHHPh), 5,12 (d,  $J = 12,0$  Hz, 1H, CHHPh), 4,36 (ddd,  $J = 19,2, 9,5, 2,6$  Hz, 1H, CHP), 4,28 – 4,22 (m, 2H, OCHH, CHCHP), 4,07 – 4,02 (m, 2H, OCHH, OCHHCH<sub>3</sub>), 3,98 – 3,95 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 3,90 – 3,85 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 3,80 – 3,75 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 2,40 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1,56 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,49 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,10 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  152,03 (s, C=O), 143,33, 138,51, 136,29, 128,67, 128,31, 128,08, 127,41, 127,14 (8 x s, Ar, Ph), 95,19 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67,39 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 64,37 (s, OCH<sub>2</sub>), 63,02 (d,  $J =$

## CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

---

7,7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,70 (d,  $J = 6,9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56,41 (d,  $J = 14,6$  Hz, CHCHP), 50,77 (d,  $J = 150,2$  Hz, CHP), 25,06 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23,03 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21,57 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16,32 (d,  $J = 5,9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,31 (d,  $J = 5,9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:  $\delta$  20,56.

### Poboczny rotamer:

<sup>1</sup>H NMR:  $\delta$  7,77 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H, Ar), 7,41 – 7,34 (m, 5H, Ph), 7,24 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, Ph), 5,65 (dd,  $J = 9,7, 4,6$  Hz, 1H, NH), 5,23 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H, CHHPh), 5,17 (d,  $J = 12,3$  Hz, 1H, CHHPh), 4,58 (ddd,  $J = 19,7, 9,6, 2,5$  Hz, 1H, CHP), 4,28 – 4,22 (m, 2H, OCHH, CHCHP), 4,07 – 4,02 (m, 1H, OCHH), 3,98 – 3,95 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 3,75 – 3,62 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCHHCH<sub>3</sub>), 2,38 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1,54 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,42 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,24 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,14 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  153,42 (s, C=O), 143,29, 138,42, 136,14, 128,67, 128,23, 128,08, 127,41, 127,14 (8 x s, Ar, Ph), 94,71 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67,61 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 64,03 (s, OCH<sub>2</sub>), 63,10 (d,  $J = 7,3$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,94 (d,  $J = 6,9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57,79 (d,  $J = 13,5$  Hz, CHCHP), 49,63 (d,  $J = 151,2$  Hz, CHP), 25,97 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24,81 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21,55 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16,36 (d,  $J = 5,8$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,23 (d,  $J = 5,8$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

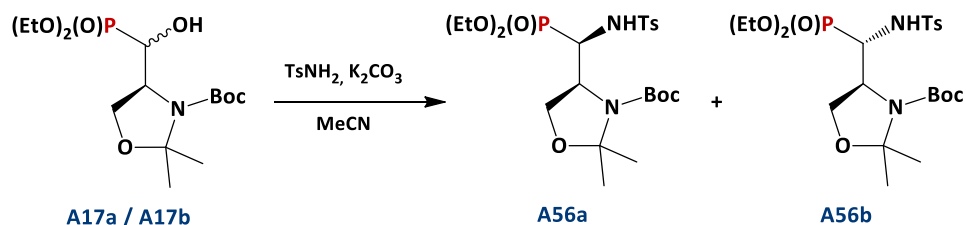
<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:  $\delta$  20,89 (s).

HRMS (ESI): obliczono dla C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>): 555,1924, znaleziono: 555,1919.

### Diagnostyczne dane spektralne związku **A55b**:

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:  $\delta$  20,50 (s).

Synteza *rac*-(*S*)-4-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonamido)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylationu *tert*-butylu **A56a** i *rac*-(*S*)-4-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonamido)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylationu *tert*-butylu **A56b**



Reakcja związków **A17a** / **A17b** (53 mg, 0,144 mmol, 99 : 1, d.r.) z TsNH<sub>2</sub> (30 mg, 0,173 mmol) w obecności węgla potasu (24 mg, 0,173 mmol) zgodnie z procedurą **G** prowadziła do otrzymania mieszaniny **A56a** / **A56b** w stosunku 12 : 1 (d.r.); po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: chloroform / metanol 100 : 0 → 98 : 2 (v : v)) 54 mg związku **A56a** w postaci racematu jako białe krystaliczne ciało stałe. Związek **A56b** widoczny był w śladowych ilościach w mieszaninie poreakcyjnej (<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR) jako jeden rotamer. Wydajność reakcji 72%.

**Notatka 1:**

Reakcja związków **A17a** / **A17b** (99 : 1, d.r.) tylko z węglanem potasu (1,2 eq) zgodnie z procedurą **G** prowadziła do częściowej racemizacji – otrzymania mieszaniny **A17a** / **A17b** w stosunku 3,6 : 1.

**Dane spektralne związku A56a (1,4 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

<sup>1</sup>H NMR: δ 7,78 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,29 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H, Ar), 5,39 (dd, *J* = 10,0, 4,2 Hz, 1H, NH), 4,53 – 4,45 (m, 1H, CHP), 4,28 – 4,22 (m, 2H, CHCHP, OCHH), 4,07 – 4,00 (m, 2H, OCHH, OCHHCH<sub>3</sub>), 3,96 – 3,90 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 3,90 – 3,86 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 3,62 – 3,56 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 2,42 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1,67 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,56 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,47 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,25 – 1,21 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,10 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

## CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

---

**$^{13}\text{C}$  NMR:**  $\delta$  152,57 (s, C=O), 143,06 (s, Ar), 138,47 (s, Ar), 129,33 (s, Ar), 127,35 (s, Ar), 94,30 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80,80 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63,83 (s, OCH<sub>2</sub>), 62,66 (d,  $J$  = 7,1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,56 (d,  $J$  = 7,3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57,28 (d,  $J$  = 13,0 Hz, CHCHP), 49,80 (d,  $J$  = 151,6 Hz, CHP), 28,45 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26,10 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24,48 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21,46 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16,29 (d,  $J$  = 5,6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,18 (d,  $J$  = 5,5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR:**  $\delta$  21,34 (s).

### Poboczny rotamer:

**$^1\text{H}$  NMR:**  $\delta$  7,76 (d,  $J$  = 8,4 Hz, 2H, Ar), 7,29 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H, Ar), 5,08 (dd,  $J$  = 9,2, 3,4 Hz, 1H, NH), 4,53 – 4,45 (m, 1H, CHP), 4,28 – 4,22 (m, 2H, CHCHP, OCHH), 4,07 – 4,00 (m, 4H, OCHH, OCHHCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,90 – 3,86 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 2,42 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1,58 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1,44 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,39 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1,28 (t,  $J$  = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,25 – 1,21 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**$^{13}\text{C}$  NMR:**  $\delta$  151,43 (s, C=O), 143,27 (s, Ar), 138,84 (s, Ar), 129,44 (s, Ar), 126,98 (s, Ar), 94,61 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 80,66 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64,06 (s, OCH<sub>2</sub>), 62,97 (d,  $J$  = 7,3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,45 (d,  $J$  = 7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56,36 (d,  $J$  = 14,3 Hz, CHCHP), 51,56 (d,  $J$  = 152,1 Hz, CHP), 28,45 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 24,99 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 22,51 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21,46 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16,35 (d,  $J$  = 5,6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16,31 (d,  $J$  = 6,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR:**  $\delta$  21,19 (s).

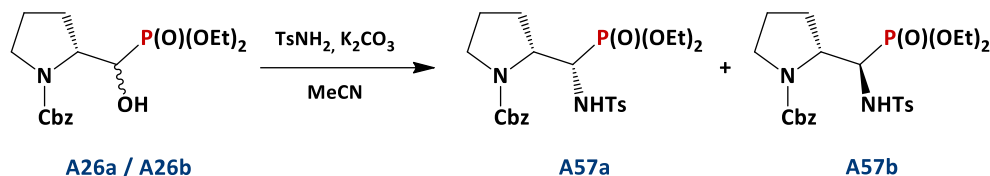
**Temperatura topnienia:** 152 – 153°C.

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>22</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>): 521,2081, znaleziono: 521,2090.

### Diagnostyczne dane spektralne związku [A56b](#):

**$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR:**  $\delta$  21,03 (s).

Synteza *rac*-(*R*)-2-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylationu benzylu **A57a** i *rac*-(*R*)-2-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylationu benzylu **A57b**



Reakcja związków **A26a / A26b** (57 mg, 0,153 mmol, 3,3 : 1, d.r.) z TsNH<sub>2</sub> (32 mg, 0,187 mmol) w obecności węglanu potasu (26 mg, 0,187 mmol) zgodnie z procedurą **G** prowadziła do otrzymania mieszaniny **A57a / A57b** w stosunku 3,7 : 1 (d.r.); po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: heksan / octan etylu 7 : 3 → 0 : 1 (v : v)) 60 mg mieszaniny związków **A57a / A57b** w postaci bezbarwnego oleju. Związek **A57a** powoli krystalizuje z oleju. Analiza rentgenowska otrzymanego kryształu wykazała, że związek **A57a** występuje w postaci racematu. Wydajność reakcji 75%.

**Dane spektralne związku A57a (2,5 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,74 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 7,42 – 7,35 (m, 5H, Ph), 7,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H, Ar), 6,35 (br s, 1H, NH), 5,16 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, CHHP), 5,12 (d, *J* = 12,5 Hz, 1H, CHHP), 4,36 (dd, *J* = 22,1, 9,8 Hz, 1H, CHP), 4,17 – 4,09 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,07 – 4,00 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,97 – 3,91 (m, 1H, CHCHP), 3,43 (ddd, *J* = 12,0, 7,8, 4,7 Hz, 1H, NCHH), 3,15 – 3,11 (m, 1H, NCHH), 2,36 (br s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2,13 – 2,07 (m, 1H, CHHCH), 2,01 – 1,94 (m, 1H, CHHCH), 1,92 – 1,88 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,66 – 1,59 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,30 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,21 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 155,61 (s, C=O), 143,05, 138,3, 136,63, 129,48, 128,45, 127,96, 127,83, 127,04 (8 x s, Ar, Ph), 66,93 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 63,17 (d, *J* = 7,3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,89 (d, *J* = 7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58,73 (d, *J* = 8,8 Hz, CHCHP), 51,94 (d, *J* = 150,4 Hz, CHP), 46,89 (s, NCH<sub>2</sub>), 27,87 (s, CH<sub>2</sub>CH), 24,45 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,44 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16,30 (d, *J* = 5,9 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 20,49 (s).

**Poboczny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar), 7,42 – 7,35 (m, 5H, Ph), 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar), 5,55 (dd, *J* = 9,7, 6,9 Hz, 1H, NH), 5,23 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, CHHPh), 5,12 (d, *J* = 12,0 Hz, 1H, CHHPh), 4,49 (ddd, *J* = 22,5, 9,7, 2,0 Hz, 1H, CHP), 4,24 – 4,20 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,00 – 3,91 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,92 – 3,87 (m, 1H, CHCHP), 3,27 (dt, *J* = 9,8, 6,6 Hz, 1H, NCHH), 2,61 (dt, *J* = 10,7, 6,8 Hz, 1H, NCHH), 2,41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2,28 – 2,20 (m, 1H, CHHCH), 2,00 – 1,94 (m, 1H, CHHCH), 1,92 – 1,88 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,66 – 1,59 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,25 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 154,15 (s, C=O), 143,00, 138,56, 136,16, 129,48, 128,53, 127,96, 127,83, 126,65 (8 x s, Ar, Ph), 67,43 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 63,17 (d, *J* = 7,3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,89 (d, *J* = 7,0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57,13 (d, *J* = 13,7 Hz, CHCHP), 51,71 (d, *J* = 146,6 Hz, CHP), 46,40 (s, NCH<sub>2</sub>), 27,60 (s, CH<sub>2</sub>CH), 23,94 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,50 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16,48 (d, *J* = 5,6 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 20,71 (s).

**Temperatura topnienia:** 136 – 138°C.

**HRMS (ESI):** obliczono dla C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PS<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>): 525,1819, znaleziono: 525,1834.

**Dane spektralne związku [A57b](#) (4,5 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,67 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H, Ar), 7,42 – 7,35 (m, 5H, Ph), 7,16 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, Ar), 6,22 (d, *J* = 8,3 Hz, 1H, NH), 5,09 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, CHHPh), 5,02 (d, *J* = 12,4 Hz, 1H, CHHPh), 4,29 – 4,25 (m, 3H, CHCHP, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4,07 – 4,00 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3,66 – 3,60 (m, 1H, CHP), 3,15 – 3,11 (m, 1H, NCHH), 2,72 (ddd, *J* = 10,3, 7,1, 3,1 Hz, 1H, NCHH), 2,31 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2,13 – 2,07 (m, 1H, CHHCH), 2,01 – 1,94 (m, 1H, CHHCH), 1,84 – 1,81 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,74 – 1,70 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1,30 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1,19 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

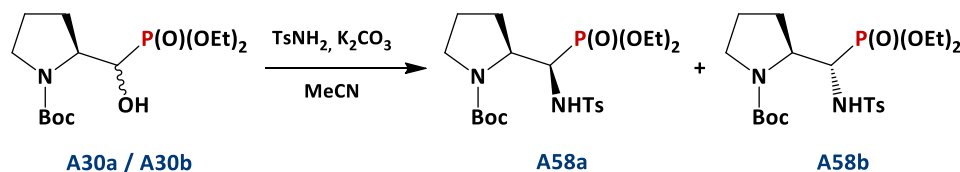
**<sup>13</sup>C NMR:** δ 157,43 (s, C=O), 143,05 (br s), 138,36, 136,40, 129,52, 128,57, 127,83, 126,14, 126,69 (8 x s, Ar, Ph), 67,38 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 63,48 (d, *J* = 7,5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62,63 (d, *J* = 6,9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57,27 (d, *J* = 11,1 Hz, CHCHP), 55,15 (d, *J* = 156,3 Hz, CHP), 46,40 (s, NCH<sub>2</sub>), 29,20 (s, CH<sub>2</sub>CH), 23,37 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21,38 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16,21 (d, *J* = 6,1 Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 20,49 (s).

**Poboczny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):**

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  20,88 (s).

Synteza *rac*-(*S*)-2-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu tert-butylu **A58a** i *rac*-(*S*)-2-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylanu tert-butylu **A58b**



Reakcja związków **A30a** / **A30b** (80 mg, 0,237 mmol, 4 : 1, d.r.) z  $\text{TsNH}_2$  (49 mg, 0,284 mmol) w obecności węgla potasu (39 mg, 0,284 mmol) zgodnie z procedurą **G** prowadziła do otrzymania mieszaniny **A58a** / **A58b** w stosunku 4,4 : 1 (d.r.); po izolacji na kolumnie chromatograficznej (eluent: heksan / octan etylu 1 : 1  $\rightarrow$  0 : 1 (v : v)) 68 mg mieszaniny związków **A58a** / **A58b** w postaci bezbarwnego oleju. Związek **A58a** powoli krystalizuje z oleju. Analiza rentgenowska otrzymanego kryształu wykazała, że związek **A58a** występuje w postaci racematu. Wydajność reakcji 59%.

**Dane spektralne związku **A58a** (1,5 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  7,76 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, Ar), 7,27 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H, Ar), 4,30 (dd,  $J = 21,4, 0,9$  Hz, 1H, *CHP*), 4,18 – 4,05 (m, 4H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4,04 – 3,91 (m, 1H, *CHCHP*), 3,13 – 2,96 (m, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 2,41 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2,10 – 1,98 (m, 1H, *CHHCH*), 1,98 – 1,81 (m, 2H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ , *CHHCH*), 1,64 – 1,58 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1,48 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1,33 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,31 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  155,34 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 142,95 (s, Ar), 138,36 (s, Ar), 129,44 (s, Ar), 127,18 (s, Ar), 79,66 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 62,74 (d,  $J = 6,8$  Hz, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 58,26 (d,  $J = 8,1$  Hz, *CHCHP*), 52,26 (d,  $J = 150,5$  Hz, *CHP*), 47,10 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 28,47 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 27,99 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 24,38 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 21,47 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16,52 – 16,22 (m, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 21,03 (s).

**Poboczny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,68 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 4,60 (dd, *J* = 22,9, 1,4 Hz, 1H, *CHP*), 4,04 – 3,91 (m, 4H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 3,93 – 3,86 (m, 1H, *CHCHP*), 3,86 – 3,79 (m, 1H, *NCHH*), 3,36 – 3,25 (m, 1H, *NCHH*), 2,41 (br s, 3H, *ArCH<sub>3</sub>*), 2,23 – 2,10 (m, 1H, *CHHCH*), 1,98 – 1,81 (m, 2H, *NCH<sub>2</sub>CHH*, *CHHCH*), 1,64 – 1,58 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,55 (s, 9H, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 153,67 (s, *C=O*), 142,86 (s, Ar), 138,91 (s, Ar), 129,53 (s, Ar), 126,58 (s, Ar), 80,48 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 63,02 (d, *J* = 7,4 Hz, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 57,03 (d, *J* = 14,0 Hz, *CHCHP*), 52,17 (d, *J* = 147,0 Hz, *CHP*), 46,01 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 28,45 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 27,31 (s, *CH<sub>2</sub>CH*), 23,92 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 21,47 (s, *ArCH<sub>3</sub>*), 16,52 – 16,22 (m, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 21,54 (s).

**Temperatura topnienia:** 119 – 121°C.

**HRMS (ESI):** obliczono dla *C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PS<sup>+</sup>* (*[M + H]<sup>+</sup>*): 491,1975, znaleziono: 491,1986.

**Dane spektralne związku **A58b** (2,2 : 1, r.r.):**

**Główny rotamer:**

**<sup>1</sup>H NMR:** δ 7,73 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 7,27 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, Ar), 4,18 – 4,05 (m, 5H, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*, *CHP*), 3,55 (dd, *J* = 14,6, 10,4 Hz, 1H, *CHCHP*), 3,36 – 3,25 (m, 1H, *NCHH*), 2,79 – 2,71 (m, 1H, *NCHH*), 2,41 (s, 3H, *ArCH<sub>3</sub>*), 2,23 – 2,10 (m, 1H, *CHHCH*), 1,81 – 1,74 (m, 1H, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,64 – 1,58 (m, 2H, *CHHCH*, *NCH<sub>2</sub>CHH*), 1,46 (s, 9H, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 1,19 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

**<sup>13</sup>C NMR:** δ 157,30 (s, *C=O*), 142,90 (s, Ar), 138,45 (s, Ar), 129,37 (s, Ar), 127,07 (s, Ar), 80,05 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 62,50 (d, *J* = 6,8 Hz, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*), 56,62 (d, *J* = 11,1 Hz, *CHCHP*), 55,13 (d, *J* = 156,8 Hz, *CHP*), 46,55 (s, *NCH<sub>2</sub>*), 29,47 (s, *CH<sub>2</sub>CH*), 28,41 (s, *C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>*), 23,38 (s, *NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>*), 21,47 (s, *ArCH<sub>3</sub>*), 16,52 – 16,22 (m, 2 x *OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>*).

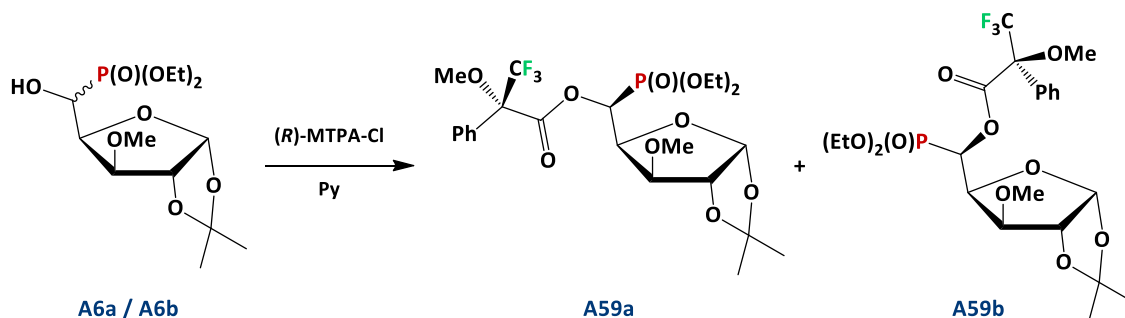
**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 21,27 (s).

**Poboczny rotamer (diagnostyczne dane spektralne):**

**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:** δ 21,40 (s).

## 2.5. Reakcje transformacji otrzymanych związków

Synteza [1,2-O-izopropylideno-5-O-[-[(S)-2'-metoksy-2'-(trifluorometylo)fenyloacetoksy]-3-O-metylo- $\alpha$ -L-ido-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu **A59a** i [1,2-O-izopropylideno-5-O-[-[(S)-2'-metoksy-2'-(trifluorometylo)fenyloacetoksy]-3-O-metylo- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozo)-5-C-fosfonianu dietylu **A59b**



Do roztworu mieszaniny diastereoizomerów **A6a** / **A6b** (32 mg, 0,093 mmol, 4 : 1, d.r.) w pirydynie (2 ml) dodano chlorek kwasu  $\alpha$ -metoksy- $\alpha$ -trifluorometylofenylooctowego – (R)-MTPA-Cl (0,045 ml, 61 mg, 0,242 mmol) i całość mieszano w temperaturze pokojowej (6 h). Następnie rozpuszczalnik odparowano, a do mieszaniny poreakcyjnej dodano nasycony roztwór chlorku sodu i przeprowadzono ekstrakcję chlorkiem metylenu. Warstwy organiczne połączono i osuszono bezwodnym siarczanem (VI) sodu. Otrzymano 55 mg mieszaniny związków **A59a** / **A59b** (3,8 : 1, d.r.) w postaci jasnożółtego oleju. Produktów nie oczyszczano na kolumnie chromatograficznej.

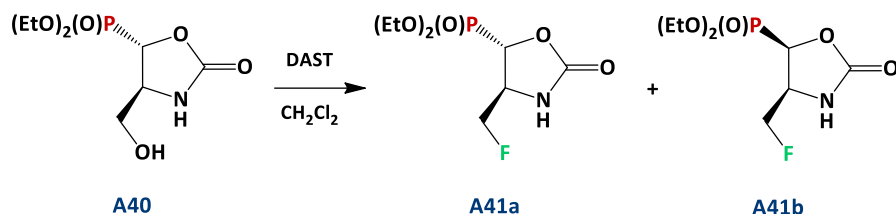
### Diagnostyczne dane spektralne związku **A59a**:

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR:  $\delta$  16,29 (s).

### Diagnostyczne dane spektralne związku **A59b**:

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR:  $\delta$  17,10 (s).

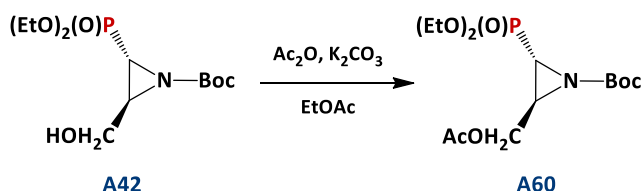
Synteza ((4*S*,5*S*)-4-(fluorometylo)-2-oksooksazolidyno-5-ylo)fosfonianu dietylu **A41a**, ((4*S*,5*R*)-4-(fluorometylo)-2-oksooksazolidyno-5-ylo)fosfonianu dietylu **A41b**



Reakcja związku **A40** (13 mg, 0,051 mmol) z DAST (0,027 ml, 33 mg, 0,205 mmol) zgodnie z procedurą **D** [w temperaturze pokojowej (4 dni)] prowadziła do otrzymania 12 mg mieszaniny poreakcyjnej zawierającej diastereoizomery **A41a** / **A41b** w stosunku 12 : 1 (d.r.). Mieszaniny poreakcyjnej nie oczyszczono na kolumnie chromatograficznej.

**Dane spektralne związków **A41a** / **A41b** – patrz powyżej**

Synteza (2*S*,3*S*)-3-acetoksymetylo-1-(*tert*-butoksykarbonylo)azyrydyn-2-ylo-2-fosfonianu dietylu **A60**



Do mieszaniny związku **A42** (56 mg, 0,18 mmol) w bezwodnym octanie etylu (5 ml) dodano bezwodnik octowy (0,086 ml, 92 mg, 0,9 mmol) oraz węglan potasu (50 mg, 0,36 mmol). Całość mieszano w temperaturze pokojowej przez 2 dni. Mieszanina poreakcyjna została oczyszczona na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym (eluent: chloroform / metanol 99 : 1 (v : v)). Otrzymano 52 mg związku **A60** [151] w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność reakcji 82%.

Diagnostyczne dane spektralne związku **A60** (1,1 : 1, r.r.)

Główny rotamer:

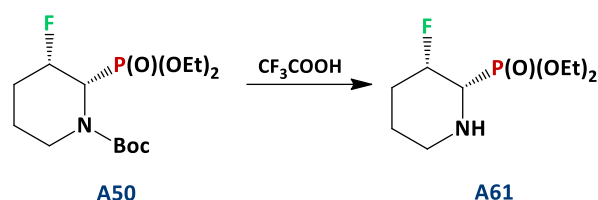
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  18,33 (s).

Poboczny rotamer:

$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR:  $\delta$  18,63 (s).

Pozostałe dane spektralne zawarte w literaturze: [151]

Synteza (2*S*,3*S*)-3-fluoropiperdyd-2-ylofosfonianu dietylu **A61**



Do schłodzonego do 0 °C związku **A50** (62 mg, 0,183 mmol) dodano 1 ml kwasu trifluorooctowego. Całość mieszano w tej temperaturze przez 3 h, następnie kwas odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a produkt oczyszczono na kolumnie chromatograficznej wypełnionej żelami krzemionkowymi (eluent: chloroform / metanol 95 : 5 (v : v)). Otrzymano 32 mg związku **A61** w postaci bezbarwnego oleju. Wydajność reakcji 73%.

Dane spektralne związku **A61**:

$^1\text{H}$  NMR:  $\delta$  4,62 (dq,  $J = 48,0, 8,3, 4,4$  Hz, 1H, CHF), 4,17 („pd”,  $J = 7,1, 2,2$  Hz, 4H, 2 x  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3,02 (dt,  $J = 11,7, 3,5$  Hz, 1H, NCHH), 2,97 (ddd,  $J = 10,4, 8,5, 5,4$  Hz, 1H, CHP), 2,50 (t,  $J = 11,2$  Hz, 1H, NCHH), 2,26 – 2,18 (m, 1H, CHHCHF), 1,99 (br s, 1H, NH), 1,74 (tt,  $J = 7,0, 3,9$  Hz, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1,60 – 1,48 (m, 2H, CHHCHF,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1,33 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1,32 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).

$^{13}\text{C}$  NMR:  $\delta$  88,28 (dd,  $J = 177,3, 3,7$  Hz, CHF), 62,76 (d,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62,59 (d,  $J = 6,7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 58,09 (dd,  $J = 156,6, 23,2$  Hz, CHP), 45,62 (d,  $J = 13,8$  Hz,  $\text{NCH}_2$ ), 31,12

## CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

---

(dd,  $J = 19,0, 11,0$  Hz, CH<sub>2</sub>CHF), 24,12 (d,  $J = 9,3$  Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16,58 (d,  $J = 5,7$  Hz, 2 x OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).

<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR:  $\delta$  23,79 (d,  $J = 6,0$  Hz).

<sup>19</sup>F NMR:  $\delta$  -176,49 – -176,61 (m).

HRMS (ESI): obliczono dla C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub>P<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>): 240,1159, znaleziono: 240,1148.

## CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

### 3. Dane krystalograficzne dla struktur krystalicznych

Związek	A30a	A56a	A57a	A58a
Wzór sumaryczny	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> NO <sub>6</sub> P	C <sub>22</sub> H <sub>37</sub> N <sub>2</sub> O <sub>8</sub> PS	C <sub>24</sub> H <sub>33</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> PS	C <sub>21</sub> H <sub>35</sub> N <sub>2</sub> O <sub>7</sub> PS
Masa molowa	337,34	520,56	524,55	490,54
Układ krystalograficzny	jednoskośny	trójskośny	trójskośny	jednoskośny
Grupa przestrzenna	P2 <sub>1</sub>	P-1	P-1	P2 <sub>1</sub> /n
<i>a</i> [Å]	5,4724(2)	11,2960(6)	9,1196(7)	12,0490(3)
<i>b</i> [Å]	17,2818(5)	12,0965(6)	11,0522(9)	14,4880(3)
<i>c</i> [Å]	9,2886(3)	12,4628(6)	13,6480(13)	14,5588(4)
$\alpha$ [°]	90	112,998(5)	71,568(8)	90
$\beta$ [°]	105,440(4)	110,653(4)	77,690(7)	98,544(3)
$\gamma$ [°]	90	98,152(4)	87,393(6)	90
<i>V</i> [Å <sup>3</sup> ]	846,75(5)	1387,41(16)	1274,7(2)	2513,25(12)
<i>Z</i>	2	2	2	4
$\rho$ [g/cm <sup>3</sup> ]	1,32	1,25	1,37	1,30
F(000)	364	556	556	1048
$\mu$ [mm <sup>-1</sup> ]	0,190	0,219	0,236	0,234
$\Theta_{\min} / \Theta_{\max}$ [°]	6,55 – 56,80	3,37 – 26,43	3,31 – 26,58	6,77 – 52,70
Liczba zmierzonych refleksów	3502	16691	8392	9609
Liczba niezależnych refleksów ( <i>R</i> <sub>int</sub> )	2452 (0,012)	5328 (0,017)	4881 (0,027)	4794 (0,014)
<i>R</i> <sub>1</sub> / <i>wR</i> <sub>2</sub> [ <i>I</i> > 2 $\sigma$ ( <i>I</i> )]	0,022/0,059	0,059/0,173	0,085/0,191	0,032/0,083
<i>R</i> <sub>1</sub> / <i>wR</i> <sub>2</sub> [wszystkie <i>I</i> ]	0,023/0,059	0,068/0,181	0,117/0,205	0,035/0,085
Dobroć dopasowania oparta na <i>F</i> <sup>2</sup>	1,03	1,08	1,02	1,06
$\Delta\rho_{\max} / \Delta\rho_{\min}$ [e/Å <sup>3</sup> ]	0,26/-0,23	0,70/-0,48	1,80/-1,03	0,39/-0,40

# **VI. PODSUMOWANIE I WNIOSKI**



Przedstawiona rozprawa doktorska prezentuje wyniki badań nad syntezą i właściwościami  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych wybranych węglowodanów oraz aminokwasów. Jako dogodne związki wyjściowe otrzymano pochodne: heksofuranozy o konfiguracji  $\alpha$ -D-allo i  $\alpha$ -D-gluko (**A3a,b**), pentofuranozy o konfiguracji  $\beta$ -L-ido i  $\alpha$ -D-gluko (**A6a,b**), oraz *N,O*-izopropylidenoseryny i proliny posiadające takie grupy ochronne na atomie azotu jak: *N*-benzyloksykarbonylową (**A13a,b** i **A26a,b**), *N-tert*-butoksykarbonylową (**A17a,b** i **A30a,b**) lub *N*-benzylową (**A22a,b** i **A35a,b**). Celem pracy było zbadanie wpływu grup sąsiadujących (w tym grupy fosfodiesterowej) obecnych w cząsteczkach na stereoselektywność oraz przebieg reakcji fluorowania nukleofilowego oraz reakcji z *p*-toluenosulfonamidem (w środowisku zasadowym); prowadzących do otrzymania fluoro- i sulfonoamidofosfonianowych pochodnych o potencjalnej aktywności biologicznej.

W pierwszym etapie badań opracowano wydajne metody syntezy  $\alpha$ -hydroksylowych pochodnych estrów kwasów fosfonowych, w których ostatni etap obejmował katalizowane zasadą reakcje Pudovika odpowiednich aldehydów lub ketonów z fosforynem dietylu. Określono konfigurację nowo powstałych centrów stereogenicznych i stwierdzono, że diastereoselektywność reakcji addycja fosforynu do wiązania karbonylowego jest wynikiem budowy przestrzennej związku oraz wpływu grup ochronnych i przebiega zgodnie z modelem Felkina-Anha. Wykazano również, iż dla pochodnych aminokwasów w przewadze tworzył się diastereoizomer o konfiguracji 1'*R,S* (lub 1'*S,R* dla pochodnej *N*-Cbz-proliny) podczas gdy reakcja Pudovika pochodnych węglowodanów prowadziła do otrzymania głównie związków o konfiguracji  $\alpha$ -D-allozyheksofuranozy i  $\beta$ -L-idopentofuranozy.

W kolejnym etapie badań opracowano metodę fluorowania nukleofilowego pochodnych kwasów fosfonowych zawierających ugrupowanie  $\beta$ -L-ido- i  $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozy (**A6a,b**) posiadających wolną grupę hydroksylową przy atomie węgla C-5. Wykazano, iż w wyniku reakcji pochodnych  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych z DAST tworzą się pochodne  $\alpha$ -fluoroalkilofosfonianowe według mechanizmu  $S_N2$  bez udziału grup sąsiadujących. Stwierdzono jednak, że związek **A6b** reaguje wolniej niż diastereoizomer

**A6a**, ze względu na występowanie zawady sterycznej utrudniającej zajście reakcji na atomie C-5.

Zbadano także reakcje fluorowania nukleofilowego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych seryny wykorzystując wybrane odczynniki fluorujące: DAST, DeoxoFluor oraz PyFluor. Wykazano, że reakcje pochodnych seryny blokowanej grupami *N*-Cbz **A13a** oraz *N*-Boc **A17a** z DAST lub DeoxoFluor prowadzą do otrzymania nie zawierającej atomu fluoru pochodnej oksazolidyno-2-onu **A37**. Stwierdzono, że powstała ona w wyniku reakcji grupy ochronnej znajdującej się na atomie azotu z grupą opuszczającą powstałą w trakcie reakcji grupy hydroksylowej z odczynnikiem fluorującym. Wykazano również, że pochodna bicykliczna oksazolidyno-2-onu **A37** przekształca się w pochodną hydroksylową **A40** lub fluorek **A41a,b** (w wyniku usunięcia *N,O*-izopropylidenowej grupy ochronnej). Ponadto, stwierdzono, że konkurencyjna reakcja prowadzi do utworzenia niefluorowanych pochodnych azyrydiny takich jak *N*-Cbz **A38** lub *N*-Boc **A42** jako produktów będących wynikiem zmniejszenia pierścienia heterocyklicznego w wyniku udziału sąsiedniego atomu azotu w reakcji z odczynnikiem fluorującym DAST lub DeoxoFluor. Co więcej, wykazano, że reakcje pochodnych *N*-Cbz **A13a** oraz *N*-Boc **A17a** seryny z odczynnikiem PyFluor prowadzą do otrzymania estrów sulfonowych **A39** i **A43**. Dodatkowo określono, że w reakcjach fluorowania nukleofilowego pochodnych seryny blokowanej dodatkowo grupą *N*-Bn **A22a,b** tworzą się fluoroalkilofosfonianowe pochodne 2,2-dimetylooksazolidyny **A44a,b** zgodnie z mechanizmem zaprezentowanym w niniejszej rozprawie doktorskiej.

Kolejny etap badań obejmował reakcje fluorowania nukleofilowego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych proliny z wybranymi odczynnikami fluorującymi. Wykazano, że reakcje pochodnych *N*-Cbz **A26a** i *N*-Boc **A30a** proliny z DAST oraz DeoxoFluor przebiegają z udziałem jonu azyrydyniowego, po czym w wyniku otwarcia pierścienia otrzymano fluorowane aminofosfoniany z wysoką regioselektywnością – głównie pochodnych piperydiny (**A46** i **A50**) oraz pobocznie pochodnych proliny (**A47** i **A51**). Wykazano, że na konformację pochodnych piperydiny wpływa obecność dużych grup ochronnych znajdujących się na atomie azotu, które wymuszają konformację skręconej łodzi. Dodatkowo wykazano, że reakcje obu diastereoizomerów

$\alpha$ -hydroksylowych pochodnych *N*-Cbz **A26a** i *N*-Boc **A30a** proliny prowadzą do utworzenia niezawierających atomu fluoru bicyklicznych pochodnych oksazolidyno-2-onu (**A45a,b** i **A49a,b**), które analogicznie do pochodnej seryny **A37** są wynikiem reakcji grupy ochronnej atomu azotu z odczynnikiem fluorującym. Określono również strukturę produktów reakcji pochodnych *N*-Cbz **A26a,b** i *N*-Boc **A30a,b** proliny z odczynnikiem PyFluor. Podobnie do analogicznych pochodnych seryny wykazano, że reakcje prowadzą do tworzenia się estrów sulfonowych. Natomiast w wyniku reakcji pochodnych *N*-Bn **A26a,b** proliny z odczynnikami DAST, DeoxoFluor lub PyFluor otrzymano dwa diastereoizomery  $\beta$ -fluorofosfonianowej pochodnej piperydiny **A53a,b**.

Co więcej, otrzymane  $\alpha$ -hydroksyfosfoniany poddano działaniu *p*-toluenosulfonamidu w obecności węgla potasu. Wykazano, że w wyniku reakcji pochodnych *N*-Boc oraz *N*-Cbz seryny i proliny następuje przekształcenie grupy hydroksylowej, w wyniku czego powstają odpowiednie pochodne  $\alpha$ -(*N*-tosyloamido)fosfonianów. Udowodniono także, że transformacja grupy hydroksylowej przebiega przez odtworzenie wiązania karbonylowego zgodnie z mechanizmem reakcji retro-Abramova, a następnie przez iminowy związek pośredni i addycję fosforanu dietylu powstałego w trakcie reakcji. Obserwowana diastereoselektywność reakcji była zbliżona do wyników uzyskanych dla reakcji Pudovika odpowiednich aldehydów z fosforanem dietylu katalizowanych zasadą. Stwierdzono również, że pochodne  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowe heksofuranozy (**A3a,b**), pentofuranozy (**A6a,b**), a także *N*-Bn pochodne seryny **A22a,b** i proliny **A35a,b** nie ulegają reakcji z *p*-toluenosulfonamidem.

Struktury otrzymanych związków zostały określone za pomocą dostępnych metod spektroskopowych, takich jak:  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{31}\text{P}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR,  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  COSY, HSQC,  $^1\text{H} - ^1\text{H}$  NOESY i  $^{19}\text{F} - ^1\text{H}$  HOESY, a także spektrometrii masowej sprzężonej z chromatografią gazową oraz wysokorozdzielczej spektrometrii mas.



## **VII. BIBLIOGRAFIA**



## BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Rapp M., Mrowiec P., Koroniak H., "Application of DAST Mediated Reactions in Transformations of  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates Derived from O-Isopropylidene-Protected Carbohydrate Derivatives," *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, **2017**, 192, 6, p. 745–751.
- [2] Cytlak T., Skibińska M., Kaczmarek P., Kaźmierczak M., Rapp M., Kubicki M., Koroniak H., "Functionalization of  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates as a Convenient Route to N-Tosyl- $\alpha$ -Aminophosphonates," *RSC Adv.*, **2018**, 8, 22, p. 11957–11974.
- [3] Kaczmarek P., Rapp M., Koroniak H., "Pyrrolidine and Oxazolidine Ring Transformations in Proline and Serine Derivatives of  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates Induced by Deoxyfluorinating Reagents," *RSC Adv.*, **2018**, 8, 43, p. 24444–24457.
- [4] Engel R., "Phosphonates as Analogues of Natural Phosphates," *Chem. Rev.*, **1977**, 77, 3, p. 349–367.
- [5] Schultz C., "Prodrugs of Biologically Active Phosphate Esters," *Bioorg. Med. Chem.*, **2003**, 11, p. 885–898.
- [6] Azéma L., Baron R., Ladame S., "Targeting Enzymes with Phosphonate-Based Inhibitors: Mimics of Tetrahedral Transition States and Stable Isosteric Analogues of Phosphates," *Curr. Enzym. Inhib.*, **2006**, 2, 1, p. 61–72.
- [7] Romanenko V. D., Kukhar V. P., "Fluorinated Phosphonates: Synthesis and Biomedical Application," *Chem. Rev.*, **2006**, 106, 9, p. 3868–3935.
- [8] Nieschalk J., Batsanov A. S., O'Hagan D., Howard J. A. K., "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, 1, p. 165–176.
- [9] Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D., *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., **2008**.
- [10] O'Hagan D., Rzepa H. S., "Some Influences of Fluorine in Bioorganic Chemistry," *Chem. Commun.*, **1997**, p. 645–652.
- [11] Ordóñez M., Rojas-Cabrera H., Cativiela C., "An Overview of Stereoselective Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonic Acids and Derivatives," *Tetrahedron*, **2009**, 65, p. 17–49.
- [12] Kafarski P., Lejczak B., "Biological Activity of Aminophosphonic Acids," *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **1991**, 63, p. 193–215.
- [13] Mucha A., Kafarski P., Berlicki Ł., "Remarkable Potential of the  $\alpha$ -Aminophosphonate / Phosphinate Structural Motif in Medicinal Chemistry," *J. Med. Chem.*, **2011**, 54, p. 5955–5980.
- [14] Van der Veken P., Senten K., Kertész I., Haemers A., Augustyns K., " $\beta$ -Fluorinated Proline Derivatives: Potential Transition State Inhibitors for Proline Selective Serine Dipeptidases," *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 5, p. 969–972.
- [15] Senten K., Daniëls L., Van Der Veken P., De Meester I., Lambeir A.-M., Scharpé S., Haemers A., et al., "Rapid Parallel Synthesis of Dipeptide Diphenyl Phosphonate Esters as Inhibitors of Dipeptidyl Peptidases," *J. Comb. Chem.*, **2003**, 5, 3, p. 336–344.
- [16] Kukhar V. P., Hudson H. R. eds., *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids: Chemistry and Biological Activity*. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd, **2000**.
- [17] Emgenbroich M., Wulff G., "A New Enzyme Model For Enantioselective Esterases Based On Molecularly Imprinted Polymers," *Chem. - A Eur. J.*, **2003**, 9, 17, p. 4106–4117.
- [18] Stowasser B., Budt K.-H., Jian-Qi L., Peyman A., Ruppert D., "New Hybrid Transition State Analog Inhibitors of HIV Protease with Peripheric C2-Symmetry," *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 44, p. 6625–6628.
- [19] Patel D. V., Rielly-Gauvin K., Ryono D. E., Free C. A., Rogers W. L., Smith S. A., DeForrest J. M., et al., " $\alpha$ -Hydroxy Phosphinyl-Based Inhibitors of Human Renin," *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 22, p. 4557–4569.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [20] Patel D. V., Rielly-Gauvin K., Ryono D. E., "Preparation of Peptidic  $\alpha$ -Hydroxy Phosphonates a New Class of Transition State Analog Renin Inhibitors," *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 39, p. 5587–5590.
- [21] Burke, Jr. T. R., Barchi, Jr. J. J., George C., Wolf G., Shoelson S. E., Yan X., "Conformationally Constrained Phosphotyrosyl Mimetics Designed as Monomeric Src Homology 2 Domain Inhibitors," *J. Med. Chem.*, **1995**, 38, 8, p. 1386–1396.
- [22] Boduszek B., Oleksyszyn J., Kam C.-M., Selzler J., Smith R. E., Powers J. C., "Dipeptide Phosphonates as Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV," *J. Med. Chem.*, **1994**, 37, 23, p. 3969–3976.
- [23] Lambeir A.-M., Borloo M., De Meester I., Belyaev A., Augustyns K., Hendriks D., Scharpé S., et al., "Dipeptide-Derived Diphenyl Phosphonate Esters: Mechanism-Based Inhibitors of Dipeptidyl Peptidase IV," *Biochim. Biophys. Acta*, **1996**, 1290, p. 76–82.
- [24] Atherton F. R., Hassall C. H., Lambert R. W., "Synthesis and Structure-Activity Relationships of Antibacterial Phosphonopeptides Incorporating (1-Aminoethyl)Phosphonic Acid and (Amino-methyl)Phosphonic Acid," *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 1, p. 29–40.
- [25] Kametani T., Kigasawa K., Hiiragi M., Wakisaka K., Haga S., Sugi H., Tanigawa K., et al., "Studies on the Synthesis of Chemotherapeutics. Part XI. Synthesis and Antibacterial Activities of Phosphonopeptides," *Heterocycles*, **1981**, 16, 7, p. 1205–1242.
- [26] Lejczak B., Kafarski P., Sztajer H., Mastalerz P., "Antibacterial Activity of Phosphono Dipeptides Related to Alafosfalin," *J. Med. Chem.*, **1986**, 29, 11, p. 2212–2217.
- [27] Baylis E. K., Campbell C. D., Dingwall J. G., "1-Aminoalkylphosphonous Acids. Part 1. Isosteres of the Protein Amino Acids," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1984**, 0, p. 2845–2853.
- [28] Grembecka J., Mucha A., Cierpicki T., Kafarski P., "The Most Potent Organophosphorus Inhibitors of Leucine Aminopeptidase. Structure-Based Design, Chemistry, and Activity," *J. Med. Chem.*, **2003**, 46, 13, p. 2641–2655.
- [29] Liu W., Rogers C. J., Fisher A. J., Toney M. D., "Aminophosphonate Inhibitors of Dialkylglycine Decarboxylase: Structural Basis for Slow Binding Inhibition," *Biochemistry*, **2002**, 41, 41, p. 12320–12328.
- [30] Atherton F. R., Hall M. J., Hassall C. H., Lambert R. W., Lloyd W. J., Ringrose P. S., "Phosphonopeptides as Antibacterial Agents: Mechanism of Action of Alaphosphin," *Antimicrob. Agents Chemother.*, **1979**, 15, 5, p. 696–705.
- [31] Huang J., Chen R., "An Overview of Recent Advances on the Synthesis and Biological Activity of  $\alpha$ -aminophosphonic Acid Derivatives," *Heteroat. Chem.*, **2000**, 11, 7, p. 480–492.
- [32] Maier L., Diel P. J., "Synthesis, Physical and Biological Properties of the Phosphorus Analogues Of Phenylalanine and Related Compounds," *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, **1994**, 90, p. 259–279.
- [33] Yager K. M., Taylor C. M., Smith III A. B., "Asymmetric Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates via Diastereoselective Addition of Lithium Diethyl Phosphite to Chelating Imines," *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 20, p. 9377–9378.
- [34] Lavielle G., Hautefaye P., Schaeffer C., Boutin J. A., Cudennec C. A., Pierré A., "New  $\alpha$ -Amino Phosphonic Acid Derivatives of Vinblastine: Chemistry and Antitumor Activity," *J. Med. Chem.*, **1991**, 34, 7, p. 1998–2003.
- [35] Odinets I. L., Artyushin O. I., Lyssenko K. A., Shevchenko N. E., Nenajdenko V. G., Röschenthaier G.-V., "Facile Synthesis of Cyclic  $\alpha$ -Perfluoroalkyl- $\alpha$ -Aminophosphonates," *J. Fluor. Chem.*, **2009**, 130, 7, p. 662–666.
- [36] Giannousis P. P., Bartlett P. A., "Phosphorus Amino Acid Analogs as Inhibitors of Leucine Aminopeptidase," *J. Med. Chem.*, **1987**, 30, 9, p. 1603–1609.
- [37] Palacios F., Alonso C., de los Santos J. M., "Synthesis of  $\beta$ -Aminophosphonates and -Phosphinates," *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 3, p. 899–931.
- [38] Horiguchi M., Kandatsu M., "Isolation of 2-Aminoethane Phosphonic Acid from Rumen Protozoa," *Nature*, **1959**, 184, 4690, p. 901–902.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [39] Hendlin D., Stapley E. O., Jackson M., Wallick H., Miller A. K., Wolf F. J., Miller T. W., et al., "Phosphonomycin, a New Antibiotic Produced by Strains of Streptomyces," *Science*, **1969**, 166, 3901, p. 122–123.
- [40] Michalopoulos A. S., Livaditis I. G., Gougoutas V., "The Revival of Fosfomycin," *Int. J. Infect. Dis.*, **2011**, 15, 11, p. e732–e739.
- [41] Wróblewski A. E., Bąk-Sypień I. I., "New Analogues of Fosfomycin—synthesis of Diethyl (1R,2R)- and (1S,2R)-1,2-Epoxy-3-Hydroxypropylphosphonates," *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 4, p. 520–526.
- [42] Berlin K. D., Rengaraju S., "Phosphonomycin Analogs: Synthesis of Diethyl Esters of Cis- and Trans-(2-Methyl-3-Aziridinyl) Phosphonates and Derivatives from Phenyl Isocyanate," *Proc. Oklahoma Acad. Sci.*, **1973**, 53, p. 73–77.
- [43] McEldoon W. L., Wiemer D. F., "Synthesis of Nucleoside Epoxyphosphonates," *Tetrahedron*, **1996**, 52, 36, p. 11695–11704.
- [44] Kolodiazny O. I., "Asymmetric Synthesis of Hydroxyphosphonates," *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, 16, 20, p. 3295–3340.
- [45] Halazy S., Ehrhard A., Eggenspieler A., Berges-Gross V., Danzin C., "Fluorophosphonate Derivatives of N9-Benzylguanine as Potent, Slow-Binding Multisubstrate Analogue Inhibitors of Purine Nucleoside Phosphorylase," *Tetrahedron*, **1996**, 52, 1, p. 177–184.
- [46] Pochetti G., Gavuzzo E., Campestre C., Agamennone M., Tortorella P., Consalvi V., Gallina C., et al., "Structural Insight into the Stereoselective Inhibition of MMP-8 by Enantiomeric Sulfonamide Phosphonates," *J. Med. Chem.*, **2006**, 49, 3, p. 923–931.
- [47] Dellaria J. F., Maki R. G., Stein H. H., Cohen J., Whittern D., Marsh K., Hoffman D. J., et al., "New Inhibitors of Renin That Contain Novel Phosphostatine Leu-Val Replacements," *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 2, p. 534–542.
- [48] Abdel-Rahman R. M., Ali T. E., Abdel-Kariem S. M., "Methods for Synthesis of N-Heterocyclyl/Heteroaryl- $\alpha$ -Aminophosphonates and  $\alpha$ -(Azaheterocyclyl)Phosphonates," *Arkivoc*, **2016**, 2016, 1, p. 183–211.
- [49] Murphy P. J.ed., *Organophosphorus Reagents: A Practical Approach in Chemistry*. Oxford: Oxford University Press, **2004**.
- [50] Engel R., Cohen J. I., *Synthesis of Carbon–Phosphorus Bonds*, 2nd ed. CRC Press, **2004**.
- [51] Thenappan A., Burton D. J., "Reduction-Olefination of Esters: A New and Efficient Synthesis of  $\alpha$ -Fluoro  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters," *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 15, p. 4639–4642.
- [52] Gali H., Prabhu K. R., Karra S. R., Katti K. V., "Facile Ring-Opening Reactions of Phthalimides as a New Strategy to Synthesize Amide-Functionalized Phosphonates, Primary Phosphines, and Bisphosphines," *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3, p. 676–680.
- [53] Zygmont J., Gancarz R., Lejczak B., Wieczorek P., Kafarski P., "Stereoselective Synthesis of 2-Amino-1-Hydroxy-3-Phenylpropylphosphonic Acid," *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1996**, 6, 24, p. 2989–2992.
- [54] Tao M., Bihovsky R., Wells G. J., Mallamo J. P., "Novel Peptidyl Phosphorus Derivatives as Inhibitors of Human Calpain I," *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 20, p. 3912–3916.
- [55] Wróblewski A. E., Balcerzak K. B., "Synthesis of 2-Amino-1,3-Dihydroxypropylphosphonates from Garner Aldehyde," *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, 12, p. 427–431.
- [56] Uraguchi D., Ito T., Ooi T., "Generation of Chiral Phosphonium Dialkyl Phosphite as a Highly Reactive P-Nucleophile: Application to Asymmetric Hydrophosphonylation of Aldehydes," *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 11, p. 3836–3837.
- [57] Herrera R. P., "Organocatalytic Hydrophosphonylation Reaction of Carbonyl Groups," *Chem. Rec.*, **2017**, 17, 9, p. 833–840.
- [58] Keglevich G., Bálint E., "The Kabachnik-Fields Reaction: Mechanism and Synthetic Use," *Molecules*, **2012**, 17, 11, p. 12821–12835.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [59] Zefirov N. S., Matveeva E. D., "Catalytic Kabachnik-Fields Reaction: New Horizons for Old Reaction," *Arkivoc*, **2008**, 1, p. 1–17.
- [60] Fields E. K., "The Synthesis of Esters of Substituted Amino Phosphonic Acids," *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, 74, 6, p. 1528–1531.
- [61] Kabachnik M. I., Medved T. Y., "A New Method for the Synthesis of  $\alpha$ -Amino Phosphoric Acids," *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, **1952**, 83, p. 689–692.
- [62] Kabachnik M. I., Medved T. Y., "New Method for the Synthesis of Amino-Phosphonic Acids. Communication 2. Reaction of Ketones with Dialkyl Phosphites and Ammonia," *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1954**, 3, 2, p. 255–261.
- [63] Kabachnik M. I., Medved T. Y., "New Method for the Synthesis of 1-Aminoalkyl-Phosphonic and Phosphinic Acids Communication 4. Synthesis of (1-Aminoalkyl)Phenylphosphinic Acids," *Bull. Acad. Sci. USSR, Div. Chem. Sci.*, **1954**, 3, 6, p. 893–900.
- [64] Cherkasov R. A., Galkin V. I., "The Kabachnik-Fields Reaction: Synthetic Potential and the Problem of the Mechanism," *Russ. Chem. Rev.*, **1998**, 67, 10, p. 857–882.
- [65] Xu F., Luo Y., Wu J., Shen Q., Chen H., "Facile One-Pot Synthesis of  $\alpha$ -Amino Phosphonates Using Lanthanide Chloride as Catalyst," *Heteroat. Chem.*, **2006**, 17, 5, p. 389–392.
- [66] Zhan Z., Li J., "Bismuth(III) Chloride-Catalyzed Three-Component Coupling: Synthesis of  $\alpha$ -Amino Phosphonates," *Synth. Commun.*, **2005**, 35, 19, p. 2501–2508.
- [67] Wu J., Sun W., Xia H.-G., Sun X., "A Facile and Highly Efficient Route to  $\alpha$ -Amino Phosphonates via Three-Component Reactions Catalyzed by  $Mg(ClO_4)_2$  or Molecular Iodine," *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, 4, 9, p. 1663–1666.
- [68] Bhagat S., Chakraborti A. K., "An Extremely Efficient Three-Component Reaction of Aldehydes/Ketones, Amines, and Phosphites (Kabachnik-Fields Reaction) for the Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates Catalyzed by Magnesium Perchlorate," *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 4, p. 1263–1270.
- [69] Wu J., Sun W., Wang W.-Z., Xia H.-G., "A Highly Efficient Catalyst  $FeCl_3$  in the Synthesis Of  $\alpha$ -Amino Phosphonates via Three-Component Reactions," *Chinese J. Chem.*, **2006**, 24, 8, p. 1054–1057.
- [70] Miszczyk P., Turowska-Tyrk I., Kafarski P., Chmielewska E., "Three-Component Reaction of Benzylamines, Diethyl Phosphite and Triethyl Orthoformate: Dependence of the Reaction Course on the Structural Features of the Substrates and Reaction Conditions," *Molecules*, **2017**, 22, 3, p. 450.
- [71] Kantoci D., Denike J. K., Wechter W. J., "Synthesis of Aminobisphosphonate," *Synth. Commun.*, **1996**, 26, 10, p. 2037–2043.
- [72] Kaboudin B., Karami L., Kato J., Aoyama H., Yokomatsu T., "A Catalyst-Free, Three-Component Decarboxylative Coupling of Amino Acids with Aldehydes and H-Dialkylphosphites for the Synthesis of  $\alpha$ -Aminophosphonates," *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54, 36, p. 4872–4875.
- [73] Iorga B., Eymery F., Savignac P., "The Syntheses and Properties of 1,2-Epoxyalkylphosphonates," *Synthesis*, **1999**, 1999, 2, p. 207–224.
- [74] Candy M., Rousseaux S. A. L., San Román A. C., Szymczyk M., Kafarski P., Leclerc E., Vrancken E., et al., "Palladium-Catalyzed Hydrophosphonylation of Alkenes with Dialkyl H-Phosphonates," *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, 356, 11–12, p. 2703–2708.
- [75] Kowalczyk D., Albrecht Ł., "An Organocatalytic Biomimetic Approach to  $\alpha$ -Aminophosphonates," *Chem. Commun.*, **2015**, 51, 19, p. 3981–3984.
- [76] Uneyama K., *Organofluorine Chemistry*. Oxford: Blackwell Publishing Ltd., **2006**.
- [77] Lee J. D., *Związła chemia nieorganiczna*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, **1997**.
- [78] Bielański A., *Podstawy chemii nieorganicznej*. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN, **1994**.
- [79] Romanenko V. D., Kukhar V. P., "Fluorinated Organophosphates for Biomedical Targets," **2008**, 64, 838, p. 6153–6190.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [80] Hunter L., "The C – F Bond as a Conformational Tool in Organic and Biological Chemistry," *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6, 38, p. 1–14.
- [81] Liang T., Neumann C. N., Ritter T., "Introduction of Fluorine and Fluorine-Containing Functional Groups," *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2013**, 52, 32, p. 8214–8264.
- [82] Nielsen M. K., Ugaz C. R., Li W., Doyle A. G., "PyFluor: A Low-Cost, Stable, and Selective Deoxyfluorination Reagent," *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 30, p. 9571–9574.
- [83] Al-Maharik N., O'Hagan D., "Organofluorine Chemistry: Deoxyfluorination Reagents for C–F Bond Synthesis," *Aldrichimica Acta*, **2011**, 44, p. 65–75.
- [84] Hägele G., Haas A., "Fluorination of 2-Oxo-Ethane Derivatives with Diethylaminosulfur Trifluoride (DAST)," *J. Fluor. Chem.*, **1996**, 76, 1, p. 15–19.
- [85] O'Hagan D., "3-Fluoro-GABA Enantiomers: Exploring the Conformation of GABA Binding to GABA A Receptors and GABA Aminotransferase," *Future Med. Chem.*, **2011**, 3, 2, p. 189–195.
- [86] Deniau G., Moraux T., O'Hagan D., Slawin A. M. Z., "An Efficient Synthesis of (R)- and (S)-2-(Amino-methyl)Piperidine Dihydrochloride," *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, 19, 19, p. 2330–2333.
- [87] Ferret H., Déchamps I., Gomez Pardo D., Van Hijfte L., Cossy J., "Ring Enlargement and Ring Contraction Induced by Diethylaminosulfur Trifluoride (DAST)," *Arkivoc*, **2010**, 2010, 8, p. 126–159.
- [88] Drouillat B., Couty F., David O., Evano G., Marrot J., "Rearrangement of 2-Hydroxyalkylazetidines into 3-Fluoropyrrolidines," *Synlett*, **2008**, 2008, 9, p. 1345–1348.
- [89] Déchamps I., Gomez Pardo D., Cossy J., "Synthesis of Optically Active Substituted 3-Fluoropiperidines from Prolinols by Using DAST," *Synlett*, **2007**, 2007, 2, p. 263–267.
- [90] Déchamps I., Gomez Pardo D., Cossy J., "Ring Expansion Induced by DAST: Synthesis of Substituted 3-Fluoropiperidines from Prolinols and 3-Fluoroazepanes from 2-Hydroxymethylpiperidines," *European J. Org. Chem.*, **2007**, 2007, 25, p. 4224–4234.
- [91] Hugenberg V., Fröhlich R., Haufe G., "Oxidative Desulfurization–fluorination of Thioethers. Application for the Synthesis of Fluorinated Nitrogen Containing Building Blocks," *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 24, p. 5682–5691.
- [92] Patel A. R., Liu F., "Diastereospecific Fluorination of Substituted Azepanes," *Tetrahedron*, **2013**, 69, 2, p. 744–752.
- [93] Hu X.-G., Hunter L., "Stereoselectively Fluorinated N -Heterocycles: A Brief Survey," *Beilstein J. Org. Chem.*, **2013**, 9, p. 2696–2708.
- [94] Kirsch P., *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, 1st ed. Weinheim: Wiley-VCH, **2004**.
- [95] Liu P., Sharon A., Chu C. K., "Fluorinated Nucleosides: Synthesis and Biological Implication," *J. Fluor. Chem.*, **2008**, 129, 9, p. 743–766.
- [96] Nyffeler P. T., Durón S. G., Burkart M. D., Vincent S. P., Wong C.-H., "Selectfluor: Mechanistic Insight and Applications," *Angew. Chemie Int. Ed.*, **2005**, 44, 2, p. 192–212.
- [97] Champagne P. A., Desroches J., Hamel J.-D., Vandamme M., Paquin J.-F., "Monofluorination of Organic Compounds: 10 Years of Innovation," *Chem. Rev.*, **2015**, 115, 17, p. 9073–9174.
- [98] Radwan-Olszewska K., Palacios F., Kafarski P., "Selective Synthesis of  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -Keto- and  $\alpha$ -Fluoro- $\beta$ -Aminophosphonates via Electrophilic Fluorination by Selectfluor," *J. Org. Chem.*, **2011**, 76, 4, p. 1170–1173.
- [99] Garegg P. J., Samuelsson B., "Oxidation of Primary and Secondary Alcohols in Partially Protected Sugars with the Chromium Trioxide-Pyridine Complex in the Presence of Acetic Anhydride," *Carbohydr. Res.*, **1978**, 67, 1, p. 267–270.
- [100] Evelyn L., Hall L. D., Lynn L., Steiner P. R., Stokes D. H., "Some 3-C-(Dimethoxy)Phosphinyl Derivatives of D-Glucose, D-Allose, and D-Ribose," *Carbohydr. Res.*, **1973**, 27, 1, p. 21–27.
- [101] Serra C., Dewynter G., Montero J.-L., Imbach J.-L., "3'-C-Phosphonates as Nucleotides Analogues Synthesis Starting from Original C-Phosphonosugars (in Ribo- and Deoxyribo- Series)," *Tetrahedron*, **1994**, 50, 28, p. 8427–8444.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [102] Gorenstein D. G., *Phosphorus-31 NMR, Principles and Applications*. Orlando: ACADEMIC PRESS, INC., **1984**.
- [103] Breitmaier E., Voelter W., *Carbon-13 NMR Spectroscopy High-Resolution Methods and Applications in Organic Chemistry and Biochemistry*, 3 edition. New York: VCH, **1990**.
- [104] Pretsch E., Buhlmann P., Badertscher M., *Structure Determination of Organic Compounds*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, **2009**.
- [105] Buchanan G. W., Benezra C., "Stereochemical Dependence of <sup>13</sup>C Shieldings and <sup>13</sup>C–<sup>31</sup>P Couplings in Phosphonates of Known Geometry. Is There a Karplus-Type Relationship for P–C–C–C Coupling?," *Can. J. Chem.*, **1976**, 54, 2, p. 231–237.
- [106] Yan S., Klemm D., "Mild and Efficient Synthesis of 5,6-Diamino-5,6-Dideoxy-1,2-O-Isopropylidene-3-O-Methyl-β-D-Idofuranose: Precursor of the First Carbohydrate-Derived Chiral Mn(III)–salen Complex," *Tetrahedron*, **2002**, 58, 50, p. 10065–10071.
- [107] Kovensky J., Mallet J.-M., Esnault J., Driguez P.-A., Sizun P., Hérault, Herbert J.-M., et al., "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**, p. 3595–3603.
- [108] Tronchet J. M. J., Baehler B., Eder H., Le-Hong N., Perret F., Poncet J., Zumwald J.-B., "Utilisation d'ylides Du Phosphore En Chimie Des Sucres. Synthèse de Sucres à Insaturation Terminale," *Helv. Chim. Acta*, **1973**, p. 1310–1317.
- [109] Hammerschmidt F., Li Y.-F., "Determination of Absolute Configuration of α-Hydroxyphosphonates by <sup>31</sup>P NMR Spectroscopy of Corresponding Mosher Esters," *Tetrahedron*, **1994**, 50, 34, p. 10253–10264.
- [110] Błażewska K. M., Gajda T., "Assignment of the Absolute Configuration of Hydroxy- and Aminophosphonates by NMR Spectroscopy," *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, 20, 12, p. 1337–1361.
- [111] Szyszkowiak J., Majewska P., "Determination of Absolute Configuration by <sup>31</sup>P NMR," *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**, 25, 2, p. 103–112.
- [112] Kolodiaznyy O. I., *Asymmetric Synthesis in Organophosphorus Chemistry: Synthetic Methods, Catalysis, and Applications*, 1 edition. Wiley-VCH, **2016**.
- [113] Foss F. W., Snyder A. H., Davis M. D., Rouse M., Okusa M. D., Lynch K. R., Macdonald T. L., "Synthesis and Biological Evaluation of γ-Aminophosphonates as Potent, Subtype-Selective Sphingosine 1-Phosphate Receptor Agonists and Antagonists," *Bioorganic Med. Chem.*, **2007**, 15, 2, p. 663–677.
- [114] Chaudhari P., Bari S., "Efficient Synthesis of N-Sulfonyl β-Arylmethylalaninates from Serine via Ring Opening of N-Sulfonyl Aziridine-2-Carboxylate," *Synth. Commun.*, **2015**, 45, 3, p. 391–402.
- [115] Pinheiro A. C., Kaiser C. R., Lourenço M. C. S., de Souza M. V. N., Wardell S. M. S. V., Wardell J. L., "Synthesis and in Vitro Activity towards Mycobacterium Tuberculosis of L-Seriny Ester and Amino Derivatives of Pyrazinoic Acid," *J. Chem. Res.*, **2007**, 2007, 3, p. 180–184.
- [116] Evans P. A., Holmes A. B., Russell K., "New Synthetic Methodology for the Synthesis of 7-Substituted Tetrahydroazepin-2-Ones," *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 23, p. 3397–3409.
- [117] Monache G. D., Di Giovanni M. C., Maggio F., Misiti D., Zappia G., "Convenient Preparation of O-Benzyl-N-Cbz-D-Serinol, an Intermediate in β-Hydroxy-α-Amino Acid Synthesis," *Synthesis*, **1995**, 9, p. 1155–1158.
- [118] Brands K. M. J., Meekel A. A. P., Pandit U. K., "Synthesis of the Homochiral 'Tricyclic Heart' of Manzamine A," *Tetrahedron*, **1991**, 47, 10/11, p. 2005–2026.
- [119] Demirci F., Haines A. H., Jia C., Wu D., "Enantiospecific Synthesis of (R)- and (S)-2,3-Diaminopropanol from L- and D-Serine," *Synthesis*, **1996**, 1996, 02, p. 189–191.
- [120] Clayden J., Greeves N., Warren S., *Organic chemistry*, 2 edition. Oxford University Press, **2012**.
- [121] Liang X., Andersch J., Bols M., "Garner's Aldehyde," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **2001**, 1, 18, p. 2136–2157.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [122] Meffre P., Durand P., Branquet E., Le Goffic F., "A Straightforward Synthesis of N-Boc-L-Serinal and N-Boc-L-Threoninal Acetonides," *Synth. Commun.*, **1994**, 24, 15, p. 2147–2152.
- [123] Dondoni A., Perrone D., "Synthesis of 1,1-Dimethylethyl (S)-4-Formyl-2,2-Dimethyl-3-Oxazolidinocarboxylate By Oxidation of the Alcohol," *Org. Synth.*, **2000**, 77, September, p. 64.
- [124] Garner P., Park J. M., "The Synthesis and Configurational Stability of Differentially Protected  $\beta$ -Hydroxy- $\alpha$ -Amino Aldehydes," *J. Org. Chem.*, **1987**, 52, 12, p. 2361–2364.
- [125] Barco A., Benetti S., Spalluto G., Casolari A., Pollini G. P., Zanirato V., "A New Approach to Kainoids through Tandem Michael Reaction Methodology: Application to the Enantioselective Synthesis of (+)- and (-)- $\alpha$ -Allokainic Acid and to the Formal Synthesis of (-)- $\alpha$ -Kainic Acid," *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 23, p. 6279–6286.
- [126] Richmond E., Ling K. B., Duguet N., Manton L. B., Çelebi-Ölçüm N., Lam Y.-H., Alsancak S., et al., "An Asymmetric Pericyclic Cascade Approach to 3-Alkyl-3-Aryloxindoles: Generality, Applications and Mechanistic Investigations," *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, 13, 6, p. 1807–1817.
- [127] St-Denis Y., Chan T.-H., "Synthesis of 1-Deoxycastanospermine and Stereoisomers," *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 11, p. 3078–3085.
- [128] Mazzini C., Sambri L., Regeling H., Zwanenburg B., Chittenden G. J. F., "Enantiospecific Syntheses of (R)- and (S)-Proline and Some Derivatives from D-Glucono-1,5-Lactone," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1997**, 0, 22, p. 3351–3356.
- [129] Reed P. E., Katzenellenbogen J. A., "Synthesis of Proline-Valine Pseudodipeptide Enol Lactones, Serine Protease Inhibitors," *J. Org. Chem.*, **1991**, 56, 8, p. 2624–2634.
- [130] Kolodyazhnaya O. O., Kolodyazhnaya A. O., Kolodyazhnyi O. I., "Synthesis of Phosphonic Analog of (S)-Homoproline," *Russ. J. Gen. Chem.*, **2014**, 84, 1, p. 169–170.
- [131] Goldstein S. W., Overman L. E., Rabinowitz M. H., "The First Enantioselective Total Syntheses of the Allopumiliotoxin A Alkaloids 267A and 339B," *J. Org. Chem.*, **1992**, 57, 4, p. 1179–1190.
- [132] Chang M.-Y., Chen C.-Y., Tasi M.-R., Tseng T.-W., Chang N.-C., "New Synthesis and Application of 3-Substituted Prolinols," *Synthesis*, **2004**, 6, p. 840–846.
- [133] Tang Y.-Q., Lu J.-M., Wang X.-R., Shao L.-X., "Palladium(II)-N-Heterocyclic Carbene Complexes Derived from Proline: Synthesis and Characterization," *Tetrahedron*, **2010**, 66, 40, p. 7970–7974.
- [134] Vargas-Caporalí J., Cruz-Hernández C., Juaristi E., "Synthesis of Versatile Bifunctional Derivatives of Chiral Diamines Obtained through Anchimerically Assisted Nucleophilic Substitution Reactions on Diastereomeric Phenylprolinols," *Heterocycles*, **2012**, 86, 2, p. 1275–1300.
- [135] Thai K., Wang L., Dudding T., Bilodeau F., Gravel M., "NHC-Catalyzed Intramolecular Redox Amidation for the Synthesis of Functionalized Lactams," *Org. Lett.*, **2010**, 12, 24, p. 5708–5711.
- [136] Paquette L. A., Crich D., Fuchs P. L., Molander G. A. eds., *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, 2nd Editio. New York: John Wiley & Sons, Inc., **2009**.
- [137] Middleton W. J., "New Fluorinating Reagents. Dialkylaminosulfur Fluorides," *J. Org. Chem.*, **1975**, 40, 5, p. 574–578.
- [138] Lal G. S., Pez G. P., Pesaresi R. J., Prozonc F. M., "Bis(2-Methoxyethyl)Aminosulfur Trifluoride: A New Broad-Spectrum Deoxyfluorinating Agent with Enhanced Thermal Stability," *Chem. Commun.*, **1999**, 2, p. 215–216.
- [139] Lal G. S., Pez G. P., Pesaresi R. J., Prozonc F. M., Cheng H., "Bis(2-Methoxyethyl)Aminosulfur Trifluoride: A New Broad-Spectrum Deoxyfluorinating Agent with Enhanced Thermal Stability," *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 19, p. 7048–7054.
- [140] Nielsen M. K., Ahneman D. T., Riera O., Doyle A. G., "Deoxyfluorination with Sulfonyl Fluorides: Navigating Reaction Space with Machine Learning," *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, 140, 15, p. 5004–5008.
- [141] Wróblewski A. E., Bąk-Sypień I. I., "Studies towards the Synthesis of (1R,2S)- and (1S,2S)-1,2-Epoxy-3-Hydroxypropylphosphonates and (1S,2S)- and (1R,2S)-2,3-Epoxy-1-Hydroxypropylphosphonates," *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, 18, 18, p. 2218–2226.
- [142] Creary X., "Electronegatively Substituted Carbocations," *Chem. Rev.*, **1991**, 91, 8, p. 1625–1678.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [143] Dolbier W. R., *Guide to fluorine NMR for organic chemists*. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., **2009**.
- [144] Evelyn L., Hall L. D., Steiner P. R., Stokes D. H., "Concerning the Angular Dependence of the Vicinal 31P-1H Coupling Constants of Phosphonate and of Hydroxy-Phosphonate Derivatives," *Org. Magn. Reson.*, **1973**, 5, 3, p. 141–145.
- [145] Rosen T., Chu D. T. W., Lico I. M., Fernandes P. B., Marsh K., Shen L., Cepa V. G., et al., "Design, Synthesis, and Properties of (4S)-7-(4-Amino-2-Substituted-Pyrrolidin-1-yl)Quinolone-3-Carboxylic Acids," *J. Med. Chem.*, **1988**, 31, 8, p. 1598–1611.
- [146] De Jonghe S., Van Overmeire I., Van Calenbergh S., Hendrix C., Busson R., De Keukeleire D., Herdewijn P., "Synthesis of Fluorinated Sphinganine and Dihydroceramide Analogues," *European J. Org. Chem.*, **2000**, 2000, 18, p. 3177–3183.
- [147] De la Cruz A., He A., Thanavaro A., Yan B., Spilling C. D., Rath N. P., "Allylic Hydroxy Phosphonates: Versatile Chiral Building Blocks," *J. Organomet. Chem.*, **2005**, 690, 10, p. 2577–2592.
- [148] Carpentier C., Godbout R., Otis F., Voyer N., "Synthesis and Use of N-Fmoc-L-Fluoroalanine," *Tetrahedron Lett.*, **2015**, 56, 10, p. 1244–1246.
- [149] De Lucca G. V., "Stereospecific, Stereoselective Rearrangement of Hexahydro-1,3-Diazepin-2-Ones to Tetrahydropyrimidin-2-Ones and Imidazolidin-2-Ones, a Useful Route for the Synthesis of HIV Protease Inhibitors," *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 14, p. 4755–4766.
- [150] Furneaux R. H., Gainsford G. J., Mason J. M., Tyler P. C., "The Chemistry of Castanospermine, Part I: Synthetic Modifications at C-6," *Tetrahedron*, **1994**, 50, 7, p. 2131–2160.
- [151] Wróblewski A. E., Drozd J., "Synthesis of Four Stereoisomers of Protected 1,2-Epiimino-3-Hydroxypropylphosphonates," *Tetrahedron: Asymmetry*, **2011**, 22, 2, p. 200–206.
- [152] Kaźmierczak M., Kubicki M., Koroniak H., "Regioselective Fluorination of  $\alpha$ -Hydroxy- $\beta$ -Aminophosphonates by Using PyFluor," *European J. Org. Chem.*, **2018**, 2018, 27–28, p. 3844–3852.
- [153] Willén D., Bengtsson D., Clementson S., Tykesson E., Manner S., Ellervik U., "Synthesis of Double-Modified Xyloside Analogues for Probing the B4GalT7 Active Site," *J. Org. Chem.*, **2018**, 83, 3, p. 1259–1277.
- [154] Szpera R., Kovalenko N., Natarajan K., Paillard N., Linclau B., "The Synthesis of the 2,3-Difluorobutan-1,4-Diol Diastereomers," *Beilstein J. Org. Chem.*, **2017**, 13, p. 2883–2887.
- [155] Wang X., Cai Y., Chen J., Verpoort F., "A Simple Protocol for the Synthesis of  $\alpha$ -Substituted Phosphonates," *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, **2016**, 191, 9, p. 1268–1273.
- [156] Kaźmierczak M., Koroniak H., "DAST Mediated Preparation of  $\beta$ -Fluoro- $\alpha$ -Aminophosphonates," *J. Fluor. Chem.*, **2012**, 139, p. 23–27.
- [157] Zhang C., Li Z., Zhu L., Yu L., Wang Z., Li C., "Silver-Catalyzed Radical Phosphonofluorination of Unactivated Alkenes," *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135, 38, p. 14082–14085.
- [158] Briggs C. R. S., O'Hagan D., Howard J. A. K., Yufit D. S., "The C-F Bond as a Tool in the Conformational Control of Amides," *J. Fluor. Chem.*, **2003**, 119, 1, p. 9–13.
- [159] O'Hagan D., Bilton C., Howard J. A. K., Knight L., Tozer D. J., "The Preferred Conformation of N- $\beta$ -Fluoroethylamides. Observation of the Fluorine Amide Gauche Effect," *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2*, **2000**, 4, p. 605–607.
- [160] Jarvis S. B. D., Charette A. B., "Synthesis of Enantiopure Substituted Piperidines via an Aziridinium Ring Expansion," *Org. Lett.*, **2011**, 13, 15, p. 3830–3833.
- [161] Mykhailiuk P. K., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Zaporozhets O. A., Komarov I. V., "Exploiting Morph-DAST Mediated Ring-Expansion of Substituted Cyclic  $\beta$ -Amino Alcohols for the Preparation of Cyclic Fluorinated Amino Acids. Synthesis of 5-Fluoromethylproline and 5-Fluoropipicolinic Acid," *Tetrahedron*, **2011**, 67, 17, p. 3091–3097.
- [162] Gomez Pardo D., Cossy J., "Access to Optically Active 3-Substituted Piperidines by Ring Expansion of Prolinols and Derivatives," *Chem. - A Eur. J.*, **2014**, 20, 16, p. 4516–4525.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [163] Duthion B., Gomez Pardo D., Cossy J., "Synthesis of LY503430 by Using a Selective Rearrangement of  $\beta$ -Amino Alcohols Induced by DAST," *Arkivoc*, **2014**, 2014, 3, p. 239–255.
- [164] Orliac A., Routier J., Burgat Charvillon F., Sauer W. H. B., Bombrun A., Kulkarni S. S., Gomez Pardo D., et al., "Enantioselective Synthesis and Physicochemical Properties of Libraries of 3-Amino- and 3-Amidofluoropiperidines," *Chem. - A Eur. J.*, **2014**, 20, 13, p. 3813–3824.
- [165] Ye C., Shreeve J. M., "Rearrangements Accompanying Fluorination of 2-Amino Alcohols and 1,2-Diols with Deoxo-Fluor<sup>TM</sup>," *J. Fluor. Chem.*, **2004**, 125, 12, p. 1869–1872.
- [166] Pallikonda G., Chakravarty M., "Triflic Acid Mediated Functionalization of  $\alpha$ -Hydroxyphosphonates: Route for Sulfonamide Phosphonates," *RSC Adv.*, **2013**, 3, 43, p. 20503–20511.
- [167] Thomas A. A., Sharpless K. B., "The Catalytic Asymmetric Aminohydroxylation of Unsaturated Phosphonates," *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 22, p. 8379–8385.
- [168] Gancarz R., Gancarz I., Deron A., "Retro Abramov vs. Rearrangement Path Competition in Hydroxyphosphonate Decomposition," *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, **2000**, 161, 1, p. 61–69.
- [169] Gancarz R., Gancarz I., Walkowiak U., "On the Reversibility of Hydroxyphosphonate Formation in the Kabachnik-Fields Reaction," *Phosphorus. Sulfur. Silicon Relat. Elem.*, **1995**, 104, 1–4, p. 45–52.
- [170] Wróblewski A. E., Konieczko W. T., "Stereochemistry of 1,2-Oxaphospholanes, III Evidence for the Retro-Abramov Pathway in Methoxide-Catalysed Equilibration of Substituted 2-Methoxy-2-Oxo-1,2-Oxaphospholan-3-Ols," *Monatshefte für Chemie - Chem. Mon.*, **1984**, 115, p. 785–791.
- [171] Rigaku Oxford Diffraction, *CrysAlis PRO (Version 1.171.38.41)*. **2015**.
- [172] Sheldrick G. M., "A Short History of SHELX," *Acta Crystallogr.*, **2008**, 64, 1, p. 112–122.
- [173] Vogel A. I., *Preparatyka organiczna*. Warszawa: WNT, **2006**.
- [174] Armarego W. L. F., Chai C. L. L., *Purification of Organic Chemicals*. **2009**.



## **VIII. DOROBEK NAUKOWY**

**AUTORA**



**Publikacje:**

- Kaczmarek P., Rapp M., Koroniak H., "Pyrrolidine and oxazolidine ring transformations in proline and serine derivatives of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates induced by deoxyfluorinating reagents" *RSC Advances*, **2018**, 8(43), 24444-24457.
- Cytlak T., Skibińska M., Kaczmarek P., Kaźmierczak M., Rapp M., Kubicki M., Koroniak H. „Functionalization of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates as a convenient route to: *N*-tosyl- $\alpha$ -aminophosphonates”, *RSC Advances*, **2018**, 8(22), 11957-11974.
- Rapp M., Mrowiec P., Koroniak H. „Application of DAST mediated reactions in transformations of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from O-isopropylidene-protected carbohydrate derivatives”, *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, **2017**, 192(6), 745-751.

**Rozdziały w monografiach:**

- Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „Synteza oraz transformacje pochodnych kwasów fosfonowych”, *Na pograniczu chemii i biologii*, **2015**, tom XXXIV, 47-70.

**Komunikaty ustne:**

- Kaczmarek P., Rapp M., Koroniak H. „Wpływ grup sąsiadujących na przebieg reakcji deoksyfluorowania w pochodnych kwasów  $\alpha$ -hydroksyfosfonowych”, *XVI Ogólnopolskie Seminarium Doktorantów „Na Pograniczu Chemii i Biologii”*, 17-20 czerwca **2018**, Karpacz, Polska.
- Kaczmarek P., Rapp M., Koroniak H. „ $\alpha$ -Hydroksyfosfonianowe pochodne proliny i seryny w reakcjach fluorowania nukleofilowego”, *XI Ogólnopolskie Sympozjum Chemii Organicznej*, 8-11 kwietnia **2018**, Warszawa, Polska.
- Kaczmarek P., Rapp M., Koroniak H. „Reakcje fluorowania nukleofilowego  $\alpha$ -hydroksyfosfonianów zawierających pierścień pirolidyny lub oksazolidyny”, *60 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, 17-21 września **2017**, Wrocław, Polska.
- Margas-Musielak K., Mrowiec P., Skibińska M., Rapp M., Cytlak T., Kubicki M., Koroniak H. „Synthesis of fluorinated aminophosphonates via stereocontrolled

- heterocycles ring opening”, *23<sup>rd</sup> Winter Fluorine Conference*, 15-20 stycznia **2017**, Clearwater Beach (FL), USA.
- Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „Niespodziewany przebieg reakcji substytucji grupy hydroksylowej atomem fluoru w fosfonianowych pochodnych proliny”, *III Poznańskie Sympozjum Młodych Naukowców*, 5 listopada **2016**, Poznań, Polska.
  - Margas-Musielak K., Mrowiec P., Rapp M., Szewczyk M., Cytlak T., Kaźmierczak M., Koroniak H. „Stereocontrolled Synthesis of Fluorinated Aminophosphonates”, *18<sup>th</sup> European Symposium on Fluorine Chemistry*, 7-12 sierpnia **2016**, Kijów, Ukraina.
  - Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „Reakcje nukleofilowego fluorowania pochodnych kwasów  $\alpha$ -hydroksyfosfonowych”, *Progress in Organic Synthesis - Postępy Syntezy Organicznej*, 23-25 czerwca **2016**, Gdańsk, Polska.
  - Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „Niespodziewany przebieg reakcji nukleofilowego fluorowania związków zawierających ugrupowanie  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowe”, *XIV Ogólnopolskie Seminarium Doktorantów „Na Pograniczu Chemii i Biologii”*, 22-25 maja **2016**, Karpacz, Polska.
  - Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „Synteza oraz transformacje pochodnych kwasów fosfonowych”, *BioOrg 2015, I Wielkopolskie Seminarium Chemii Bioorganicznej, Organicznej i Biomateriałów*, 5 grudnia **2015**, Poznań, Polska.
  - Rapp M., Szewczyk M.Z., Margas-Musielak K., Mrowiec P., Koroniak H. „Synteza i zastosowanie fluorowanych pochodnych estrów kwasów fosfonowych”, *58 Ogólnopolski Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, 21-25 września **2015**, Gdańsk, Polska.
  - Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „Synteza oraz transformacje pochodnych estrów kwasów fosfonowych”, *Pomiędzy Naukami Zjazd Fizyków i Chemików IV Ogólnopolska Konferencja dla Studentów i Doktorantów*, 18 września **2015**, Chorzów, Polska.
  - Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „Synteza oraz transformacje pochodnych estrów kwasów fosfonowych”, *XIII Ogólnopolskie Seminarium Doktorantów „Na Pograniczu Chemii i Biologii”*, 31 maja - 3 czerwca **2015**, Karpacz, Polska.

**Prezentacje posterowe:**

- Rapp M., Margas-Musielak K., Szewczyk M., Kaczmarek P., Witkowska A., Koroniak H. „Zastosowanie fluorowanych estrów kwasów fosfonowych w syntezie analogów aminokwasów”, *60 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, 17-21 września **2017**, Wrocław, Polska.
- Rapp M., Skibińska M., Cytlak T., Kaczmarek P., Kaźmierczak M., Koroniak H. „Reakcja retro-Abramowa w syntezie  $\alpha$ -aminofosfonianów”, *60 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, 17-21 września **2017**, Wrocław, Polska.
- Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „ $\alpha$ -hydroksyfosfonianowe pochodne aminokwasów w reakcjach nukleofilowego fluorowania”, *59 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, 19-23 września **2016**, Poznań, Polska.
- Skibińska M., Cytlak T., Mrowiec P., Rapp M., Kaźmierczak M., Dudkiewicz G., Kubicki M., Koroniak H. „Nieoczekiwane przekształcenie estrów kwasów  $\alpha$ -hydroksyfosfonowych w ich analogi  $\alpha$ -aminofosfonowe”, *59 Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, 19-23 września **2016**, Poznań, Polska.
- Rapp M., Margas-Musielak K., Mrowiec P., Koroniak H. „Synteza i zastosowanie fluorowanych pochodnych estrów kwasów fosfonowych zawierających pierścień oksiranowy”, *58 Ogólnopolski Zjazd Naukowy Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, 21-25 września **2015**, Gdańsk, Polska.
- Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „DAST Mediated Rearrangement In The Synthesis Of The Optically Active Compounds”, *21<sup>st</sup> International Symposium on Fluorine Chemistry & 6<sup>th</sup> International Symposium on Fluorous Technologies*, 23-28 sierpnia **2015**, Como, Włochy.
- Rapp M., Margas K., Witkowska A., Mrowiec P., Koroniak H. „Synthesis and Ring Opening of  $\alpha$ -Monofluorinated  $\beta,\gamma$ -Epoxyphosphonate Derivatives”, *20<sup>th</sup> International Conference on Phosphorus Chemistry*, 28 czerwca - 2 lipca **2014**, Dublin, Irlandia.
- Mrowiec P., Rapp M., Koroniak H. „Pochodne estrowe kwasów fosfonowych o potencjalnej aktywności przeciw osteoporozie”, *29. Zjazd Wiosenny Sekcji Studenckiej Polskiego Towarzystwa Chemicznego*, 18-22 kwietnia **2012**, Łazy, Polska.



## **IX. STRESZCZENIE PRACY**



**$\alpha$ -Hydroksyfosfonianowe pochodne węglowodanów oraz aminokwasów  
– synteza i właściwości**

Niniejsza rozprawa doktorska obejmuje przegląd literatury dotyczącej pochodnych kwasów fosfonowych i związków fluoroorganicznych. Związki te mogą stanowić potencjalne leki, ze względu na interesujące właściwości i udokumentowaną w literaturze aktywność biologiczną. Pochodne kwasów fosfonowych zawierające w swojej strukturze odporne na hydrolizę wiązanie P–C są analogami pochodnych organicznych kwasów fosforowych. Co więcej, wprowadzenie atomu(ów) fluoru w pozycję  $\alpha$  do grupy fosfonianowej wpływa korzystnie na właściwości cząsteczki, jeszcze bardziej upodabniając ją do fosforanów. Szerokie zastosowanie biologiczne posiadają również pochodne kwasów aminofosfonowych ze względu na ich podobieństwo do tetraedrycznego stanu przejściowego reakcji enzymatycznej hydrolizy wiązań estrowych i amidowych.

Najważniejszą częścią przedstawionej pracy doktorskiej są wyniki badań własnych, których celem była syntezy  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych wybranych węglowodanów i aminokwasów, oraz zbadanie wpływu grup obecnych w cząsteczce na przebieg reakcji deoksyfluorowania za pomocą odczynników DAST, DeoxoFluor lub PyFluor. W toku badań zaobserwowano, że kierunek reakcji fluorowania nukleofilowego dla pochodnych aminokwasów zależał przede wszystkim od wspomaganie anchimerycznego grup sąsiadujących oraz rodzaju zastosowanego odczynnika fluorującego. Reakcje prowadziły do produktów będących wynikiem zmniejszenia lub zwiększenia pierścienia heterocyklicznego, a także produktów będących wynikiem udziału grupy ochronnej atomu azotu w reakcji. Dla zachodzących transformacji zaproponowano odpowiednie mechanizmy reakcji. Co więcej, reakcje pochodnych pentofuranozy o konfiguracji  $\beta$ -L-ido- /  $\alpha$ -D-glukozy z odczynnikiem DAST prowadzą do otrzymania  $\alpha$ -fluoroalkilofosfonianów według mechanizmu substytucji nukleofilowej dwucząsteczkowej. Wykazano również, że pochodne heksofuranozy o konfiguracji  $\alpha$ -D-allo /  $\alpha$ -D-glukozy są niereaktywne w reakcji z trifluorkiem dietyloamino-siarki. W badaniach przeprowadzono również reakcje  $\alpha$ -hydroksyfosfonianowych pochodnych

## STRESZCZENIE PRACY

---

proliny i *N,O*-izopropylidenoseryny (blokowanych grupami *N*-Cbz i *N*-Boc) z *p*-toluenosulfonamidem w obecności węgla potasu prowadząc do otrzymania pochodnych  $\alpha$ -(*N*-tosyloamido)fosfonianów. Wykazano, że transformacja grupy hydroksylowej przebiega zgodnie z mechanizmem retro-Abramova, a następnie przez iminowy związek pośredni i addycję fosforanu dietylu powstałego w trakcie reakcji.

W ostatniej części dysertacji naukowej znajduje się opis przeprowadzonych eksperymentów, wraz z atlasem widm oraz bibliografią.

**Carbohydrates and amino acids derivatives of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates  
– synthesis and properties**

This doctoral dissertation contains an overview of the literature describing derivatives of phosphonates and organofluorine compounds. These compounds may be considered as potential drugs due to their interesting properties and potential biological activity. Phosphonic acids derivatives contain in their structure hydrolysis-resistant P–C bond and they are analogs of naturally occurring phosphates. Moreover, the introduction of the fluorine atom(s) into the  $\alpha$ -position (methylene group) has a positive effect on the properties of the molecule, increasing similarity to phosphates. The wide range of biological applications have derivatives of aminophosphonic acids as well, due to their resemblance to the tetrahedral transition state of the hydrolytic enzymatic reaction of ester and amide bonds.

The most important part of the presented doctoral dissertation are the results of the research. The main goal was to synthesize some carbohydrates and amino acids derivatives of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates, and examining the effects of adjacent groups on the course of deoxyfluorination reactions using DAST, DeoxoFluor or PyFluor reagents. During this study it was observed that the direction of the nucleophilic fluorination reaction in amino acid derivatives depends on anchimeric assistance and the type of fluorinating reagent. The reaction products were obtained by ring enlargement or contraction and as a result of the participation of the nitrogen protecting groups throughout reactions. For the observed transformations, appropriate mechanisms have been proposed. Furthermore, deoxyfluorination of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from pentofuranose which have configuration  $\beta$ -L-ido- /  $\alpha$ -D-glucose gave  $\alpha$ -fluoroalkyl-phosphonates according to the bimolecular nucleophilic substitution reaction, while the reaction with hexofuranose derivatives failed.  $\alpha$ -Hydroxyphosphonate derivatives of proline and *N,O*-isopropylideneserine (with *N*-Cbz and *N*-Boc protecting groups) were also used in reactions with *p*-toluenesulfonamide in the presence of potassium carbonate towards obtaining  $\alpha$ -aminophosphonate derivatives. It has been shown that the transformation of the hydroxyl group proceeds according to the retro-Abramov

## STRESZCZENIE PRACY

---

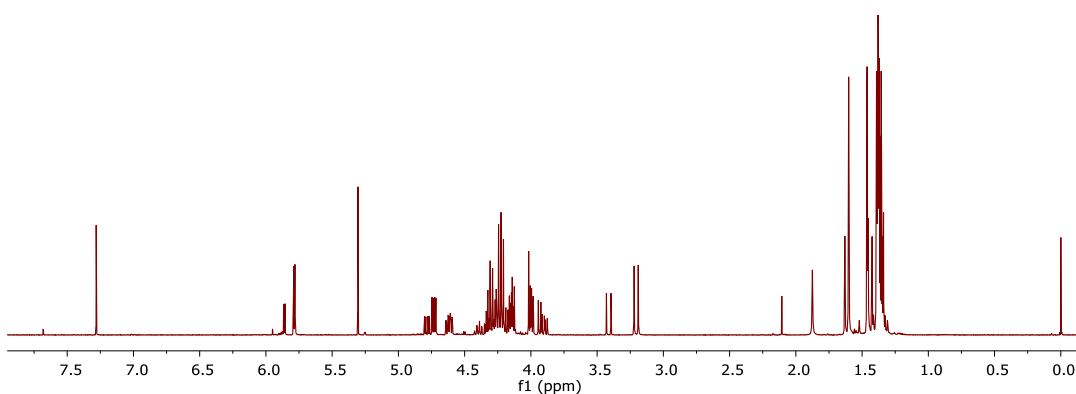
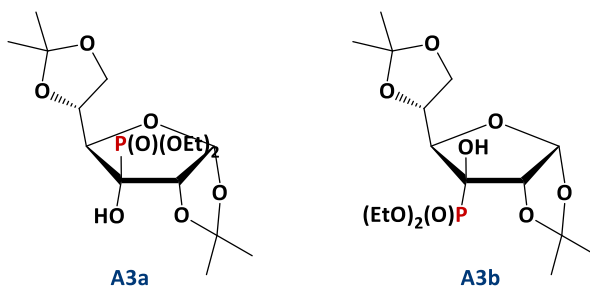
mechanism, followed by the imine intermediate and the addition of diethyl phosphite formed during the reaction.

The last part of the submitted scientific dissertation contains experimental data followed by spectra atlas and references.

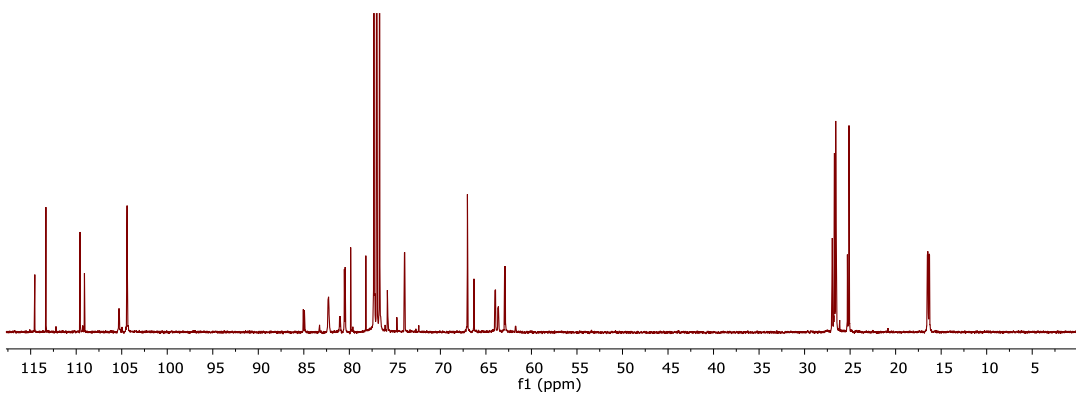
## **X. ATLAS WIDM**



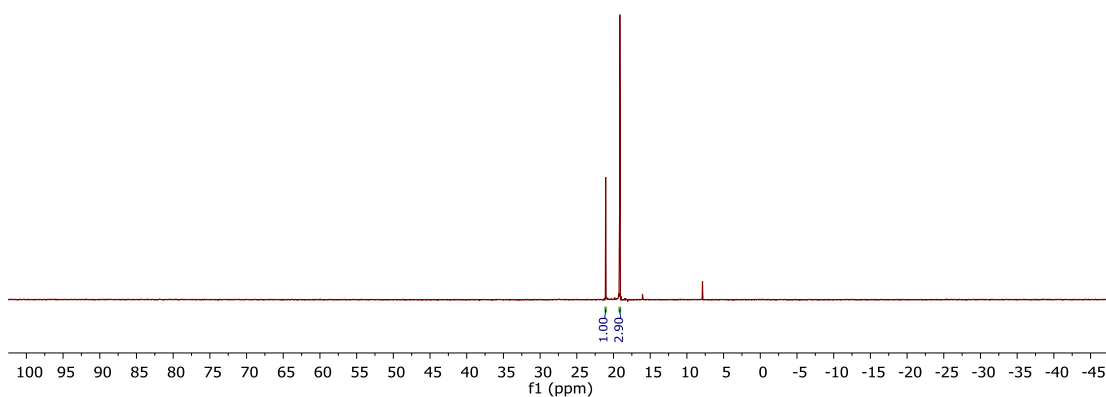
(1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-allofuranozo)-3-*C*-fosfonian dietylu **A3a**  
 (1,2:5,6-di-*O*-izopropylideno- $\alpha$ -D-glukofuranozo)-3-*C*-fosfonian dietylu **A3b**



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A3a** / **A3b** w stosunku 2,9 : 1 (d.r.)

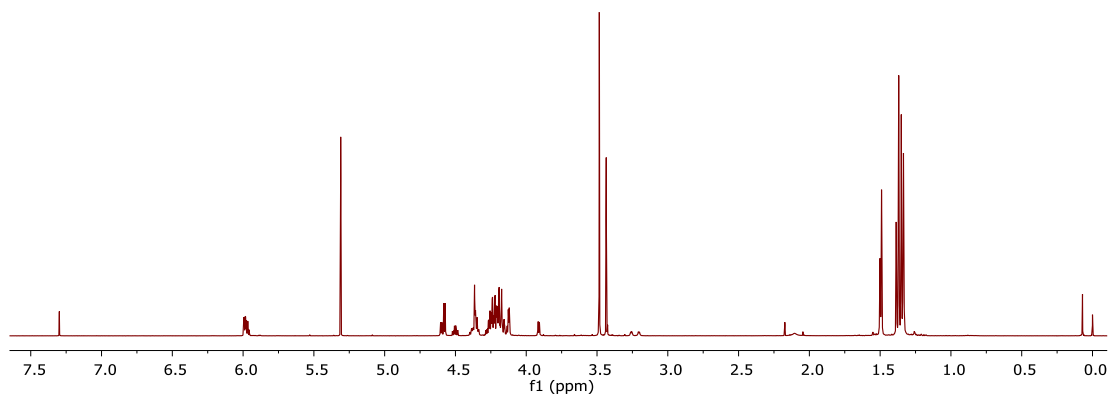
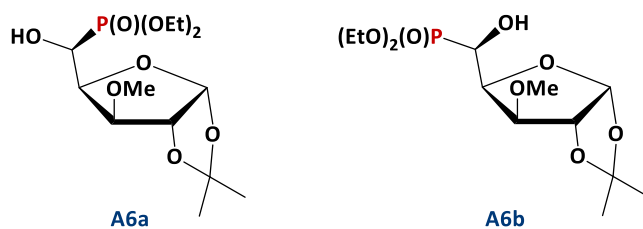


$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A3a** / **A3b** w stosunku 2,9 : 1 (d.r.)

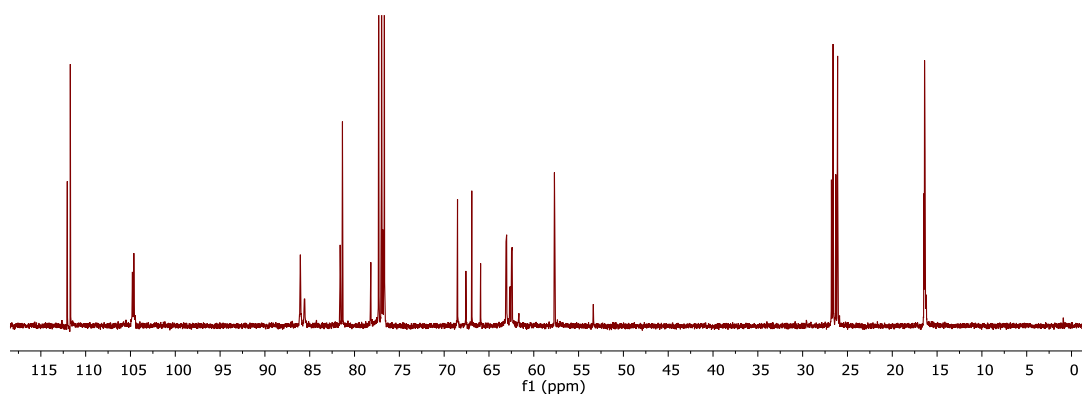


$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A3a** / **A3b** w stosunku 2,9 : 1 (d.r.)

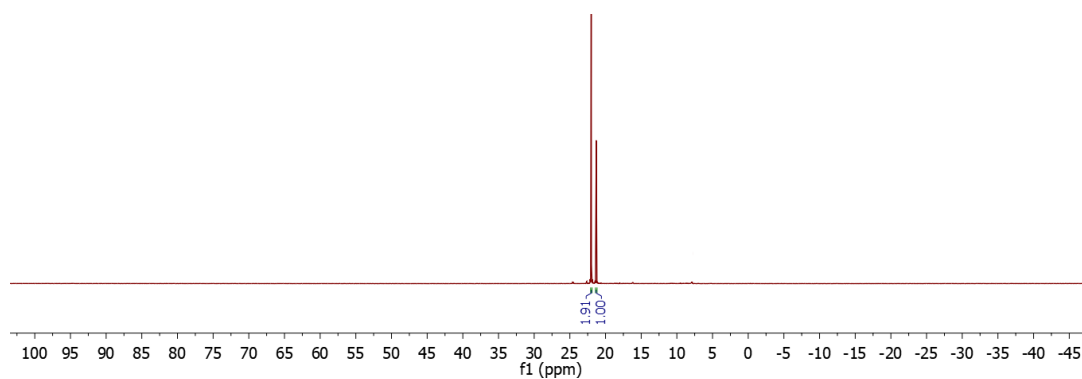
**(1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- $\beta$ -L-ido-pentofuranozo)5-*C*-fosfonian dietylu **A6a**  
 (1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozo)5-*C*-fosfonian dietylu **A6b****



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A6a** / **A6b** w stosunku 1,9 : 1 (d.r.)

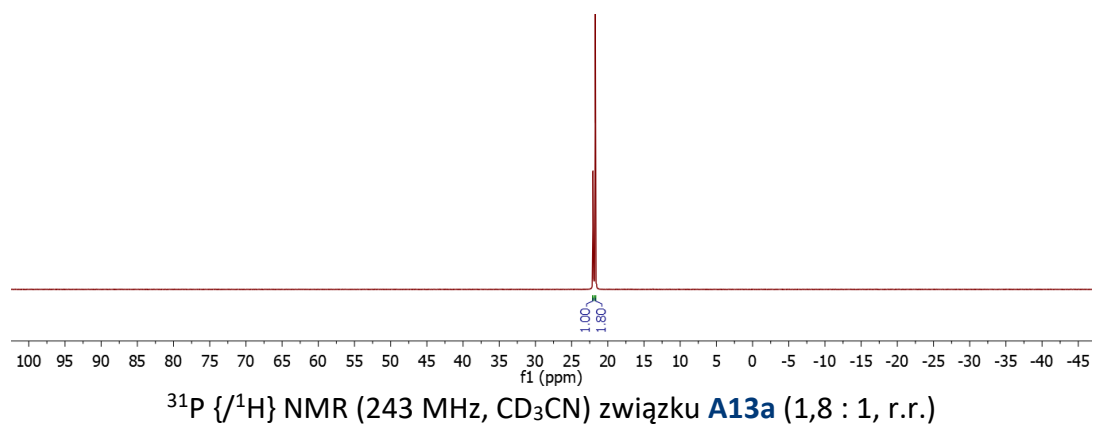
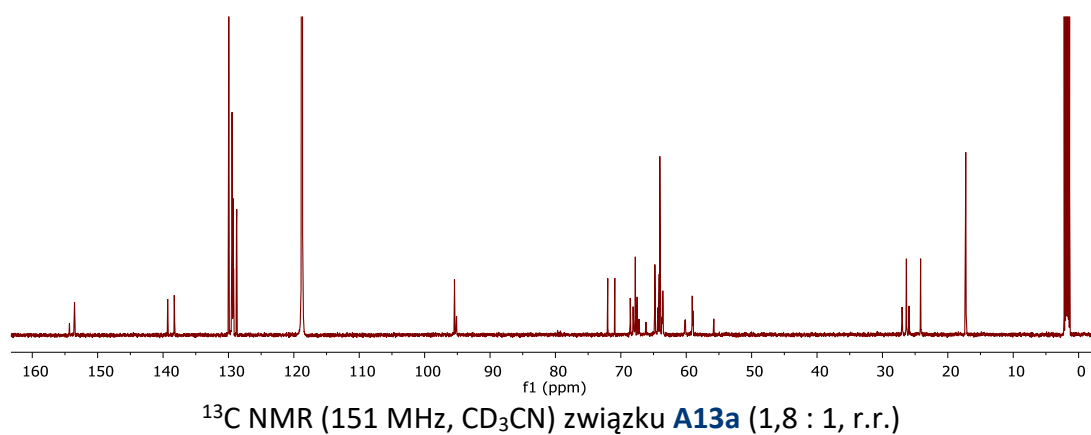
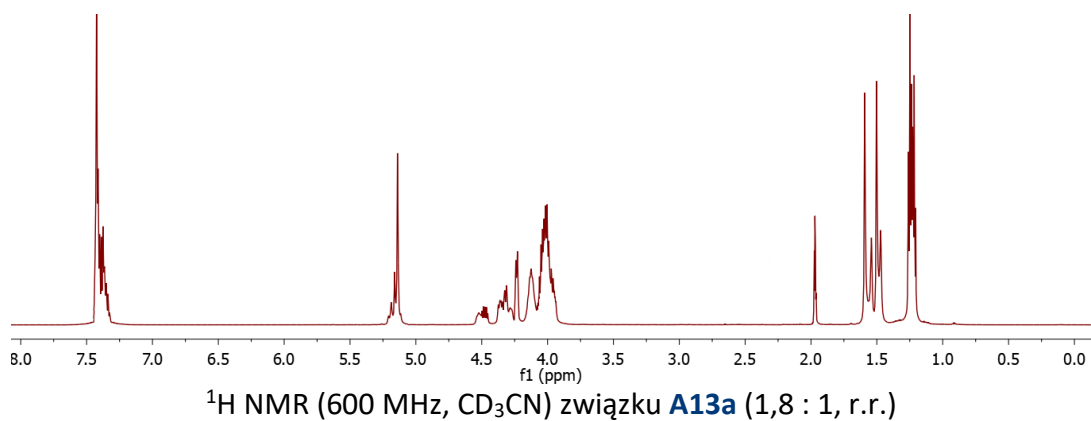
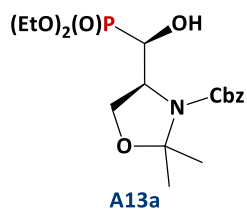


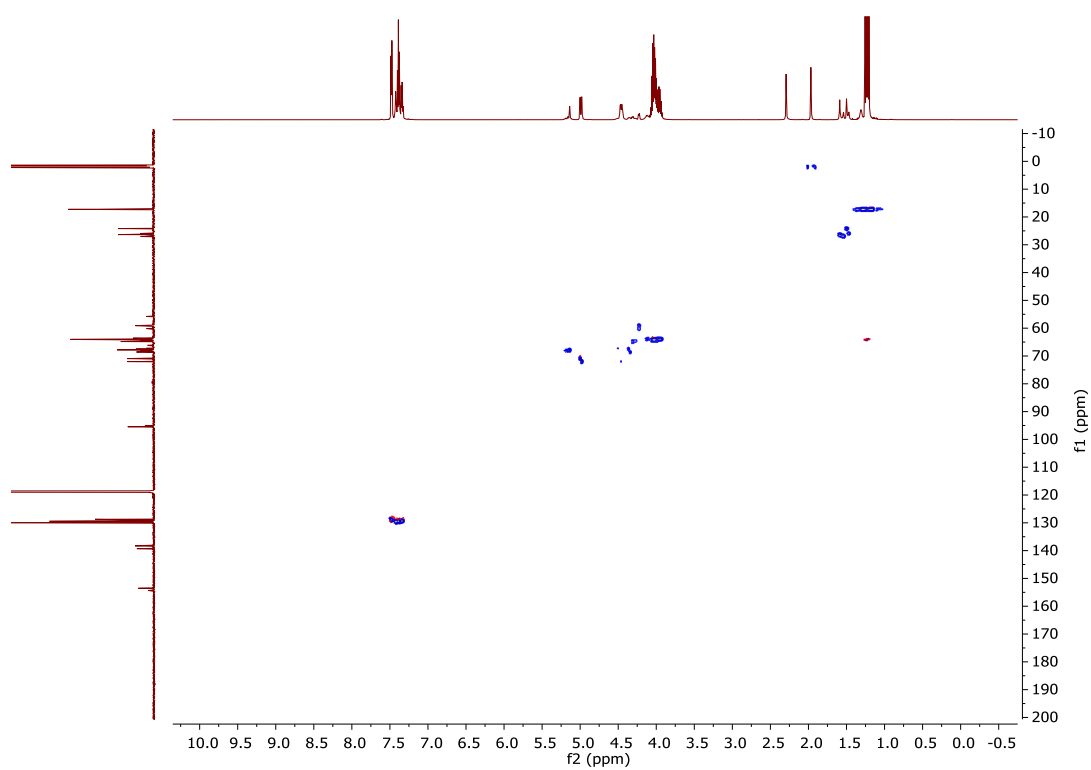
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A6a** / **A6b** w stosunku 1,9 : 1 (d.r.)



$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A6a** / **A6b** w stosunku 1,9 : 1 (d.r.)

(S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksylan benzylu **A13a**

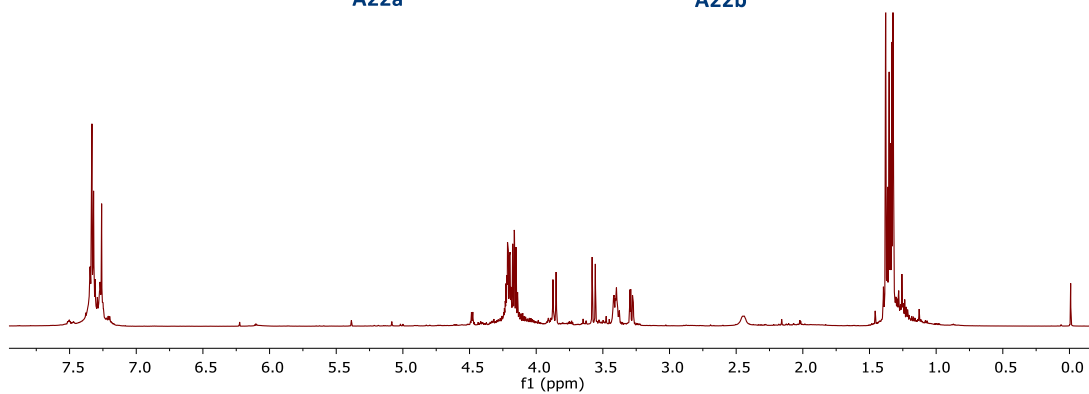
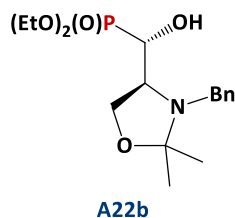
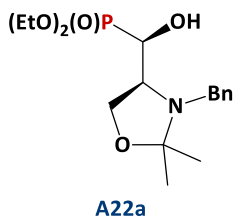




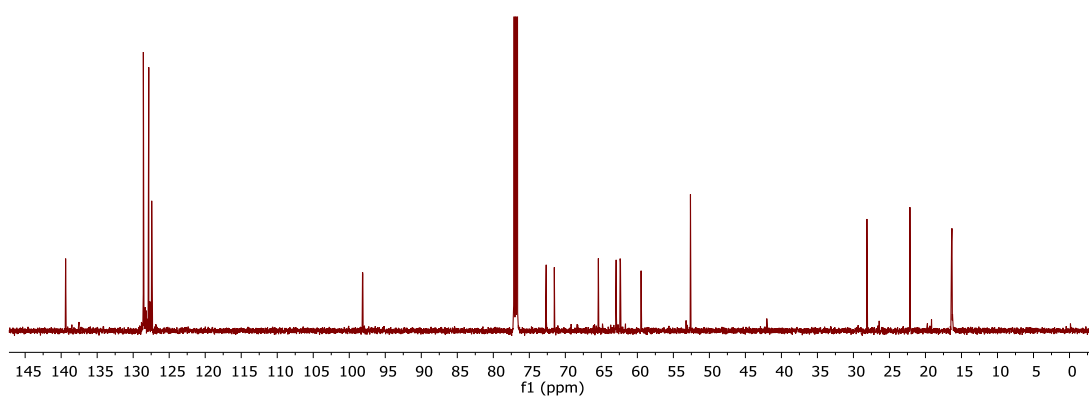
HSQC (600 MHz, 151 MHz, CD<sub>3</sub>CN) związku **A13a** (1,8 : 1, r.r.)

**((R)-((S)-3-benzylo-2,2-dimetyloksazolidyno-4-ylo)(hydroksymetylo)fosfonian dietylu A22a**

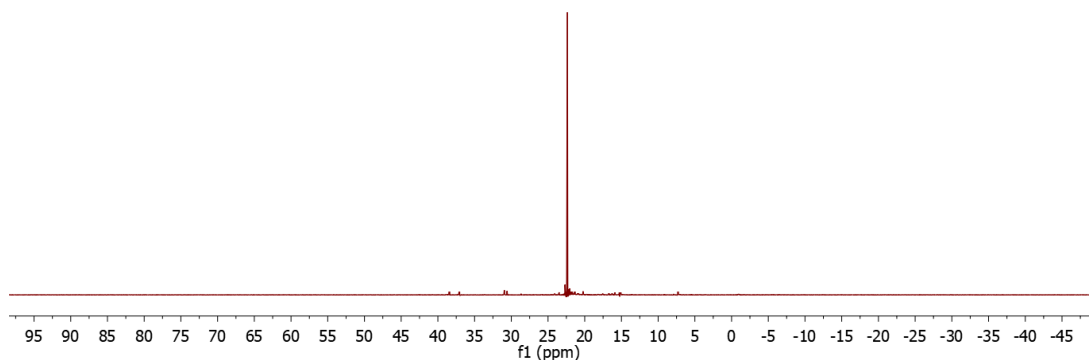
**((S)-((S)-3-benzylo-2,2-dimetyloksazolidyno-4-ylo)(hydroksymetylo)fosfonian dietylu A22b**



**$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku A22a**

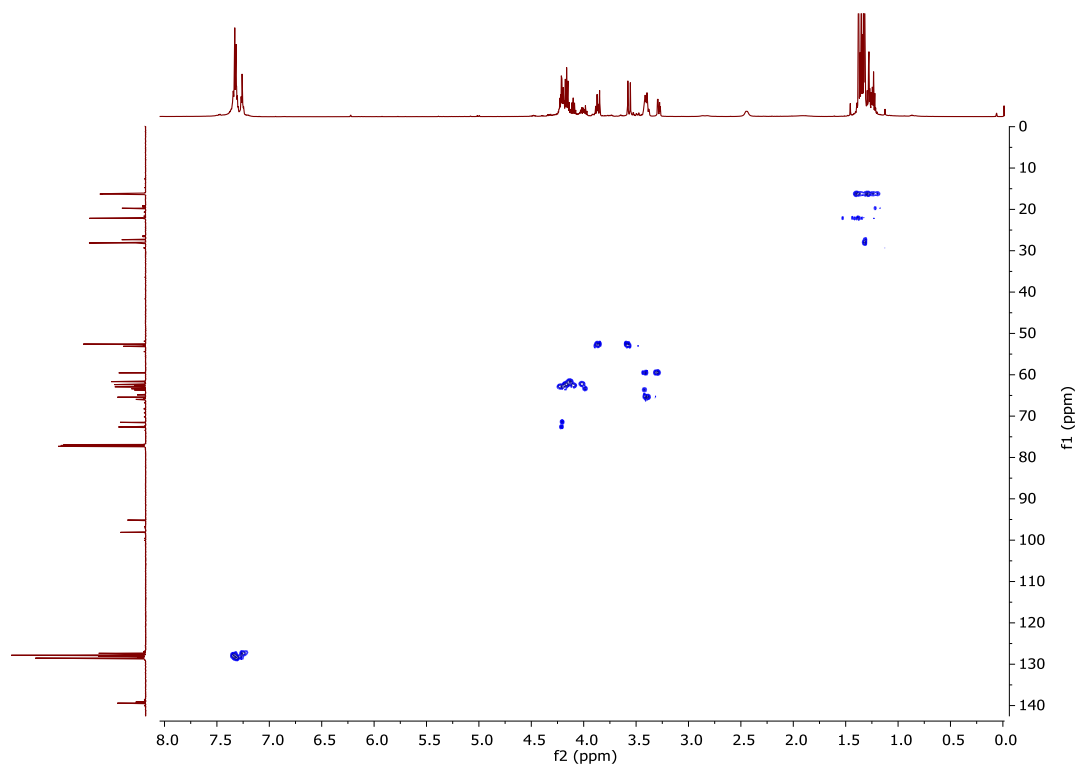


**$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku A22a**

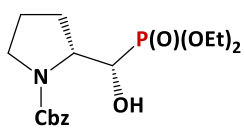


**$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku A22a**

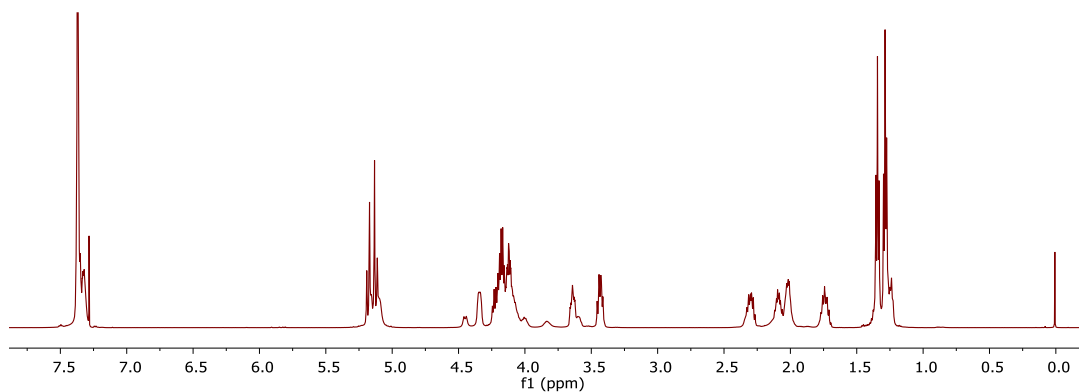
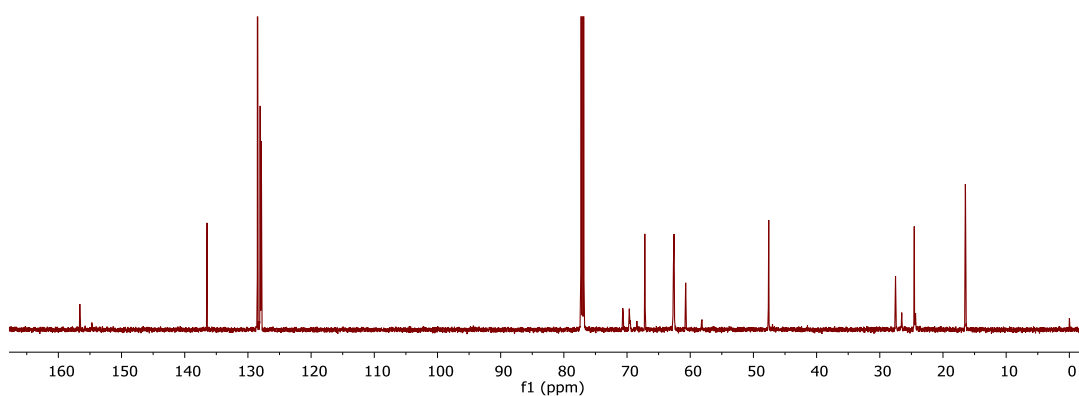
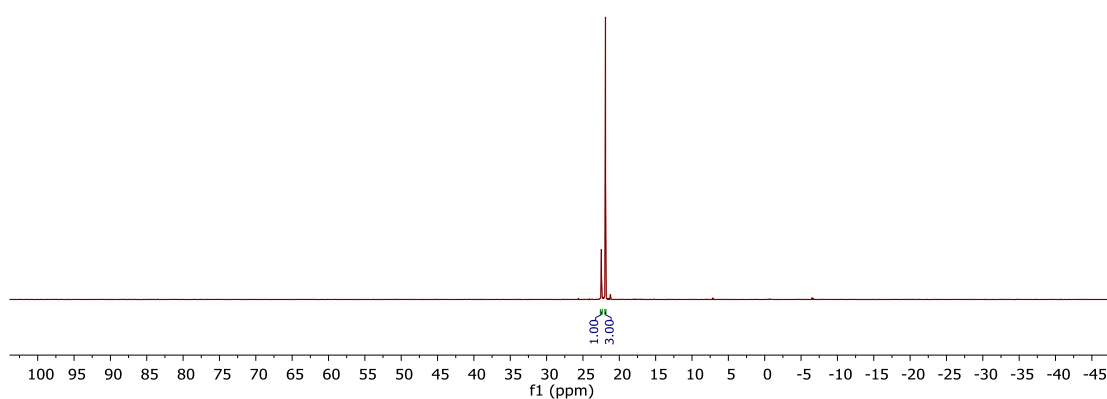


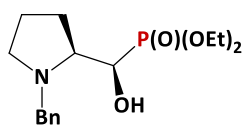
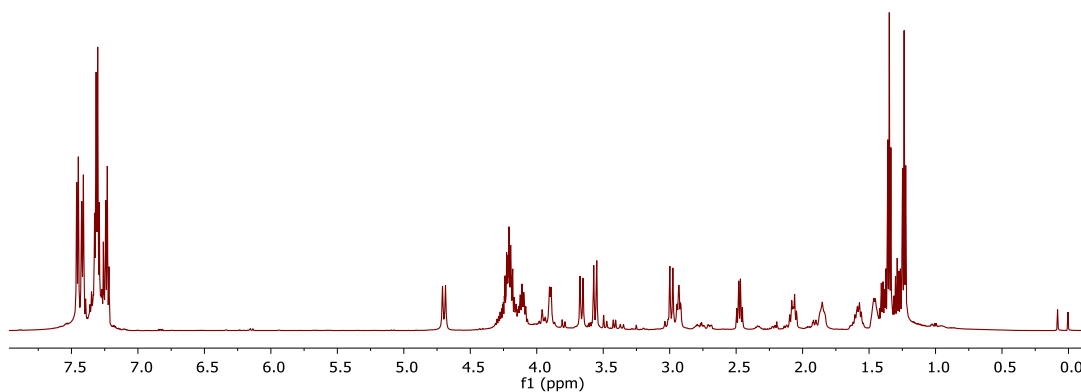
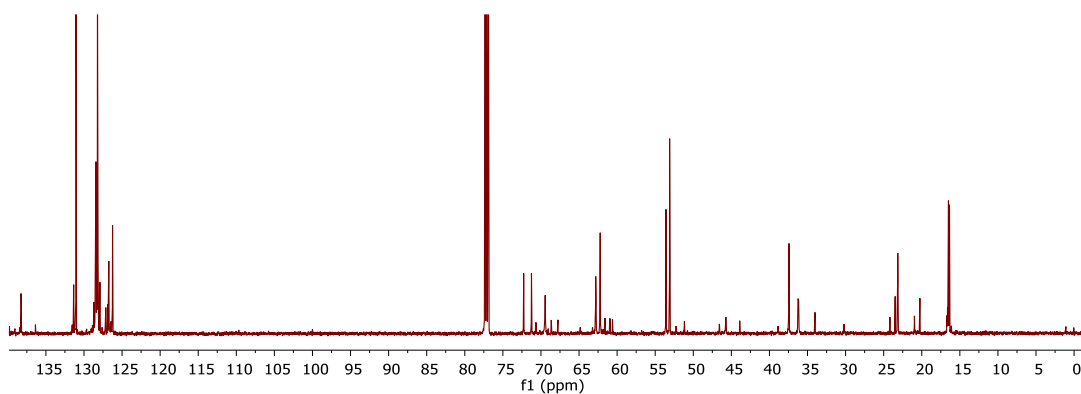
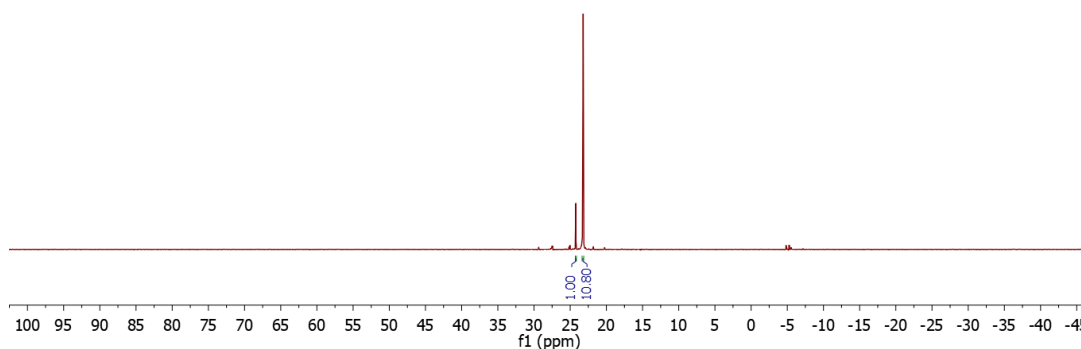


HSQC (600 MHz, 151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mieszaniny związków **A22a** / **A22b**  
w stosunku 2,6 : 1 (d.r.)

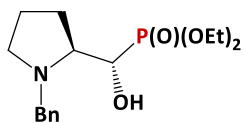
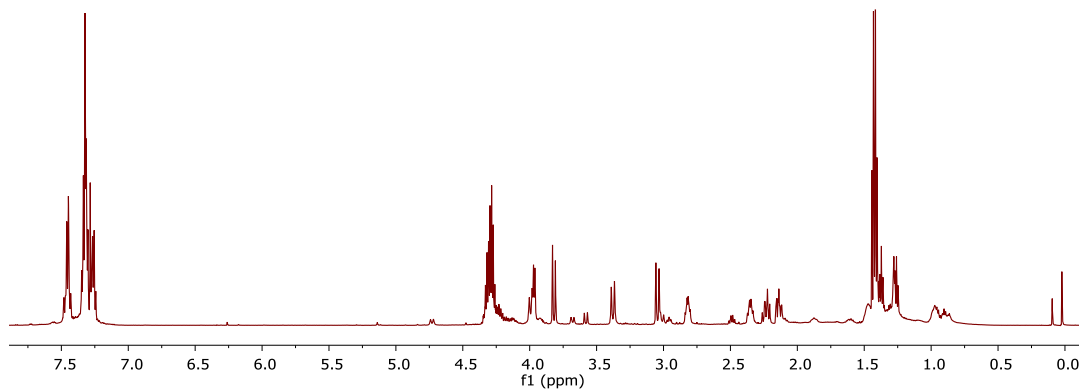
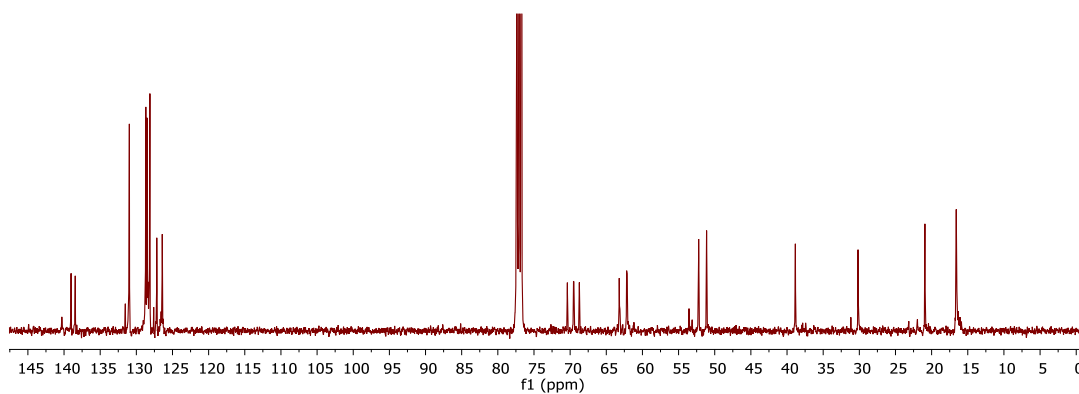
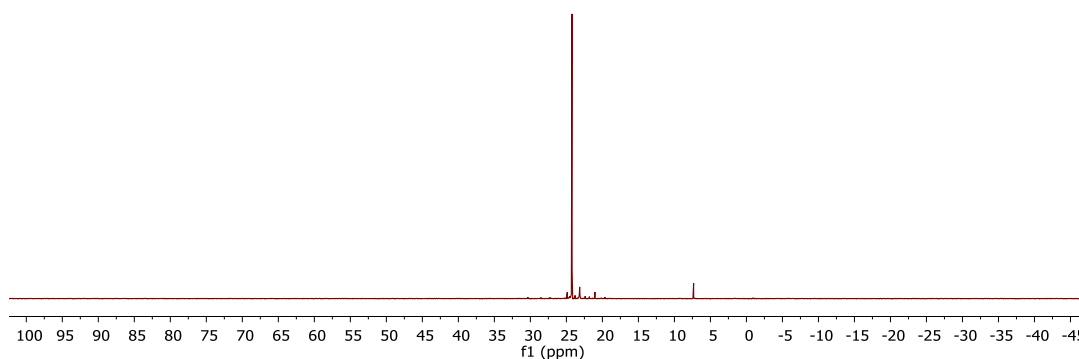
**(R)-2-((S)-(dietoksyfosforylo)(hydroksy)metylo)pirolidyno-1-karboksylan benzylu A26a**

A26a

 $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku A26a (3 : 1, r.r.) $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku A26a (3 : 1, r.r.) $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku A26a (3 : 1, r.r.)

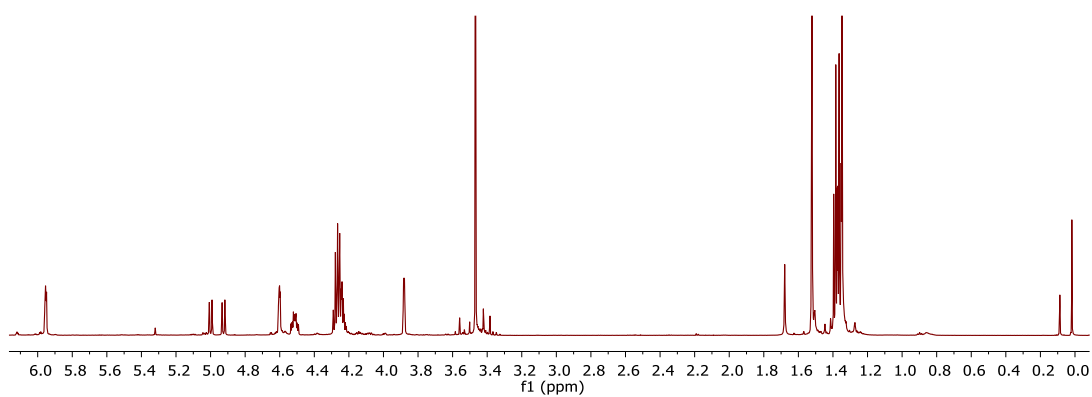
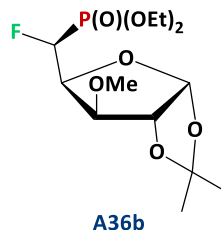
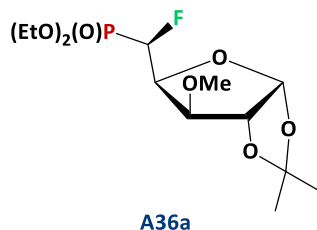
**((R)-((S)-1-benzylpirolidyno-2-yl)(hydroksy)metylo)fosfonian dietylu A35a****A35a****<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mieszaniny związków A35a / A35b w stosunku 10,8 : 1 (d.r.)****<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mieszaniny związków A35a / A35b w stosunku 10,8 : 1 (d.r.)****<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mieszaniny związków A35a / A35b w stosunku 10,8 : 1**

(d.r.)

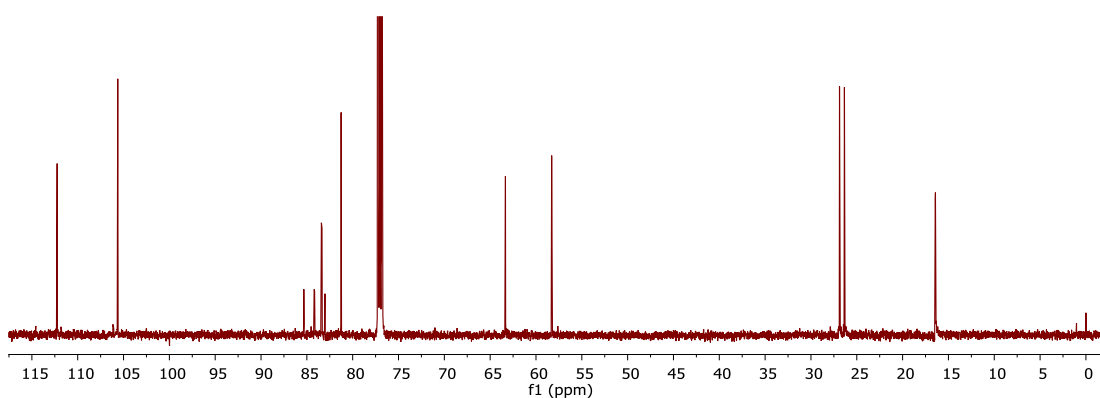
**((S)-((S)-1-benzylpirolidyno-2-yl)(hydroksy)metylo)fosfonian dietylu A35b****A35b****<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku A35b****<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku A35b****<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku A35b**

(5-deoksy-5-fluoro-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- $\alpha$ -D-gluko-pentofuranozo)-5-*C*-  
-fosfonian dietylu **A36a**

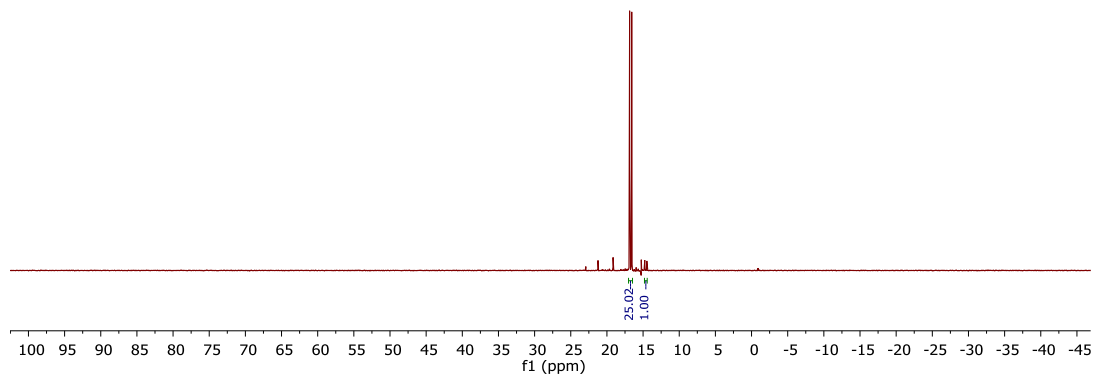
(5-deoksy-5-fluoro-1,2-*O*-izopropylideno-3-*O*-metylo- $\beta$ -L-ido-pentofuranozo)-5-*C*-  
-fosfonian dietylu **A36b**



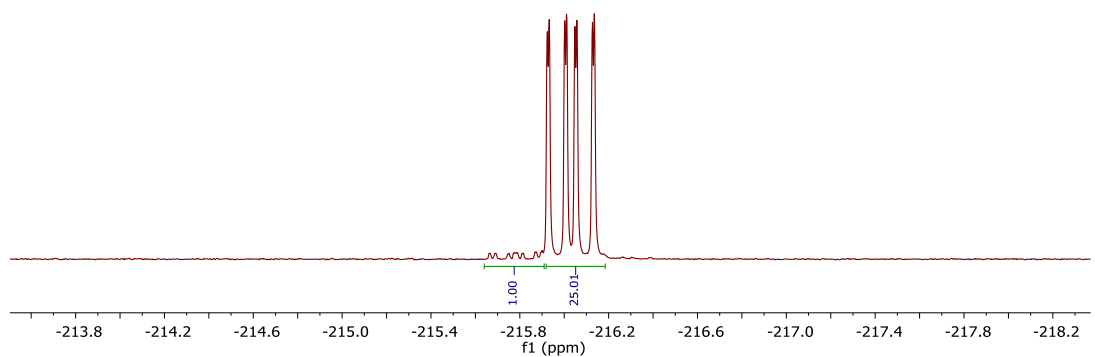
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A36a**



$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A36a**

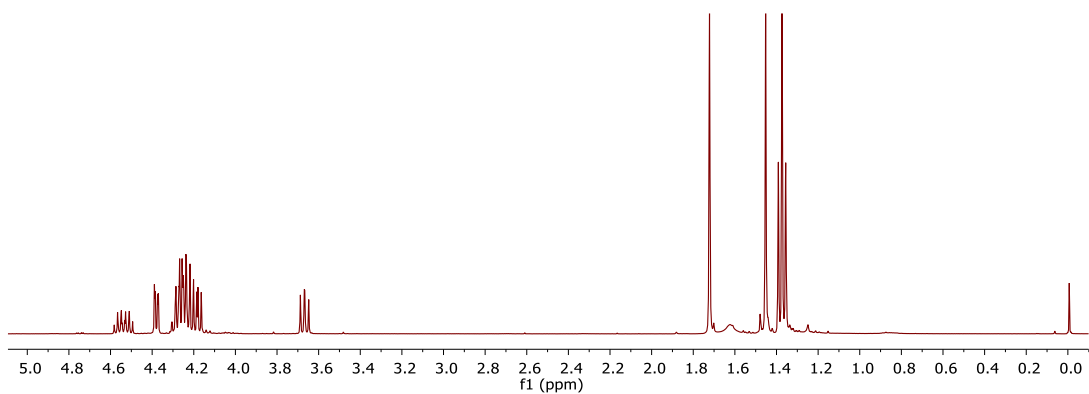
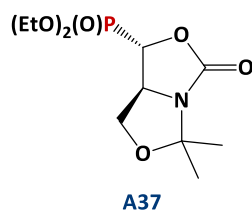


$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A36a** / **A36b** w stosunku 25 : 1 (d.r.)

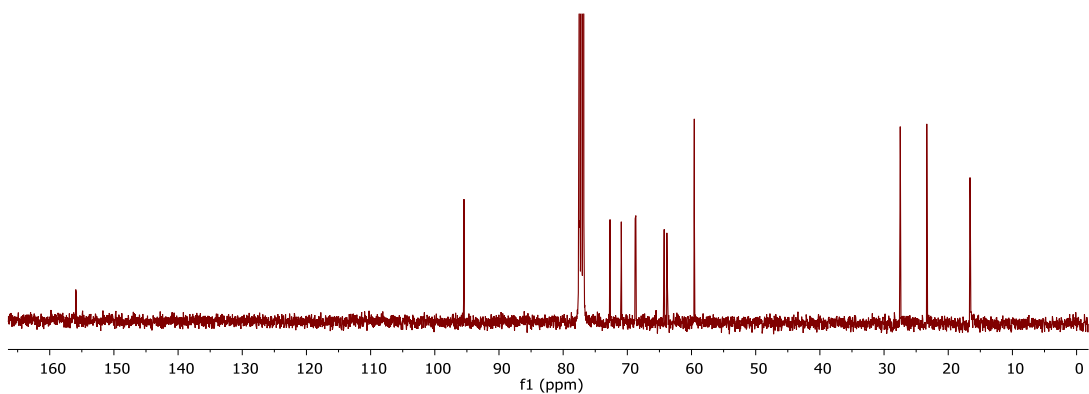


$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A36a** / **A36b** w stosunku 25 : 1 (d.r.)

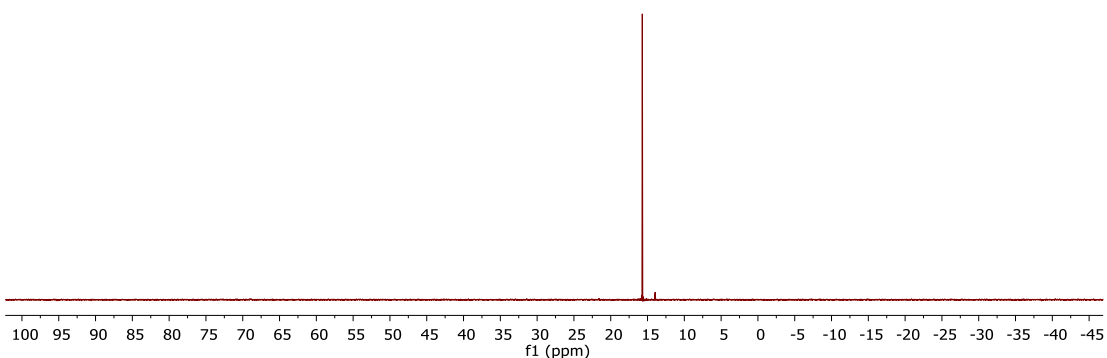
**((1*S*,7*aS*)-5,5-dimetylo-3-oksotetrahydro-1*H*-oksazolo[3,4-*c*]oksazolo-1-yl)fosfonian dietylu **A37****



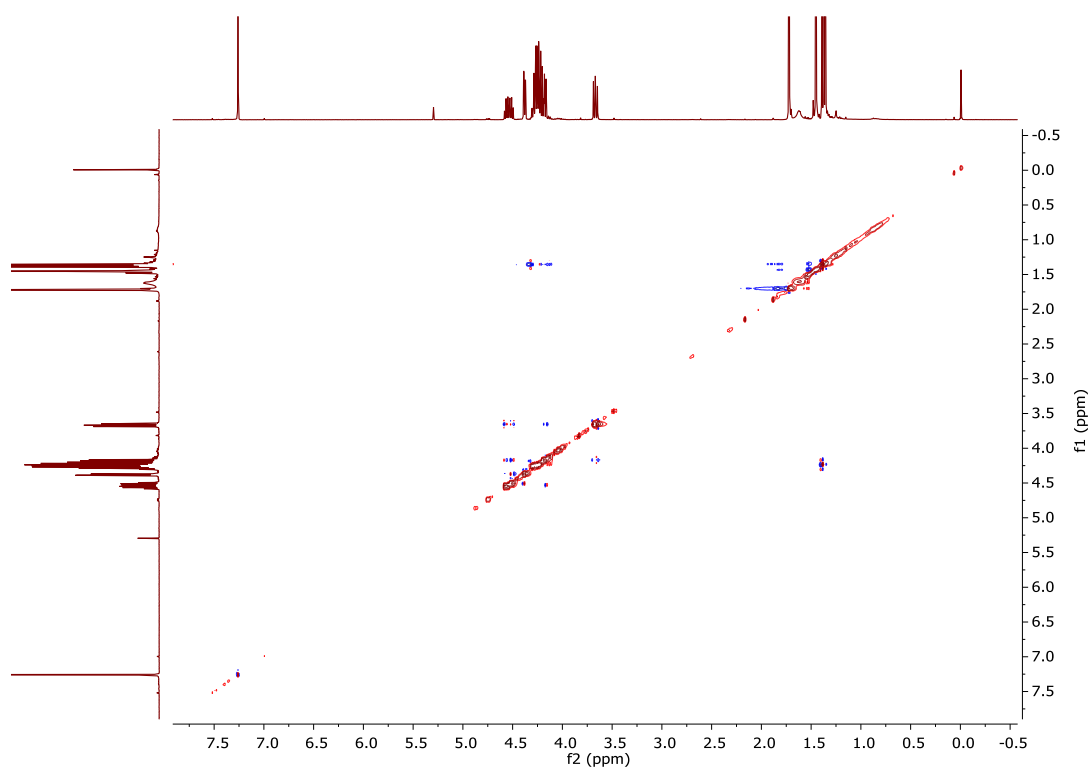
**<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A37****



**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A37****

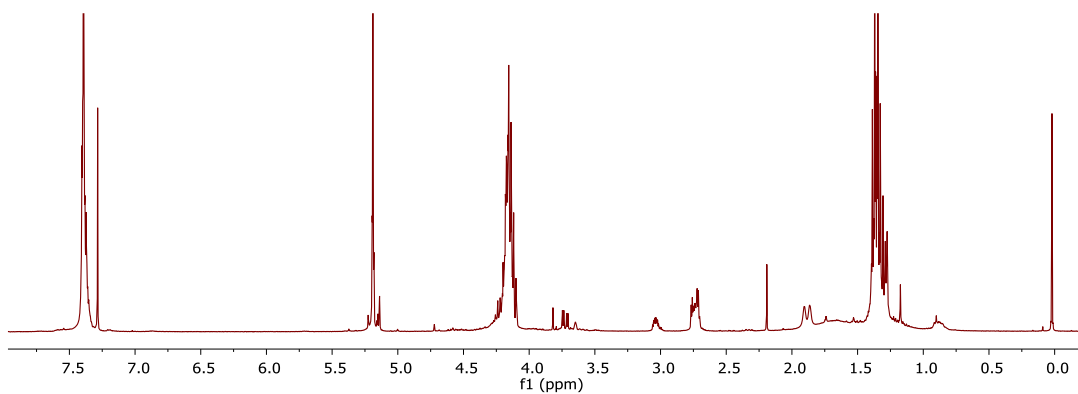
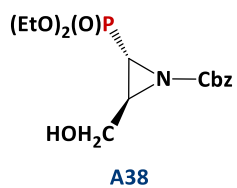


**<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A37****

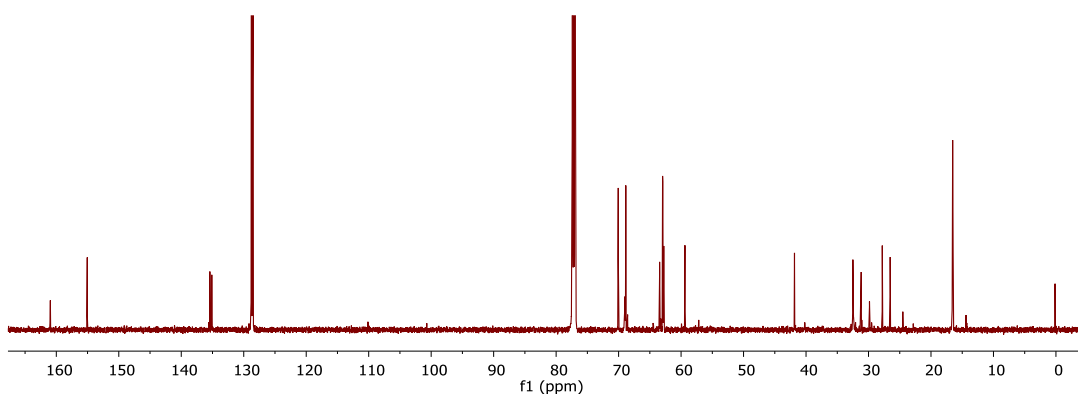


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (400 MHz, 400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A37**

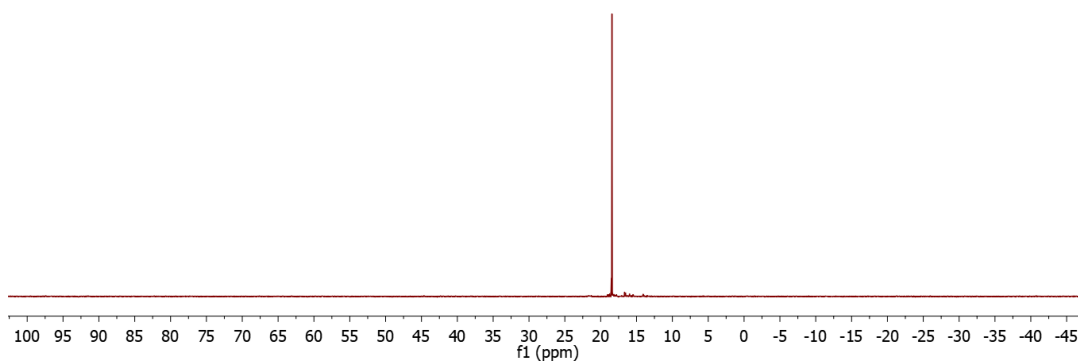
(2*S*,3*S*)-2-(dietoksyfosforylo)-3-(hydroksymetylo)azyrydno-1-karboksylian benzylu  
**A38**



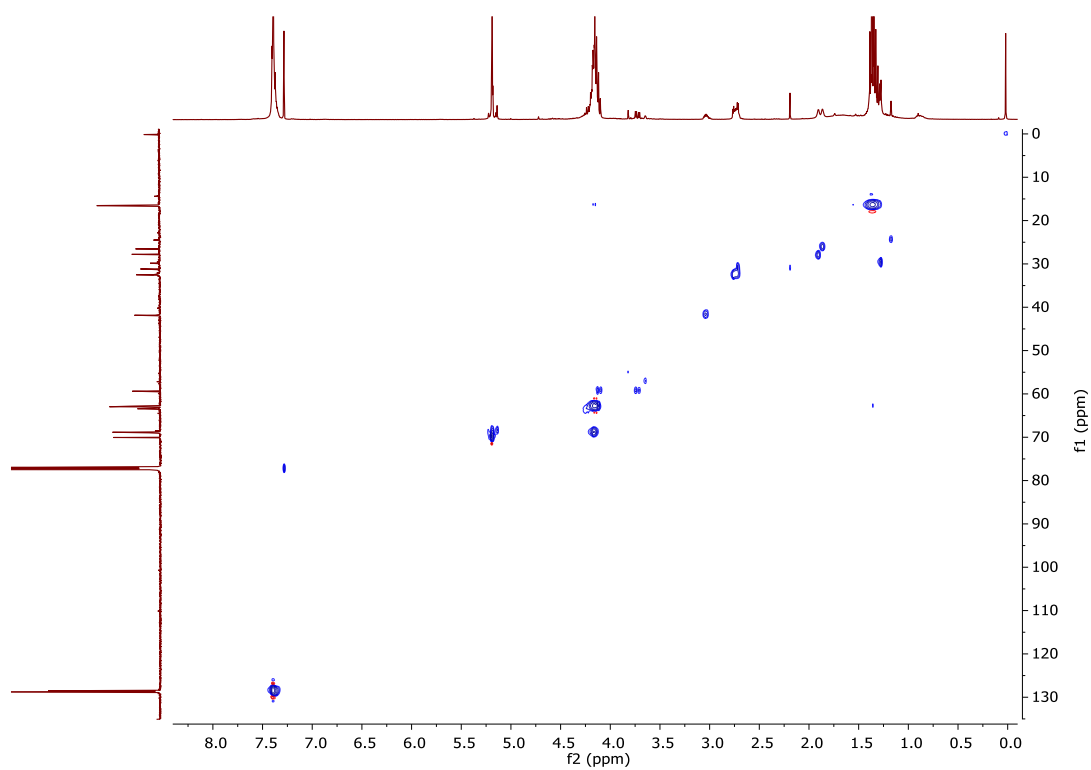
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A38**



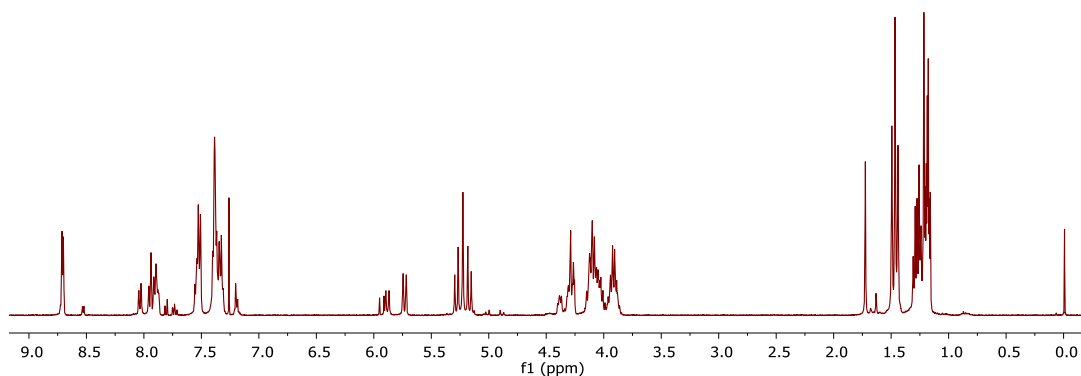
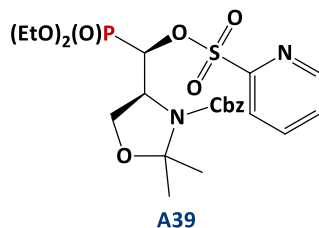
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A38**



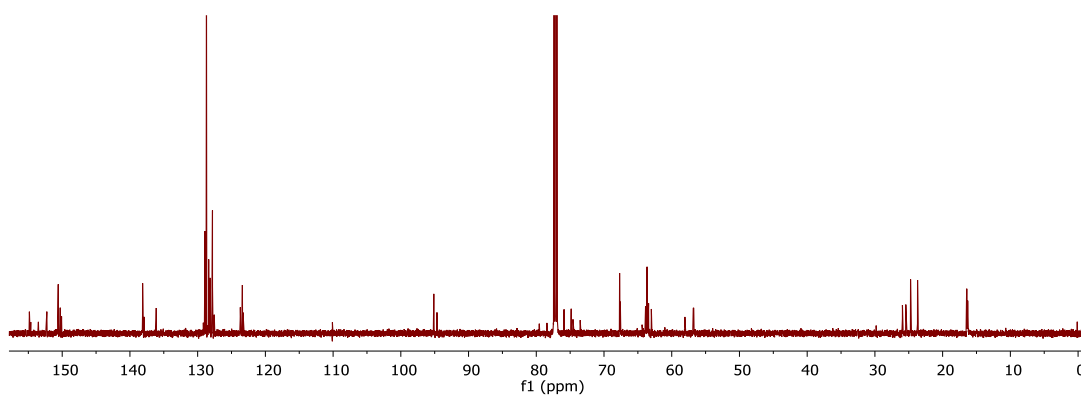
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A38**



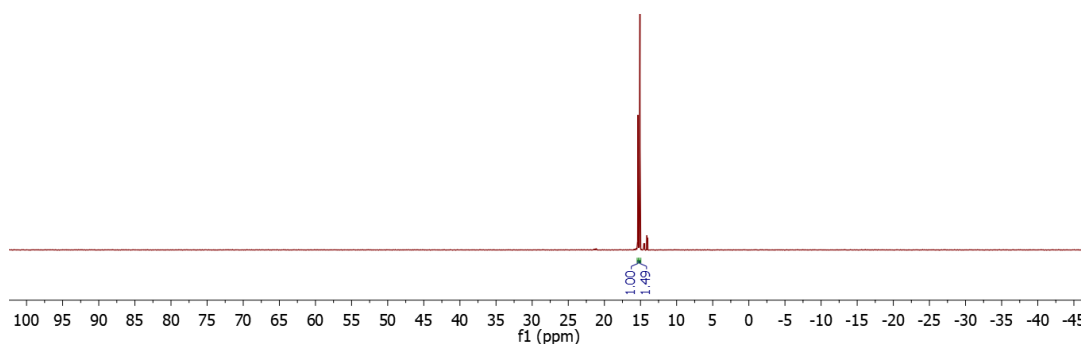
(S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo-2,2-dimetylo-  
-oksazolidyno-3-karboksylan benzylu **A39**



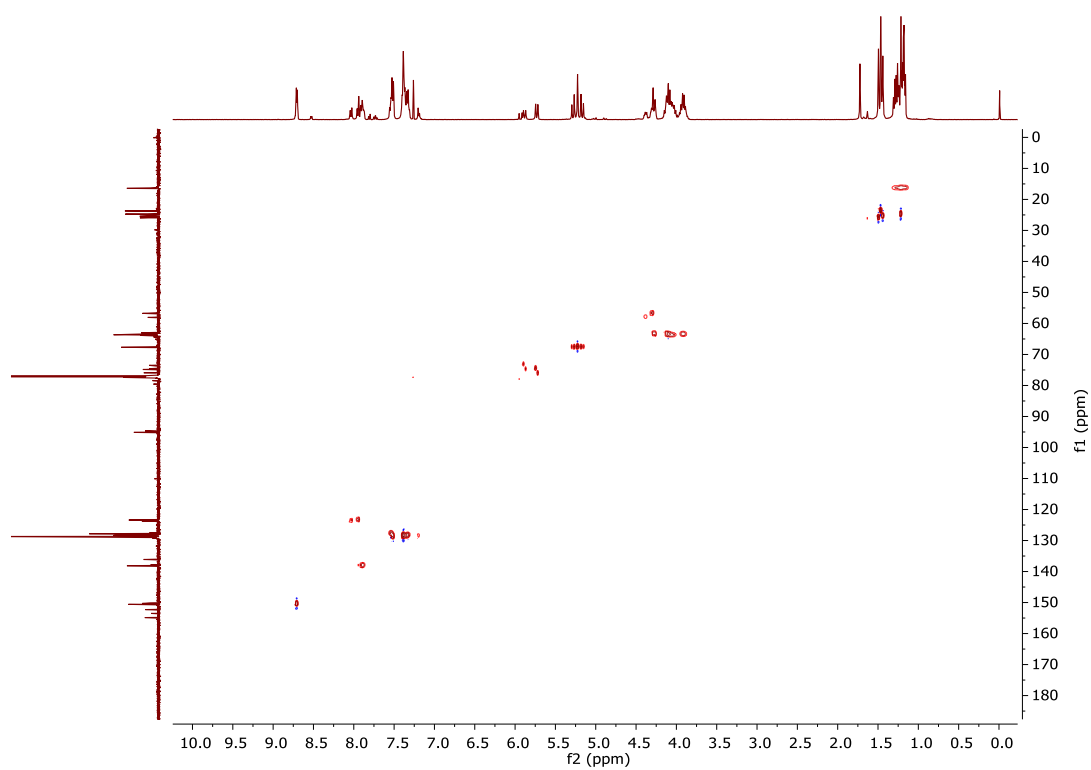
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A39** (1,5 : 1, r.r.)



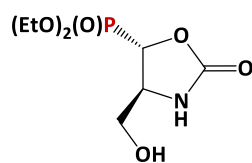
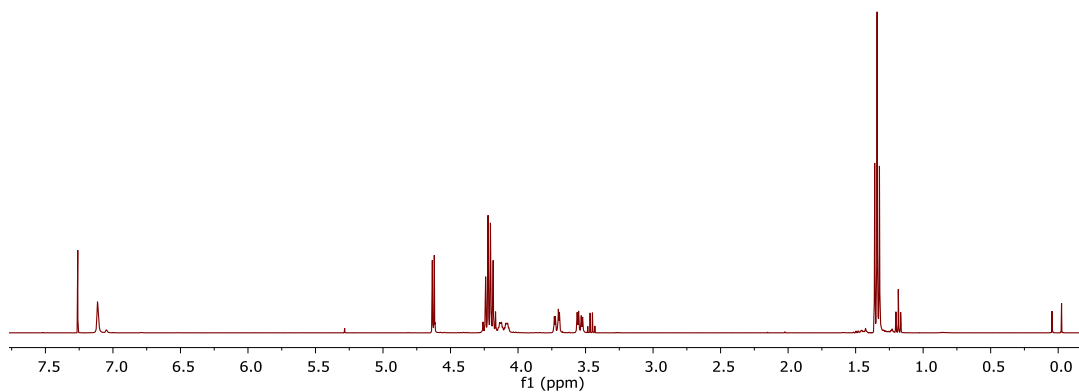
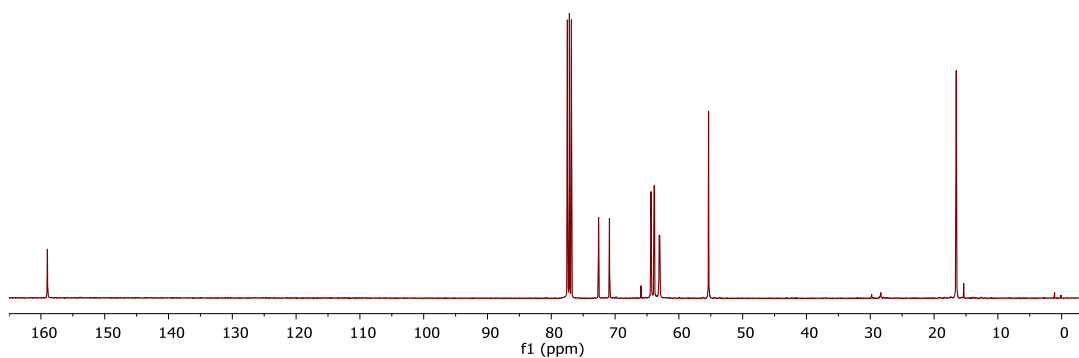
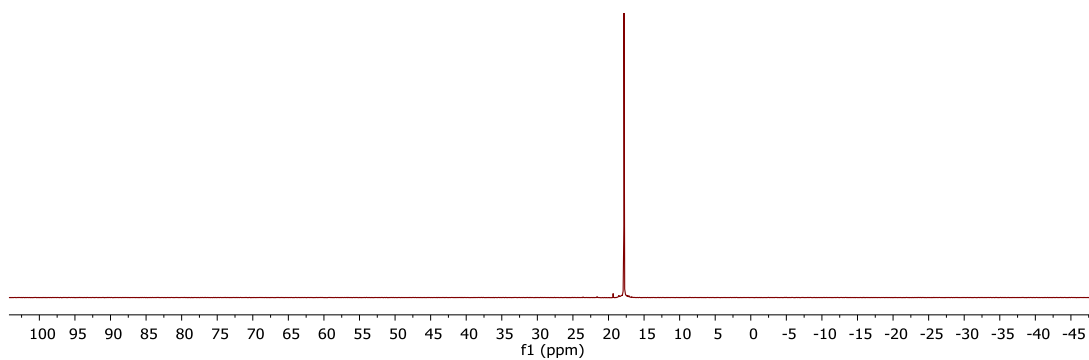
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A39** (1,5 : 1, r.r.)

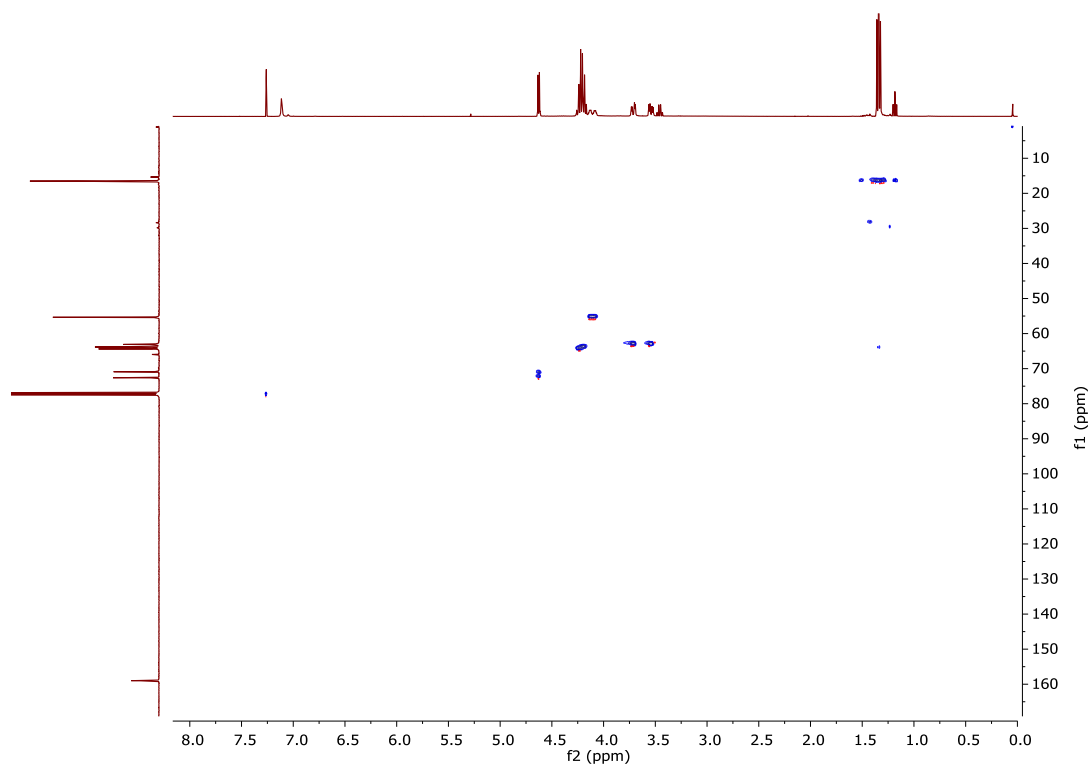


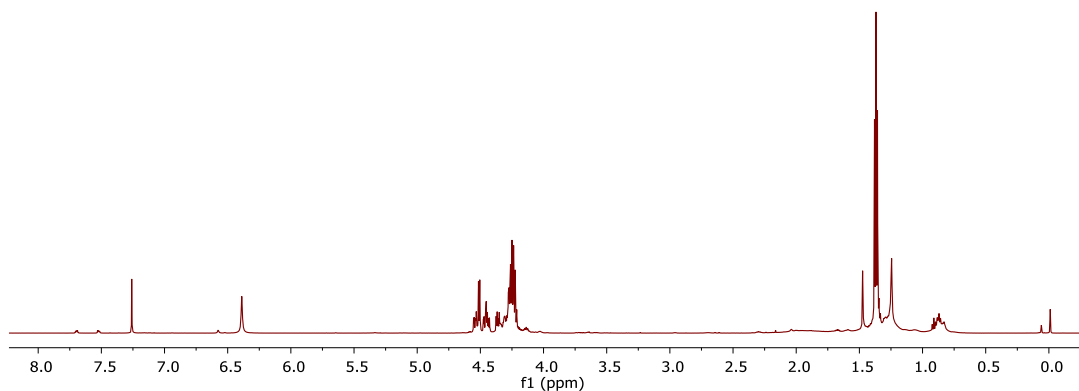
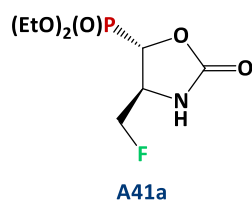
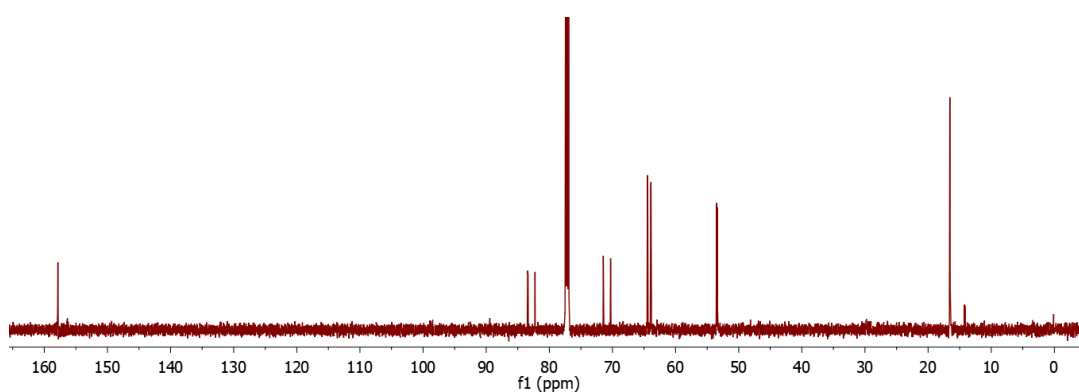
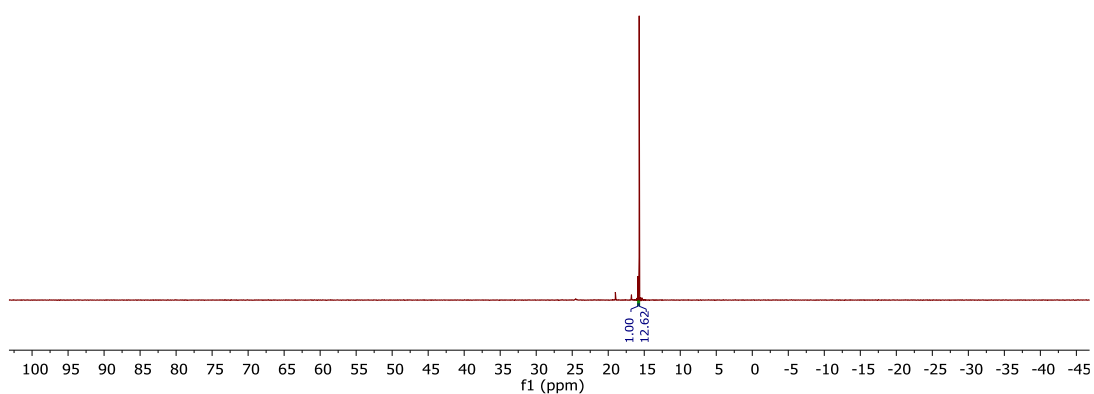
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A39** (1,5 : 1, r.r.)



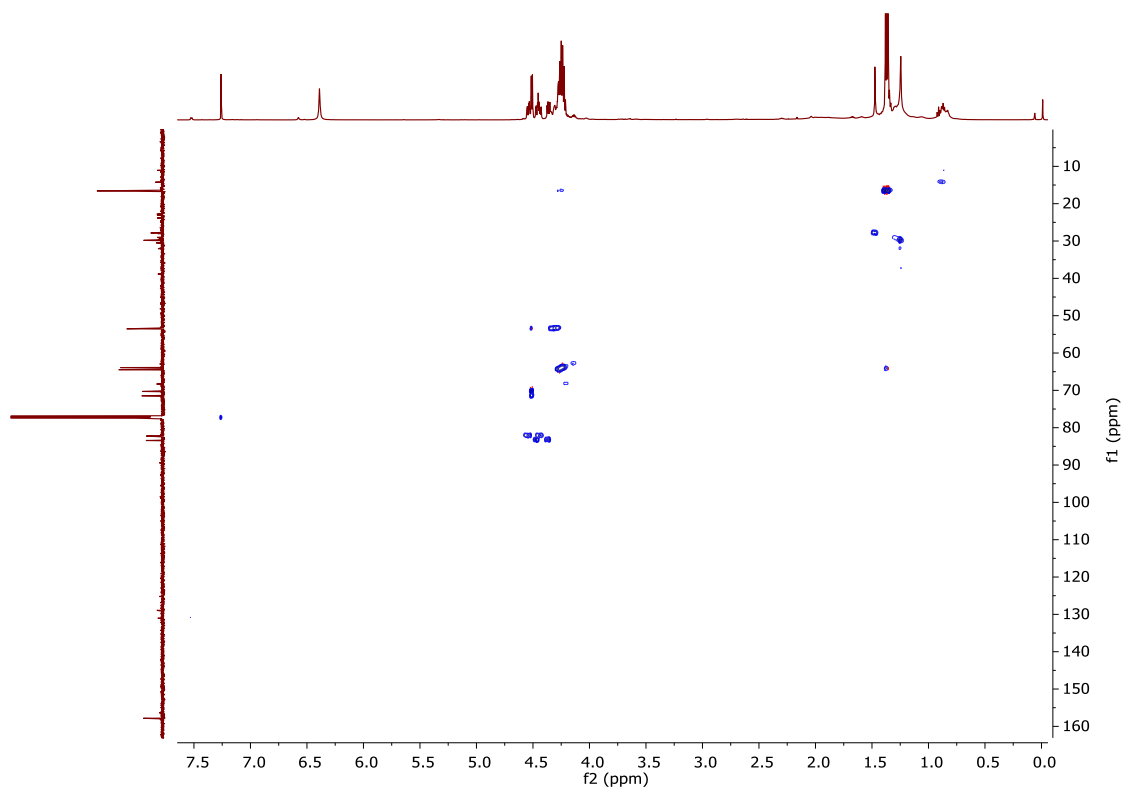
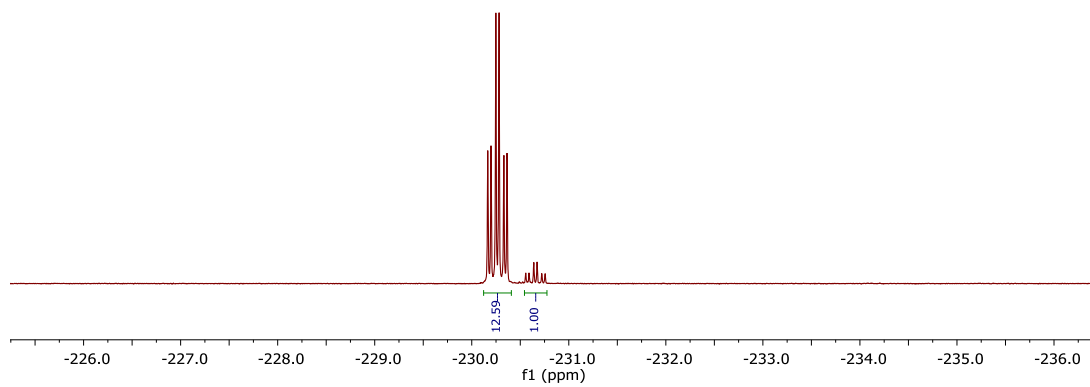
HSQC (400 MHz, 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A39** (1,5 : 1, r.r.)

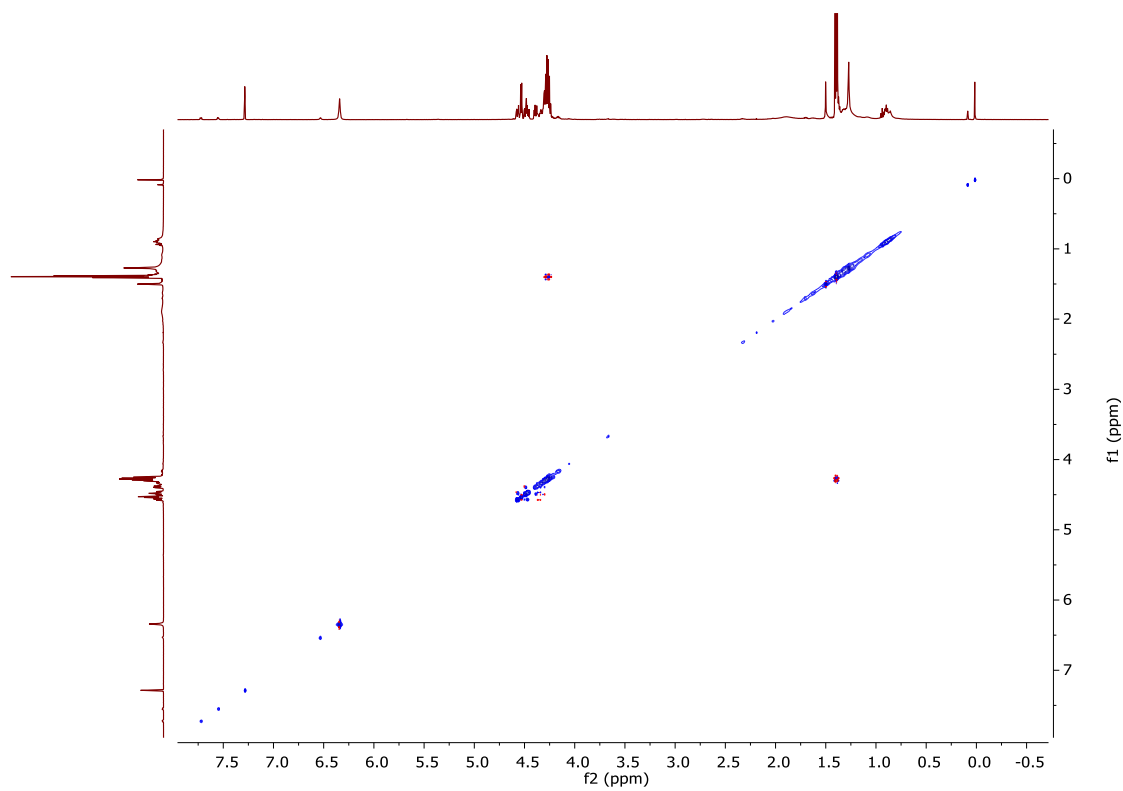
**((4*S*,5*S*)-4-(hydroksymetylo)-2-oksooksazolidyn-5-ylo)fosfonian dietylu **A40******A40** $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A40** $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A40** $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A40**



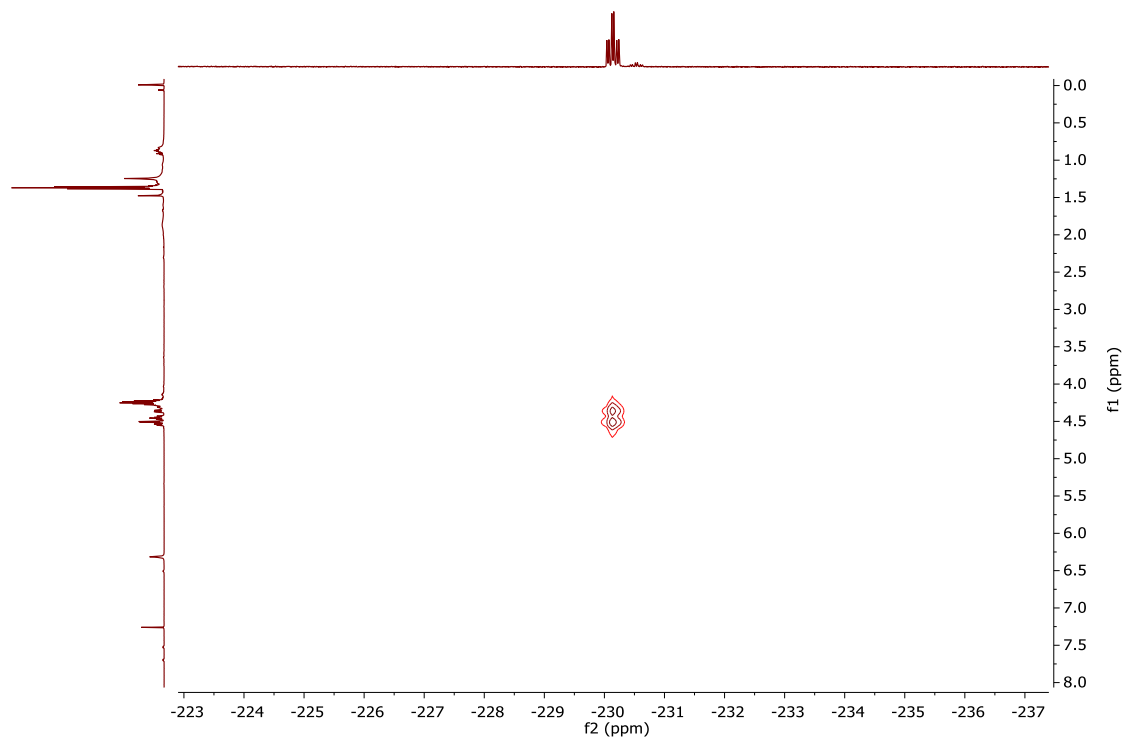
**((4*S*,5*S*)-4-(fluorometylo)-2-oksooksazolidyn-5-ylo)fosfonian dietylu **A41a**** $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A41a** $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A41a** $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A41a** (12,6 : 1, i.r.)

ATLAS WIDM

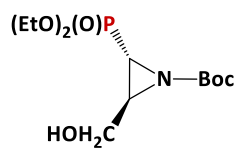
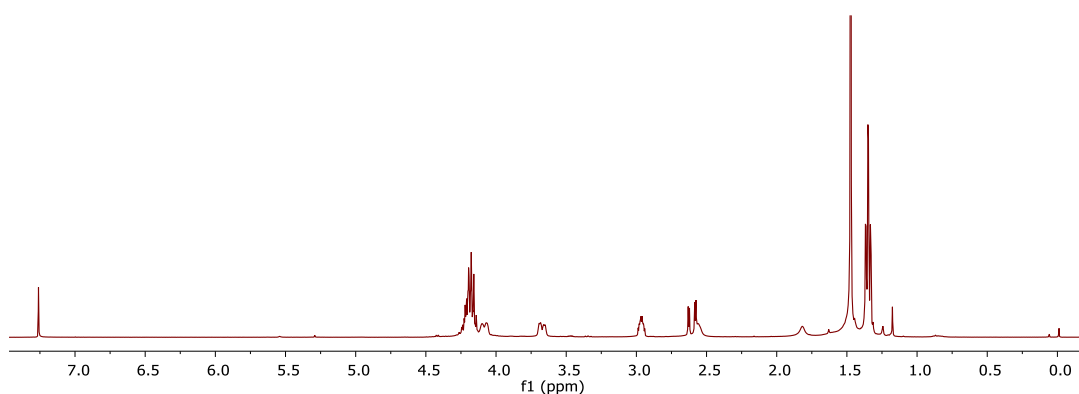
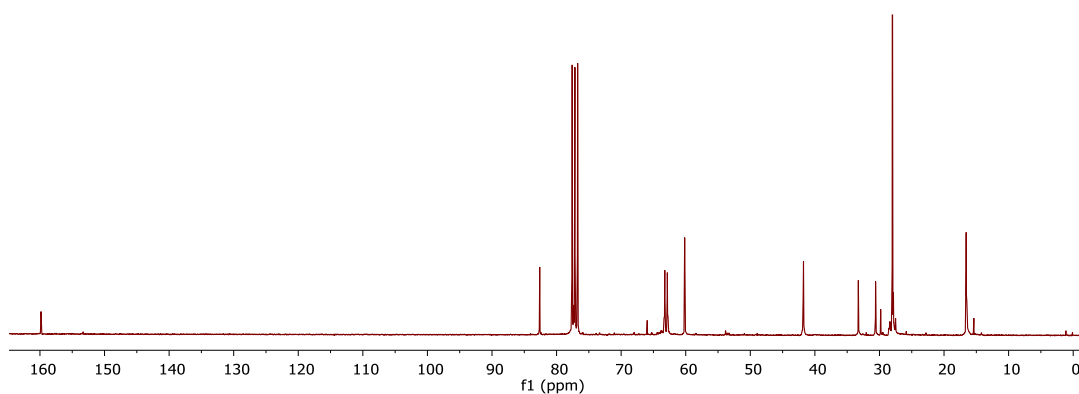
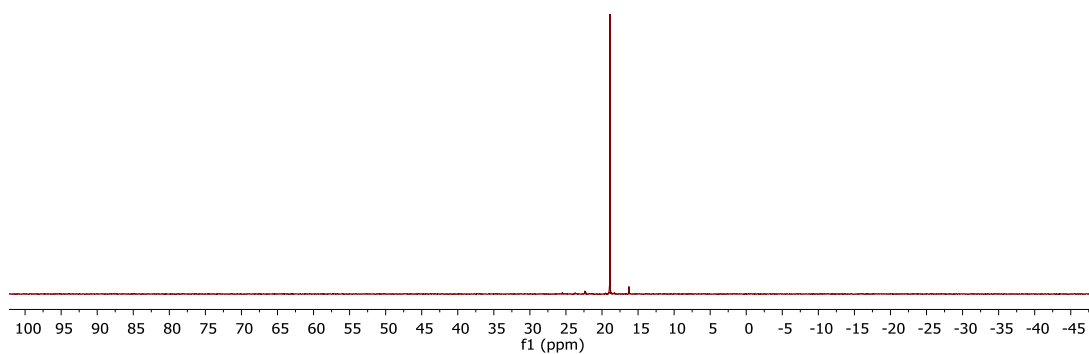


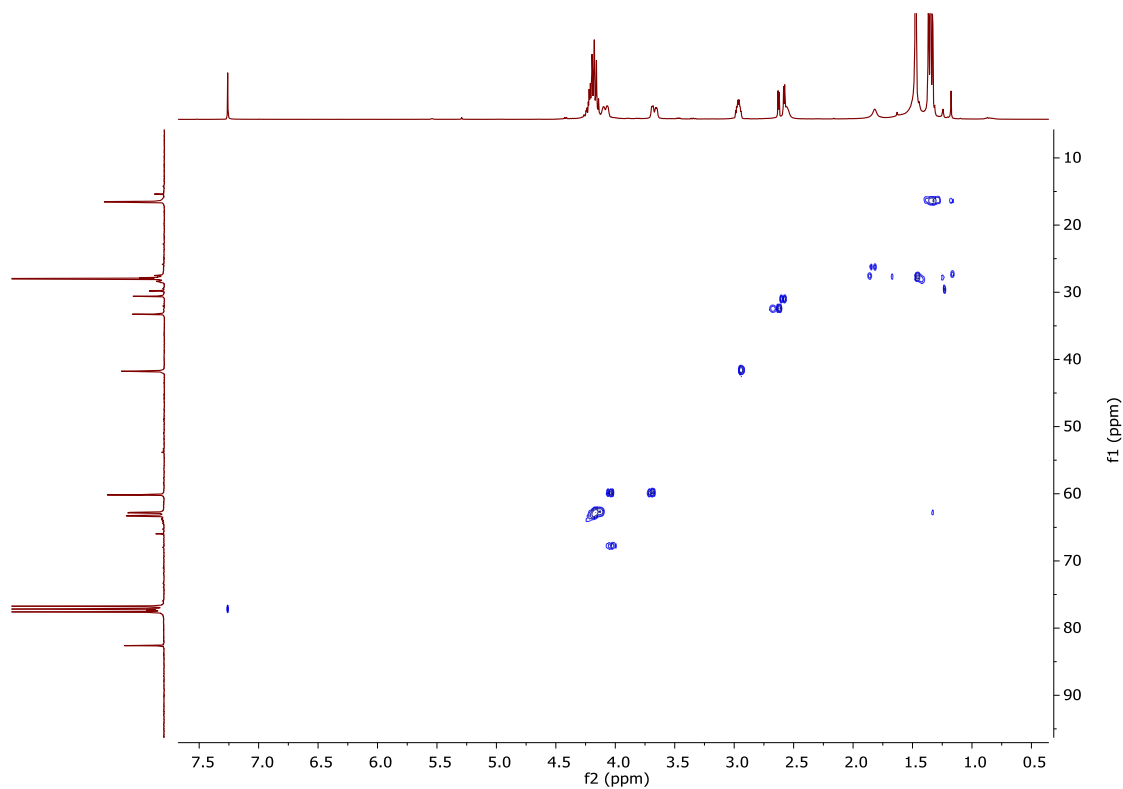


$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (600 MHz, 600 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A41a**

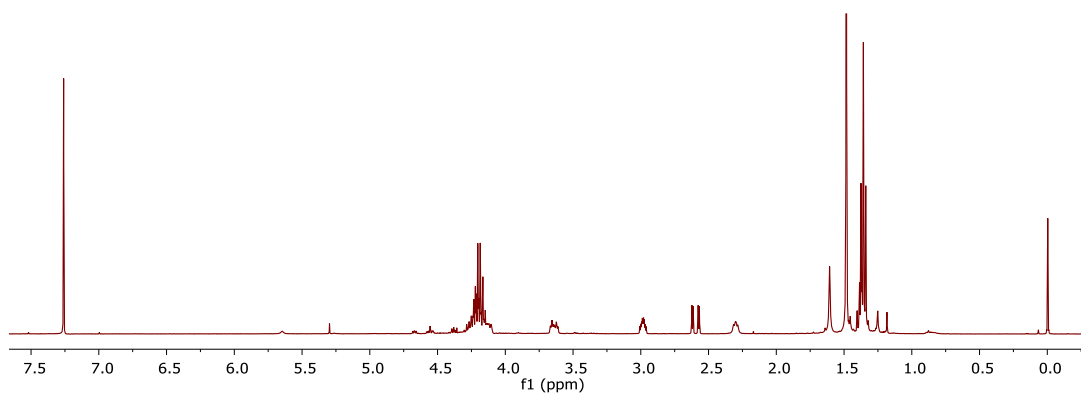


$^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY (565 MHz, 600 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A41a**

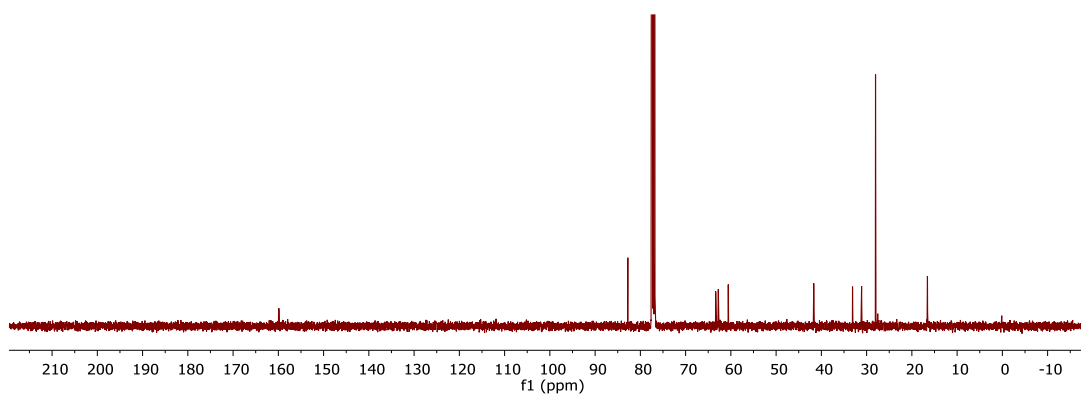
**(2S,3S)-2-(dietoksyfosforylo)-3-(hydroksymetylo)azyrydno-1-karboksylan *tert*-butylu****A42****A42** $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A42** (główny rotamer) $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A42** (główny rotamer) $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A42** (główny rotamer)



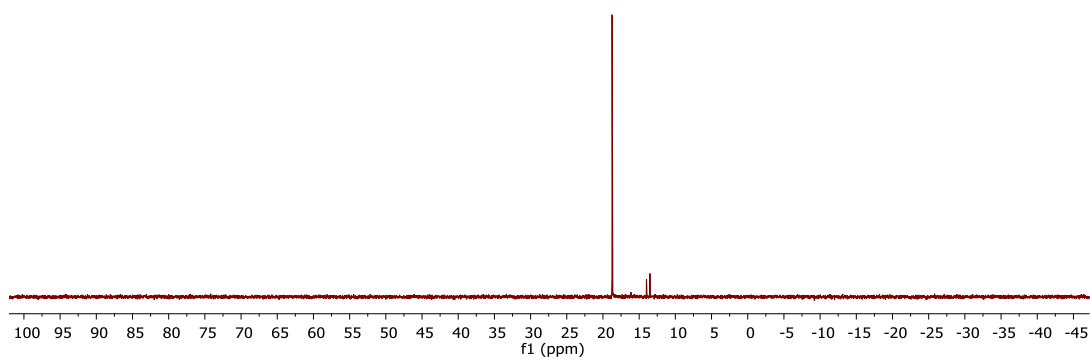
HSQC (600 MHz, 151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A42** (główny rotamer)



$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A42** (poboczny rotamer)

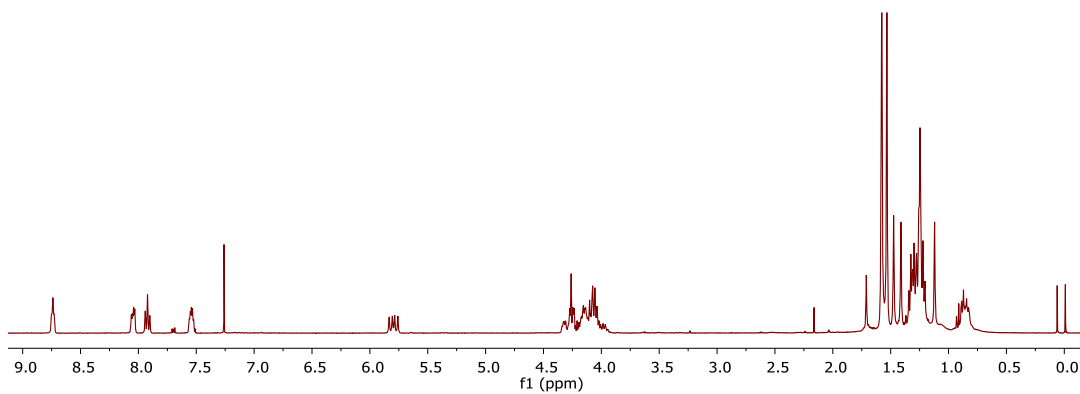
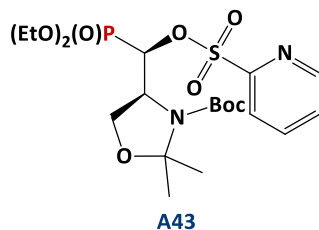


$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A42** (poboczny rotamer)

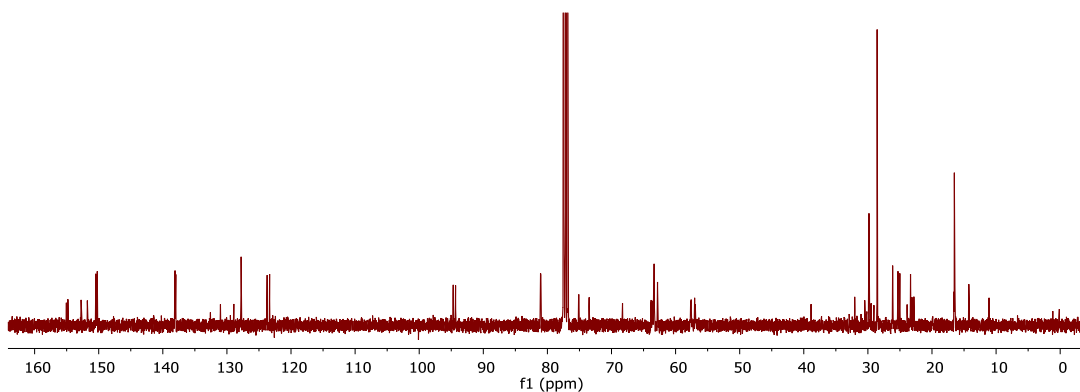


$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A42** (poboczny rotamer)

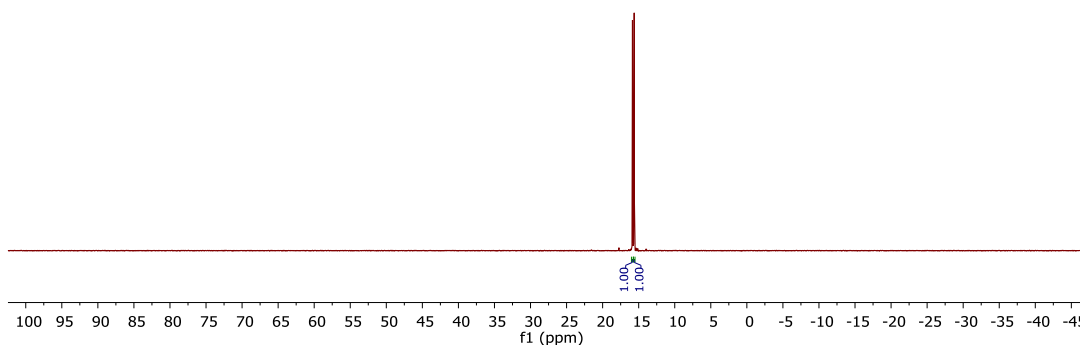
(S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo-2,2-dimetylo-  
-oksazolidyno-3-karboksylan tert-butylu **A43**



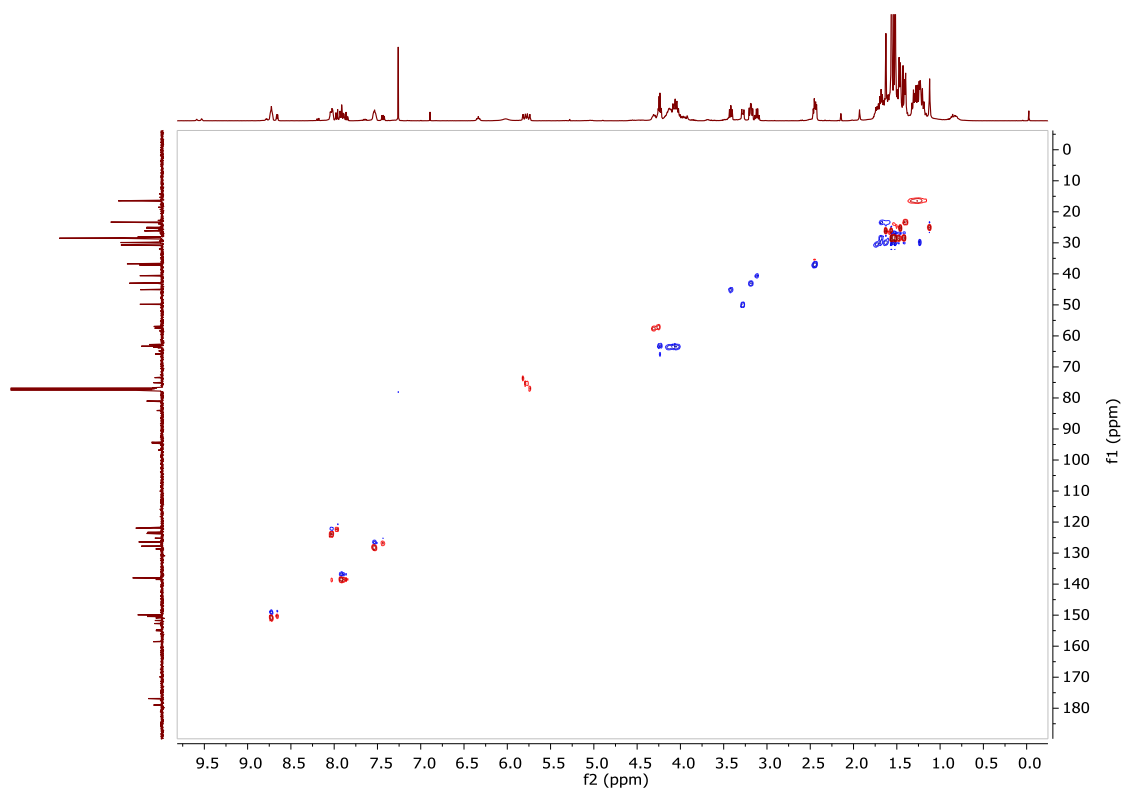
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A43** (1 : 1, r.r.)



$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A43** (1 : 1, r.r.)

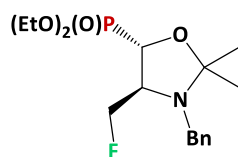


$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A43** (1 : 1, r.r.)

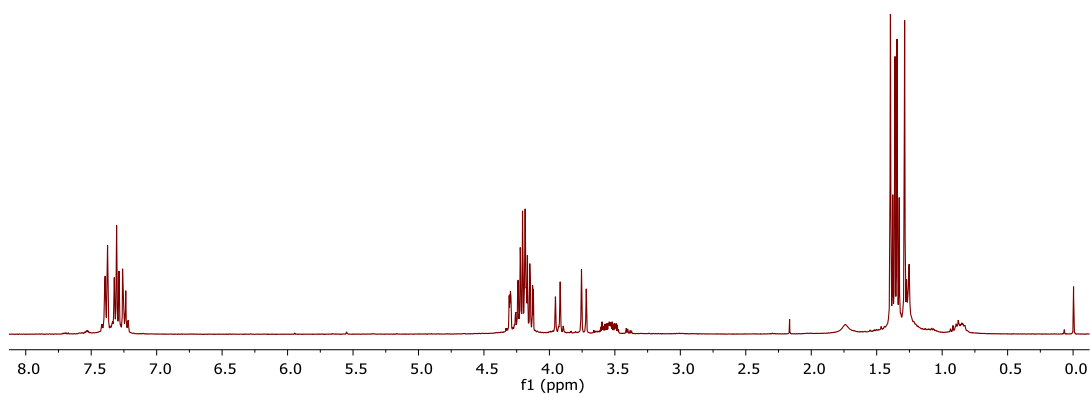


HSQC (400 MHz, 101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A43** (1 : 1, r.r.)

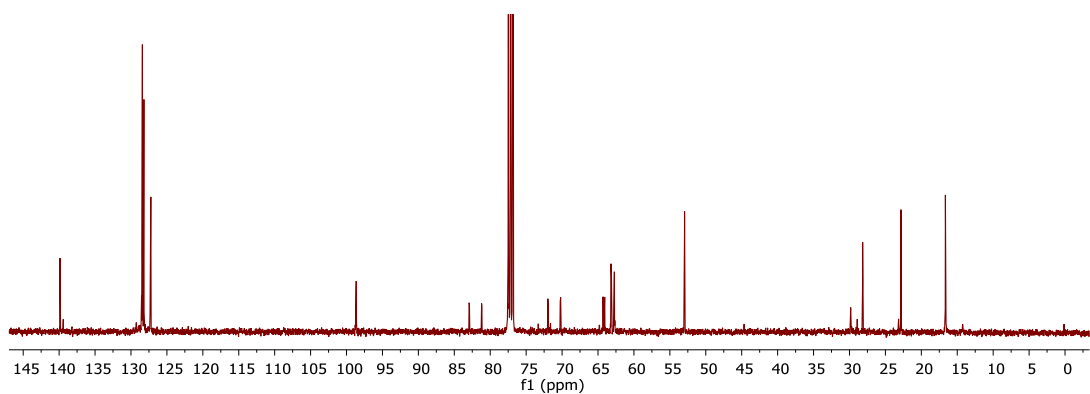
**((4*S*,5*S*)-3-benzylo-4-(fluorometylo)-2,2-dimetylooksazolidyno-5-ylo)fosfonian dietylu**  
**A44a**



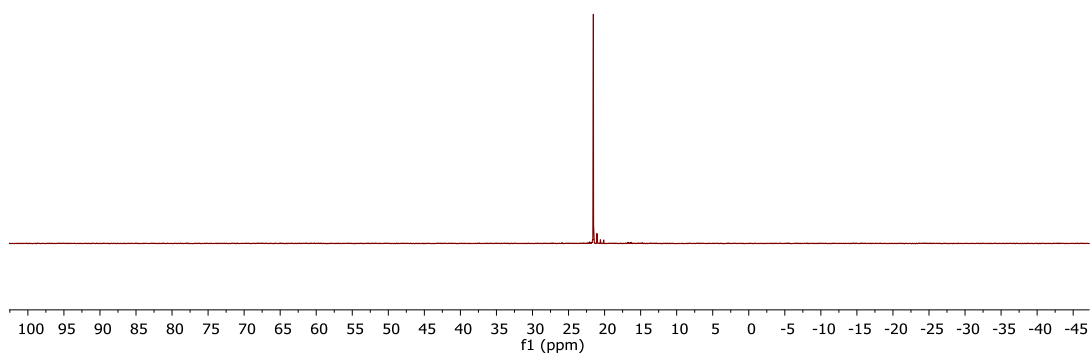
**A44a**



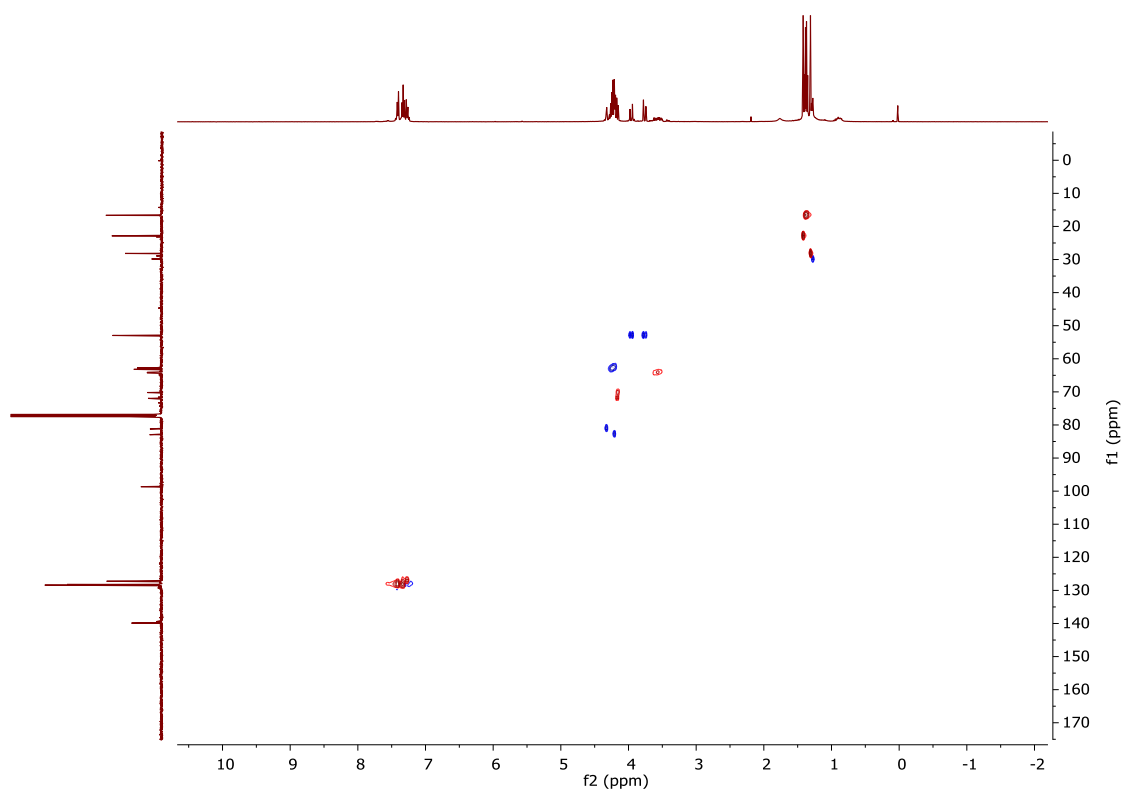
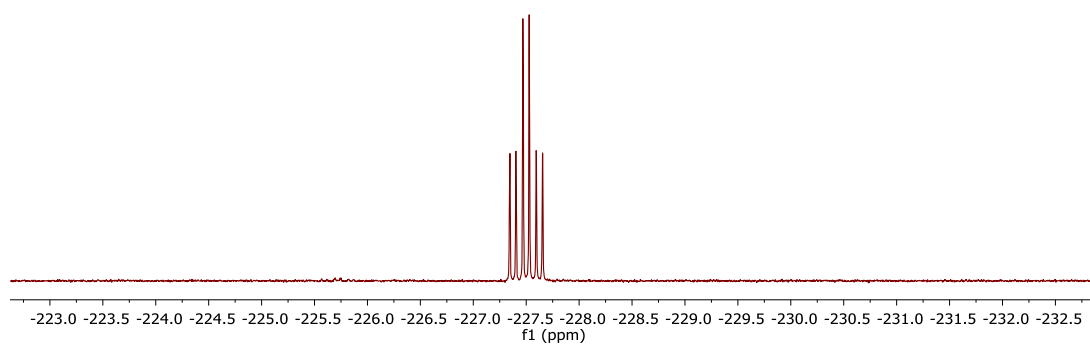
**$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku A44a**



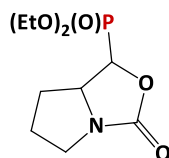
**$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku A44a**



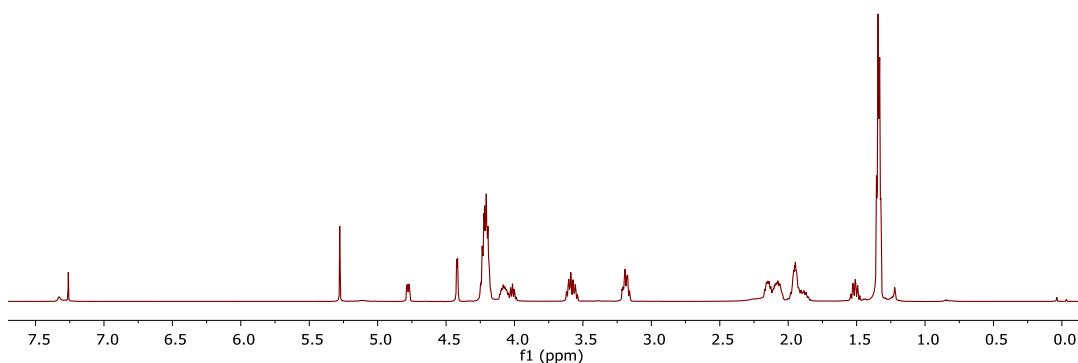
**$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku A44a**



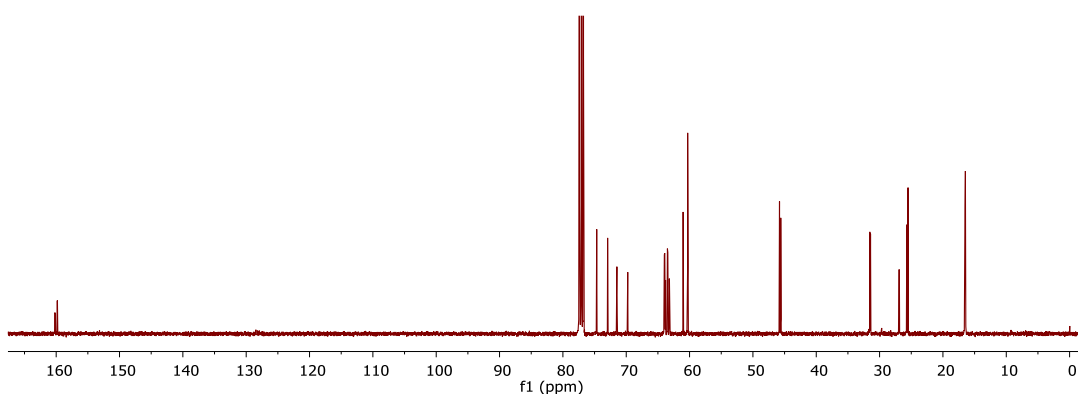
**((1*R*,7*aR*)-3-oksoheksahydropirrolo[1,2-*c*]oksazolo-1-yl)fosfonian dietylu **A45a**,  
**(1*S*,7*aS*)-3-oksoheksahydropirrolo[1,2-*c*]oksazolo-1-yl)fosfonian dietylu **A49a**),  
**((1*S*,7*aR*)-3-oksoheksahydropirrolo[1,2-*c*]oksazolo-1-yl)fosfonian dietylu **A45b**  
**(1*R*,7*aS*)-3-oksoheksahydropirrolo[1,2-*c*]oksazolo-1-yl)fosfonian dietylu **A49b**),********



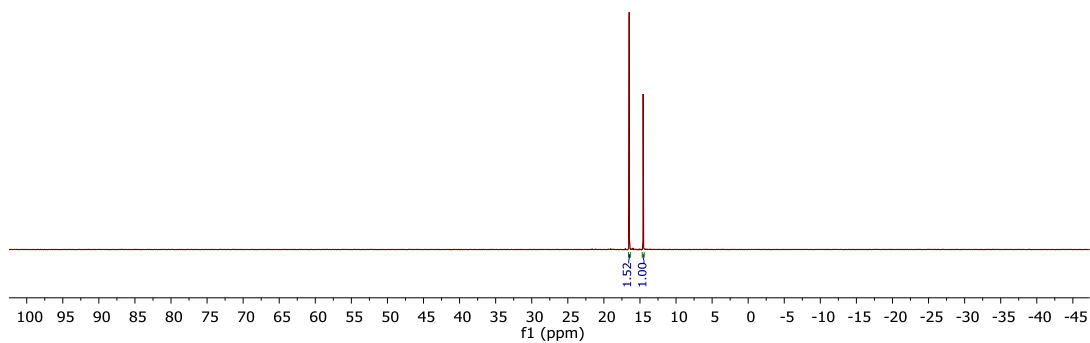
**A45a (1'*R*,7*aR*) / A45b (1'*S*,7*aR*)**  
**A49a (1'*S*,7*aS*) / A49b (1'*R*,7*aS*)**



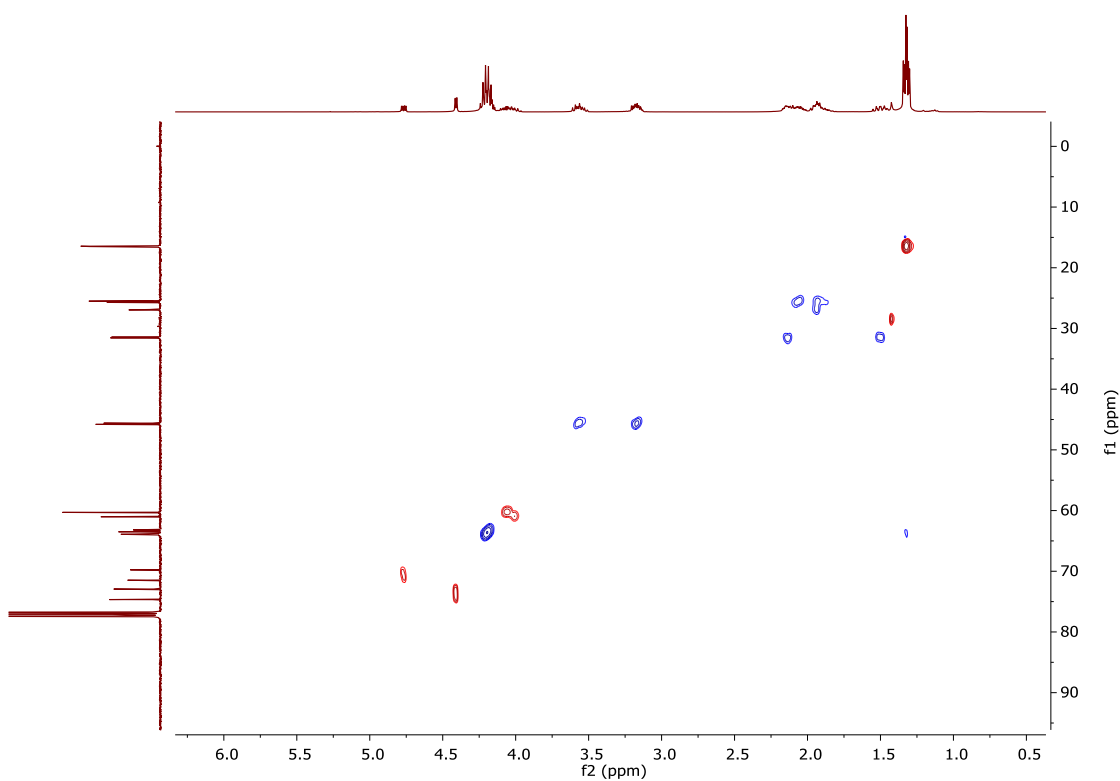
**<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mieszaniny związków **A45a / A45b (A49a / A49b)**  
w stosunku 1,5 : 1 (d.r.)**



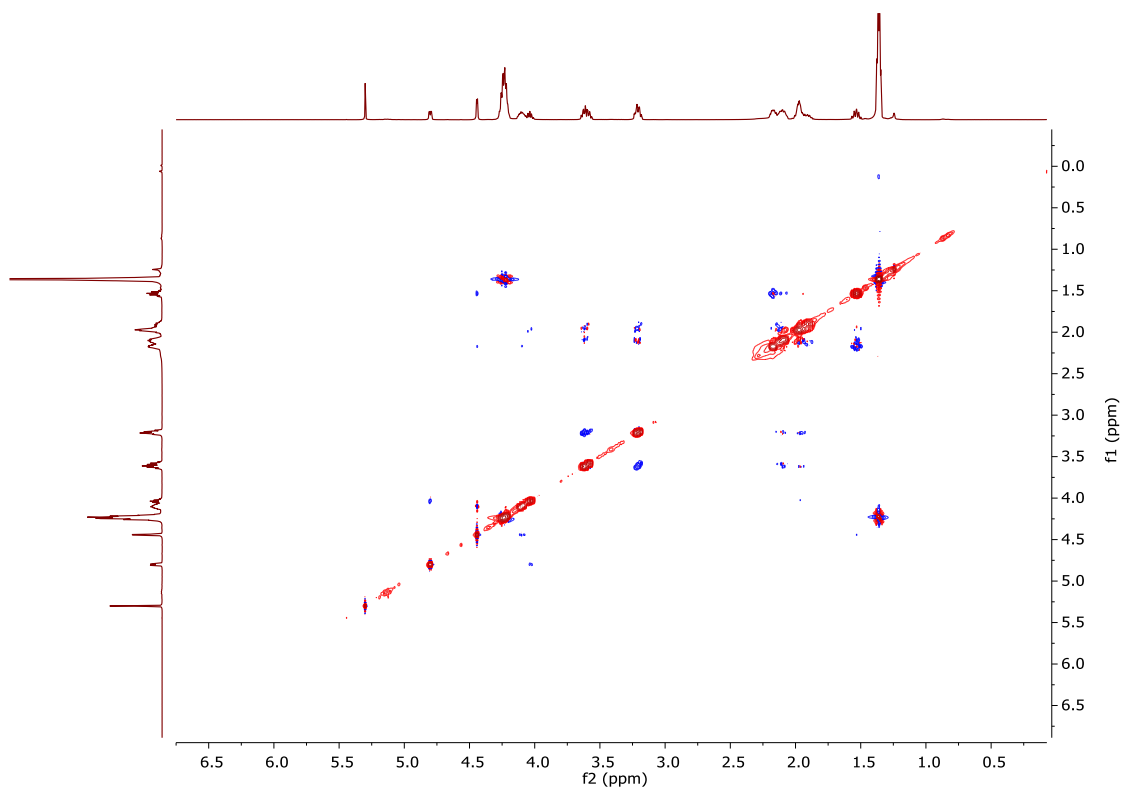
**<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mieszaniny związków **A45a / A45b (A49a / A49b)**  
w stosunku 1,5 : 1 (d.r.)**



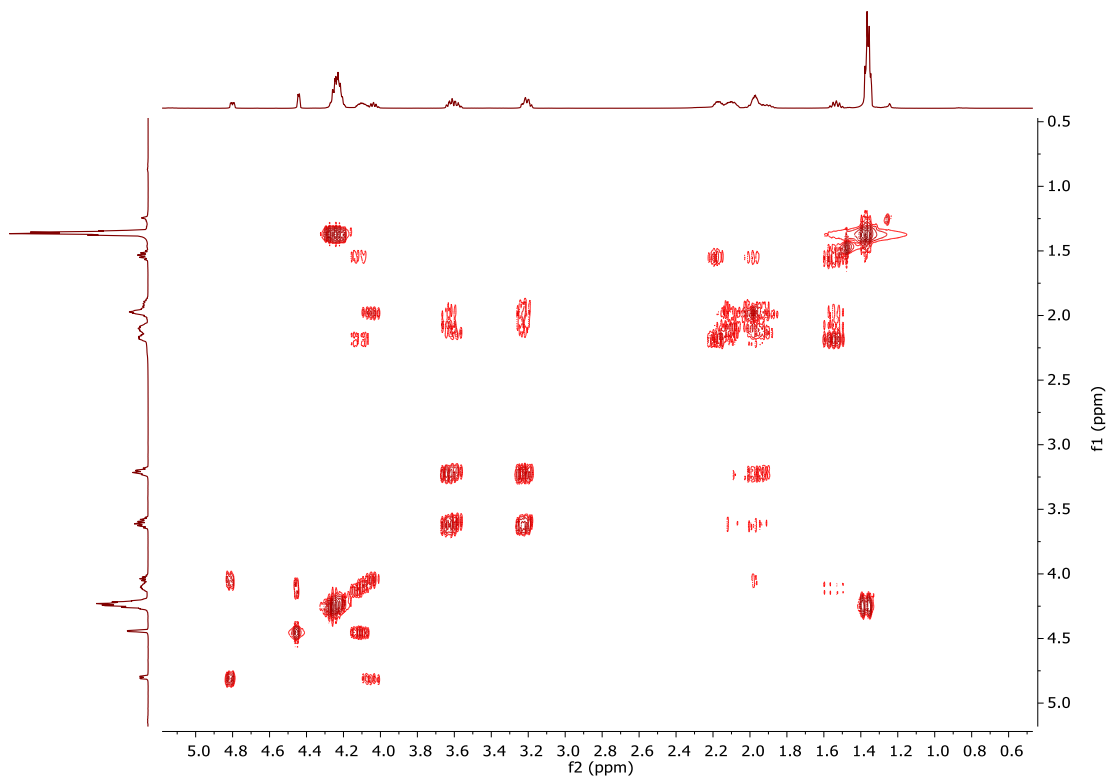
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A45a / A45b (A49a / A49b)** w stosunku 1,5 : 1 (d.r.)



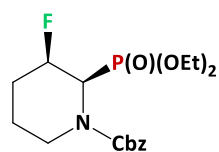
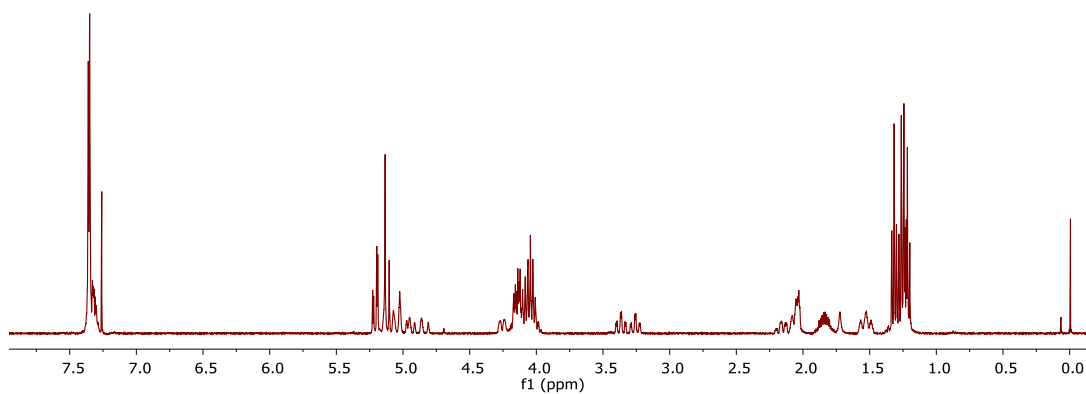
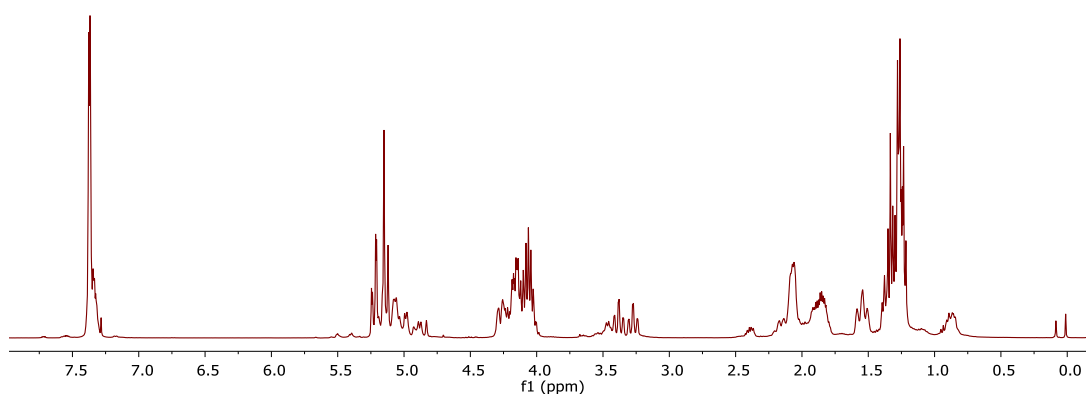
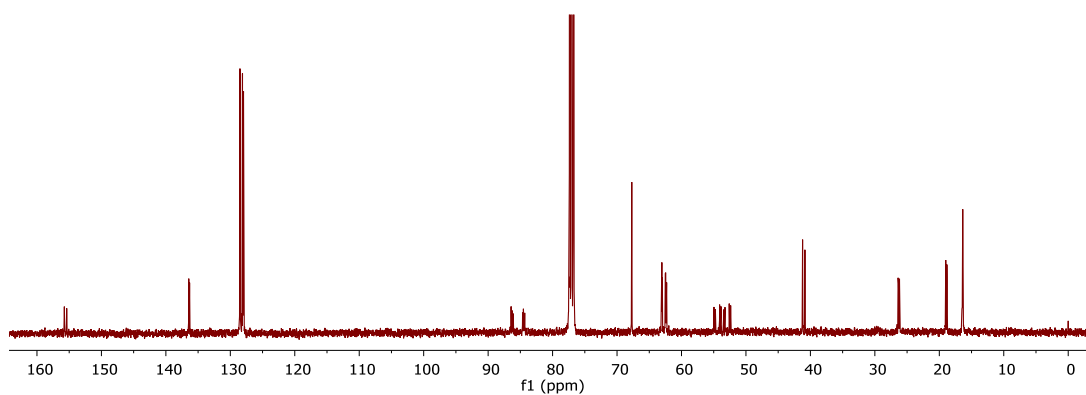
HSQC (600 MHz, 151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A45a / A45b (A49a / A49b)** w stosunku 1,5 : 1 (d.r.)



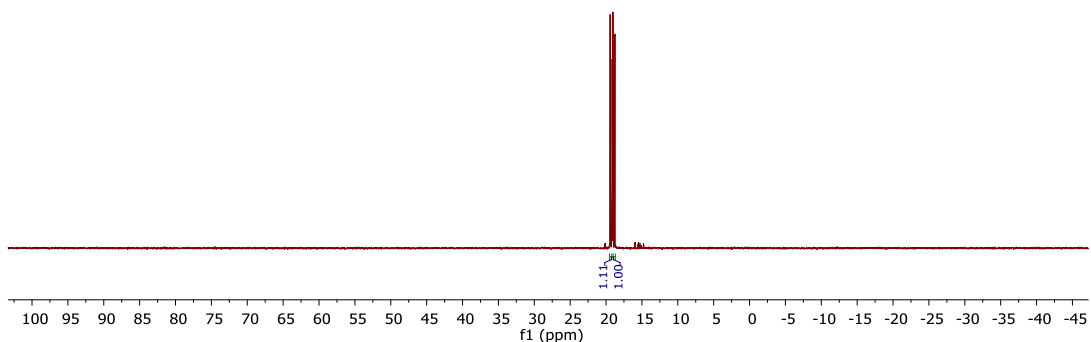
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (600 MHz, 600 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A45a / A45b** (**A49a / A49b**) w stosunku 1,5 : 1 (d.r.)



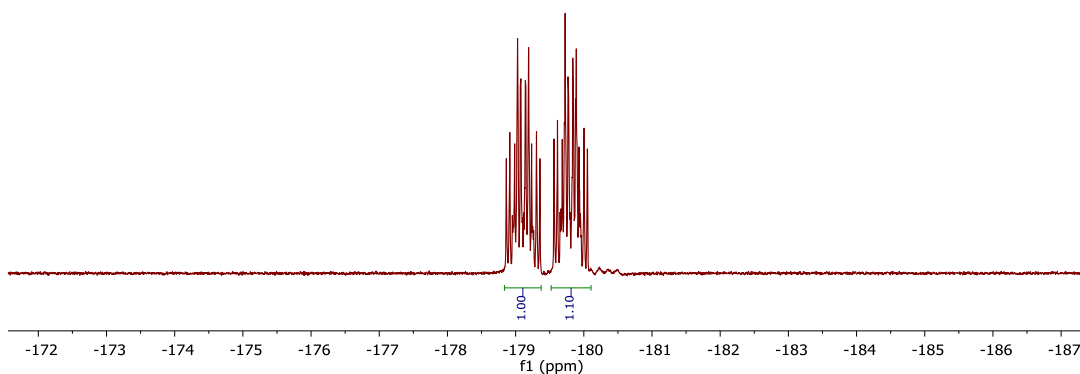
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY (400 MHz, 400 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A45a / A45b** (**A49a / A49b**) w stosunku 1,5 : 1 (d.r.)

**(2*R*,3*R*)-2-(dietoksyfosforylo)-3-fluoropiperdyno-1-karboksylan benzylu A46****A46****<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku A46 (1,1 : 1, r.r.)****<sup>1</sup>H {<sup>19</sup>F} NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku A46 (1,1 : 1, r.r.)****<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku A46 (1,1 : 1, r.r.)**

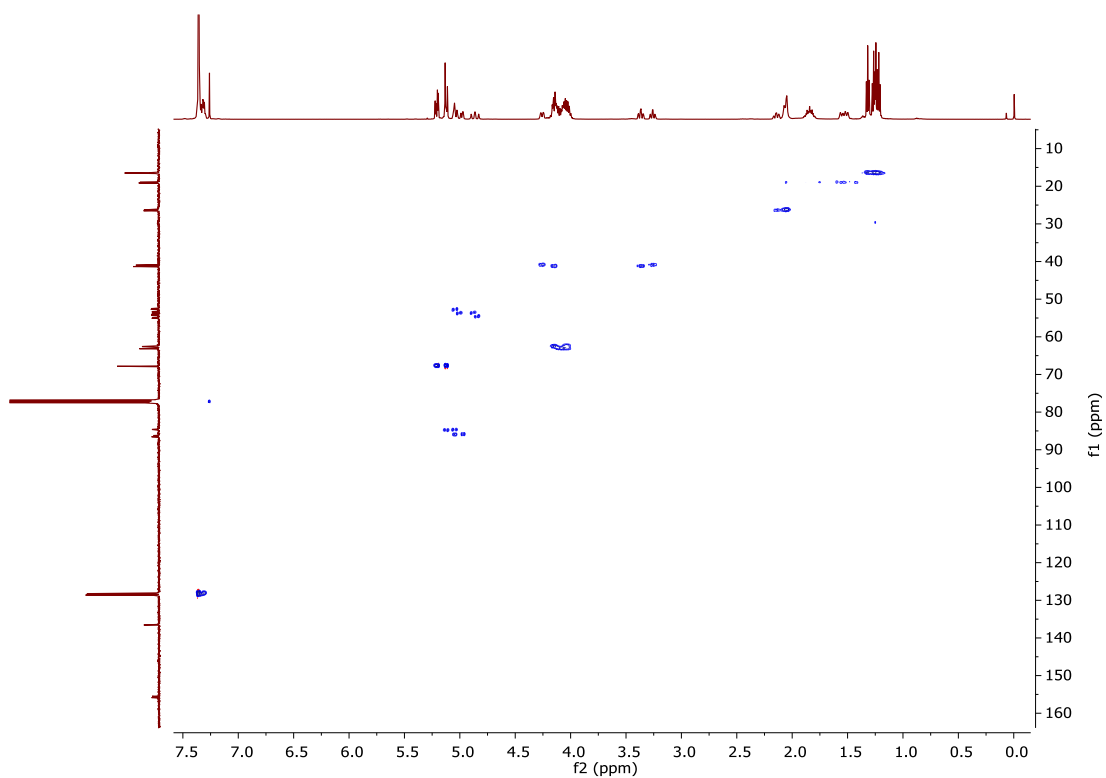
ATLAS WIDM



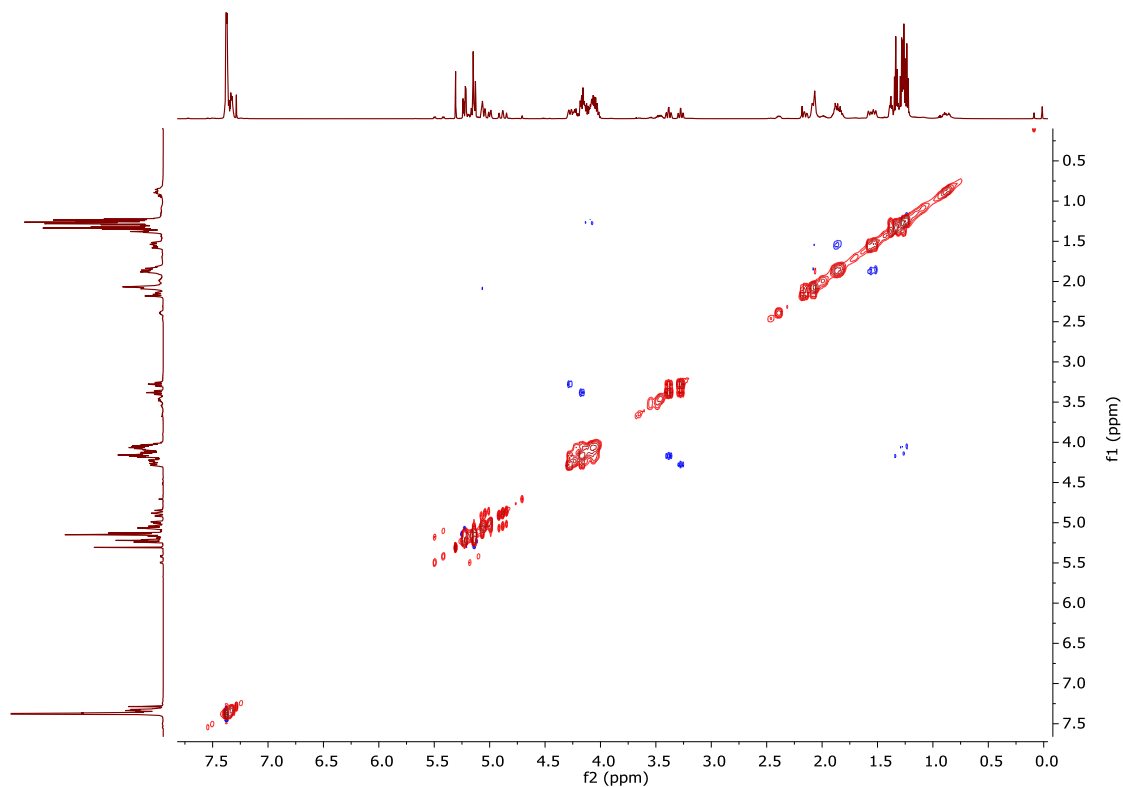
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A46** (1,1 : 1, r.r.)



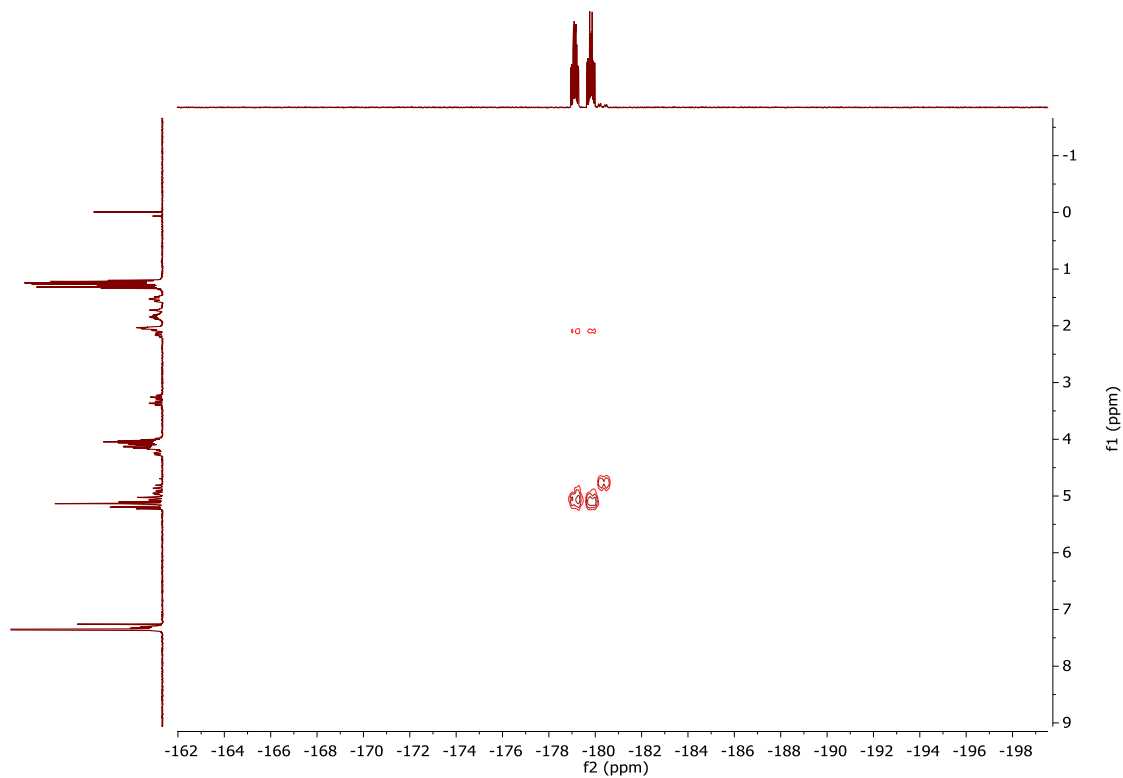
$^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A46** (1,1 : 1, r.r.)



HSQC (600 MHz, 151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A46** (1,1 : 1, r.r.)



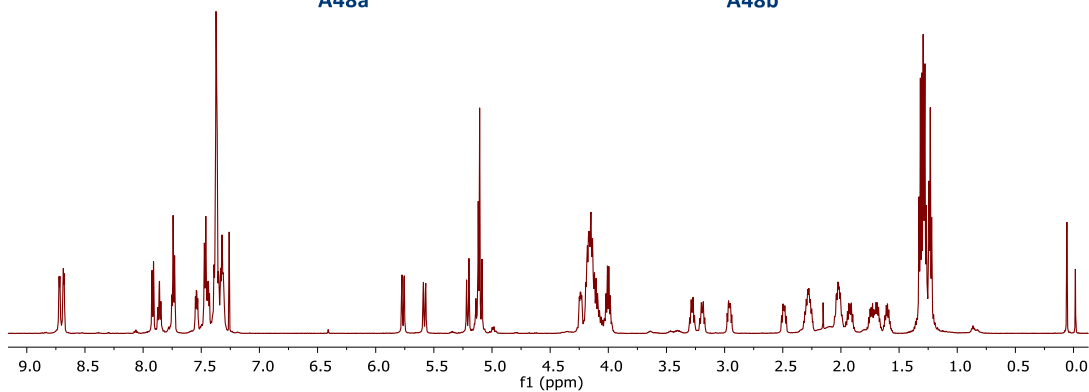
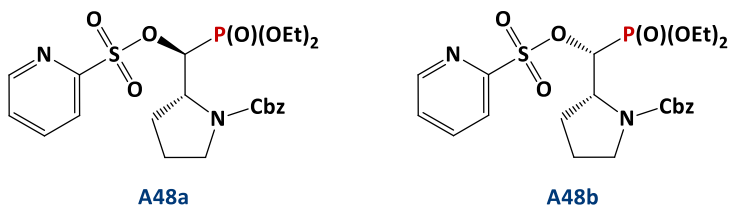
$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (600 MHz, 600 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A46** (1,1 : 1, r.r.)



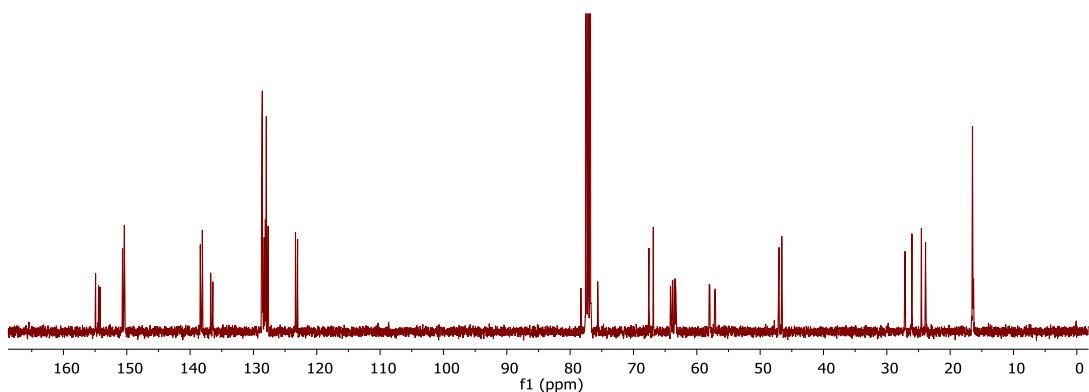
$^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  HOESY (565 MHz, 600 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A46** (1,1 : 1, r.r.)

**(R)-2-((S)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo)pirolidyno-1-karboksydanu benzylu A48a**

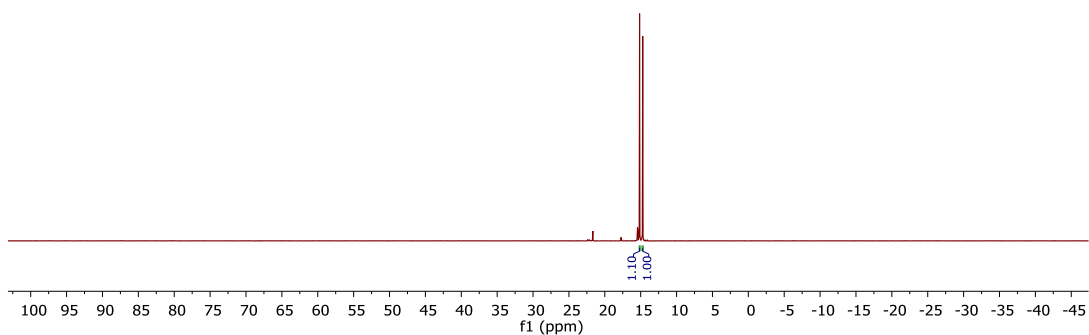
**(R)-2-((R)-(dietoksyfosforylo)((pirydyno-2-ylo-sulfonylo)okso)metylo)pirolidyno-1-karboksydanu benzylu A48b**



$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A48a** (1,1 : 1, r.r.)

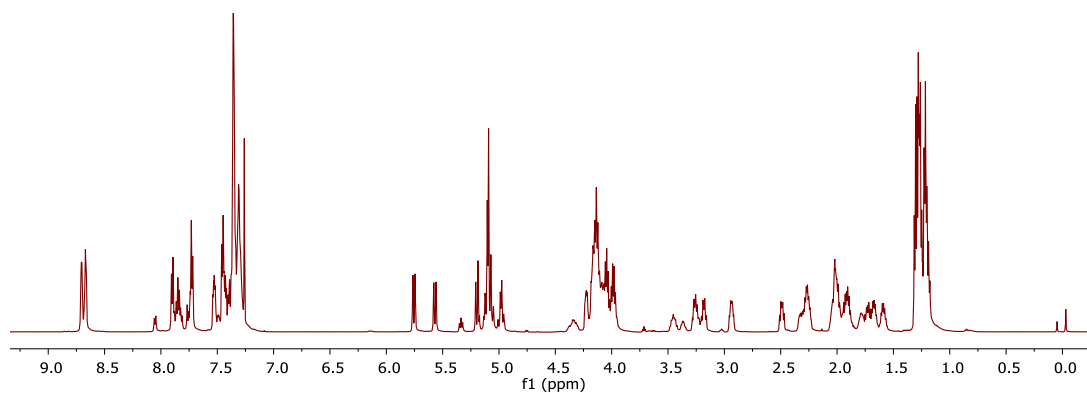


$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A48a** (1,1 : 1, r.r.)

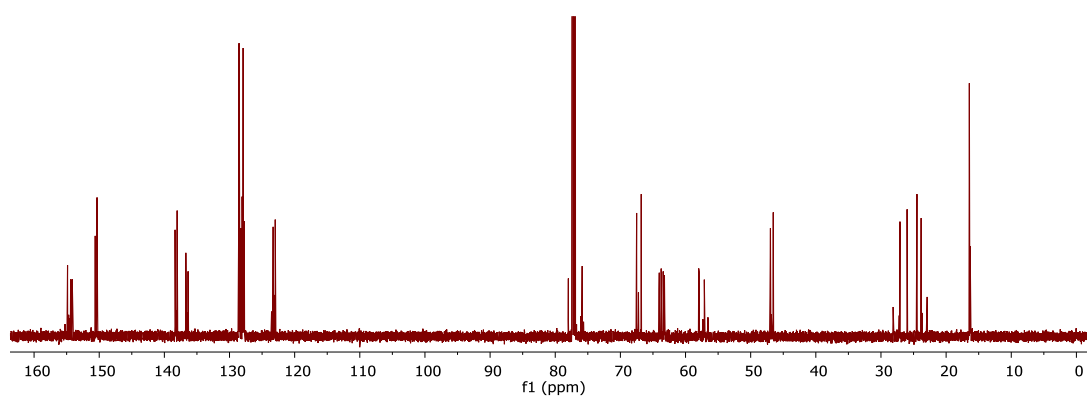


$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A48a** (1,1 : 1, r.r.)

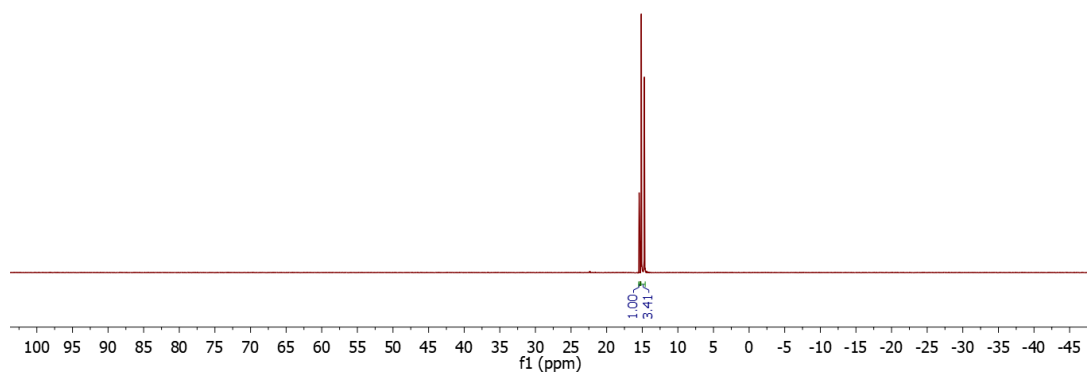
# ATLAS WIDM



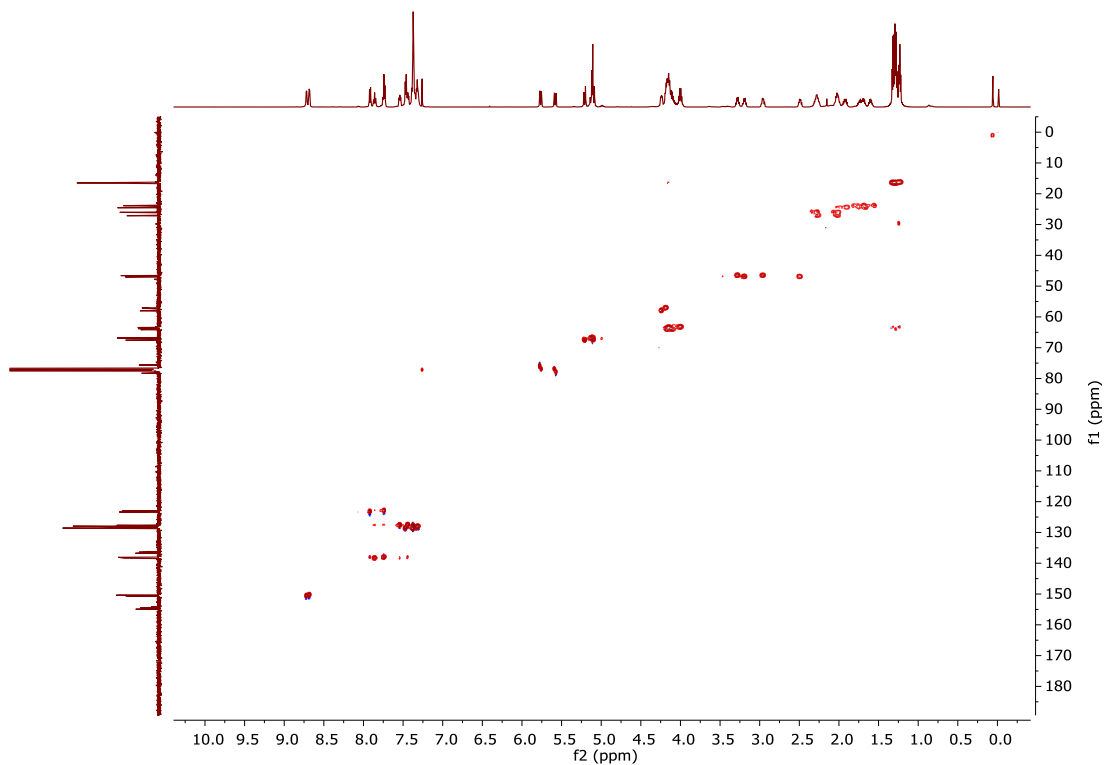
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A48a** (1,1 : 1, r.r.) / **A48b** (1,15 : 1, r.r.)  
w stosunku 1 : 3,4 (d.r.)



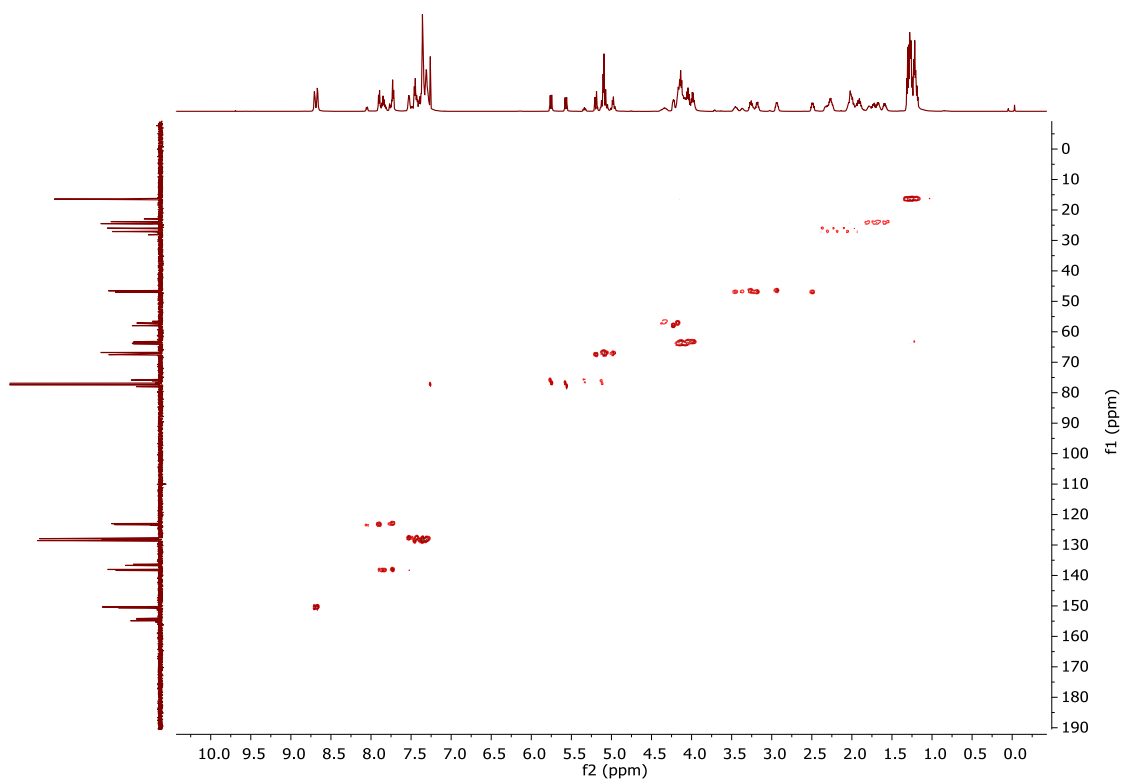
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A48a** (1,1 : 1, r.r.) / **A48b** (1,15 : 1, r.r.)  
w stosunku 1 : 3,4 (d.r.)



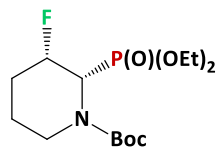
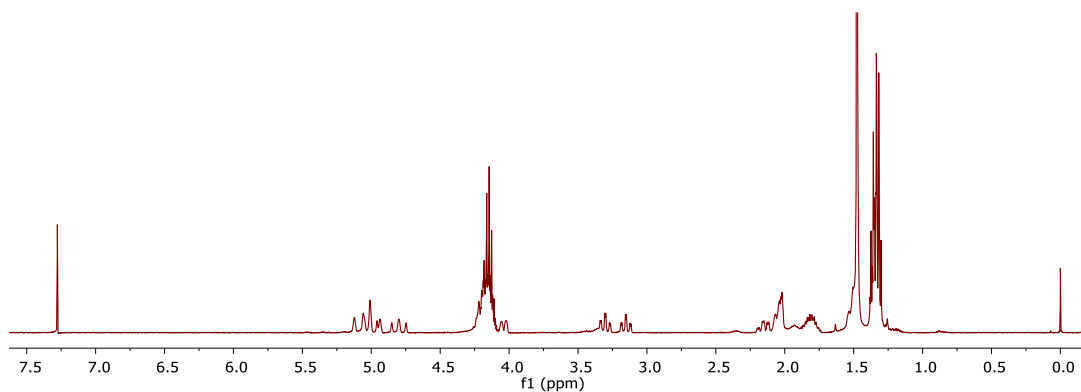
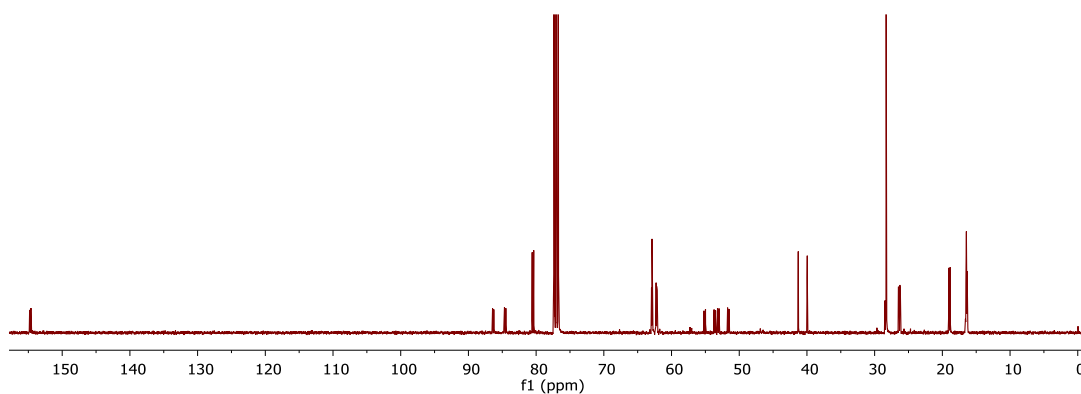
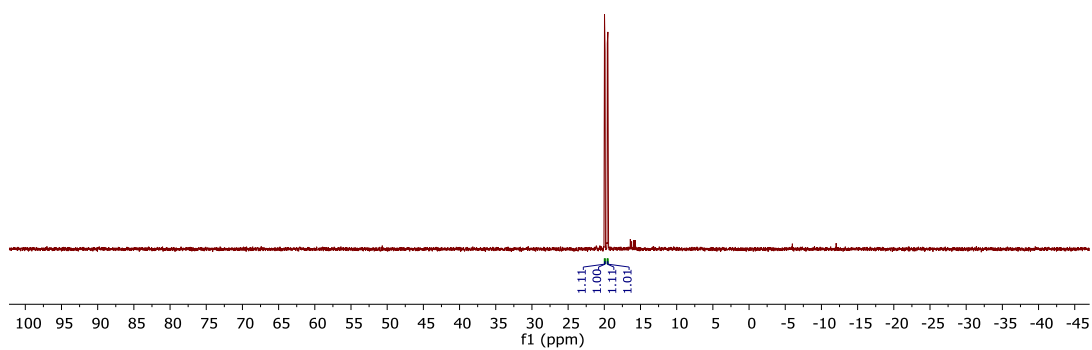
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A48a** (1,1 : 1, r.r.) / **A48b** (1,15 : 1, r.r.)  
w stosunku 1 : 3,4 (d.r.)

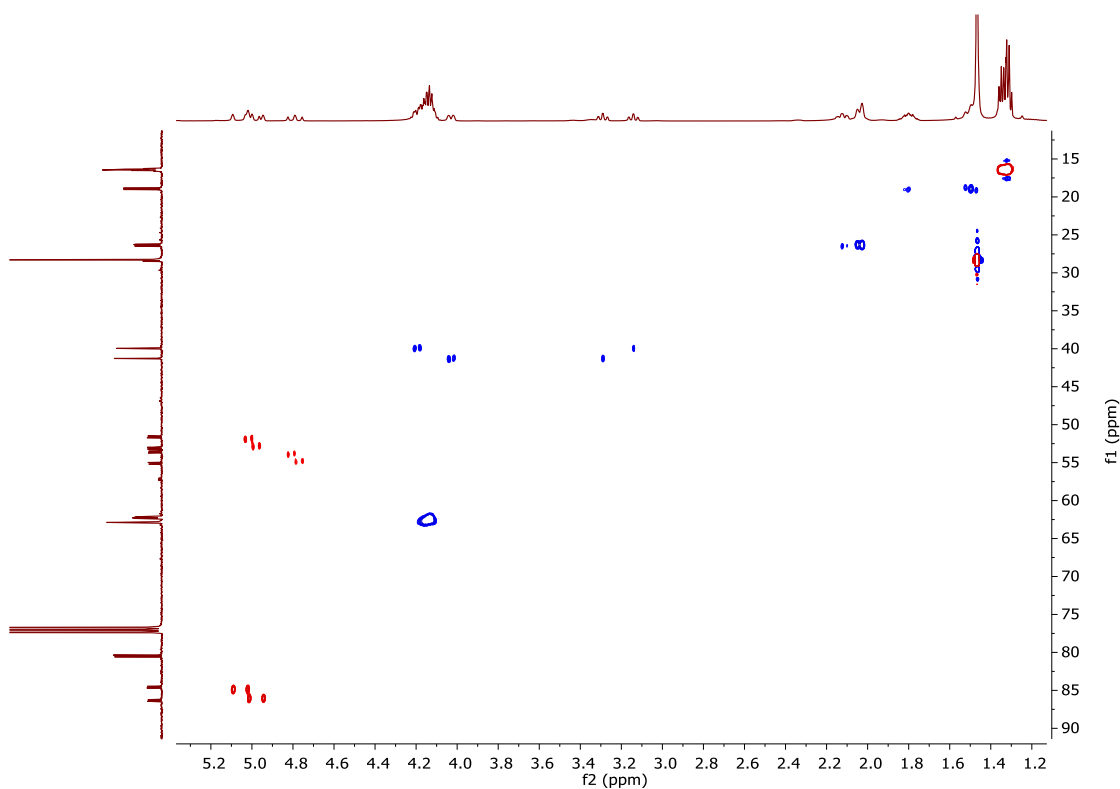
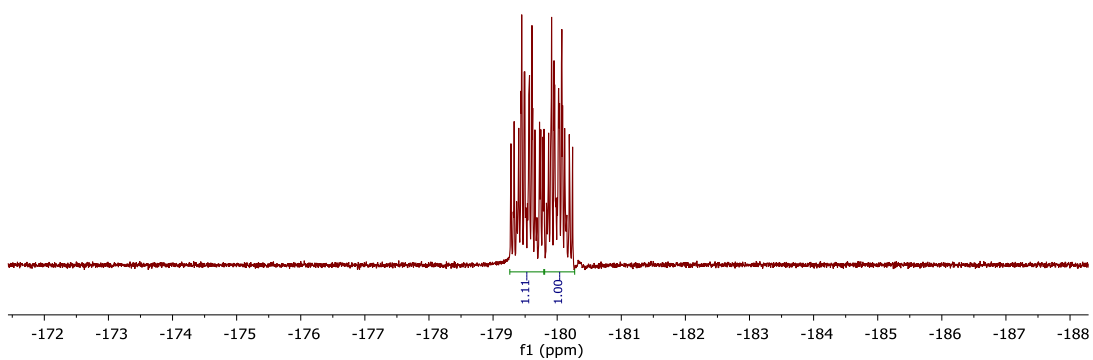
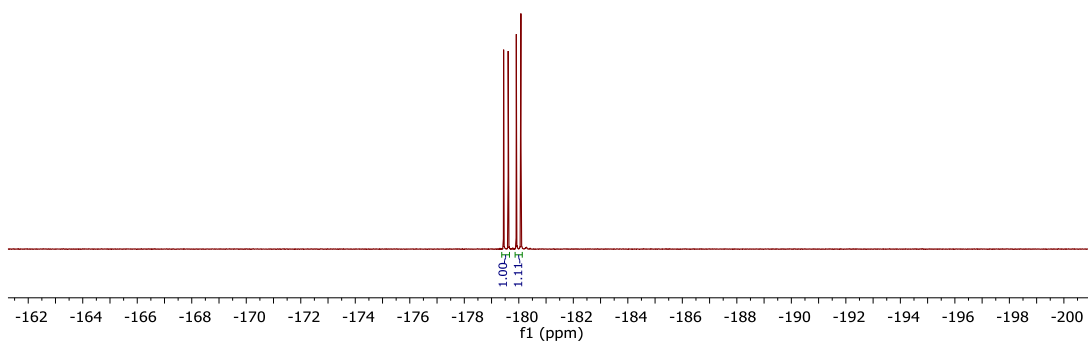


HSQC (600 MHz, 151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A48a** (1,1 : 1, r.r.)

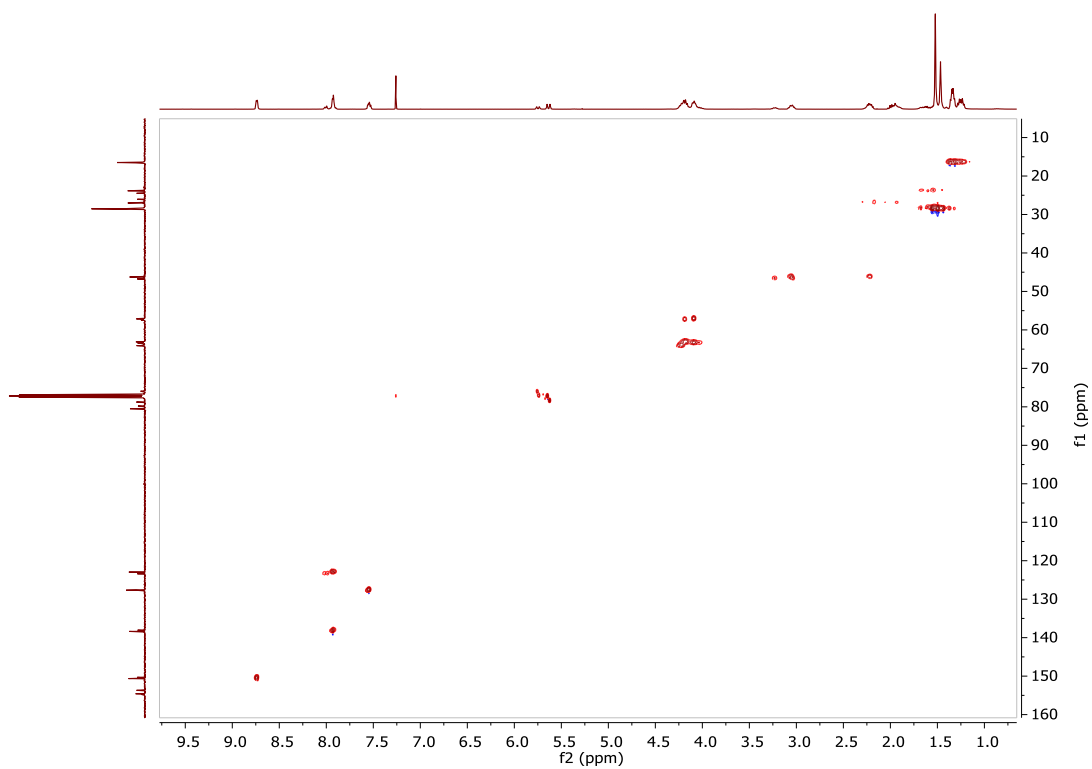


HSQC (600 MHz, 151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mieszaniny związków **A48a** (1,1 : 1, r.r.) / **A48b**  
(1,15 : 1, r.r.) w stosunku 1 : 3,4 (d.r.)

**(2*S*,3*S*)-2-(dietoksyfosforylo)-3-fluoropiperydno-1-karboksylan *tert*-butylu **A50******A50****<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A50** (1,1 : 1, r.r.)****<sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A50** (1,1 : 1, r.r.)****<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A50** (1,1 : 1, r.r.)**

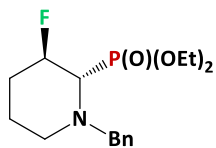




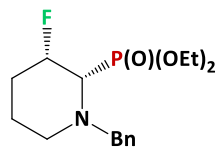


**(2*S*,3*R*)-1-benzylo-3-fluoropiperidyno-2-ylo)fosfonian dietylu **A53a****

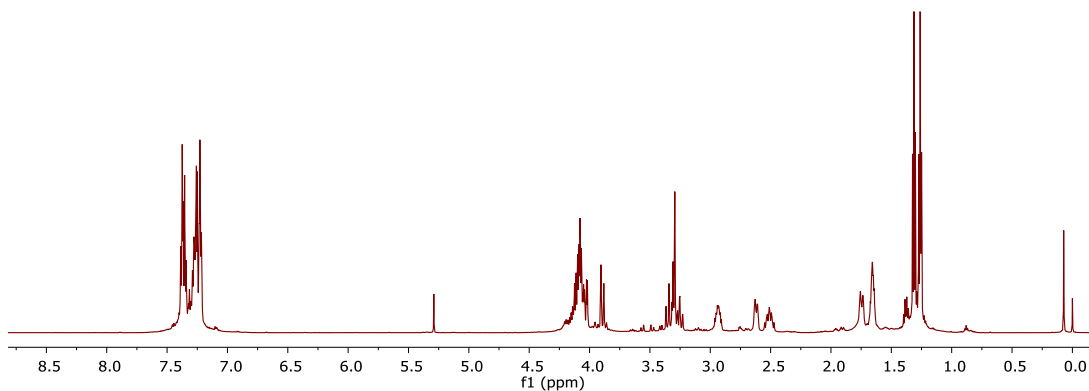
**(2*S*,3*S*)-1-benzylo-3-fluoropiperidyno-2-ylo)fosfonian dietylu **A53b****



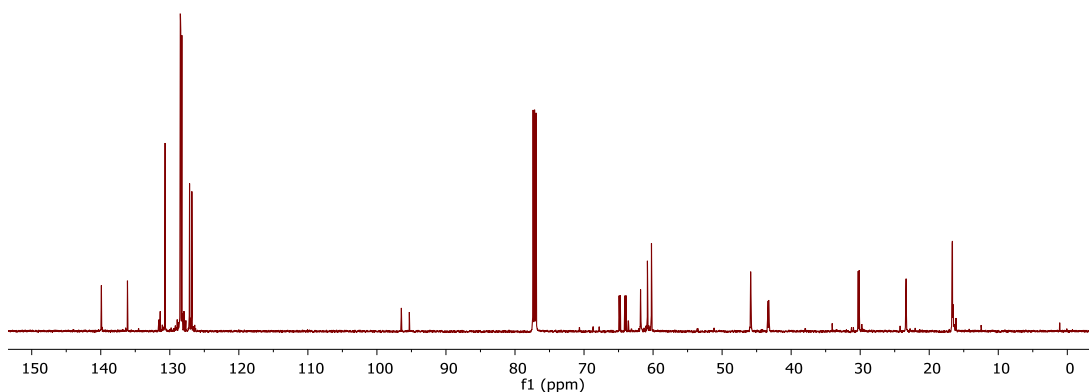
**A53a**



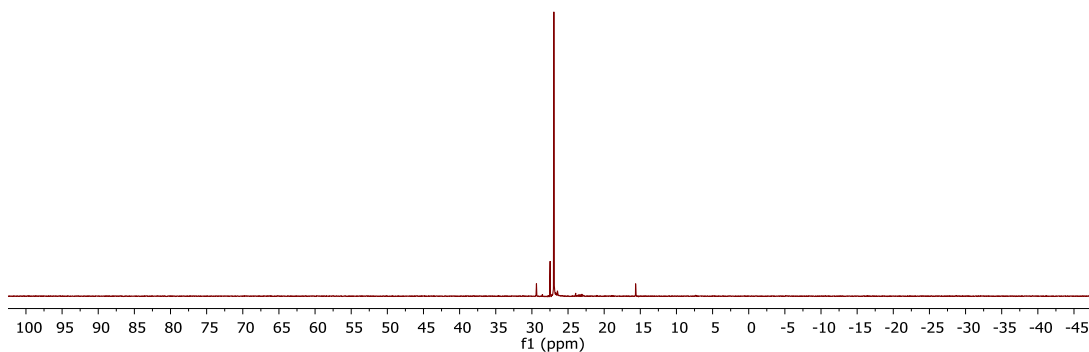
**A53b**



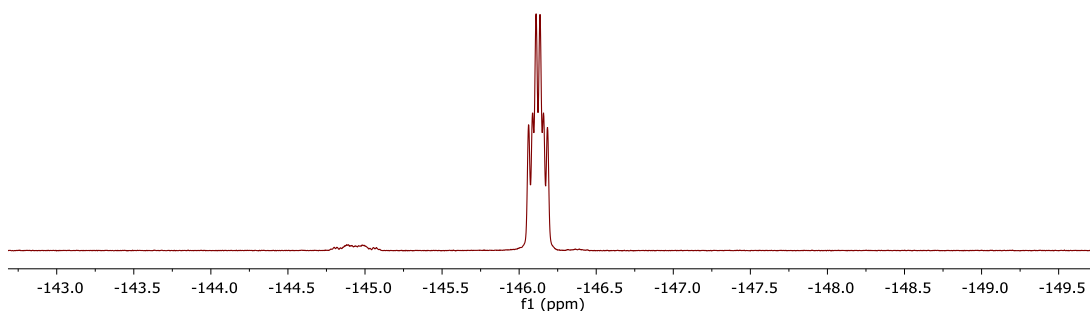
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A53a**



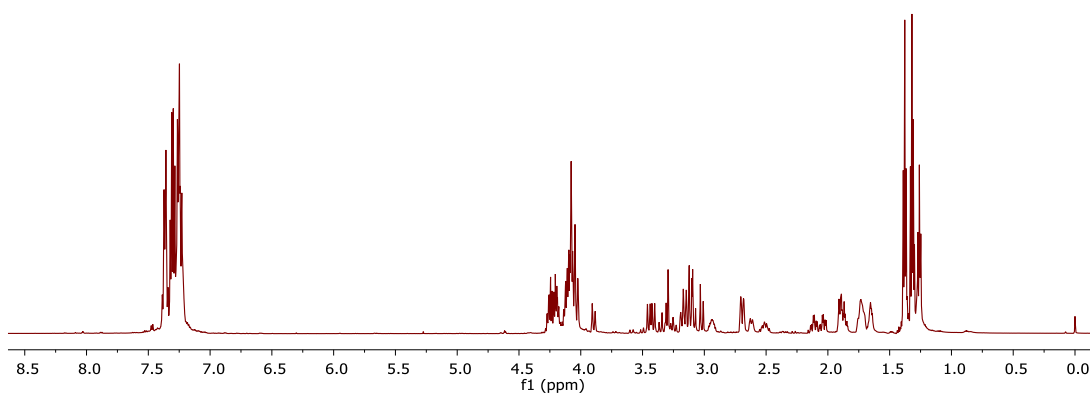
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A53a**



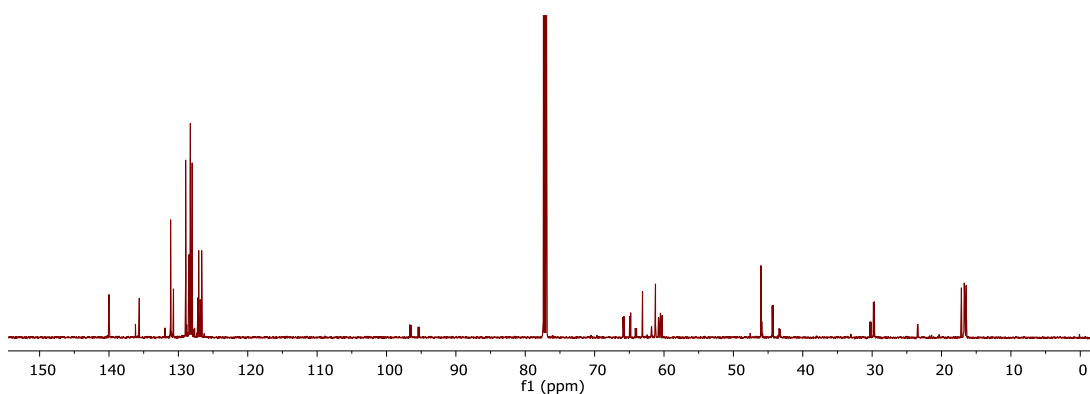
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A53a**



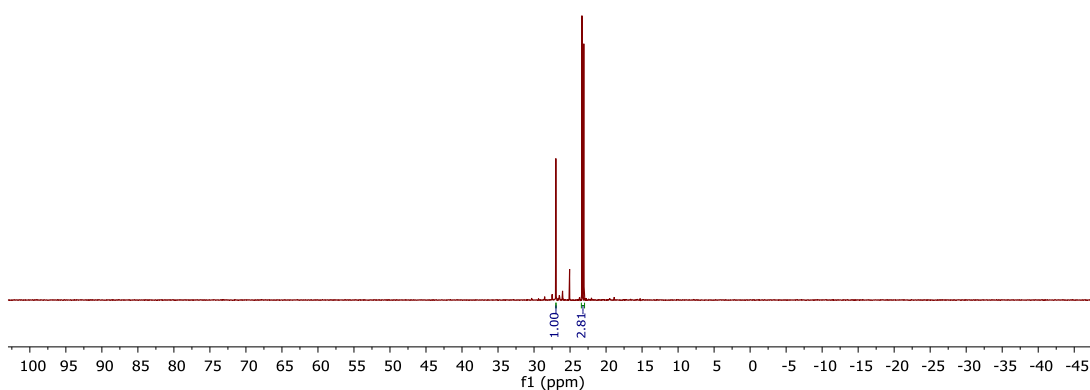
$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A53a**



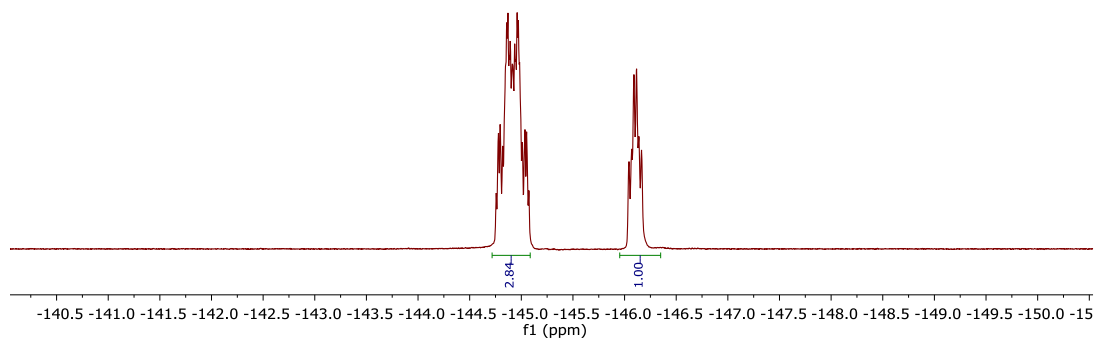
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A53a** / **A53b** w stosunku 1 : 2,8 (d.r.)



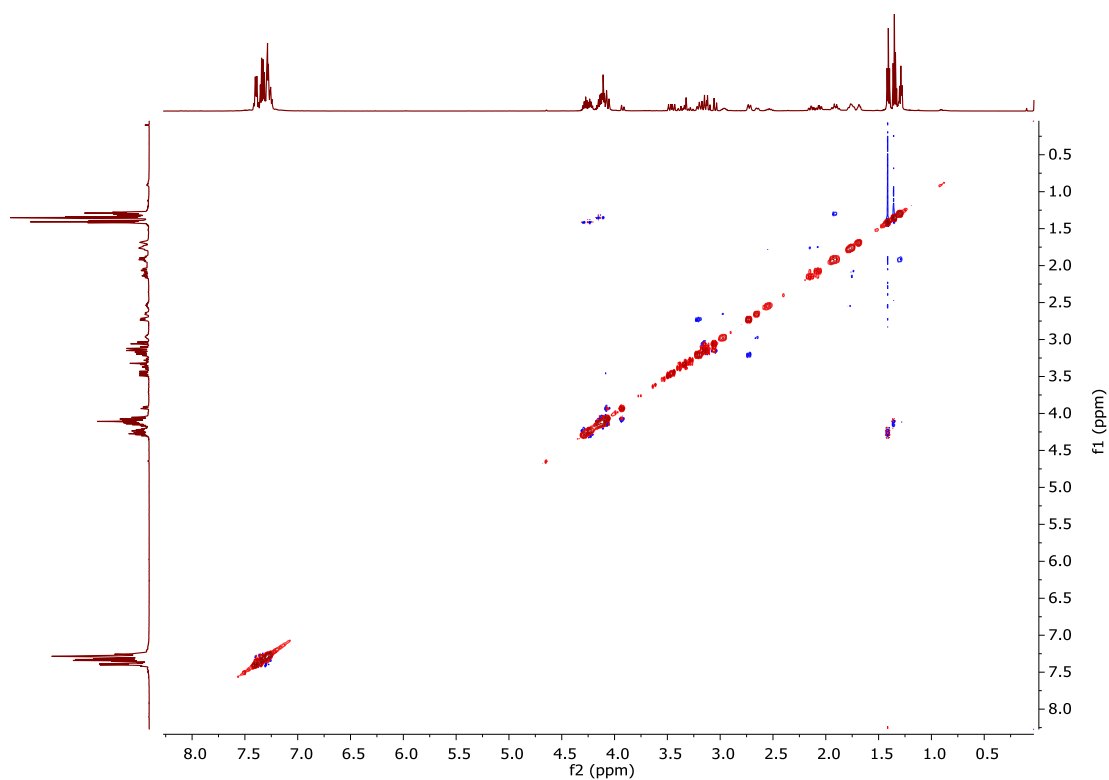
$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A53a** / **A53b** w stosunku 1 : 2,8 (d.r.)



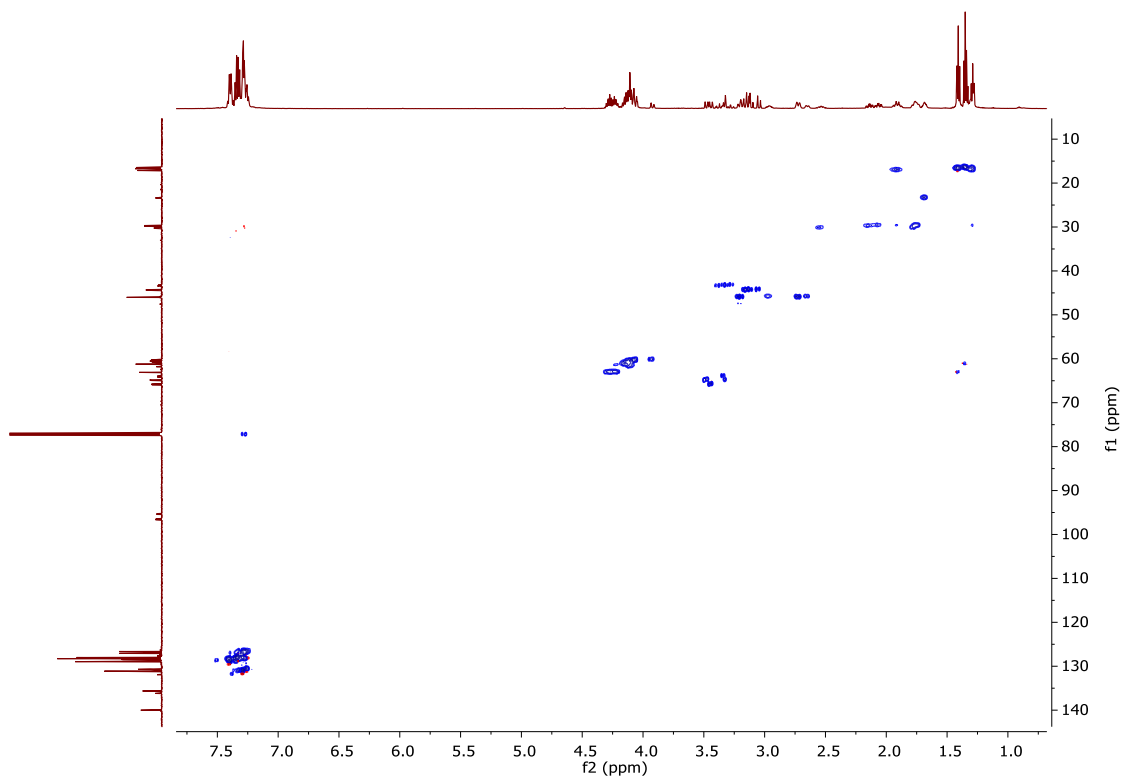
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A53a** / **A53b**  
w stosunku 1 : 2,8 (d.r.)



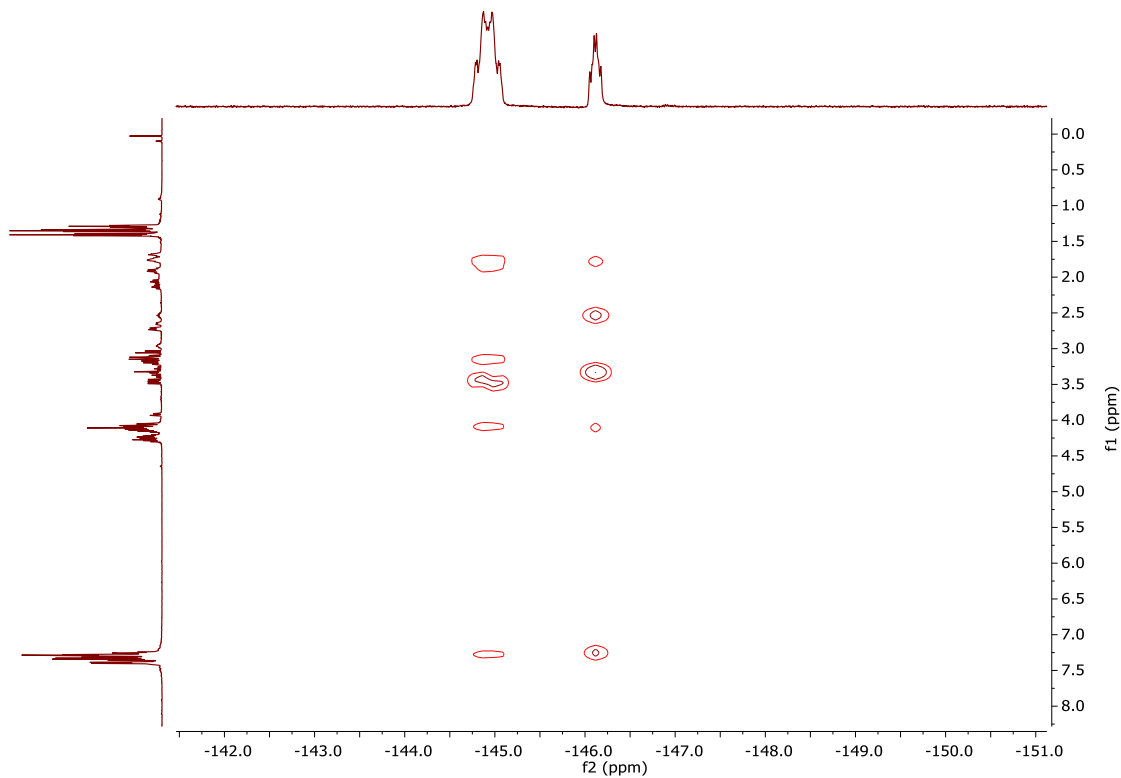
$^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A53a** / **A53b**  
w stosunku 1 : 2,8 (d.r.)



$^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  NOESY (600 MHz, 600 Mz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A53a** / **A53b**  
w stosunku 1 : 2,8 (d.r.)

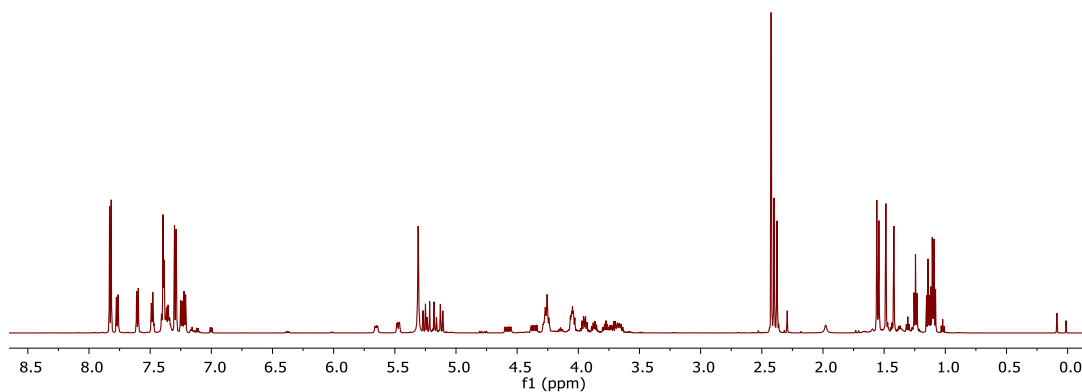
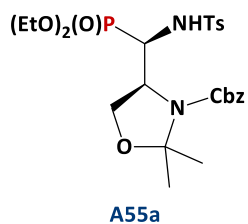


HSQC (600 MHz, 151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) mieszaniny związków **A53a** / **A53b**  
w stosunku 1 : 2,8 (d.r.)

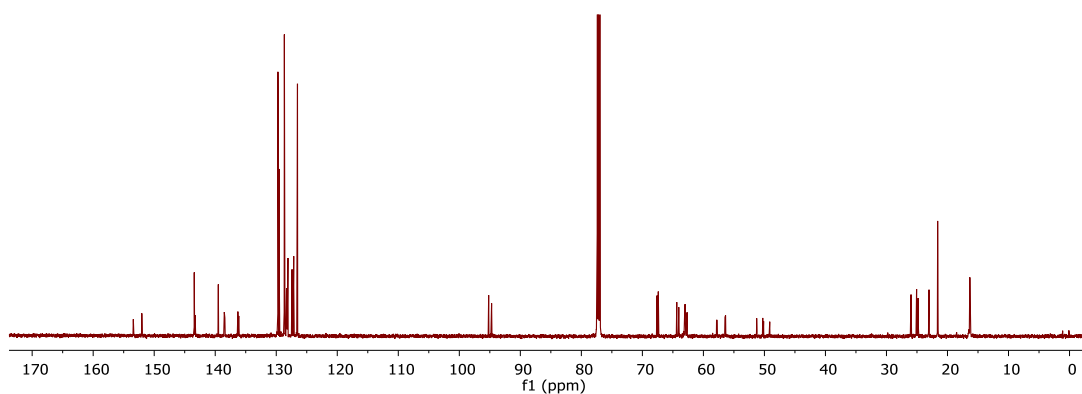


<sup>19</sup>F-<sup>1</sup>H HOESY (565 MHz, 600 Mz, CDCl<sub>3</sub>) mieszaniny związków **A53a** / **A53b**  
w stosunku 1 : 2,8 (d.r.)

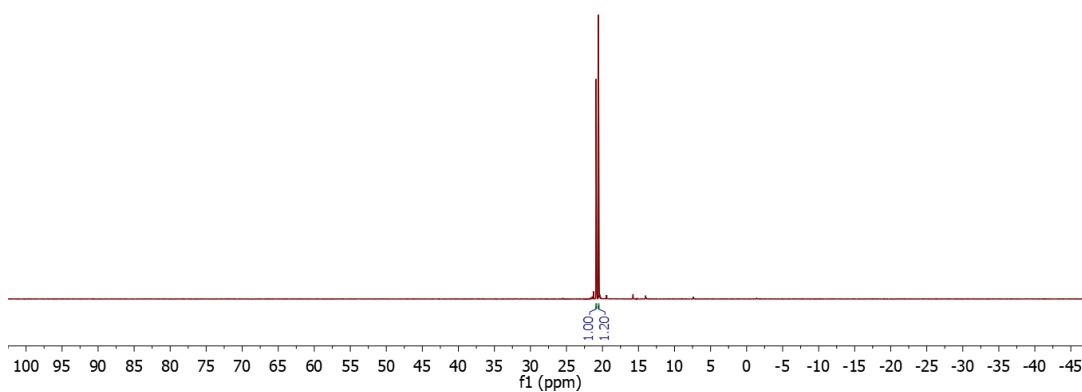
**(S)-4-((R)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonoamido)metylo)-2,2-dimetylo-1,3-oksazolidyno-3-karboksyln benzylu A55a**



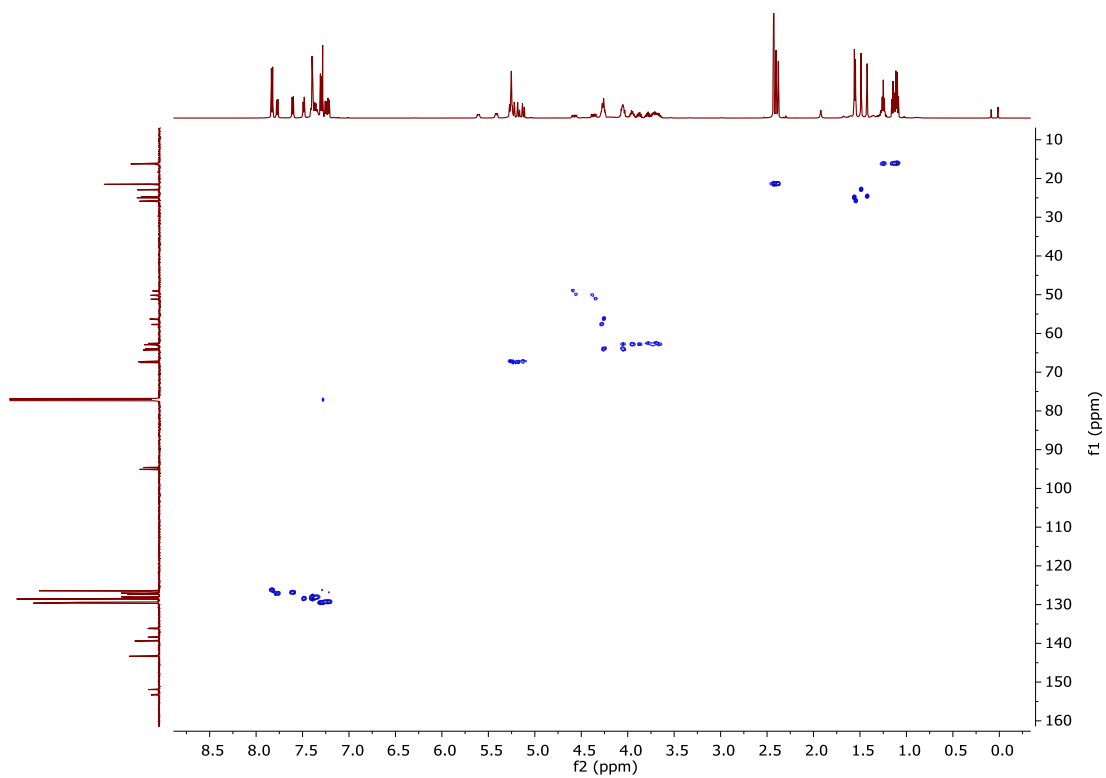
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A55a** (1,2 : 1, r.r.)



$^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A55a** (1,2 : 1, r.r.)

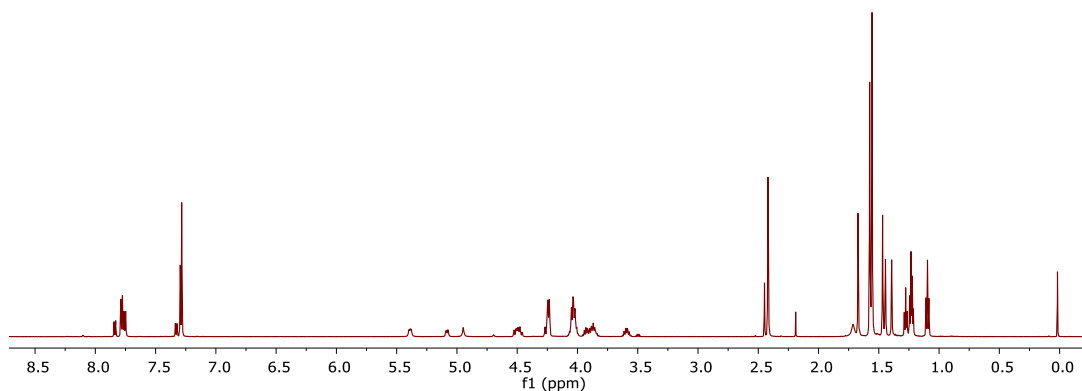
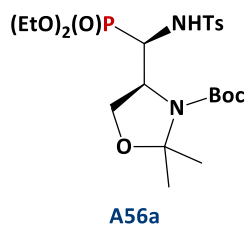


$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A55a** (1,2 : 1, r.r.)

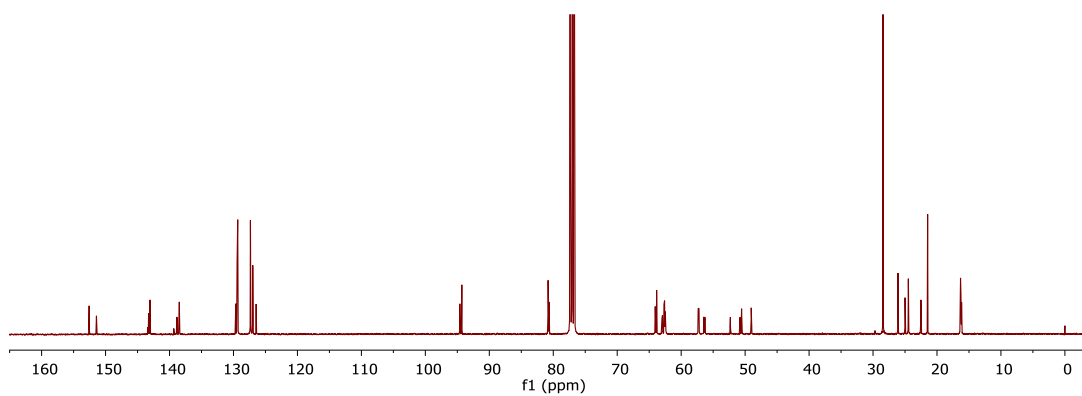


HSQC (600 MHz, 151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A55a** (1,2 : 1, r.r.)

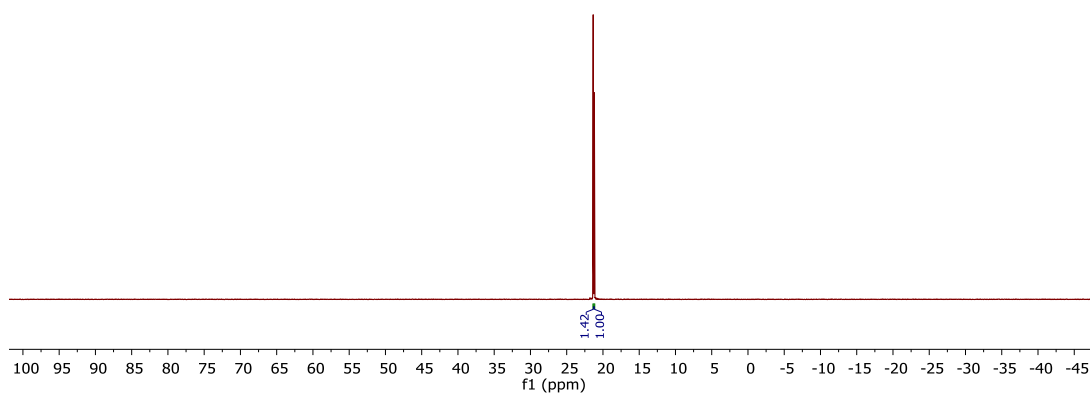
*rac*-(*S*)-4-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonoamido)metylo)-2,2-dimetylo-  
-1,3-oksazolidyno-3-karboksylan *tert*-butylu **A56a**



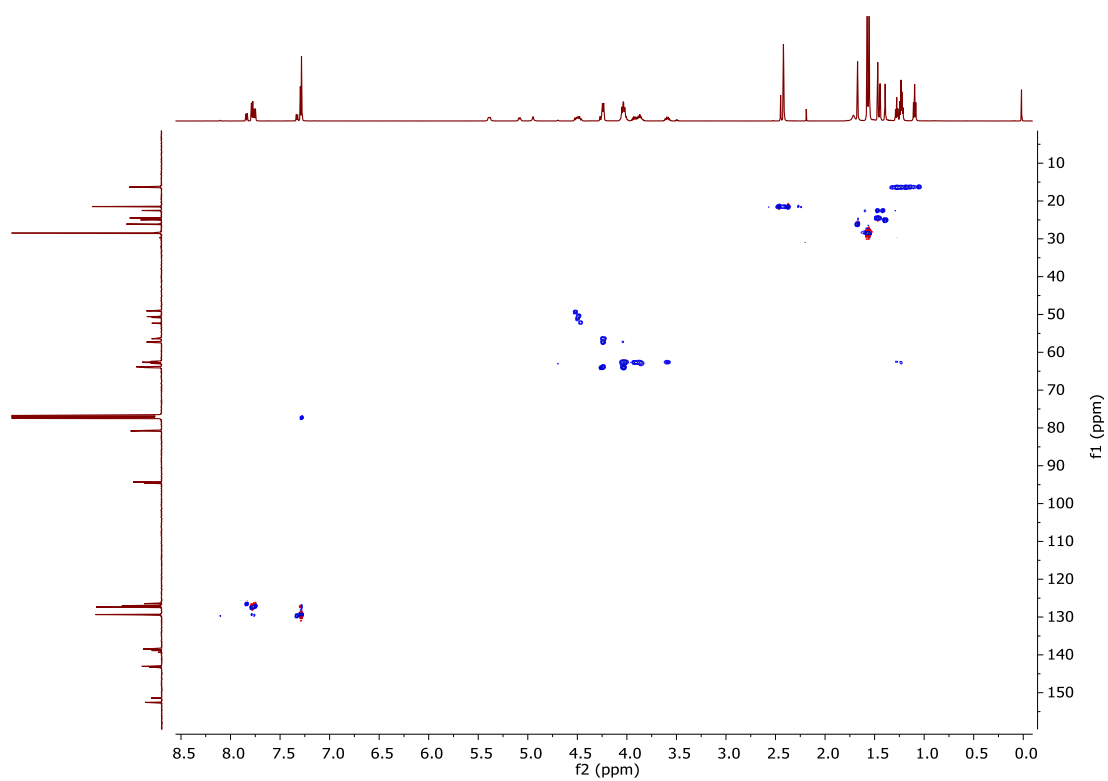
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A56a** (1,4 : 1, r.r.)



$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A56a** (1,4 : 1, r.r.)



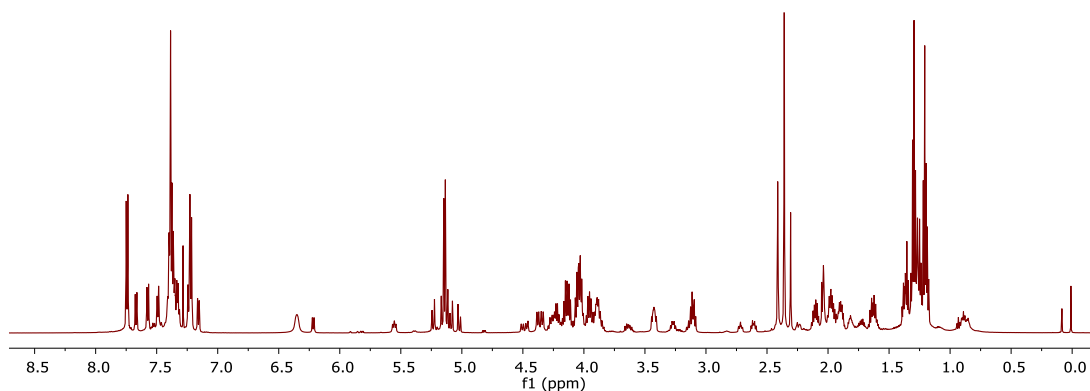
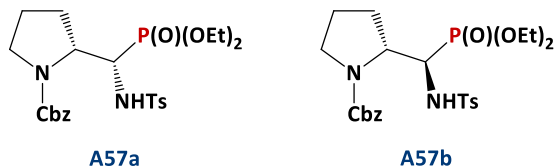
$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A56a** (1,4 : 1, r.r.)



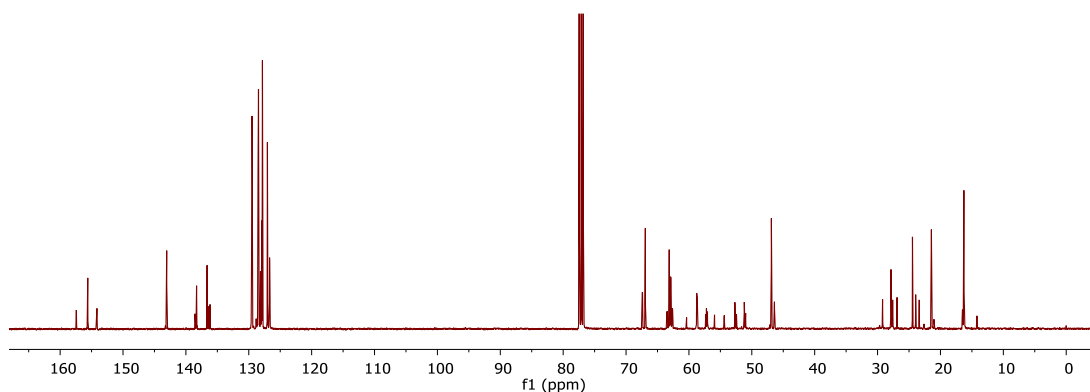
HSQC (600 MHz, 151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku **A56a** (1,4 : 1, r.r.)

*rac*-(*R*)-2-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonoamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylian benzylu **A57a**

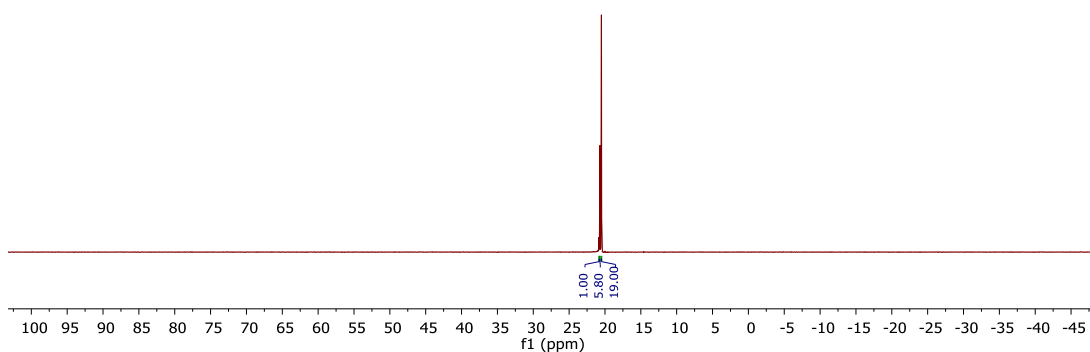
*rac*-(*R*)-2-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfonoamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylian benzylu **A57b**



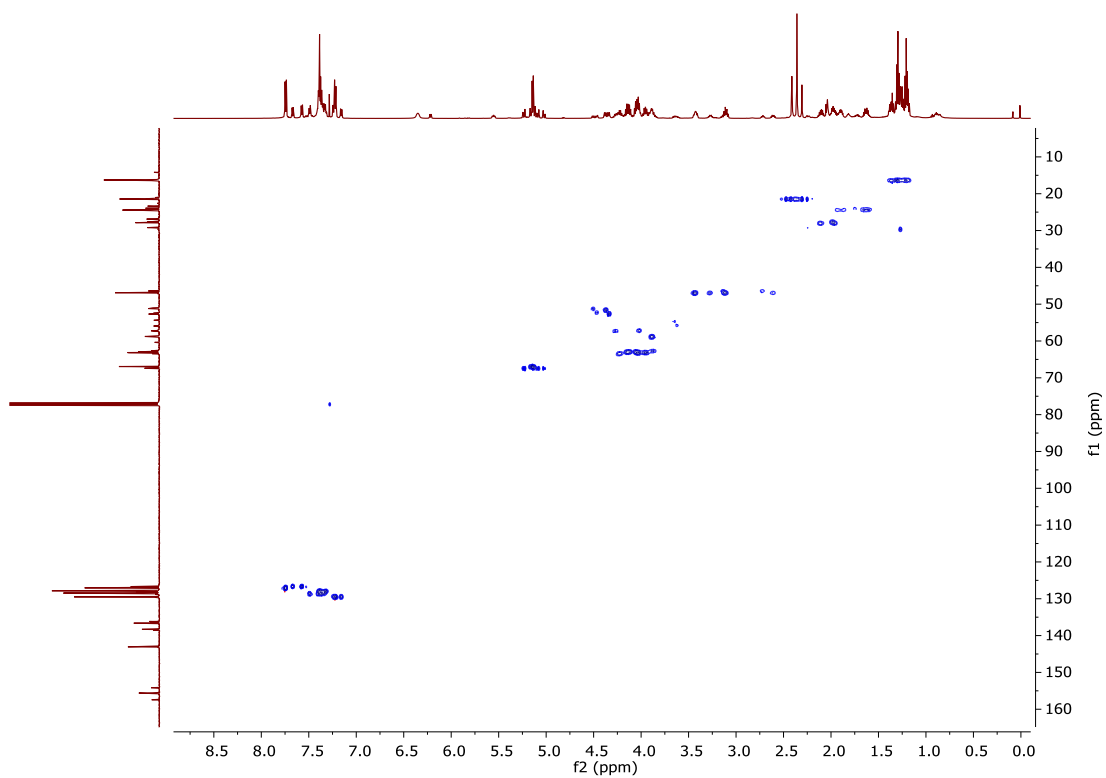
$^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A57a** (2,5 : 1, r.r.) / **A57b** (4,5 : 1, r.r.) w stosunku 3,7 : 1 (d.r.)



$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A57a** (2,5 : 1, r.r.) / **A57b** (4,5 : 1, r.r.) w stosunku 3,7 : 1 (d.r.)



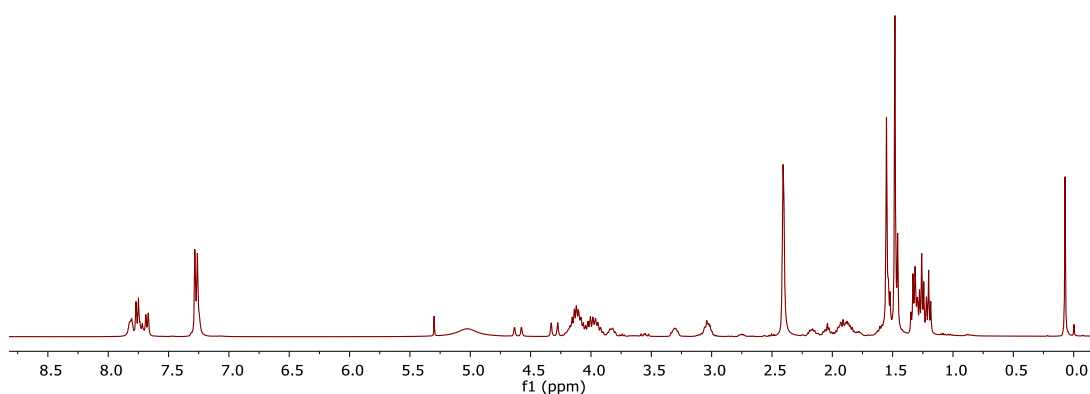
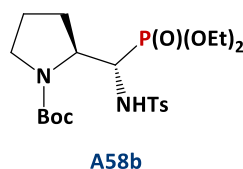
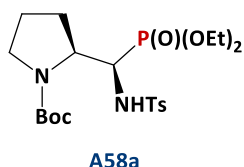
$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A57a** (2,5 : 1, r.r.) / **A57b** (4,5 : 1, r.r.) w stosunku 3,7 : 1 (d.r.)



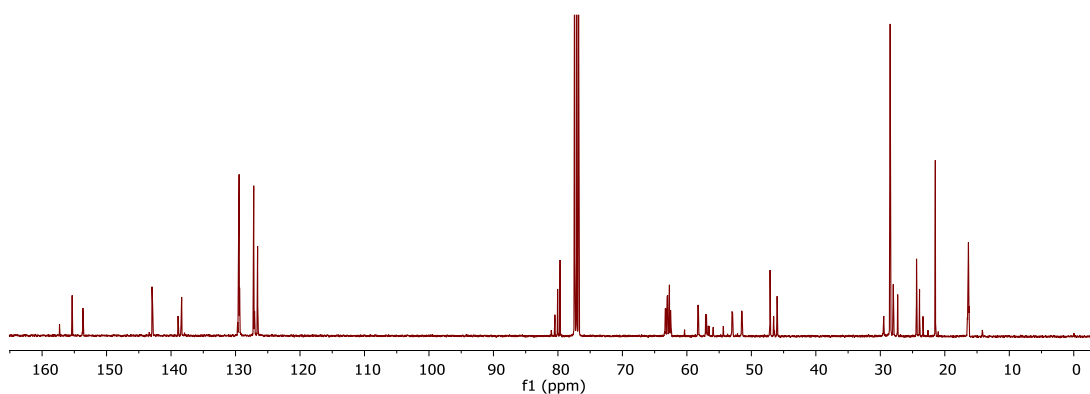
HSQC (600 MHz, 151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A57a** (2,5 : 1, r.r.) / **A57b** (4,5 : 1, r.r.) w stosunku 3,7 : 1 (d.r.)

*rac*-(*S*)-2-((*R*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfoamido)metylo)pirolidyno-1-karboksylan *tert*-butylu **A58a**

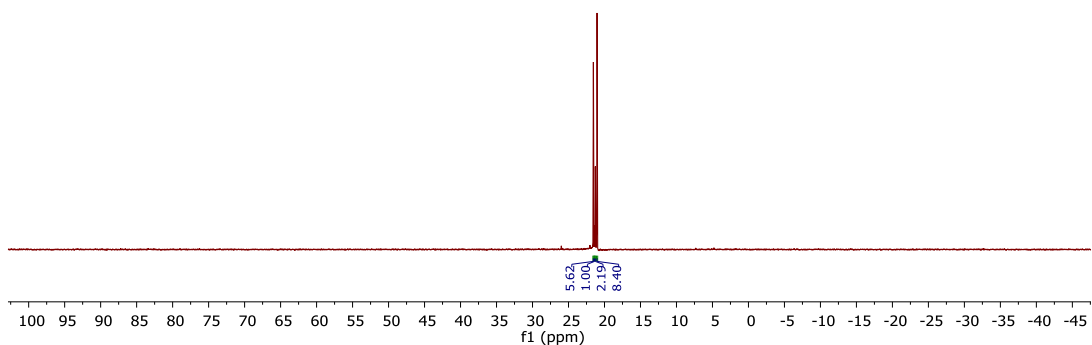
*rac*-(*S*)-2-((*S*)-(dietoksyfosforylo)(4-metylofenylosulfoamido)-metylo)pirolidyno-1-karboksylan *tert*-butylu **A58b**



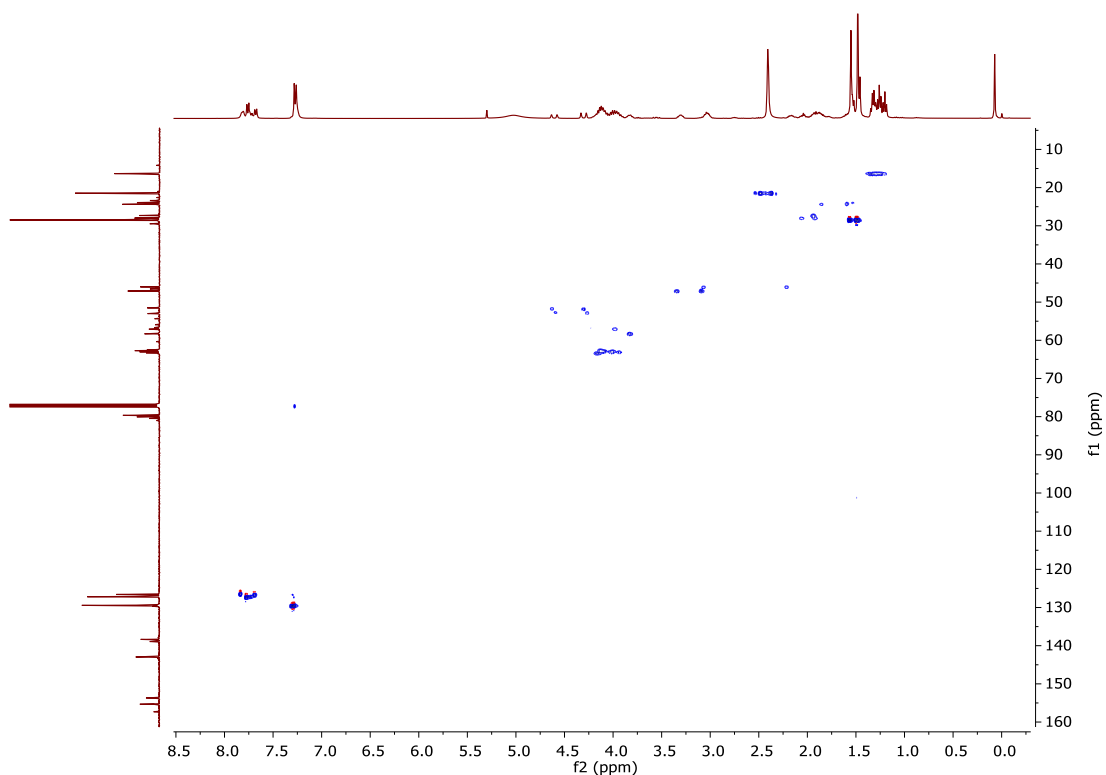
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A58a** (1,5 : 1, r.r.) / **A58b** (2,2 : 1, r.r.) w stosunku 4,4 : 1 (d.r.)



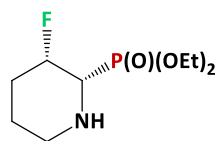
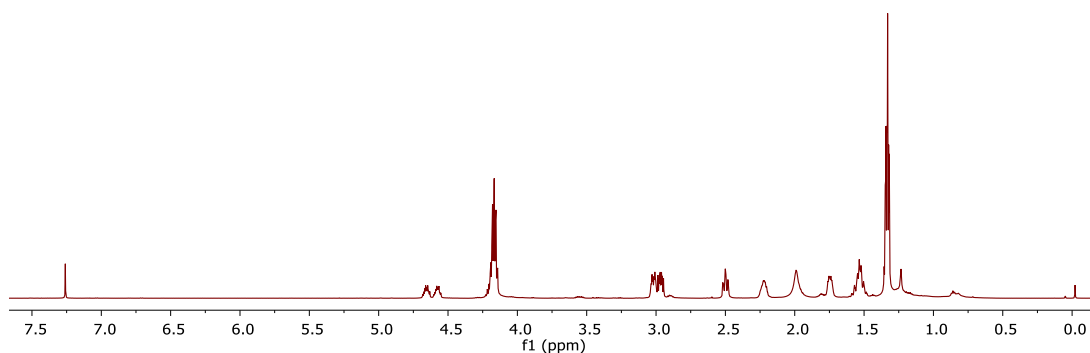
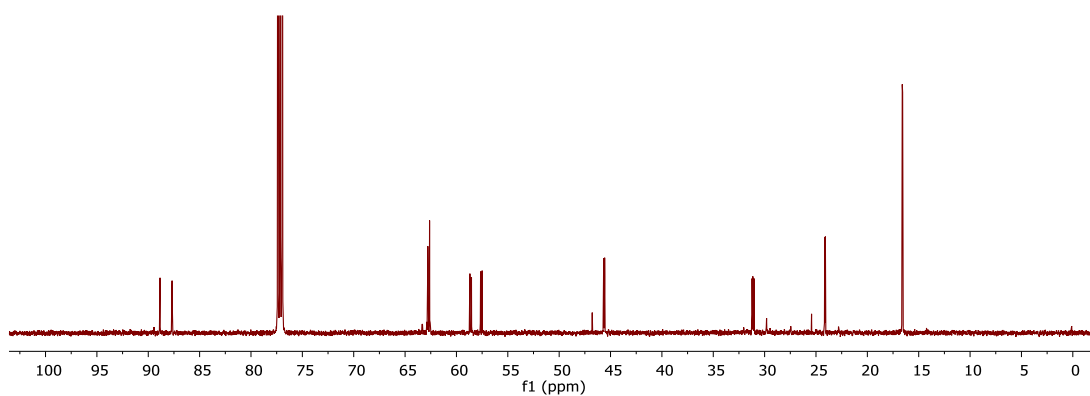
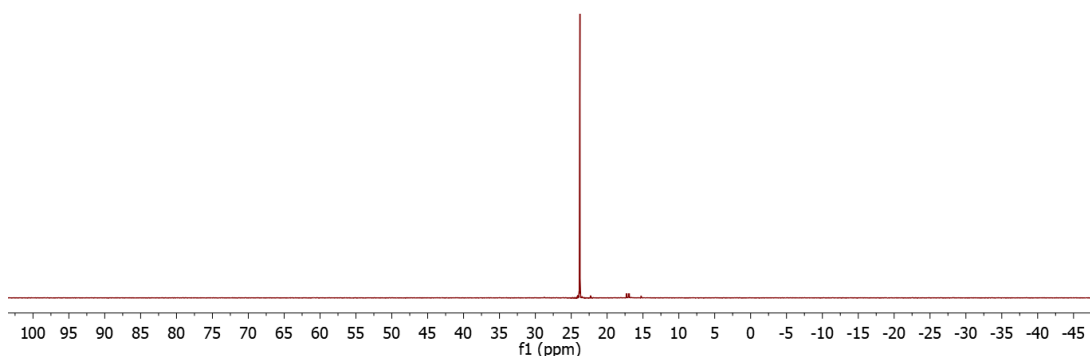
$^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A58a** (1,5 : 1, r.r.) / **A58b** (2,2 : 1, r.r.) w stosunku 4,4 : 1 (d.r.)

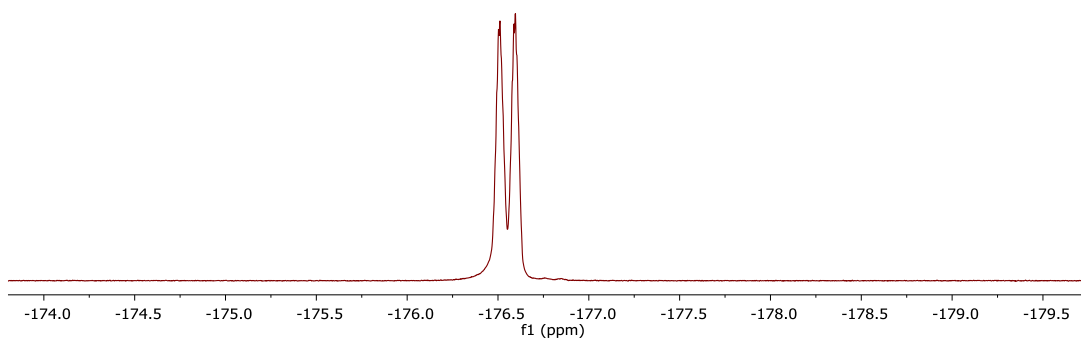


$^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A58a** (1,5 : 1, r.r.) / **A58b** (2,2 : 1, r.r.) w stosunku 4,4 : 1 (d.r.)

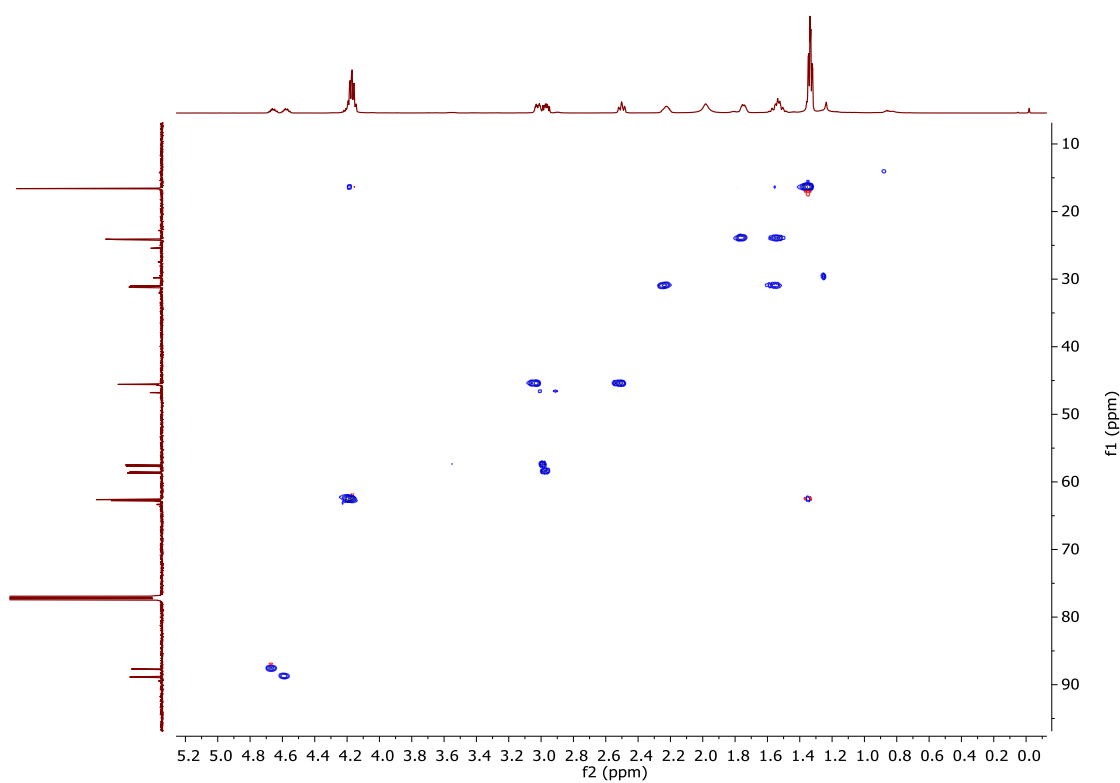


HSQC (600 MHz, 151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) mieszaniny związków **A58a** (1,5 : 1, r.r.) / **A58b** (2,2 : 1, r.r.) w stosunku 4,4 : 1 (d.r.)

**(2S,3S)-3-fluoropiperdyn-2-ylofosfonian dietylu A61****A61****<sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku A61****<sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku A61****<sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) związku A61**



$^{19}\text{F}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A61**

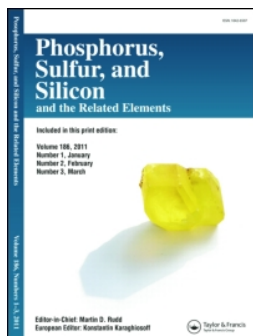


HSQC (600 MHz, 151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) związku **A61**



## **XI. PUBLIKACJE**






## Application of DAST mediated reactions in transformations of $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from O-isopropylidene-protected carbohydrate derivatives

Magdalena Rapp, Patrycja Mrowiec & Henryk Koroniak

To cite this article: Magdalena Rapp, Patrycja Mrowiec & Henryk Koroniak (2017) Application of DAST mediated reactions in transformations of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from O-isopropylidene-protected carbohydrate derivatives, Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements, 192:6, 745-751, DOI: [10.1080/10426507.2017.1295967](https://doi.org/10.1080/10426507.2017.1295967)


To link to this article: <http://dx.doi.org/10.1080/10426507.2017.1295967>

 View supplementary material 

 Accepted author version posted online: 22 Feb 2017.  
Published online: 22 Feb 2017.

 Submit your article to this journal 

 Article views: 28

 View related articles 

 View Crossmark data 

## Application of DAST mediated reactions in transformations of $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from *O*-isopropylidene-protected carbohydrate derivatives

Magdalena Rapp, Patrycja Mrowiec, and Henryk Koroniak

Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University, Poznań, Poland

### ABSTRACT

Various  $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from *O*-isopropylidene glycerinaldehyde, hexofuranose and pentofuranose have been prepared to test nucleophilic fluorination reactions. The substrates have been conveniently prepared in Pudovik reactions and the stereoselectivity, as well as the configuration of the obtained carbohydrates have been described. Reactions have been accomplished using DAST as the fluorinating reagent. Treatment of protected glycerol phosphonate with DAST gave unusual conversions leading to fosfomycin analogue possessing an oxirane ring. Subsequent reaction with diethylamine-sulfur trifluoride (DAST) yielded  $\beta$ -ketophosphonate. By contrast, stereoselective deoxyfluorination of hydroxyphosphonates derived from an *O*-isopropylidene pentofuranose gave the major fluoride possessing D-glu configuration while the reaction with di-*O*-isopropylidenehexofuranose derivative, has not been successful presumably due to stereochemical properties of the substrate.

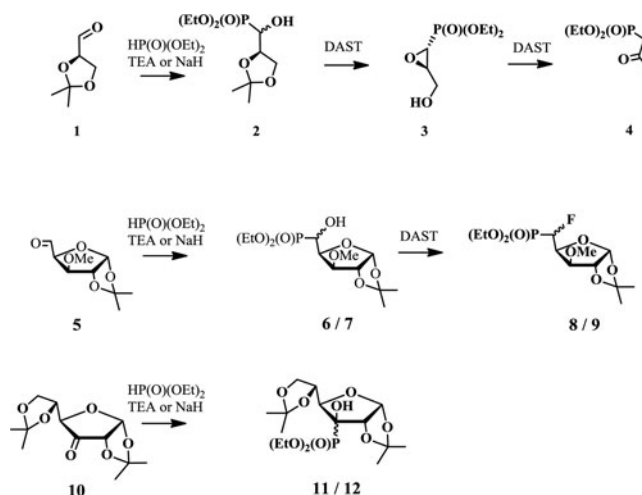
### ARTICLE HISTORY

Received 31 January 2017  
Accepted 10 February 2017

### KEYWORDS

$\alpha$ -Hydroxyphosphonate; carbohydrate; fluorinated phosphonate; Pudovik reaction; rearrangement; DAST

### GRAPHICAL ABSTRACT



### Introduction

Phosphate esters are a group of organic compounds fulfilling important functions in living organisms such as genetic information or energy storage and transfers, as well as in signaling pathways. For this reasons, their analogues are attractive targets in the synthesis of biologically active compounds. One of the possibilities gave the application of phosphonate as surrogates of naturally occurring phosphates. The replacement of the C–O–P bridge in phosphates by the C–CH<sub>2</sub>–P in phosphonates make them more hydrolytically stable.<sup>1</sup> The syntheses of phosphonate carbohydrate analogues possessing a phosphorus atom as a part

of the furanose or pyranose ring,<sup>2</sup> bearing an exocyclic phosphonate functionality<sup>3</sup> as well as carbohydrate derived polyhydroxyphosphonates<sup>4</sup> have been already reported. On the other hand, an additional introduction of one or two fluorine atoms to alkylphosphonates makes them isosteric or isopolar phosphate substitutes. Thus,  $\alpha$ -monofluoroalkylphosphonates and  $\alpha,\alpha$ -difluoroalkylphosphonates are usually more reactive, lipophilic and resistant to hydrolysis in biological environment.<sup>5–7</sup> The fluorinated phosphonosugar derivatives possess attractive biological properties and were applied as inhibitors of enzymes such as glycerol-3-phosphate dehydrogenase,<sup>4g,4h</sup> glucose-6-

phosphate dehydrogenase,<sup>3g,8</sup> phosphatidylinositol phospholipase C,<sup>9</sup> transferase,<sup>3h</sup> among others. They were also exploited as ligands binding to lysophosphatidic acid receptors.<sup>4a,4c</sup> One of the common strategy in synthesis of fluorinated phosphonates has involved nucleophilic fluorination of appropriate  $\alpha$ -hydroxyphosphonates with diethylaminesulfur trifluoride (DAST).<sup>10</sup> However, depending on phosphonate system, besides the fluorination *via* substitution<sup>3g,4e,5a,11–13</sup> other reactions such as eliminations<sup>5a</sup> or rearrangement<sup>5a,12</sup> have been reported.

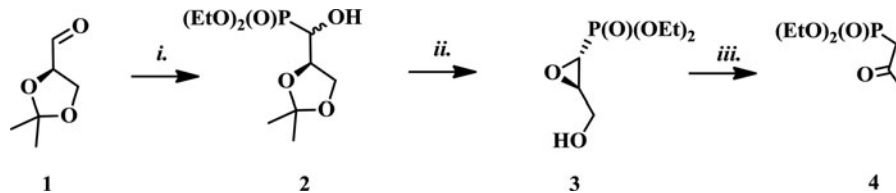
In our previous work we studied fluorination reaction in tertiary alcohols derived from di-*O*-isopropylidenehexofuranose and 1,2-*O*-isopropylidene-pentofuranose.<sup>14</sup> We found that deoxyfluorination with DAST have been affected by the adjacent bottom-face 1,2-*O*-isopropylidene group oxygen atom leading mainly to one diastereoisomer. Moreover, the inversion of configuration and allylic rearrangement have led to two chiral regioisomers in the case of carbohydrate allylic fluorides. This particular stereocontrol prompted us to verify fluorination of chiral hydroxyphosphonates derived from (*R*)-glyceraldehyde and other *O*-isopropylidene protected carbohydrate systems. Herein, we present our results.

## Results and discussion

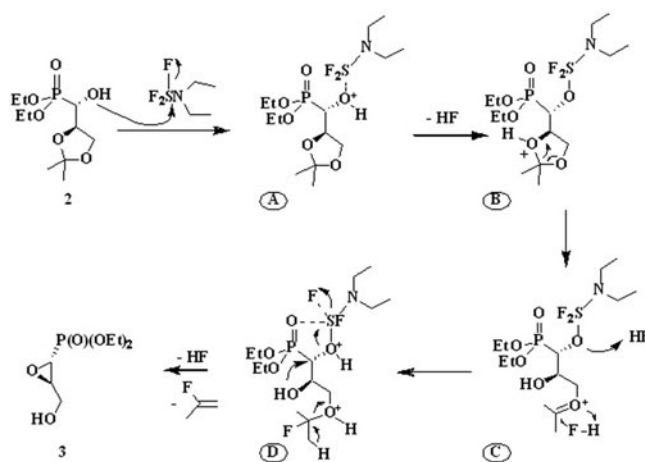
As the convenient starting materials carbohydrates possessing an aldehyde or ketone group have been used. The appropriate  $\alpha$ -hydroxyphosphonates have been obtained under the conditions of Pudovik reaction. Thus introducing the phosphonate moiety to 2,3-*O*-isopropylidene-(*R*)-glyceraldehyde **1** gave diethyl (((*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)hydroxymethyl)phosphonate **2**.<sup>4b</sup> Treatment of diethyl phosphite by bases such as triethylamine TEA or NaH followed by addition of **1** gave a mixture of two diastereoisomers of **2** in 71% yield (TEA, THF, RT, 21d; 1:0.52 ratio) or in 23% yield (NaH, THF, RT, 4d; 1:0.62 ratio), respectively. The reaction with (*R*)-(+)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride [(*R*)-(+)-MTPA-Cl] according to Mosher method has confirmed the configurations of new stereogenic C1 center of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates **2** as 1*S* for the major diastereoisomer.<sup>15</sup> This results are in agreement with an analogous assignment and diastereoselectivity for addition of dimethyl phosphite to 2,3-*O*-isopropylidene (*R*)-glyceraldehyde **1**.<sup>15</sup> On the other hand the (*S*)-Al-Li-bis(binaphthoxide) catalyzed addition of chiral di (1*R*,2*S*,5*R*)-menthyl phosphite to protected (*R*)-glyceraldehyde gave better diastereoselectivity (90% d.e.).<sup>4b</sup>

Next, nucleophilic deoxyfluorination of **2** (1:0.52, *dr*) using diethylaminesulfur trifluoride (DAST) gave compound **3** with 60% yield (Scheme 1).

Formation of one diastereoisomer of **3** has been confirmed by one signal at  $\delta_P$ : 18.9 in <sup>31</sup>P NMR spectrum. However, the



**Scheme 1.** i.  $\text{HP(O)(OEt)}_2$ , TEA, THF (1:0.52 *dr*, 71%) or  $\text{HP(O)(OEt)}_2$ , NaH, THF (1:0.62 *dr*, 23%); ii. DAST,  $-78^\circ\text{C}$ , 2 h, next RT 2 h, work up (60%); iii. DAST,  $-84^\circ\text{C}$ , 2 h, next RT 2 h, work up (51%).

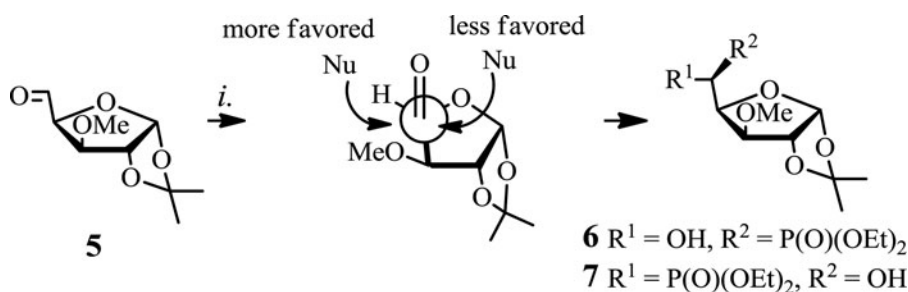


**Scheme 2.** The mechanism of DAST-mediated transformation of **2** yielding **3**.

lack of the analogous signal in <sup>19</sup>F NMR as well as distinctive doublets at  $\delta_H$ : 3.1 with  $J_{HP}$  30 Hz and  $\delta_C$ : 47 ( $J_{CP}$  203 Hz)<sup>16</sup> indicated formation of oxirane **3** as are rearrangement product. The stereochemistry ((2*R*,3*R*) of **3** has been determined in comparison of the spectra to the literature data. So, diethyl ((2*S*,3*S*)-3-(hydroxymethyl)-oxiran-2-yl)-phosphonate has been already obtained in few steps synthesis starting from (1*S*,2*R*)-2,3-*O*-cyclohexylidene-1,2,3-trihydroxypropylphosphonate.<sup>17</sup>

The plausible mechanism of observed, DAST mediated transformation of **2** leading to **3** is presented in Scheme 2.

At the beginning, due to the reaction of (1*S*,2*R*) **2** with DAST, the  $\alpha$ -hydroxyl moiety was converted into a good leaving group with concomitant HF releasing (stage A). Next, the HF catalyzed removal of 2,3-*O*-isopropylidene protecting group (stages B and C) led to the partially protected vicinal 2,3-diol. Subsequent attack of the electron pair derived from the oxygen atom of 2-hydroxyl group on adjacent DAST-derived leaving group followed by HF elimination and deprotection (stage D) gave analogue of fosfomycin -compound **3**. It is noteworthy, that only one major diastereoisomer of **2** (1*S*,2*R*) underwent that DAST-mediated rearrangement while the second diastereoisomer of **2** stayed intact in the reaction mixture. Moreover, the internal  $\text{S}_\text{N}2$  type reaction of the last step of proposed transformation has been confirmed by the 2*R*,3*R* configuration of obtained oxiranephosphonate **3**. The participation of oxygen derived from 1,2-*O*-isopropylidene neighboring group during DAST treatment of alcohols origin di-*O*-isopropylidenehexofuranose and 1,2-*O*-isopropylidene-pentofuranose has been observed as well, leading to excellent diastereoselectivity of deoxyfluorinations.<sup>14</sup> On the other hand, anchimeric assistance throughout nucleophilic fluorination of aminoacids descended  $\alpha$ -hydroxyphosphonates yielded formation of both diastereoisomers.<sup>18</sup> Subsequent treatment of **3** with DAST

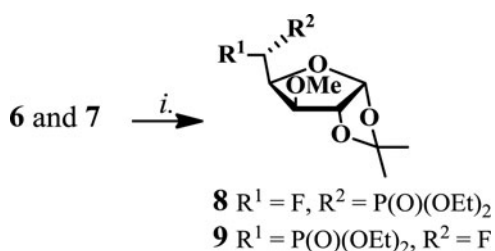


**Scheme 3.** *i.* HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, TEA, 80°C, 52 h (1:0.25 **6/7**, 63%).

gave the non-fluorinated  $\beta$ -ketophosphonate **4**<sup>19</sup> in moderate yield 51% after isolation (Scheme 1). Since in this particular DAST-caused rearrangement, the presence of the protected hydroxyl group in the neighborhood of reaction centre has been necessary, we were looking for similar transformation in other  $\alpha$ -hydroxyphosphonate carbohydrate derivatives. Thus, Pudovik reaction performed on 1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl- $\alpha$ -D-xyllo-pentodialdo-1,4-furanose **5**<sup>20</sup> (HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, TEA, 80 °C, 52 h) gave a mixture of two epimeric carbohydrate 5-*C*-phosphonates with *L*-ido-**6** or *D*-gluco-**7** configurations (ratio 1:0.52 in crude reaction mixture)<sup>21</sup> with 63% yield and 1:0.25 ratio after isolation (Scheme 3).

The configuration of the new stereogenic C5 center has been confirmed by the reaction of **6/7** with (*R*)-(+)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -(trifluoromethyl)phenylacetyl chloride [(*R*)-(+)-MTPA-Cl], i.e., Mosher reagent.<sup>15</sup> The phosphite (Nu) appears to have added preferentially from the less hindered face according to Felkin-Ahn model (along the C4–C5 bond) to give *L*-ido isomer **6** (5*S*) as the major compound (Scheme 3). However, the less favored addition from the up-side of the ring, attributed to the steric impact of the bulky 3-*O*-methyl group, has been observed as well, leading to configuration *D*-gluco in **7** (5*R*). This results are parallel to the studies reported by Kovensky *et al.*<sup>20</sup> Thus, vinyl magnesium bromide attacks aldehyde **5** yielding 6,7-dideoxy-1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl-( $\alpha$ -*D*-gluco-hept-6-enofuranose) and ( $-\beta$ -*L*-ido-hept-6-enofuranose) with an excess of last-mentioned carbohydrate (ratio 1:1.2). Then, the reaction of carbohydrate -derived  $\alpha$ -hydroxyphosphonates (1:0.25) **6/7** with DAST has been carried out yielding major **8** and a traces of **9** (ratio 1:0.03 after isolation) (Scheme 4).

The analysis of <sup>31</sup>P NMR spectrum indicated formation of one major product matched with signals at  $\delta_P$ : 16.7 (d) and at  $\delta_F$ : -216.0 (ddd) while the minor product's signals were located at  $\delta_P$ : 14.6 (d) and at  $\delta_F$ : -215.8 (dddd) possessing geminal values <sup>2</sup>*J*<sub>PF</sub> 70 Hz and <sup>2</sup>*J*<sub>F-H5</sub> 44 Hz confirming the formation of



**Scheme 4.** *i.* DAST, DCM, -78°C, 0.5 h, next 45°C, 2.5 h, work up (1:0.03 **8/9**, 26%).

$\alpha$ -fluorophosphonate carbohydrate derivatives.<sup>22</sup> The configuration at C5 in carbohydrates **8** and **9** has been verified by comparing coupling constants values observed for fluorine and vicinal hydrogen atom H4 (*gauche*, <sup>3</sup>*J* 5 Hz for **8** and *anti*, <sup>3</sup>*J* 14 Hz in case of **9**), as well as bigger coupling constants between hydrogen atoms H5 and H4 (*anti*, <sup>3</sup>*J* 9 Hz in case of **8**). This results have supported the stereochemical assignment at C5 as being 5*R* and *D*-gluco configuration for major fluoride **8**.<sup>16</sup> On the same time, the carbohydrate **7** has been proved to be less reactive with DAST presumably due to steric hindrance preventing reaction of C5 -OH group with the fluorinating reagent. Attempted prolongation of the reaction time (in DCM) has caused the decomposition of both starting materials. Analogous reactions carried out in others conditions (in various range of temperature or in solvents such as THF or DMF) have not been successful.

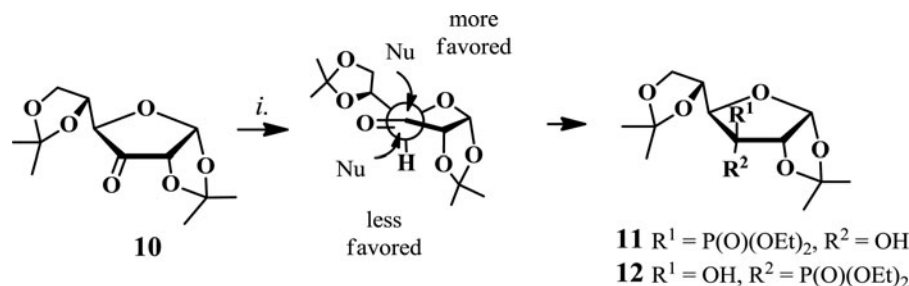
As others convenient to study  $\alpha$ -hydroxyphosphonates hexofuranose derivatives have been employed. Thus, the TEA-catalyzed addition of diethyl phosphite to 1,2; 5,6-di-*O*-isopropylidene- $\alpha$ -*D*-ribo-hexofuran-3-ulose **10**<sup>23</sup> (TEA, neat, 45°C, 19 h) as indicated on Felkin-Ahn model (along C3–C4 bond) has led to C3 epimeric carbohydrates **11/12** (1:0.35 ratio after isolation, respectively) in 92% yield (Scheme 5).

The assignment of configuration of the obtained new stereogenic C3 centre of the predominant carbohydrate **11** has been based on vicinal P-H4 couplings constants values ( $\delta_H$ : 3.97, *trans*, *J* 29 Hz)<sup>3k,3i</sup> supporting phosphite (Nu) addition from the top  $\beta$ -face of the furanose ring. The more favored up-side addition to planar carbonyl bond giving rise to formation of major epimer was frequently observed in case of the addition to C=O bond of **10**.<sup>3k,14,24</sup> Next, reaction of **11/12** with DAST has been performed. However, despite of our efforts (different amount of DAST, various solvents, ranges of temperature) the conversion of **11/12** with DAST failed. Apparently, in this case nucleophilic attack or displacement by S<sub>N</sub>2 mechanism couldn't occur due to steric impact of the bulky *O*-isopropylidene groups at carbon atoms C1/C2 and C5/C6. On the other hand, if reaction proceeded *via* S<sub>N</sub>1, a carbocation centered on the  $\alpha$ -carbon would be strongly destabilized by the electron-withdrawing phosphonate group.<sup>25</sup>

## Experimental

### General procedure for the preparation of $\alpha$ -hydroxyphosphonates (Pudovik reaction)

To the mixture of aldehyde or ketone (1 eq.) and diethyl phosphite (1 eq.), triethylamine (TEA, 0.2 eq.) was added and the reaction mixture was stirred at 80°C (monitored by TLC). Then,



**Scheme 5.** *i.* HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, TEA, 45°C, 19 h (1:0.35 dr, 92%).

the solvent was evaporated and the residue was extracted with DCM and washed with a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, evaporated and purified by column chromatography (EtOAc) to give products as oils. The Supplemental Materials contains sample <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, and <sup>31</sup>P NMR of the products 2, 3, 4, 6/7, 8/9, and 11/12 (Figures S1–S18).

### Diethyl ((*S/R*)-(*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-yl)(hydroxy)methyl)phosphonate 2

Reaction of (*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde **1** (972 mg, 7.48 mmol, 1 eq.) in THF (30 mL) with HP(O)(OEt)<sub>2</sub> (1.033 g, 7.48 mmol, 1 eq.) and TEA (80 mg, 0.75 mmol, 0.1 eq.) in THF (5 mL) was carried out at room temperature for 21 d, followed by extraction and column chromatography (see *General procedure*) and gave compound **2**<sup>4b</sup> as two diastereoisomers mixture (1:0.52 ratio) with a yield 71% (1.432 g).

*Note:* The reaction of (*R*)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane-4-carbaldehyde **1** (137 mg, 1.06 mmol, 1 eq.) added to the mixture of HP(O)(OEt)<sub>2</sub> (146 mg, 1.06 mmol, 1 eq.) and NaH (42 mg, 1.06 mmol, 1 eq.) in THF (5 mL) at room temperature for 4 d, followed by extraction and column chromatography (see *General procedure*) and gave compound **2** (66 mg) with a yield 23% as two diastereoisomers mixture (ratio 1:0.62).

Compound **2** (ratio 1:0.52) had: <sup>1</sup>H NMR (300 MHz): δ 4.46 (ddd, *J* = 6.6, 5.2, 3.8 Hz, 1 × 0.52 H, CHP(OH)), 4.40–4.35 (m, 1H, CHP(OH)), 4.24–4.04 (m, 6H + 6 × 0.52 H, CH, CHH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.94 (ddd, *J* = 8.5, 6.8, 0.5 Hz, 1H, CHH), 3.85 (dd, *J* = 9.5, 5.3 Hz, 1 × 0.52 H, CHH), 1.39 (s, 6 × 0.52 H, *i*-Pr), 1.37 (s, 6H, *i*-Pr), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (t, *J* = 7.1 Hz, 6 × 0.52 H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR (121 MHz): δ 22.59 (s, 1P), 21.51 (s, 0.52 P).

GC–MS (Calcd for C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>P: 268 [M]<sup>+</sup>) found *m/z* = 253 [M – Me]<sup>+</sup>, *R*<sub>t</sub> 13.56/13.76 min.

### Diethyl [1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*L*-ido-pentofuranose] 5-*C*-phosphonate **6** and diethyl [1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*D*-gluco-pentofuranose] 5-*C*-phosphonate **7**

The reaction of 1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl- $\alpha$ -*D*-xylo-pentodialdo-1,4-furanose **5**<sup>20</sup> (573 mg, 2.83 mmol), HP(O)(OEt)<sub>2</sub> (1.04 eq, 407 mg, 2.95 mmol) and triethylamine (0.21 eq, 102 mg, 0.6 mmol) was stirred for 52 h at 80°C, after extraction and column chromatography (hexane: AcOEt, 3:7 → AcOEt → AcOEt:SSE, 1:1, v:v) gave products **6/7** (606 mg) as a mixture (ratio 1:0.52, respectively) with a yield 63%.

Compound **6** had: <sup>1</sup>H NMR δ 5.99 (dd, *J* = 3.9, 1.2 Hz, 1H, H1), 4.58 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H2), 4.40–4.33 (m, 2H, H4, H5), 4.28–4.15 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.12 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, H3), 3.48 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.49 (s, 3H, *i*-Pr), 1.37 (t, *J* = 7.5 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, *i*-Pr); <sup>13</sup>C NMR: δ 111.7(*i*-Pr), 104.6 (d, *J* = 2.2 Hz, C1), 86.0 (C3), 81.3(C2), 76.8 (d, *J* = 13.3 Hz, C4), 67.7 (d, *J* = 161.0 Hz, C5), 63.1 (d, *J* = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.4 (d, *J* = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.7 (OCH<sub>3</sub>), 26.6, 26.1(2 × *i*-Pr), 16.4 (d, *J* = 5.6 Hz, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR: δ 21.30 (s); GC–MS (Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>P: 340 [M]<sup>+</sup>) found *m/z* = 326 [M–Me + H]<sup>+</sup>, *R*<sub>t</sub> 16.28 min.

Compound **7** had: <sup>1</sup>H NMR δ 5.97 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H1), 4.60 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H2), 4.50 (td, *J* = 5.8, 3.5 Hz, 1H, H4), 4.40–4.33 (m, 1H, H5), 4.28–4.15 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.91 (dd, *J* = 3.5, 0.5 Hz, 1H, H3), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.50 (s, 3H, *i*-Pr), 1.37 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.33 (s, 3H, *i*-Pr); <sup>13</sup>C NMR: δ 112.0 (*i*-Pr), 104.8 (d, *J* = 2.5 Hz, C1), 85.6 (d, *J* = 5.5 Hz, C3), 81.6 (C2), 78.2 (d, *J* = 4.5 Hz, C4), 66.7 (d, *J* = 166.6 Hz, C5), 63.1 (d, *J* = 6.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.7 (d, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.7 (OCH<sub>3</sub>), 26.8, 26.3 (2 × *i*-Pr), 16.4 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR: δ 20.71 (s); GC–MS (Calcd for C<sub>13</sub>H<sub>25</sub>O<sub>8</sub>P: 340 [M]<sup>+</sup>) found *m/z* = 326 [M–Me + H]<sup>+</sup>, *R*<sub>t</sub> 16.54 min.

### Diethyl (1,2;5,6-*di-O*-isopropylidene- $\alpha$ -*D*-allofuranose) 3-*C*-phosphonate **11** and diethyl (1,2;5,6-*di-O*-isopropylidene- $\alpha$ -*D*-glucofuranose) 3-*C*-phosphonate **12**

To the 1,2;5,6-*di-O*-isopropylidene- $\alpha$ -*D*-ribo-hexofuran-3-ulose **10**<sup>23</sup> (590 mg, 2.285 mmol, 1 eq.) HP(O)(OEt)<sub>2</sub> (315 mg, 2.285 mmol, 1 eq.) and triethylamine (51 mg, 0.484 mmol, 0.21 eq.) were added and the reaction mixture was stirred for 19 h at 45°C. Then, the residue was extracted, column chromatographed (CHCl<sub>3</sub>:MeOH; 100:2; v:v, see *General procedure*) to give products **11/12** (833 mg) as a mixture (1:0.35 ratio, respectively) with a yield 92%.

Compound **11** had: <sup>1</sup>H NMR δ 5.79 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H1), 4.73 (dd, *J* = 8.0, 3.7 Hz, 1H, H2), 4.62 (ddd, *J* = 7.4, 6.3, 5.2 Hz, 1H, H5), 4.26–4.19 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.18–4.11 (m, 1H, H6), 4.00 (dd, *J* = 8.7, 5.0 Hz, 1H, H6'), 3.97 (dd, *J* = 29.1, 7.7 Hz, 1H, H4), 3.21 (br d, *J* = 12.5 Hz, 1H, OH), 1.60 (s, 3H, *i*-Pr), 1.46 (d, *J* = 0.5 Hz, 3H, *i*-Pr), 1.39 (d, *J* = 0.4 Hz, 3H, *i*-Pr), 1.38 (s, 3H, *i*-Pr), 1.37 (td, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (td, *J* = 7.1, 0.4 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR δ 113.3 (*i*-Pr), 109.6(*i*-Pr), 104.4(C1), 82.3 (d, *J* = 5.8 Hz, C2), 80.5 (d, *J* = 8.7 Hz, C5), 79.0 (d, *J* = 168.6 Hz, C3), 73.9 (d, *J* = 3.7 Hz, C4), 67.0 (C6), 64.0 (d, *J* = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.9 (d, *J* = 7.4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 26.7

(*i*-Pr), 26.6 (*i*-Pr), 26.56 (*i*-Pr), 25.1(*i*-Pr), 16.5 (d,  $J = 5.5$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.3 (d,  $J = 6.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR:  $\delta$  19.14 (s); GC-MS (Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>O<sub>9</sub>P: 396 [M]<sup>+</sup>) found  $m/z = 381$  [M-Me]<sup>+</sup>,  $R_t$  16.85 min.

Compound **12** had: <sup>1</sup>H NMR  $\delta$  5.86 (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, H1), 4.78 (dd,  $J = 10.7, 4.0$  Hz, 1H, H2), 4.43–4.37 (m, 1H, H5), 4.33–4.27 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.18–4.11 (m, 2H, H6/6'), 3.90 (dd,  $J = 8.9, 7.0$  Hz, 1H, H4), 3.41 (br d,  $J = 13.8$  Hz, 1H, OH), 1.63 (s, 3H, *i*-Pr), 1.45 (d,  $J = 0.5$  Hz, 3H, *i*-Pr), 1.42 (d,  $J = 0.5$  Hz, 3H, *i*-Pr), 1.38 (s, 3H, *i*-Pr), 1.38 (td,  $J = 7.1, 0.5$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (td,  $J = 7.1, 0.5$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  114.5 (*i*-Pr), 109.1 (*i*-Pr), 105.3 (d,  $J = 6.0$  Hz, C1), 85.0 (d,  $J = 12$  Hz, C5), 81.0 (d,  $J = 6.8$  Hz, C2), 79.0 (d,  $J = 168.6$  Hz, C3), 75.8 (d,  $J = 4.6$  Hz, C4), 66.3 (C6), 63.7 (d,  $J = 7.3$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.6 (d,  $J = 6.9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 27.0 (2 × *i*-Pr), 26.5 (*i*-Pr), 25.3 (*i*-Pr), 16.5 (d,  $J = 5.4$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.3 (d,  $J = 6.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR:  $\delta$  21.07 (s); GC-MS (Calcd for C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>O<sub>9</sub>P: 396 [M]<sup>+</sup>) found  $m/z = 381$  [M-Me]<sup>+</sup>,  $R_t$  16.86 min.

#### General procedure for the reaction of $\alpha$ -hydroxyphosphonates with (*R*)- $\alpha$ -methoxy- $\alpha$ -trifluoromethylphenylacetic chloride (MTPA-Cl) -determination of configuration of $\alpha$ -hydroxyl group with Mosher reagent

To the solution of  $\alpha$ -hydroxyphosphonate (1 eq.) in dry pyridine (2 mL), (*R*)-MTPA-Cl (1 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 6 hours at room temperature. Then, solvent was evaporated, the remaining mixture was partitioned (brine//DCM) and the separated inorganic layer was extracted (DCM), dried (MgSO<sub>4</sub>) and evaporated to give a diastereoisomeric mixture of products as slightly yellow oil.

#### (1*R*,2*R*)- and (1*S*,2*R*)-Diethyl 2,3-dihydroxy-2,3-*O*-isopropylidene-1-[(*S*)-2'-methoxy-2'-(trifluoromethyl)phenylacetoxyl]propylphosphonate (*S*)-MTPA-2(*R,R*) and (*S*)-MTPA-2(*S,R*)

Reaction of **2** (50 mg, 0.186 mmol) with (*R*)-MTPA-Cl (1.1 eq, 52 mg, 0.205 mmol) carried out according to a general procedure gave a 91 mg of mixture of two diastereoisomers (1:0.52 ratio) indicating as major compound (*S*)-MTPA-2 (*S,R*) [<sup>31</sup>P NMR:  $\delta$  15.45 (s)], while minor diastereoisomer (*S*)-MTPA-2(*R,R*) had <sup>31</sup>P NMR:  $\delta$  16.53 (s).

#### Diethyl [1,2-*O*-isopropylidene-5-*O*-[-(*S*)-2'-methoxy-2'-(trifluoromethyl)phenylacetoxyl] 3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-ido-pentofuranose] 5-*C*-phosphonate(*S*)-MTPA-6 (5*S*) and diethyl [1,2-*O*-isopropylidene-5-*O*-[-(*S*)-2'-methoxy-2'-(trifluoromethyl)phenylacetoxyl] 3-*O*-methyl- $\alpha$ -D-gluco-pentofuranose] 5-*C*-phosphonate (*S*)-MTPA-7 (5*R*)

Reaction of **6/7** (32 mg, 0.093 mmol) with (*R*)-MTPA-Cl (61 mg, 0.242 mmol, 2.6 eq) carried out according to a general procedure gave a 55 mg of mixture of two compounds (1:0.52 ratio) indicating as major compound (*S*)-MTPA-6 (5*S*) [<sup>31</sup>P NMR:  $\delta$  16.29 (s)], while minor diastereoisomer (*S*)-MTPA-7 (5*R*) had <sup>31</sup>P NMR:  $\delta$  17.10 (s).

#### General procedure for the DAST-mediated transformation of $\alpha$ -hydroxyphosphonates

To a mixture of DAST (1.5 eq. or 4 eq.) in dry DCM (6 mL) at  $-78^\circ\text{C}$ , a solution of alcohol (1 eq.) in DCM (2 mL) was added dropwise. The mixture was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 2 h, and then an additional 2 h at room temperature. Then, the reaction mixture was poured into small portions of saturated NaHCO<sub>3</sub>(aq) solution containing ice chips and extracted with DCM. The combined organic layers were washed with small portions of H<sub>2</sub>O, dried (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtered and evaporated under reduced pressure. The product was purified on a silica gel (EtOAc or EtOAc  $\rightarrow$  EtOAc/SSE, 1:1, v:v or CHCl<sub>3</sub>  $\rightarrow$  CHCl<sub>3</sub>/MeOH 85:15, v:v) to give products.

#### Diethyl ((2*R*,3*R*)-3-(hydroxymethyl)oxiran-2-yl)phosphonate **3**

Reaction of **2** (241 mg, 0.9 mmol) with DAST (179  $\mu\text{L}$ , 172 mg, 1.34 mmol, 1.5 eq) in dry DCM (6 mL) carried out according to the general procedure gave compound **3** with a yield of 60% (113 mg) and **2** (1*R*,2*R*; 66 mg). Compound **3** had <sup>1</sup>H NMR (300 MHz):  $\delta$  4.23–4.13 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.99 (br d,  $J = 13$  Hz, 1H, CHHOH), 3.74 (dd,  $J = 13.0, 3.4$  Hz, 1H, CHHOH), 3.46 (ddt,  $J = 5.1, 3.4, 2.5$  Hz, 1H, CHO<sub>ox</sub>), 3.14 (dd,  $J = 30.5, 2.6$  Hz, 1H, CHP), 1.36 (td,  $J = 7.1, 0.5$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (td,  $J = 7.1, 0.5$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  63.2 (d,  $J = 6.5$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.9 (d,  $J = 6.5$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.2 (CH<sub>2</sub>OH), 56.6 (CHO<sub>ox</sub>), 47.0 (d,  $J = 203.1$  Hz, CHP), 16.4 (2d,  $J = 5.7$  Hz, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR(121 MHz):  $\delta$  18.88 (s); GC-MS (Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>5</sub>P: 210 [M]<sup>+</sup>) found  $m/z = 211$  [M + H]<sup>+</sup>,  $R_t$  12.98 min.

#### Diethyl (2-oxopropyl)phosphonate **4**

Reaction of **3** (106 mg, 0.39 mmol) with DAST (79  $\mu\text{L}$ , 96 mg, 0.59 mmol, 1.5 eq) in dry DCM (6 mL) carried out according to a general procedure at  $-84^\circ\text{C}$ , 2 h, next RT 2 h, gave compound **4** with a yield 51% (50 mg). Compound **4** had <sup>1</sup>H NMR(600 MHz)  $\delta$ : 4.18–4.08 (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.11 (dq,  $J = 22.6, 0.5$  Hz, 2H, CH<sub>2</sub>P), 2.33 (t,  $J = 0.5$  Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.35 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>13</sup>C NMR:  $\delta$  199.9 (d,  $J = 6.1$  Hz, CO), 62.7 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 43.2 (d,  $J = 126.9$  Hz, CH<sub>2</sub>P), 31.4 (CH<sub>3</sub>), 16.3 (d,  $J = 6.2$  Hz, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); <sup>31</sup>P NMR(243 MHz):  $\delta$  20.3 (s); GC-MS (Calcd for C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>O<sub>4</sub>P: 194 [M]<sup>+</sup>) found  $m/z$  195 [M + H]<sup>+</sup>,  $R_t$  10.7 min.

#### Diethyl [5-deoxy-5-fluoro-1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl- $\alpha$ -D-gluco-pentofuranose] 5-*C*-phosphonate **8** and diethyl [5-deoxy-5-fluoro-1,2-*O*-isopropylidene-3-*O*-methyl- $\alpha$ -L-ido-pentofuranose] 5-*C*-phosphonate **9**

Reaction of **6/7** (71 mg, 0.21 mmol) with DAST (111  $\mu\text{L}$ , 135 mg, 0.84 mmol, 4 eq.) in dry dry DCM (6 mL) carried out according to the general procedure was stirred at  $-78^\circ\text{C}$  for 2 h, and then at  $45^\circ\text{C}$  for 2.5 h, followed by extraction and column chromatography (CHCl<sub>3</sub>  $\rightarrow$  CHCl<sub>3</sub>/MeOH 85:15, v:v) to form compound **8/9** (ratio 1:0.1 in crude reaction mixture) with a yield

26% (18 mg) and ratio 1: 0.03, respectively. Compound **8** had  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz)  $\delta$  5.95 (dd,  $J = 3.7, 2.1$  Hz, 1H, H1), 4.96 (ddd,  $J = 44.4, 9.5, 0.8$  Hz, 1H, H5), 4.60 (dd,  $J = 3.7, 2.1$  Hz, 1H, H2), 4.51 (dddd,  $J = 9.4, 8.2, 5.4, 3.1$  Hz, 1H, H4), 4.29–4.24 (m, 4H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.88 (d,  $J = 3.1$  Hz, 1H, H3), 3.47 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.52 (s, 3H,  $i$ -Pr), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.35 (s, 3H,  $i$ -Pr);  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz)  $\delta$  112.2 ( $i$ -Pr), 105.6 (C1), 84.2 (dd,  $J_{\text{CF}} = 177.3, J_{\text{CP}} = 169.8$  Hz, C5), 83.4 (d,  $J_{\text{CP}} = 9.6$  Hz, C3), 81.3 (C2), 77.0 (d,  $J_{\text{CF}} = 29.2$  Hz, C4), 63.3 (d,  $J = 6.5$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 58.3 ( $\text{OCH}_3$ ), 26.9 ( $i$ -Pr), 26.3 ( $i$ -Pr), 16.5 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.4 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ );  $^{31}\text{P}$  NMR (243 MHz)  $\delta$ : 16.72 (d,  $J = 70.2$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz)  $\delta$ : -216.03 (ddd,  $J = 70.1, 44.2, 5.3$  Hz).

Diagnostic signals for compound **9**:  $^{31}\text{P}$  NMR (243 MHz)  $\delta$ : 14.62 (d,  $J = 69.0$  Hz);  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz)  $\delta$ : -215.80 (dddd,  $J = 69.2, 47.3, 14.5, 3.0$  Hz). GC-MS (Calcd for  $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{FO}_7\text{P}$ : 342  $[\text{M}]^+$ ) found  $m/z = 343$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ ,  $R_t$  15.68 min.

## Conclusions

In summary, we have prepared the convenient  $\alpha$ -hydroxyphosphonate derivatives **2**, **6/7**, **11/12** of *O*-isopropylidene glyceraldehyde **1**, pentofuranose **5** and hexofuranose **10**. The stereoselective introductions of phosphonate moiety have been accomplished by Pudovik reactions. The determination of resulted configurations have been achieved based on NMR spectroscopy supported by the reactions of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates with Mosher reagent. Next, the nucleophilic fluorinations with DAST have been performed. The ability of DAST to react distinctly depended on the regio- and stereochemical properties of the substrates. Thus, DAST-mediated reaction of *O*-isopropylidene glycerol phosphonate **2** gave unexpected oxirane containing fosfomycin analogue **3**. Subsequent reaction of **3** with DAST has yielded  $\beta$ -ketophosphonate **4**. Stereoselective deoxyfluorination of hydroxyphosphonates derived from an *O*-isopropylidene pentofuranose **6/7** led to  $\alpha$ -fluorophosphonate **8** with D-gluco configuration contaminated by the traces of L-ido fluoride **9**. Attempted fluorination of di-*O*-isopropylidene hexofuranose hydroxyphosphonates **11/12** with DAST has failed, most probably due to sterical hindrance of applied carbohydrate system or electron-withdrawing properties of phosphonate moiety.

## Funding

The research was supported by Wroclaw Research Centre EIT+ under the project "Biotechnologies and advanced medical technologies"–BioMed (POIG.01.01.02-02-003/08) financed from the European Regional Development Fund (Operational Programme Innovative Economy, 1.1.2).

## References

- Engel, R. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 349–367.
- (a) Dayde, B.; Pierra, C.; Gosselin, G.; Surleraux, D.; Ilagouma, A. T.; Laborde, C.; Volle, J.-N.; Virieux, D.; Pirat, J.-L. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *6*, 1333–1337. (b) Hernández-Guerra, D.; Rodríguez, M. S.; Suárez, E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 250–253. (c) Ferry, A.; Guinchard, X.; Retailleau, P.; Crich, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12289–12301. (d) Bosco, M.; Bissere, P.; Eustache, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2347–2350. (e) Harvey, T. C.; Simiand, C.; Weiler, L.; Withers, S. G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6722–6725. (f) Wróblewski, A. E. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 3595–3606. (g) Wróblewski, A. E. *Z. Naturforsch. B* **1986**, *41*, 791–792. (h) Wróblewski, A. E. *Carbohydr. Res.* **1984**, *125*, C1–C4. (i) Thiem, J.; Guenter, M. *Phosphorus Sulfur* **1984**, *20*, 67–79. (j) Thiem, J.; Guenter, M.; Paulsen, H. *Kopf, J. Chem. Ber.* **1977**, *110*, 3190–3200.
- (a) Meurillon, M.; Marton, Z.; Hospital, A.; Jordheim, L. P.; Béjaud, J.; Lionne, C.; Dumontet, C.; Perigaud, C.; Chaloin, L.; Peyrottes, S. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *77*, 18–37. (b) Košiová, I.; Šimák, O.; Panova, N.; Buděšínský, M.; Petrová, M.; Rejman, D.; Liboska, R.; Páv, O.; Rosenberg, I. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *74*, 145–168. (c) Gabrielli, L.; Airolidi, C.; Sperandio, P.; Gianera, S.; Polissi, A.; Nicotri, F.; Cipolla, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *34*, 7776–7784. (d) Choi, S.-H.; Mansoorabadi, S. O.; Liu, Y.-N.; Chien, T.-C.; Liu, H.-W. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13946–13949. (e) Nasomjai, P.; O'Hagan, D.; Slawin, A. M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2009**, *5*, 37–44. (f) Kolodyazhnyi, O. I.; Guliako, I. V. *J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 1746–1747. (g) Berkowitz, D. B.; Bose, M.; Pfannenstiel, T. J.; Doukov, T. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4498–4508. (h) Kovensky, J.; McNeil, M.; Sinay, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6202–6205. (i) Serra, C.; Dewynter, G.; Montero, J.-L.; Imbach, J.-L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 28, 8427–8444. (j) Wróblewski, A. E. *Liebigs Ann. Chem.* **1986**, *11*, 1854–1862. (k) Evelyn, L.; Hall, L. D.; Steiner, P. R.; Stokes, D. H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1969**, 576–577.
- (a) Xu, Y.; Aoki, J.; Shimizu, K.; Umezū-Goto, M.; Hama, K.; Takanezawa, Y.; Yu, S.; Mills, G. B.; Arai, H.; Qian, L.; Prestwich, G. D. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 3319–3327. (b) Kolodyazhnaya, A. O.; Kukhar, V. P.; Chernega, A. N.; Kolodyazhnyi, O. I. *Tetrahedron Asymm.* **2004**, *15*, 1961–1963. (c) Kolodyazhnaya, A. O.; Kukhar, V. P.; Kolodyazhnyi, O. I. *J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 2058–2059. (d) Kolodyazhnaya, A. O.; Kukhar, V. P.; Kolodyazhnyi, O. I. *J. Gen. Chem.* **2004**, *74*, 1045–1046. (e) Xu, Y.; Qian, L.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5320–5330. (f) Wróblewski, A. E.; Balcerzak, K. B. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 6833–6840. (g) Nieschalk, J.; Batsanov, A. S.; O'Hagan, D.; Howard, J. A. K. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 165–176. (h) Nieschalk, J.; O'Hagan, D. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1995**, 719–720. (i) Paulsen, H.; Kuhne, H. *Chem. Ber.* **1975**, *108*, 1239–1245.
- (a) Blackburn, G. M.; Kent, D. E. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986**, *1*, 913–917. (b) Blackburn, G. M.; Parratt, M. J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1986**, *1*, 1425–1430. (c) Blackburn, G. M.; Rashid, A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1988**, *1*, 317–319.
- Chambers, R. D.; Jaouhari, R.; O'Hagan, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5101–5108.
- Forget, S. M.; Bhattasali, D.; Hart, V. C.; Cameron, T. S.; Syvitskiad, R. T.; Jakeman, D. L. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1866–1878.
- Berkowitz, D. B.; Bose, M. J. *Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 13–33.
- Campbell, A. S.; Thatcher, G. R. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 2207–2210.
- (a) Fauq, A. H. N,N-diethylaminosulfur trifluoride, in: L. Paquette (Ed.), *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley & Sons: New York, **2004**. (b) Middleton, W. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574–578.
- Yokomatsu, T.; Yamagishi, T.; Matsumoro, K.; Shibuya, S. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 11725–11738.
- Blackburn, G. M.; Kent, D. E. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1981**, 511–513.
- Sanders, T. C.; Hammond, G. B. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5598–5599.
- Rapp, M.; Bilska, M.; Koroniak, H. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1232–1240.
- Hammerschmidt, F.; Li, Y. F. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10253–10264.
- Hesse, M.; Meier, H.; Zeeh, B. *Spectroscopic Methods in Organic Chemistry Thieme*, New York, **1997**.
- Wróblewski, A. E.; Bak-Sypień, I. I. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 520–526.
- Kaźmierczak, M.; Koroniak, H. *J. Fluorine Chem.* **2012**, *139*, 23–27.
- Dawson, N. D.; Burger, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 5312–5314.
- (a) Kovensky, J.; Mallet, J.-M.; Esnault, J.; Driguez, P.-A.; Sizun, P.; Hérault, J.-P.; Herbert, J.-M.; Petitou, M.; Sinay, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3595–3603. (b) Tronchet, J. M. J.; Baehler, B.; Eder, H.; Le-Hong,

- N.; Perret, F.; Poncet, J.; Zumwald, J.-B. *Helv. Chim. Acta* **1973**, 56, 1310-1318.
- 21 (a) Yanovskii, A. I.; Struchkov, Yu. T.; Uzlova, L. A.; Kist'yan, G. K.; Zhdanov, Yu. A. *J. Str. Chem.* **1989**, 30, 134-140. (b) Zhdanov, Yu. A.; Glebova, Z. I.; Kist'yan, G. K.; Polenov, V. A.; Uzlova, L. A. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1984**, 54, 1660-1663, 1478-1481.
22. Dolbier, W. R., Jr. *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*; Wiley Interscience, **2009**.
23. Garegg, P. J.; Samuelsson, B. *Carbohydr. Res.* **1978**, 67, 267-270.
24. Rapp, M.; Cai, X.; Xu, W.; Dolbier, Jr. W. R.; Wnuk, S. F. *J. Fluorine Chem.* **2009**, 130, 321-328.
25. Creary, X. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 1625-1678.

Cite this: *RSC Adv.*, 2018, 8, 11957

# Functionalization of $\alpha$ -hydroxyphosphonates as a convenient route to *N*-tosyl- $\alpha$ -aminophosphonates†

Tomasz Cytlak,<sup>ID</sup>\*<sup>ab</sup> Monika Skibińska,<sup>ID</sup><sup>a</sup> Patrycja Kaczmarek,<sup>a</sup> Marcin Kaźmierczak,<sup>ID</sup><sup>ab</sup> Magdalena Rapp,<sup>a</sup> Maciej Kubicki<sup>a</sup> and Henryk Koroniak<sup>a</sup>

Direct conversion of the  $\alpha$ -hydroxyl group by *para*-toluenesulfonamide to yield  $\alpha$ -(*N*-tosyl) aminophosphonates is reported.  $\alpha$ -Aminophosphonates **23a,b–37a,b** were obtained from the corresponding  $\alpha$ -hydroxyphosphonates **6a,b–21a,b** in the presence of  $K_2CO_3$ , via the retro-Abramov reaction of the appropriate aldehydes, **1–5**. The subsequent formation of imines with simultaneous addition of diethyl phosphite provided access to the  $\alpha$ -sulfonamide phosphonates **23a,b–37a,b** with better diastereoselectivity than in the case of the Pudovik reaction. The mechanism for this transformation is proposed herein. When Cbz *N*-protected aziridine **9a,b** and phenylalanine analogue **12a,b** were exploited, intramolecular substitution was observed, leading to the corresponding epoxide **38** as the sole product, or oxazolidin-2-one **39** as a minor product. Analogous substitution was not observed in the case of proline **18a,b** and serine **21a,b** derivatives.

Received 24th February 2018

Accepted 14th March 2018

DOI: 10.1039/c8ra01656a

rsc.li/rsc-advances

## Introduction

$\alpha$ -Sulfonamide phosphonates constitute a very interesting class of compounds. They can be potential candidates for fluorescent- $\beta$ -lactamase<sup>1</sup> and matrix metalloproteinase (MMPs) inhibitors<sup>2</sup> such as compounds containing carboxylate and hydroxamate moieties, which are well known MMP inhibitors. Moreover, these compounds are promising substrates for the synthesis of *N*-deprotected  $\alpha$ -aminophosphonates, which are important isosteres of  $\alpha$ -amino acids, possessing a wide range of biological activities. They act as antibiotics, herbicides, antifungal agents, enzyme inhibitors, and pharmacological agents.<sup>3</sup>

There are several routes for the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates. One of the most important protocols is the Kabachnik–Fields (or phospho-Mannich) reaction involving the condensation of dialkyl phosphite, carbonyl compounds and primary or secondary amines;<sup>4</sup> however, the reaction mechanism is still under investigation.<sup>5</sup> There are several other possibilities for the preparation of  $\alpha$ -aminophosphonates, among which a very convenient route is the addition of

phosphite nucleophiles to imines or enamines.<sup>6</sup> The major disadvantage of this approach is the stability of the imine/enamine prepared from the aliphatic amine. Transformation of the  $\alpha$ -hydroxyphosphonates seems to provide an encouraging method for achieving  $\alpha$ -aminophosphonates. These compounds are easily obtained using the Abramov reaction<sup>7</sup> and its modifications,<sup>8</sup> giving access to the synthesis of different types of  $\alpha$ -functionalized phosphonates.<sup>9</sup>

$\alpha$ -Hydroxyphosphonates exhibit interesting medicinal properties as potential antibacterial, antiviral and anticancer agents,<sup>10</sup> as well as enzyme inhibitors such as protease, EPSP synthase, human rennin, human calpain I and tyrosine-specific protein kinase.<sup>11</sup> Among the methods of synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates utilizing  $\alpha$ -hydroxyphosphonates, Mitsunobu azidation followed by the Staudinger reduction is commonly applied with good yields and is well-known in the literature.<sup>12</sup> Unfortunately, using the volatile and highly toxic hydrazoic acid is the main disadvantage of this method. Another type of conversion of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates into  $\alpha$ -aminophosphonates is nucleophilic substitution at C1, but this method is rather difficult due to the hindered hydroxy function,<sup>13</sup> although substitution of the hydroxyl group in primary  $\alpha$ -hydroxyphosphonates by a good leaving group, e.g. triflate,<sup>14</sup> mesylate,<sup>15</sup> tosylates,<sup>16</sup> or via acid-mediated displacement,<sup>17</sup> has been described in the literature. To our knowledge, only one paper reported the substitution of the hydroxyl group by an amine at the secondary centre, under microwave-assisted and solvent-free conditions.<sup>18</sup>

In the literature there exist methods of conversion of primary  $\alpha$ -hydroxyphosphonates to  $\alpha$ -amino analogues, such as

<sup>a</sup>Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University in Poznań, Umultowska 89b, 61-614 Poznań, Poland

<sup>b</sup>Centre for Advanced Technologies, Adam Mickiewicz University in Poznań, Umultowska 89c, 61-614 Poznań, Poland. E-mail: cytlak@amu.edu.pl

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental details, compounds characterization, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P and 2D NMR spectra of compounds and crystallographic data. CCDC 1568454–1568458 and 1569663. For ESI and crystallographic data in CIF or other electronic format see DOI: 10.1039/c8ra01656a



intramolecular cyclodehydration *via* the alkoxyphosphonium salt<sup>19</sup> or phosphonation *via* the retro-Abramov reaction,<sup>13d</sup> which is an effort to explain the Kabachnik–Fields reaction mechanism (Scheme 1).

In this mechanism, one possibility is that an imine is formed from the carbonyl compound and primary amine (or iminium salt when a secondary amine is applied). Then, the addition reaction of dialkyl phosphite to the imine leads to  $\alpha$ -amino-phosphonate.<sup>4b</sup> The second possibility is based on the amine promoted (especially by the highly basic amines) addition of dialkyl phosphite to the carbonyl group, leading to  $\alpha$ -hydroxyphosphonate, in a reversible step, and then nucleophilic substitution of the hydroxyl group by an amine moiety.<sup>20</sup> The first approach is based on the reversibility of the addition of dialkyl phosphite to the carbonyl group (retro-Abramov reaction) with subsequent irreversible imine formation followed by immediate dialkyl phosphite addition.<sup>21</sup> The second approach argues that  $\alpha$ -aminophosphonates are obtained at high temperatures. During heating, the disappearance of the  $\alpha$ -hydroxyphosphonate in favour of the  $\alpha$ -aminophosphonate formation is postulated.<sup>22</sup> On the basis of kinetic studies, it is suggested that the mechanism depends on the nature of the reacting substrates.<sup>5a</sup> The reaction of benzaldehyde, aniline and dialkyl phosphite supports the imine pathway. The formation of the hydrogen bond between the phosphoryl group of the dialkyl phosphite and amine promotes the formation of imine without additional catalyst.<sup>23</sup> On the other hand, aniline is too weak a base to promote the addition of dialkyl phosphite to the carbonyl group. Cherkasov *et al.* performed the reaction of the more nucleophilic cyclohexylamine with benzaldehyde and dialkyl phosphite and they suggested the hydroxyphosphonate path where the amine was basic enough to interact with the hydrogen of the phosphite to promote the attack of phosphite on the carbonyl carbon.<sup>5a,24</sup> Subsequent papers provided more evidence supporting the imine pathway, even when hard nucleophilic amines were applied to the reaction.<sup>24,25</sup>

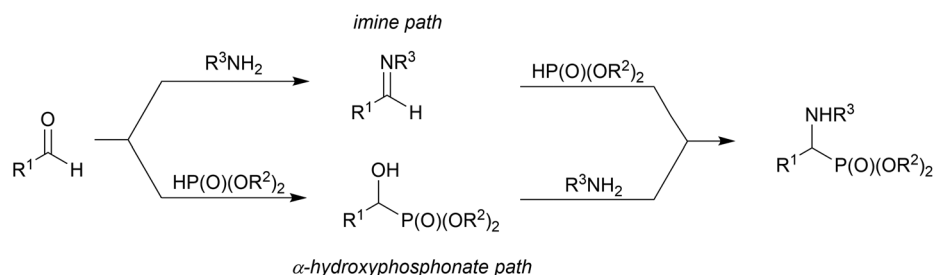
## Results and discussion

In the course of our studies, we were able to synthesize a wide range of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates that were subsequently used in reactions with *para*-toluenesulfonamide towards obtaining  $\alpha$ -aminophosphonate derivatives.

As the convenient starting materials, the *N*-protected amino aldehydes such as aziridine **1**, as well as aldehydes **2–5**

originating from amino acids, possessing various amino protecting groups, *e.g.* benzyl (Bn) **1a–5a**, *tert*-butoxycarbonyl (Boc) **2b–5b**, carboxybenzyl (Cbz) **2c–5c** were chosen. All aldehydes were prepared from the corresponding alcohols according to the literature data (see Experimental section). The introduction of a new C–P bond, yielding  $\alpha$ -hydroxyphosphonates, was conducted by the three main methodologies. First, aldehydes **1a**, **2**, **3** were used in the reactions with lithium diethyl phosphite in dry THF at  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . This strategy afforded phosphonates **6a,b**, **10a,b–12a,b** and **13a,b–15a,b**. The yields varied from moderate in the case of (*S*)-phenylalanine **10a,b–12a,b** and (*S*)-valine analogues **13a,b–15a,b**, to very good for aziridines **6a,b**, while the diastereoselectivity of this reaction varied from poor in the case of **6a,b**, to very good for **10a,b**. Moreover, phosphonates **6a,b** were transformed to *N*-unprotected  $\alpha$ -hydroxyphosphonates **7a,b** with the subsequent introduction of the protecting groups, Boc **8a,b** and Cbz **9a,b**. In the case of transformations of **7a,b** yielding **9a,b**, due to steric hindrance between the Cbz group and the phosphonate moiety in **9a**, we observed a small predominance of diastereoisomer **9b** (1 : 1.2, *d.r.* <sup>19</sup>F, <sup>31</sup>P NMR). Thus, the stereochemistry of aziridine **9a** was analogous to the major diastereoisomer of **6a** and parallel to a study reported previously (for comparison see Fig. 1 and *N*-benzyl protected aziridines **6a,b**).<sup>26</sup> In the case of Boc protected aziridine, the reaction gave only one diastereoisomer **8b** as the sole product, where **7a** was left unreacted in the reaction mixture. Moreover, **8b** existed as a mixture of two rotamers (1.9 : 1 NMR ratio) that could be separated by chromatography techniques. In the second route, the TEA-catalyzed addition of HP(O)(OEt)<sub>2</sub> to appropriate aldehydes at room temperature with 0.1 eq. TEA or 0.2 eq. TEA at *r.t.* or 50  $^{\circ}\text{C}$  led to products **6a,b**, **17a,b–21a,b**, in yields ranging from moderate for **19a,b** to excellent in the case of **20a,b**; there was also good diastereoselectivity for **18a,b** and excellent diastereoselectivity in the case of aziridines **6a,b** and serine analogues **20a,b**. Only in case of the synthesis of **16a,b** was the application of *i*-Pr<sub>2</sub>EtN needed (Table 1).

The stereochemistry of the addition of dialkyl phosphite to *N*-protected (*S*)-amino aldehydes [or (*R*)- in the case of **4c**] was a consequence of the steric hindrance on the adjacent stereogenic centre. Moreover, the Pudovik reaction conducted on *N*-protected aldehydes **2**, **3** derived from phenylalanine and valine led to anti addition, giving rise to major diastereoisomers (1*R*,2*S*) according to the data reported for nucleophilic additions to (*N,N*-dibenzylamino)aldehydes.<sup>27</sup> These assumptions



Scheme 1 Kabachnik–Fields reaction.



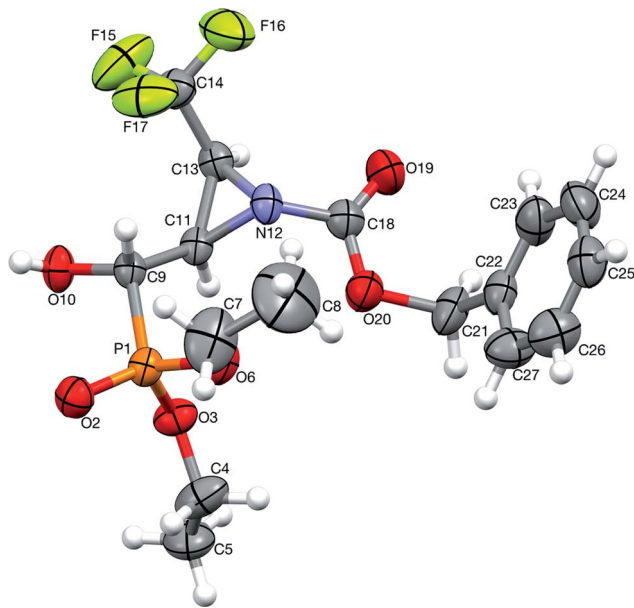


Fig. 1 A perspective view of **9a**, showing the numbering scheme. Ellipsoids were drawn at the 30% probability level, hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary radii.

were confirmed by the absolute stereochemistry of compound **10a** determined by X-ray diffraction analysis (Fig. 2).

At the same time, the addition performed on (2*S*)-prolinal and (4*S*)-serial derivatives yielded (1*R*,2*S*)-**16a–17a**, and (*R*,4*S*)-**19a–21a** as major diastereoisomers, confirmed by NOESY experiments or X-ray diffraction analysis. The diastereoselectivity of the Pudovik reaction in the case of **20a,b–21a,b** was analogous to that obtained by Wróblewski *et al.*<sup>28</sup>

Considering only a few examples of ring opening reactions of trifluoromethylated *N*-unactivated aziridines with nitrogen nucleophiles in the literature,<sup>29</sup> we tried to open the ring of aziridin-2-ylphosphonates **6a,b** with BnNH<sub>2</sub> under acidic conditions, in the presence of Sc(OTf)<sub>3</sub>, Yb(OTf)<sub>3</sub>, Bi(OTf)<sub>3</sub>, PBu<sub>3</sub>, B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub>, BiCl<sub>3</sub>, TiCl<sub>4</sub> in different solvents, but all attempts failed. Only unreacted **6a,b** were observed in the reaction mixtures. Then, we decided to carry out the reaction under basic conditions in the presence of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and acetonitrile as a solvent. As a result, the phosphate **22** ( $\delta = -5.01$  in <sup>31</sup>P NMR) was formed (Scheme 2).

During the experiment, we observed the formation of diethyl phosphite ( $\delta = 7.32$  in <sup>31</sup>P NMR) and an aldehyde **1a** ( $\delta = 9.30$  in <sup>1</sup>H NMR), which vanished at the end of the reaction. Apparently, besides the rearrangement of the  $\alpha$ -hydroxyphosphonate, due to proton extraction from the hydroxyl group by base the aldehyde was formed with concomitant phosphonate elimination, supporting the retro-Abramov reaction mechanism proposed by Gancarz.<sup>13d</sup> Furthermore, the presence of the electron-withdrawing CF<sub>3</sub> moiety in the aziridine ring allowed the  $\alpha$ -hydroxyphosphonate intramolecular rearrangement with subsequent aziridine ring opening to phosphate **22**. The phosphonate/phosphate conversion was already studied in the

Table 1 Preparation of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates<sup>a</sup>

Aldehyde	Product	PG	Cond.	Yield <sup>b</sup> [%]	d.r. <sup>c</sup>
<b>1a</b>		<b>6a,b</b>	Bn i	84	1 : 1
<b>1a</b>		<b>6a,b</b>	Bn ii	77	20 : 1
<b>1a</b>		<b>7a,b</b>	H iii	97	1 : 1
<b>1a</b>		<b>8a,b</b>	Boc iv	43	1 : 99
<b>1a</b>		<b>9a,b</b>	Cbz v	74	1 : 1.2
<b>2a</b>		<b>10a,b</b>	Bn <sub>2</sub> i	52	11 : 1
<b>2b</b>		<b>11a,b</b>	Boc i	61	2.1 : 1
<b>2c</b>		<b>12a,b</b>	Cbz i	52	2.3 : 1
<b>3a</b>		<b>13a,b</b>	Bn <sub>2</sub> i	44	1.9 : 1
<b>3b</b>		<b>14a,b</b>	Boc i	55	3.4 : 1
<b>3c</b>		<b>15a,b</b>	Cbz i	41	2.3 : 1
<b>4a<sup>d</sup></b>		<b>16a,b<sup>d</sup></b>	Bn vi	61	1.3 : 1
<b>4b<sup>d</sup></b>		<b>17a,b<sup>d</sup></b>	Boc ii	77	3.7 : 1
<b>4c<sup>e</sup></b>		<b>18a,b<sup>e</sup></b>	Cbz ii	76	2.9 : 1
<b>5a</b>		<b>19a,b</b>	Bn ii	40	3.1 : 1
<b>5b</b>		<b>20a,b</b>	Boc ii	94	95 : 5
<b>5c</b>		<b>21a,b</b>	Cbz ii	67	13 : 1

<sup>a</sup> (i) LiP(O)(OEt)<sub>2</sub>, -30 °C → rt, 16–18 h; (ii) HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, 0.1 or 0.2 eq. TEA, neat, r.t. or 50 °C, 1 d or 7 d; (iii) **6a,b**, H<sub>2</sub>/Pd/C, EtOH; 0 °C → rt; (iv) **7a,b**, Boc<sub>2</sub>O, DMAP, MeCN, r.t., 1 d; (v) **7a,b**, CbzCl, NaHCO<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, 0 °C → rt, 1 d; (vi) HP(O)(OEt)<sub>2</sub>, 1 eq. *i*-Pr<sub>2</sub>EtN, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Crude reaction mixture (<sup>19</sup>F NMR and/or <sup>31</sup>P NMR). <sup>d</sup> Configuration (2*S*). <sup>e</sup> Configuration (2*R*).

case of the fluorene molecule when stronger amines were used by Gancarz *et al.*<sup>30</sup>

Moreover, the application of MeNH<sub>2</sub> or BzNH<sub>2</sub> (instead of BnNH<sub>2</sub>), under the same conditions, as well as using K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

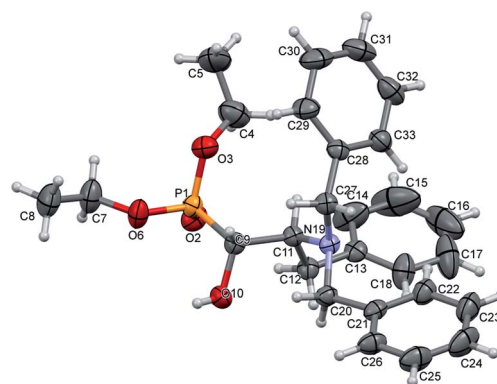
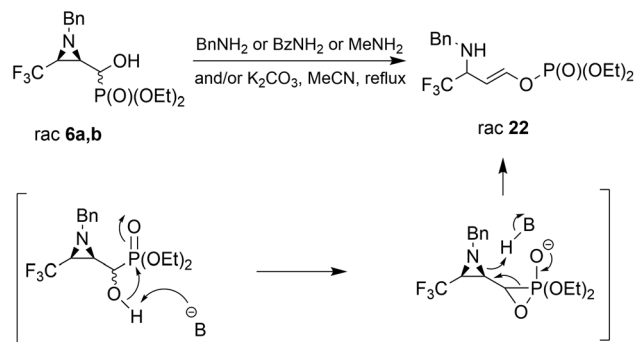


Fig. 2 A perspective view of **10a**, showing the numbering scheme. Ellipsoids were drawn at the 30% probability level; hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary radii.





Scheme 2 Reactions of **6a,b** with different nitrogen nucleophiles under  $K_2CO_3$  conditions.

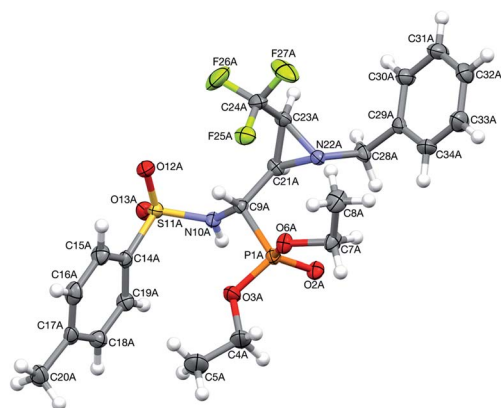


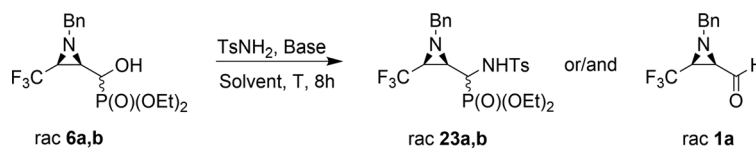
Fig. 3 A perspective view of **23a**, showing the numbering scheme. Ellipsoids were drawn at the 50% probability level and hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary radii.

without nitrogen nucleophiles, gave phosphate **22** (Scheme 2). Surprisingly, when *para*-toluenesulfonamide ( $TsNH_2$ ) was used along with  $K_2CO_3$ , aminophosphonates **23a,b** were obtained as the sole products. The structure and stereochemistry of compound **23a** was determined by X-ray diffraction analysis and indicated the *rac*(1*S*,2*R*,3*S*)-**23a** configuration, analogous to **6a**,<sup>26</sup> obtained by Pudovik addition (Fig. 3).

The obtained results were contrary to known methods leading to *N*-tosylamide derivatives. Usually, the hydroxyl group reacts with sulfonamides under acidic conditions,<sup>17</sup> or under basic conditions the substitution of leaving groups such as *O*-mesyl is applied.<sup>15a</sup> On the other hand, a similar transformation of hydroxyphosphonates to aminophosphonates with amines in a basic environment was reported by Gancarz.<sup>20</sup> Likewise, the application of Lewis bases such as  $CaCl_2$  with aniline was announced by Kaboudin *et al.*<sup>31</sup> The results concerning the applied reaction conditions in the case of compounds **6a,b** with  $TsNH_2$  are presented below (Table 2).

The presented experiments indicate that the best conditions leading to **23a,b** involved 1.2 eq. (5 eq.) of  $K_2CO_3$  and MeCN as a solvent, while the reaction mixture was refluxed for 8 h. When we monitored this reaction at lower temperatures ( $40\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 60\text{ }^\circ\text{C}$ ), only signals of substrates were detected ( $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  NMR). Besides, increasing the amount of  $K_2CO_3$  from 1.2 eq. to 12 eq. led to slightly better yields and higher diastereoselectivity (Table 2, entry 2, 5). The application of THF as a solvent gave no reaction, while reaction in DMF led to the decomposition of the starting material to a number of undefined products. Moreover, reaction in EtOH, contrary to results reported by Gancarz,<sup>13d</sup> decreased the reaction yield (60%  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  NMR). On the other hand, the reaction without base failed. Surprisingly, the

Table 2 Optimization of the reaction of compounds **6a,b** with *para*-toluenesulfonamide



Entry	d.r.	Base (eq.)	Solvent	Temp. [ $^\circ\text{C}$ ]	Product	Yield <sup>a</sup> [%]	d.r. <sup>b</sup>
1	20 : 1	$K_2CO_3$ (1.2 eq.)	MeCN	Reflux	<b>23a,b</b>	74	6 : 1
2	1 : 1	$K_2CO_3$ (1.2 eq.)	MeCN	Reflux	<b>23a,b</b>	87	6 : 1
3	1 : 1	$K_2CO_3$ (5 eq.)	MeCN	Reflux	<b>23a,b</b>	73	9 : 1
4	20 : 1	$K_2CO_3$ (12 eq.)	MeCN	Reflux	<b>23a,b</b>	80	9 : 1
5	1 : 1	$K_2CO_3$ (12 eq.)	MeCN	Reflux	<b>23a,b</b>	96	9 : 1
6	1 : 1	$K_2CO_3$ (1.2 eq.)	DMF	100	Decomp.	—	—
7	1 : 1	$K_2CO_3$ (1.2 eq.)	THF	Reflux	n.r.	—	—
8	1 : 1	$K_2CO_3$ (1.2 eq.)	EtOH	Reflux	<b>23a,b</b>	60	7 : 1
9	1 : 1	None	MeCN	Reflux	n.r.	—	—
10	1 : 1	TEA (1.2 eq.)	MeCN	Reflux	n.r.	—	—
11	1 : 1	TEA (1.2 eq.)	EtOH	Reflux	n.r.	—	—
12	1 : 1	$NaHCO_3$ (1.2 eq.)	MeCN	Reflux	<b>1a</b>	20	—
13	1 : 1	$NaHCO_3$ (12 eq.)	MeCN	Reflux	<b>1a</b>	20	—
14	1 : 1	NaH (1.2 eq.)	THF	Reflux	<b>23a,b</b>	18	8 : 1

<sup>a</sup>  $^{19}\text{F}$  NMR and/or  $^{31}\text{P}$  NMR yield. <sup>b</sup> Crude reaction mixture ( $^{19}\text{F}$  NMR and/or  $^{31}\text{P}$  NMR).



employment of other bases led to distinct results. In the presence of TEA, there were no reactions in MeCN, neither in EtOH. When NaHCO<sub>3</sub> was used, mainly unreacted substrates were observed, together with diethyl phosphite and aldehyde **1a** (NMR) but with lower yield, likewise in the case of reactions with BnNH<sub>2</sub>, MeNH<sub>2</sub> and BzNH<sub>2</sub>. The last examined base, NaH (in anhydrous THF), allowed  $\alpha$ -aminophosphonates **23a,b**, but with very poor yields (Table 2, entry 14). Additionally, we decided to examine the reaction of **1a** with TsNH<sub>2</sub> in detail using <sup>19</sup>F NMR monitoring. Similar to studies reported by Keglevich *et al.*,<sup>5b</sup> the appropriate *N*-tosylaldimine **1a'** as a transient species was detected during the reaction in a crude mixture but in very low concentration ( $\delta = -78.16$  ppm in <sup>19</sup>F NMR, which corresponded to the chemical shifts of  $\beta$ -CF<sub>3</sub>-imines in the literature ref. 32). Subsequent addition of diethyl phosphite and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.) to the reaction led to **23a,b** but in poor yields (30% in <sup>31</sup>P NMR, with accompanying dominance of the diethyl phosphite signal). Finally, we decided to monitor the reactions of **6a,b** with TsNH<sub>2</sub> and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.). In the employed basic conditions, the elimination of the hydroxyl group gave rise to aldimine **1a'**, which most probably occurred by the E1cB mechanism involving the participation of the sulfonimidate anion; we observed the same signal of imine **1a'** in the <sup>19</sup>F NMR during the reaction. This signal was completely suppressed at the end of the reaction. Subsequent nucleophilic addition of dialkyl phosphite to the C=N bond of imine **1a'** (Pudovik reaction) gave **23a,b** (Scheme 3). These observations support the imine path of the Kabachnik–Fields reaction (KFR), proving that the imine is the most rational intermediate in the synthesis of  $\alpha$ -aminophosphonates.

The optimized results prompted us to examine the scope of this particular transformation in the reactions of aziridines **6a,b–9a,b** as well as the amino acid origin of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates **10a,b–12a,b** to *N*-tosylamide phosphonates **23a,b–37a,b**. Initially, we used 12 eq. of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> as a base, but

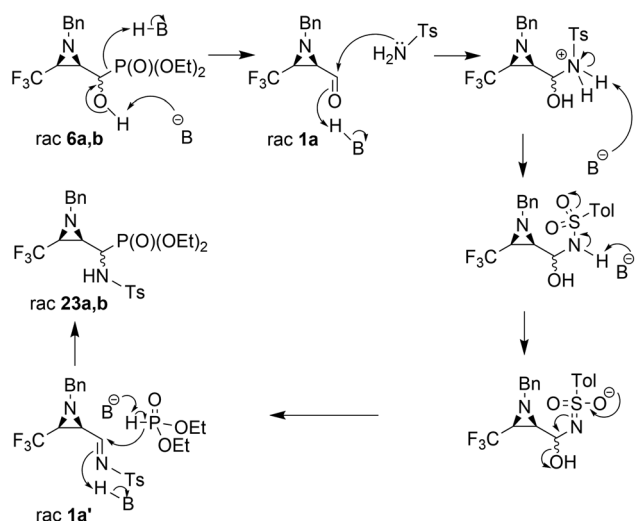
decreasing yields in some cases led us to choose 1.2 eq. as a standard base concentration (Table 3).

It is noteworthy that the stereoselectivity as well as the stereochemistry of the major diastereoisomers of **23a,b–37a,b** were always analogous to the ratio and configurations of those obtained in the Pudovik reaction, the major isomers of **6a,b–21a,b**; slightly different results were reported by Dimukhamev.<sup>33</sup> Thus, higher stereoselectivity was obtained in the case of the application of chiral imines in the Pudovik reaction, compared to the use of chiral amines in the three-component Kabachnik–Fields reaction. The employment of two diastereoisomers of **6a,b** (1 : 1, NMR ratio) under standard conditions led to the corresponding **23a,b** with very good yield. On the contrary, in the case of **12a,b** and **15a,b**, the reactions proceeded with moderate yields. The stereochemistry of **24a,b**, **26a,b**–

Table 3 Preparation of  $\alpha$ -(*N*-tosyl)aminophosphonates

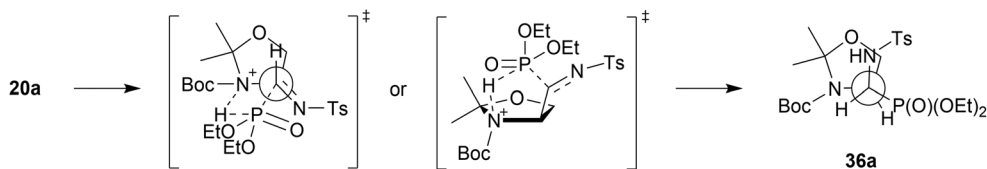
Substrate	d.r.	Product	PG	Yield <sup>a</sup> [%]	d.r. <sup>b</sup>	
<b>6a,b</b>	1 : 1		<b>23a,b</b>	Bn	87	6 : 1
<b>7a,b</b>	1 : 1		<b>24a,b</b>	H	80	6 : 1
<b>8a,b</b>	1 : 99		<b>25a,b</b>	Boc	—	—
<b>9a,b</b>	3 : 1		<b>38</b>	Cbz	41(74) <sup>c</sup>	—
<b>10a,b</b>	19 : 1		<b>26a,b</b>	Bn <sub>2</sub>	81	99 : 1
<b>11a,b</b>	1.9 : 1		<b>27a,b</b>	Boc	78	2.5 : 1
			<b>28a,b</b>		40	2.4 : 1
<b>12a,b</b>	2.7 : 1		<b>39</b>	Cbz	11	99 : 1
<b>13a,b</b>	9 : 1		<b>29a,b</b>	Bn <sub>2</sub>	—	—
<b>14a,b</b>	5.4 : 1		<b>30a,b</b>	Boc	51	3.6 : 1
<b>15a,b</b>	1.7 : 1		<b>31a,b</b>	Cbz	42	5.2 : 1
<b>16a,b<sup>d</sup></b>	1.3 : 1		<b>32a,b</b>	Bn	—	—
<b>17a,b<sup>d</sup></b>	4 : 1		<b>33a,b<sup>d</sup></b>	Boc	59	4.4 : 1
<b>18a,b<sup>e</sup></b>	3.3 : 1		<b>34a,b<sup>e</sup></b>	Cbz	75	3.7 : 1
<b>19a,b</b>	2.6 : 1		<b>35a,b</b>	Bn	—	—
<b>20a,b</b>	99 : 1		<b>36a,b</b>	Boc	72	12 : 1
<b>21a,b</b>	13 : 1		<b>37a,b</b>	Cbz	75	12 : 1

<sup>a</sup> Isolated yield. <sup>b</sup> Crude reaction mixture (<sup>19</sup>F NMR and/or <sup>31</sup>P NMR). <sup>c</sup> After additional 10 hours of heating. <sup>d</sup> Configuration (2*S*). <sup>e</sup> Configuration (2*R*).



Scheme 3 Proposed reaction mechanism of **6a,b** with TsNH<sub>2</sub> under K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> conditions.





Scheme 4 The Felkin–Ahn model of the addition of diethyl phosphite to  $\alpha$ -hydroxyphosphonate **20a**.

**31a,b/33a,b**, **37a,b** was confirmed by NMR as well as NOESY experimental analysis. Moreover, the steric hindrance in **8b**, between the *N*-Boc substituent and the phosphonate moiety (confirmed by interactions between protons on 1D ROESY experiments) caused no access to the hydroxyl group by the base ( $K_2CO_3$ ) and subsequently, only the substrate **8b** was observed in the reaction mixture. On the other hand, the very good diastereoselectivity of the addition, yielding **36a,b** and **37a,b**, can be explained by the Felkin–Ahn model as well as additional interactions substantiated the addition of the dialkyl phosphite on the C=N unit of *N*-tosylimine **5a'** derived from the appropriate aldehyde **5a**. According to this, a H-bond was formed between the P(O)H moiety of the phosphite and the nitrogen atom of the pyrrolidine, arranging the five-membered transition state (Scheme 4). It seems probable that the actual mechanism is dependent on the components of the reaction since the reaction of carbohydrate derived  $\alpha$ -hydroxyphosphonates (*e.g.* two epimeric carbohydrates, 5C-phosphonate with *L*-ido- or *D*-gluco-configurations)<sup>34</sup> with  $TsNH_2$  failed, presumably due to a lack of nitrogen heteroatoms in the analogous neighborhood of the reaction center.

Additionally, the X-ray crystal structure determinations in the case of **34a** and **36a** (Fig. 4) were performed. Interestingly, both compounds existed as a racemic mixture *rac*(1*S*,2*R*)-**34a** and *rac*(*R*,4*S*)-**36a** in the studied crystals. Apparently, during the reaction of **20a,b** ( $K_2CO_3$ ,  $TsNH_2$ ) yielding **36a,b**, besides the *N*-tosylimine formation *via* aldehyde **5b**, the competitive enolization took place, followed by proton addition from both sides of the enol double bond leading to racemization at C4. The phenomenon of partial racemization during aldehyde formation was already reported in the case of serine derivatives.<sup>35</sup>

In the case of the reactions of **13a,b**, **16a,b** and **19a,b** with  $TsNH_2$  in the presence of  $K_2CO_3$ , the retro-Abramov reactions

took place. Thus, in the reaction mixture only diethyl phosphite and the appropriate aldehydes **3a–5a** were detected (monitored by NMR). Additionally, in the case of reactions of **10a,b** and **20a,b** [(*R,S*)/(*S,S*) 19 : 1 and 99 : 1 ratios, respectively] with  $K_2CO_3$  (1.2 eq.) as well as with  $K_2CO_3$  and amines ( $MeNH_2$ ,  $BnNH_2$ ) or benzamide ( $BzNH_2$ ), partial racemization at carbon  $\alpha$  regarding phosphonate moieties occurred, leading to **10a,b** and **20a,b** [(*R,S*)/(*S,S*) in 1.5 : 1 ratio and 3.6 : 1 ratio, respectively]. These results confirmed the formation of aldehydes due to base treatment ( $K_2CO_3$ ) during the analyzed reactions. Similar observations were reported by Wróblewski *et al.*<sup>36</sup> Thus, treatment of the single diastereomeric 1,2-oxaphospholane derivative with sodium methoxide led to the retro-Abramov reaction followed by phosphite addition and cyclization, yielding the corresponding mixture of diastereoisomers. On the other hand, these observations were in contradiction to the results of the analogous reactions of **6a,b**, which led almost exclusively to phosphate **22**. Gancarz *et al.* explained the distinction between the retro-Abramov reaction yielding aldehyde and the intramolecular rearrangement towards phosphate, based on kinetic and NMR studies.<sup>30</sup> Their observations were based on the reactions between various  $\alpha$ -hydroxyphosphonates and amines, assuming that the differentiation of these two routes was dependent on the electronic effect of the substituents. They concluded that the retro-Abramov reaction is preferred when the electron-donating substituents appear in the  $\alpha$ -hydroxyphosphonates. In our case, the presence of the strongly electron-withdrawing  $CF_3$  group in **6a,b** facilitated the intramolecular rearrangement over the retro-Abramov reaction. In this particular reaction, the *in situ* formed alkoxide ion substituted the phosphorus atom, leading to the formation of the three-membered cyclic intermediate. Subsequent electron pair transfer led to phosphate while stabilization of the partial negative charge on the  $\alpha$ -carbon atom followed by aziridine ring opening finally gave the vinyl phosphate **22**.<sup>37</sup>

On the other hand, the reactions of **9a,b** (1 : 1.2, d.r.) with  $TsNH_2$  (1.2 eq.  $K_2CO_3$ , MeCN, reflux) after 8 h of heating, gave only one diastereoisomer of epoxide **38** (41%), while the remaining diastereoisomer **9b** was present in the reaction mixture. In the <sup>31</sup>P NMR spectrum, the signal of epoxide **38** was shifted distinctly upfield compared to the aziridiny substrates **9a,b** and  $\alpha$ -sulfonamide derivatives **23a,b–24a,b** ( $\delta_P = 15.89$  vs. approx. 20 ppm). Furthermore, additional heating of the remaining reaction mixture for 10 h under the same reaction conditions led to **38** (74% after isolation), due to the total consumption of starting materials **9a,b**. The reaction was monitored by <sup>19</sup>F and <sup>31</sup>P NMR. Apparently, treatment of  $\alpha$ -hydroxyphosphonate **9a** with base led to aziridine ring opening

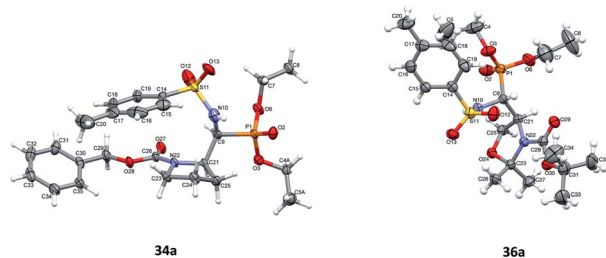
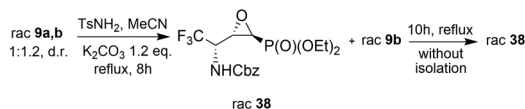
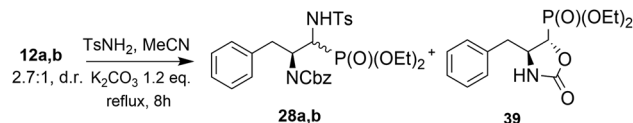


Fig. 4 A perspective view of **34a** and **36a** showing the numbering scheme. Ellipsoids were drawn at the 50% probability level and hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary radii. Only one of the alternative conformations of the C4–C5 ethyl group is shown.





Scheme 5 Reaction of *N*-Cbz protected aziridines **9a,b** under  $K_2CO_3$  conditions.



Scheme 6 Reaction of *N*-Cbz protected phenylalanine derivatives **12a,b** under  $K_2CO_3$  conditions.

by the attack of a previously formed alkoxide anion on an adjacent nitrogen atom (anti to alkoxide ion) of the Cbz moiety. Furthermore, due to proton abstraction followed by aldehyde **1c** (PG = Cbz) formation, the racemization, such as in case of **5b**, *via* enol took place. Subsequent phosphite addition to the C=O bond of aldehyde **1c** led to **9a,b** as an equilibrating mixture of diastereoisomers, where only one diastereoisomer **9a** reacted with base to give **38** (Scheme 5). The structure and stereochemistry of **38** as rac(*1S,2S,3S*) were confirmed by NMR analysis and X-ray crystal structure determination (Fig. 5).

This aza-Payne rearrangement of non-fluorinated *N*-Boc<sup>38</sup> protected aziridinemethanols, as well as Ts,<sup>38,39</sup> Mts<sup>40</sup> and Ms<sup>38</sup> protected aziridinemethanols, was previously reported. To the best of our knowledge, there are limited numbers of publications reporting the synthesis of trifluoromethylated epoxide phosphonates<sup>41</sup> that could be biologically promising derivatives of non-fluorinated epoxide phosphonates possessing antibiotic activity.<sup>42</sup> On the other hand, epoxide **38** can easily provide trifluoromethylated hydroxyphosphonates, whose biological activities were already evaluated.<sup>43</sup>

When phenylalanine *N*-Cbz protected derivatives **12a,b** (2.7 : 1, d.r.) were subjected to the reaction with  $TsNH_2$  under the same conditions, the  $\alpha$ -(*N*-tosyl)aminophosphonates **28a,b** were obtained as major products, together with compound **39** (Scheme 6). Apparently, the alkoxide ion formed from  $\alpha$ -hydroxyphosphonate attacked the carbonyl carbon atom of the Cbz moiety, instead of the adjacent carbon, as was in the case of **9b** where the formation of fused three and five membered rings was excluded. Subsequent leaving of the benzyloxide ion led to the formation of the

oxazolidin-2-one function in **39**. A similar displacement of the *N*-amide group leading to the corresponding oxazolidin-2-one was reported by Patel *et al.*<sup>11f</sup> Based on the detailed analysis of  $^1H$  NMR data we were able to assign the stereochemistry of compound **39**. Thus, diagnostic signals appeared at 4.45 (dd,  $J = 6.1, 0.7$  Hz, *CHP*) and 4.33–4.25 ppm (m, *CHN*) in  $^1H$  NMR, which corresponded to the (*1S,2S*) diastereoisomer of **39**.<sup>44</sup> These data indicated that during the reaction of Cbz protected phenylalanine derivatives **12a,b** under basic conditions with  $TsNH_2$ , only the (*1S,2S*)-**12b** diastereoisomer reacted towards (*1S,2S*)-**39**.

Fig. 1–5 show the perspective views of the molecules. Of all six compounds, only **10a** crystallized in the chiral  $P4_12_12$  space group as a single enantiomer (*1R,2S*). All other compounds crystallized in the centrosymmetric space group, which means that both enantiomers were present in the crystals. This difference was also visible in the supramolecular motifs created by hydrogen bonds in the crystal structures. In **10a** the O–H $\cdots$ O hydrogen bonds connect molecules into infinite chains (Fig. 1 and Table 2 in ESI<sup>†</sup>), expanding along the *z*-direction (molecules related by fourfold, right-hand screw axis). In all other crystal structures, the well-defined, directional O–H $\cdots$ O or N–H $\cdots$ O (Fig. 2 and Table 2 in ESI<sup>†</sup>) hydrogen bonds made centrosymmetric dimers, arranged by two different enantiomers. In compound **23a**, each of the symmetry-independent molecules made the dimer with its own symmetry-related mate (*i.e.* A–A and B–B). It is possible that the relative ease of making centrosymmetric dimers is one of the reasons that all these compounds crystallized as racemates.

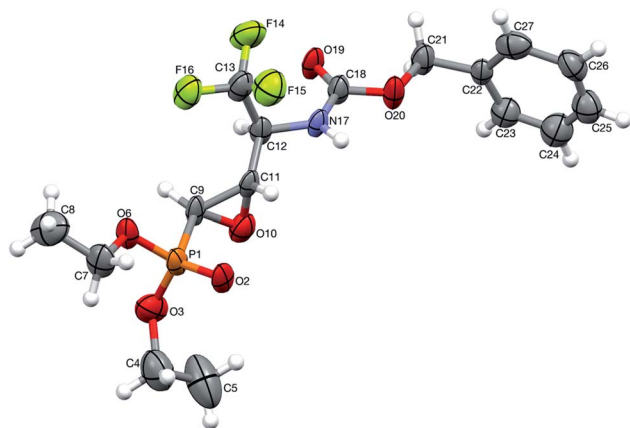


Fig. 5 A perspective view of **38** showing the numbering scheme. Ellipsoids were drawn at the 50% probability level, hydrogen atoms are represented by spheres of arbitrary radii.

## Conclusions

In summary, our results demonstrate the synthesis of a wide range of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates that subsequently underwent reactions with nitrogen nucleophiles. Only *para*-toluenesulfonamide provided access to fluorinated<sup>3k,45</sup> and non-fluorinated  $\alpha$ -aminophosphonates,<sup>46</sup> an important group of compounds that are mimics of the naturally occurring  $\alpha$ -amino acids,<sup>47</sup> and could be explored as versatile substrates in the synthesis of biologically active species. Further deprotection of the  $\alpha$ -amino group could be considered in the design of important phosphonated building blocks employed in the synthesis of useful compounds such as peptide analogues. According to the establishments concerning the reaction mechanism, this study gives further proof that the Kabachnik–Fields reaction occurs *via* the imine intermediate, which immediately undergoes the



addition of dialkyl phosphite towards *N*-tosyl- $\alpha$ -aminophosphonates.

## Experimental section

### General methods

$^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR and  $^{31}\text{P}$  NMR spectral measurements were performed on Bruker ASCEND 400 (400 MHz), Bruker ASCEND 600 (600 MHz) spectrometers. All 2D and 1D selective NMR spectra were recorded on the Bruker ASCEND 600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts of  $^1\text{H}$  NMR were expressed in parts per million downfield from tetramethylsilane (TMS) as an internal standard ( $\delta = 0$ ) in  $\text{CDCl}_3$  or using the residual solvent peak in the case of  $\text{CD}_3\text{CN}$  ( $\delta = 1.96$ ). Chemical shifts of  $^{13}\text{C}$  NMR were expressed in parts per million downfield and upfield from  $\text{CDCl}_3$  as an internal standard ( $\delta = 77.0$ ). Chemical shifts of  $^{19}\text{F}$  NMR were expressed in parts per million upfield from  $\text{CFCl}_3$  as an internal standard ( $\delta = 0$ ) in  $\text{CDCl}_3$ . Chemical shifts of  $^{31}\text{P}$  NMR were expressed in parts per million in  $\text{CDCl}_3$  and  $\text{CD}_3\text{CN}$ . All d.r. ratios were evaluated on the basis of  $^{19}\text{F}$  NMR or/and  $^{31}\text{P}$  NMR in the crude reaction mixture. High-resolution mass spectra were recorded by electron spray (MS-ESI) techniques using a QToF Impact HD Bruker spectrometer. The melting points were measured on a Boetius apparatus and were uncorrected. Reagent grade chemicals were used. Solvents were dried by refluxing with sodium metal-benzophenone (THF),  $\text{CaH}_2 \cdot (\text{CH}_2\text{Cl}_2, \text{CH}_3\text{CN})$  and  $\text{NaH} \cdot (\text{Et}_2\text{O})$ , then distilled under an argon atmosphere. Absolute ethanol was stored under argon and over molecular sieves (3 Å). All moisture sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere using oven-dried glassware. Reactions at temperatures below 0 °C were performed using a cooling bath (liquid  $\text{N}_2/n$ -hexane or liquid  $\text{N}_2/i$ -PrOH). TLC was performed on Merck Kieselgel 60-F254 with  $\text{EtOAc}/n$ -hexane and  $\text{MeOH}/\text{CHCl}_3$  as developing systems, and products were detected by inspection under UV light (254 nm) and with a solution of potassium permanganate. Merck Kieselgel 60 (0.063–0.200  $\mu\text{m}$ ), Merck Kieselgel 60 (0.040–0.063  $\mu\text{m}$ ), Merck Kieselgel 60 (0.015–0.004  $\mu\text{m}$ ), were used for column chromatography. X-ray diffraction data were collected by the  $\omega$ -scan technique on a Rigaku four-circle Xcalibur (Eos detector) diffractometer with graphite-monochromatized  $\text{MoK}_\alpha$  radiation ( $\lambda = 0.71073$  Å): for **9a**, **10a** and **36a** at room temperature, for **23a** and **38** at 130(1) K, and for **34a** at 100(1) K. The data were corrected for Lorentz-polarization and absorption effects.<sup>48</sup> Accurate unit-cell parameters were determined by a least-squares fit of 7906 (**9a**), 4321 (**10a**), 6595 (**23a**), 3219 (**34a**), 7252 (**36a**) and 1078 (**38**) reflections of highest intensity, chosen from the whole experiment. The structures were solved with SHELXT<sup>49</sup> and refined with the full-matrix least-squares procedure on  $F^2$  by SHELXL-2014/7.<sup>49</sup> All non-hydrogen atoms were refined anisotropically, hydrogen atoms were placed in the calculated positions and refined as the 'riding model' with the isotropic displacement parameters set at 1.2 (1.5 for methyl groups) times the  $U_{\text{eq}}$  value for the appropriate non-hydrogen atoms. In **9a**, **34a**, **36a** and **38**, the lengths of terminal C–C bonds in the ethyl groups C4–C5 and C7–C8 were constrained to the typical values, due to the significant shortening resulting

from large thermal motion; additionally, in **9a**, **34a** and **38** weak constraints were applied to the selected anisotropic displacement parameters. Relevant crystal data are listed in Table 1 (see ESI†), together with refinement details. In structure **34a** one of the ethyl groups was disordered over two alternative conformations; an s.o.f. of 0.5 was assigned to both positions.

Crystallographic data for the structural analysis was deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre, no. CCDC – 1568454 (**9a**), CCDC – 1569663 (**10a**), CCDC – 1568455 (**23a**), CCDC – 1568456 (**34a**), CCDC – 1568457 (**36a**) and CCDC – 1568458 (**38**).

### Procedure for the synthesis of aldehydes 1–5

All aldehydes were prepared from the corresponding alcohols. Compounds **1a**,<sup>26</sup> **2–3**,<sup>27b</sup> **4a**,<sup>50</sup> **4c**,<sup>51</sup> **5a**,<sup>52</sup> **5b**<sup>53</sup> were prepared as described. The NMR data for **2–3**,<sup>54</sup> **4b**,<sup>27b</sup> **5c**<sup>55</sup> were in good agreement.

**Racemic mixture of (2*R*,3*S*)-1-benzyl-3-(trifluoromethyl)aziridine-2-carbaldehyde (rac 1a).** Pale yellow oil (1 g, >99%  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  NMR):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.30$  (dq,  $J = 5.3, 2.6$  Hz, 1H, CHO), 7.45–7.31 (m, 5H, Ph), 3.80 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, CHHPh), 3.75 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H, CHHPh), 2.65 ("quintet",  $J = 6.3$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}_3$ ), 2.50 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCHCF}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 9.30$  (d,  $J = 5.7$  Hz, 1H, CHO), 7.44–7.24 (m, 5H, Ph), 3.79 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H, CHHPh), 3.75 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H, CHHPh), 2.68–2.61 (m, 1H,  $\text{CHCF}_3$ ), 2.50 (t,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCHCF}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 196.74$  (q,  $J = 1.9$  Hz, C=O), 135.66, 128.77, 128.23, 128.14 ( $4 \times s$ , Ph), 123.46 (q,  $J = 274.7$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 62.37 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 47.39 (s,  $\text{CHCHCF}_3$ ), 44.47 (q,  $J = 40.8$  Hz,  $\text{CHCF}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -66.26$  (dd,  $J = 6.2, 2.7$  Hz).

### Procedure for the addition of diethyl phosphite to aldehyde 1a

Compounds **6a**,**b**<sup>26</sup> were prepared as described. The NMR data for **6a** were in good agreement.

### Procedure for *N*-deprotection of 6a,b

To a round-bottom flask with aziridiny phosphonates **6a**,**b** (1 : 1, d.r.) (1.68 mmol, 616 mg) dissolved in ethanol (10 mL), a catalytic amount of palladium hydroxide was added. The flask was then connected by three-way valve to a vacuum pump and a gasbag filled with gaseous hydrogen. Hydrogen was then introduced inside the flask at 0 °C and vigorously stirred. This cycle was repeated 10 times and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The catalyst was then filtered out and crude products **7a**,**b** were isolated using column chromatography (chloroform/methanol 99 : 1, v/v).

**Racemic mixture of diethyl((*S*)-hydroxy((2*R*,3*S*)-3-(trifluoromethyl)aziridine-2-yl)methyl)phosphonate (rac 7a).** Pale yellow oil (228 mg, 49%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 4.24$  (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.76 (br t,  $J = 7.8$  Hz, 1H, CHP), 2.84–2.70 (m, 2H,  $\text{CHCF}_3$ ,  $\text{CHCHCF}_3$ ), 2.05 (br s, 1H, OH), 1.63 (br t,  $J = 8.8$  Hz, 1H, NH), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 124.58$  (q,  $J = 274.0$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 66.79 (d,  $J = 158.9$  Hz, CHP), 63.26 (d,  $J = 7.0$  Hz,



OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.18 (d, *J* = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 34.51 (d, *J* = 3.7 Hz, CHCHCF<sub>3</sub>), 33.28 (dq, *J* = 39.7, 12.8 Hz, CHCF<sub>3</sub>), 16.47 (d, *J* = 5.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.43 (d, *J* = 5.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -66.75 (br s). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -66.76 (d, *J* = 3.0 Hz). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 22.53 (d, *J* = 2.9 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>PNa ([M + Na]<sup>+</sup>): 300.0589, found: 300.0589.

**Racemic mixture of diethyl((*R*)-hydroxy((2*R*,3*S*)-3-(trifluoromethyl)aziridin-2-yl)methyl)phosphonate (rac 7b).** Pale yellow oil (227 mg, 49%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.28–4.17 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.90 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, *CHP*), 2.94–2.75 (m, 2H, *CHCF*<sub>3</sub>, *CHCHCF*<sub>3</sub>), 1.86 (br s, 1H, *OH*), 1.81 (br t, *J* = 8.8 Hz, 1H, *NH*), 1.37 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 124.29 (q, *J* = 273.6 Hz, CF<sub>3</sub>), 65.72 (dd, *J* = 167.1, 1.5 Hz, *CHP*), 63.25 (d, *J* = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.98 (d, *J* = 7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 36.06 (d, *J* = 8.8 Hz, *CHCHCF*<sub>3</sub>), 35.27 (q, *J* = 39.8 Hz, *CHCF*<sub>3</sub>), 16.38 (d, *J* = 5.4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.34 (d, *J* = 5.4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -66.65 (d, *J* = 6.4 Hz). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -66.65 (s). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 20.87 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>8</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>PNa ([M + Na]<sup>+</sup>): 300.0589, found: 300.0585.

#### Procedure for the introduction of the Boc protecting group into 7a,b

Aziridinyl phosphonates 7a,b (1 : 1, d.r.) (0.72 mmol, 200 mg, 1 eq.) were dissolved in acetonitrile (5 mL) under argon at 0 °C. DMAP (0.87 mmol, 106 mg, 1.2 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 15 min. Next, di-*tert*-butyl dicarbonate (99%, 1.08 mmol, 238 mg, 1.5 eq.) was introduced and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was then diluted with water (10 mL), extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL) and the layers were separated. The organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product 8b was isolated using column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 10 : 90, v/v → ethyl acetate/methanol 99 : 1, v/v).

**Racemic mixture of *tert*-butyl(2*R*,3*S*)-2-((*R*)-(diethoxyphosphoryl)(hydroxymethyl)-3-(trifluoromethyl)aziridine-1-carboxylate (rac 8b).** Pale yellow oil (117 mg, 43%, 1.9 : 1 r.r. that could be isolated). Major rotamer: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 5.03 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, *CHP*), 4.30–4.15 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 2.97–2.84 (m, 2H, *CHCF*<sub>3</sub>, *CHCHCF*<sub>3</sub>), 1.53 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 152.13 (s, C=O), 124.08 (q, *J* = 274.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 83.54 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 69.87 (d, *J* = 169.3 Hz, *CHP*), 63.43 (d, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.95 (d, *J* = 6.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 35.02 (q, *J* = 41.4 Hz, *CHCF*<sub>3</sub>), 34.27 (d, *J* = 8.9 Hz, *CHCHCF*<sub>3</sub>), 27.68 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.36 (d, *J* = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.23 (d, *J* = 5.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -66.94 (d, *J* = 6.6 Hz). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -66.94 (s). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 16.47 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>PNa ([M + Na]<sup>+</sup>): 400.1112, found: 400.1119. Minor rotamer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 4.88 (t, *J* = 9.5 Hz, 1H, *CHP*), 4.32–4.18 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.00–2.70 (m, 2H, *CHCF*<sub>3</sub>, *CHCHCF*<sub>3</sub>), 1.51 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H,

2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 151.60 (s, C=O), 124.13 (q, *J* = 275.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 83.43 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 69.42 (d, *J* = 164.1 Hz, *CHP*), 63.32 (d, *J* = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.26 (d, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 33.58 (dq, *J* = 39.7, 11.2 Hz, *CHCF*<sub>3</sub>), 32.66 (d, *J* = 2.6 Hz, *CHCHCF*<sub>3</sub>), 27.54 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.43 (d, *J* = 5.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.35 (d, *J* = 6.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -66.95 (br s). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -66.96 (s). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 17.64 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>PK ([M + K]<sup>+</sup>): 416.0852, found: 416.0846.

#### Procedure for the introduction of the Cbz protecting group into 7a,b

Aziridinyl phosphonates 7a,b (1 : 1, d.r.) (0.72 mmol, 200 mg, 1 eq.) were dissolved in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) under argon at 0 °C. NaHCO<sub>3</sub> (0.87 mmol, 67 mg, 1.2 eq.) was added and the reaction mixture was stirred for 15 min. Benzyl chloroformate (95%, 1.08 mmol, 194 mg, 162 μL, 1.5 eq.) was introduced and the reaction mixture was stirred overnight at room temperature. Next, the reaction mixture was diluted with water (10 mL) then extracted with CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 × 10 mL). The organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude products 9a,b were isolated using column chromatography (*n*-hexane/ethyl acetate 10 : 90, v/v → ethyl acetate/methanol 99 : 1, v/v).

**Racemic mixture of benzyl(2*R*,3*S*)-2-((*S*)-(diethoxyphosphoryl)(hydroxymethyl)-3-(trifluoromethyl)aziridine-1-carboxylate (rac 9a).** Pale yellow oil, slowly crystallizing (118 mg, 34%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.42–7.33 (m, 5H, Ph), 5.19 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, *CHHPh*), 5.16 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, *CHHPh*), 4.25–4.10 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (br t, *J* = 8.3 Hz, 1H, *CHP*), 3.17 (br q, *J* = 6.4 Hz, 1H, *CHCHCF*<sub>3</sub>), 3.11 (“quintet”, *J* = 5.7 Hz, 1H, *CHCF*<sub>3</sub>), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.27 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 160.52 (s, C=O), 134.92, 128.61, 128.44, 128.16 (4 × s, Ph), 122.98 (q, *J* = 275.0 Hz, CF<sub>3</sub>), 69.06 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 65.22 (d, *J* = 161.6 Hz, *CHP*), 63.42 (d, *J* = 7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.26 (d, *J* = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 40.88 (d, *J* = 4.8 Hz, *CHCHCF*<sub>3</sub>), 38.71 (dq, *J* = 40.6, 12.4 Hz, *CHCF*<sub>3</sub>), 16.34 (d, *J* = 5.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.28 (d, *J* = 5.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -67.26 (br s). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -67.27 (d, *J* = 2.2 Hz). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 20.68 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>PNa ([M + Na]<sup>+</sup>): 434.0956, found: 434.0952.

**Racemic mixture of benzyl(2*R*,3*S*)-2-((*R*)-(diethoxyphosphoryl)(hydroxymethyl)-3-(trifluoromethyl)aziridine-1-carboxylate (rac 9b).** Pale yellow oil, slowly crystallizing (101 mg, 40%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.41–7.36 (m, 5H, Ph), 5.23 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, *CHHPh*), 5.20 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, *CHHPh*), 4.28–4.18 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.98 (br t, *J* = 8.4 Hz, 1H, *CHP*), 3.24 (“quintet”, *J* = 6.2 Hz, 1H, *CHCF*<sub>3</sub>), 3.21–3.15 (m, 1H, *OH*), 3.09 (dt, *J* = 9.3, 4.9 Hz, 1H, *CHCHCF*<sub>3</sub>), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.35 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 160.62 (s, C=O), 134.84, 128.52, 128.35, 128.06 (4 × s, Ph), 122.91 (q, *J* = 275.1 Hz, CF<sub>3</sub>), 68.95 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 65.09 (dd, *J* = 161.7, 1.2 Hz, *CHP*), 63.32 (d, *J* = 7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>),



63.15 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 40.82 (d,  $J = 5.2$  Hz,  $\text{CHCHCF}_3$ ), 38.61 (dq,  $J = 40.5, 12.6$  Hz,  $\text{CHCF}_3$ ), 16.25 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.19 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -67.18$  (d,  $J = 6.0$  Hz).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -67.18$  (s).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 19.15$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_6\text{PNa}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 434.0956, found: 434.0935.

### Procedure for the addition of diethyl phosphite to aldehydes 2–5

Compounds **10–15** were prepared according to the previously reported procedure.<sup>27b</sup> The NMR data for **10**,<sup>27b</sup> **13**,<sup>27b</sup> **17**,<sup>56</sup> **20**<sup>28</sup> were in good agreement.

**Procedure A.** To the respective aldehydes, diethyl phosphite (1 eq.) and TEA (0.2 eq.) were added and the reaction mixture was kept at 50 °C for 1 day (monitored by TLC or NMR). The reaction mixture was then diluted with water (20 mL) and extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3  $\times$  20 mL). The combined extracts were washed with aqueous sodium bicarbonate then brine, dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtered and concentrated under reduced pressure. The crude products were isolated using column chromatography (chloroform/methanol 99 : 1, v/v  $\rightarrow$  chloroform/methanol 95 : 5).

**Procedure B.** Analogous treatment of aldehyde **4a** and diethyl phosphite (1 eq.) and *i*-Pr<sub>2</sub>EtN (1.1 eq.) in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , (reflux) for 1 day gave crude products **16a,b**, which were isolated using column chromatography (chloroform/methanol 99 : 1, v/v  $\rightarrow$  chloroform/methanol 95 : 5).

***tert*-Butyl((1*R*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (11a).** A white solid was isolated as a mixture with **11b**, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study (396 mg, 61%):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.31$ – $7.16$  (m, 5H, Ph), 5.84 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, *NH*), 5.73–5.65 (m, 1H, *OH*), 4.32–4.00 (m, 5H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 3.92–3.82 (m, 1H, *CHP*), 2.97 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.40 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.32 (t,  $J = 6.6$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155.50$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 138.07, 129.37, 128.25, 126.22 (4  $\times$  s, Ph), 78.95 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 67.63 (d,  $J = 163.0$  Hz, *CHP*), 62.96 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.43 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 52.89 (s,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 38.12 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 28.26 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 16.42–16.27 (m, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 23.25$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{PNa}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 410.1708, found: 410.1701.

***tert*-Butyl((1*S*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (11b).**  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 22.89$  (s).

**Benzyl((1*R*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (12a).** Pale yellow oil, isolated as a mixture with **12b**, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study (412 mg, 52%):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.33$ – $7.17$  (m, 10H, Ph), 6.19 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, *NH*), 5.41 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H, *OH*), 5.07–4.99 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.22–3.96 (m, 5H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 3.89–3.82 (m, 1H, *CHP*), 2.98 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 1.38–1.24 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.23–1.17 (m, 3H,

$\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156.09$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 137.84, 136.66, 129.43, 128.43, 128.39, 128.34, 127.88, 126.44 (8  $\times$  s, Ph), 67.52 (d,  $J = 162.7$  Hz, *CHP*), 66.43 (s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 63.15 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.64 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 53.51 (s,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 38.03 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 16.28 (d,  $J = 4.5$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.24 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 23.06$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{NO}_6\text{PNa}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 444.1552, found: 444.1543.

**Benzyl((1*S*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxy-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (12b).**  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 22.63$  (s).

***tert*-Butyl((1*R*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)carbamate (14a).** The white solid was isolated as a mixture with **14b** that could not be separated by the chromatography techniques employed in this study (351 mg, 55%):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 5.47$  (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H, *NH*), 5.06 (d,  $J = 5.5$  Hz, 1H, *OH*), 4.26–4.08 (m, 5H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , *CHP*), 3.52 (tdd,  $J = 8.5, 4.5, 2.6$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.11 (dq,  $J = 13.4, 7.0$  Hz, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.38–1.30 (m, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 0.97 (“t”,  $J = 6.3$  Hz, 6H, 2  $\times$   $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156.38$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 79.14 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 68.32 (d,  $J = 162.7$  Hz, *CHP*), 63.02 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.55 (d,  $J = 7.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 56.76 (s,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 29.89 (d,  $J = 11.9$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 28.38 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 19.67 (s,  $\text{CH}_3$ ), 19.19 (s,  $\text{CH}_3$ ), 16.48 (d,  $J = 4.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.45 (d,  $J = 4.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 23.47$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{31}\text{NO}_6\text{P}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 340.1889, found: 340.1882.

***tert*-Butyl((1*S*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)carbamate (14b).**  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 23.04$  (s).

**Benzyl((1*R*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)carbamate (15a).** A white oil, slowly crystallizing, was isolated as a mixture with **15b** that could not be separated by the chromatography techniques employed in this study (298 mg, 41%):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.40$ – $7.27$  (m, 5H, Ph), 5.99 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H, *NH*), 5.30 (dd,  $J = 8.1, 2.0$  Hz, 1H, *OH*), 5.08 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.15–4.01 (m, 5H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ , *CHP*), 3.64 (tdd,  $J = 9.1, 4.6, 2.3$  Hz, 1H,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 2.07–2.01 (m, 1H,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.00–0.95 (m, 6H, 2  $\times$   $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156.57$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 136.79, 128.35, 127.99, 127.96 (4  $\times$  s, Ph), 67.84 (d,  $J = 163.3$  Hz, *CHP*), 66.51 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.19 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.57 (d,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 56.90 (s,  $\text{CHCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 30.39 (d,  $J = 12.3$  Hz,  $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ ), 19.54 (s,  $\text{CH}_3$ ), 19.21 (s,  $\text{CH}_3$ ), 16.40 (d,  $J = 5.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.30 (d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 23.23$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_6\text{P}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 374.1732, found: 374.1736.

**Benzyl((1*S*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-hydroxy-3-methylbutan-2-yl)carbamate (15b).**  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 23.17$  (s).

**Diethyl((*R*)-((*S*)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)(hydroxy)methyl)phosphonate (16a).** A white solid was isolated as a mixture with **16b**, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study (1062 mg, 61%):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.50$ – $7.42$  (m, 2H, Ph), 7.34–7.31 (m, 2H,



Ph), 7.24–7.26 (m, 1H, Ph), 4.73 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, *CHHPh*), 4.35–4.20 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.12 (ddd,  $J = 10.3, 8.3, 7.1$  Hz, 1H, *CHP*), 3.91 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H, *CHCHP*), 3.67 (d,  $J = 13.3$  Hz, 1H, *CHHPh*), 3.41 (m, 1H, *NCHH*), 3.00 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H, *NCHH*), 2.96 (ddd,  $J = 10.0, 7.5, 2.9$  Hz, 1H, *CHHCH*), 2.49 (td,  $J = 9.3, 7.2$  Hz, 1H, *CHHCH*), 2.24 (dt,  $J = 13.5, 10.0$  Hz, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 2.09 (ddd,  $J = 13.6, 8.7, 1.5$  Hz, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 138.26, 128.41, 128.21, 126.71$  ( $4 \times \text{s}$ , Ph), 71.76 (d,  $J = 154.6$  Hz, *CHP*), 69.42 (d,  $J = 2.9$  Hz, *CHCHP*), 62.75 (d,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.22 (d,  $J = 7.5$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 53.56 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 53.12 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 36.25 (d,  $J = 12.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 23.17 (d,  $J = 2.0$  Hz,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.50 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.36 (d,  $J = 5.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 23.21$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{16}\text{H}_{27}\text{NO}_4\text{P}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 328.1672, found: 328.1667.

**Diethyl((S)-((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)(hydroxy)methyl)phosphonate (16b).**  $\delta$   $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.48$ – $7.43$  (m, 1H, Ph), 7.38–7.29 (m, 2H, Ph), 7.30–7.25 (m, 2H, Ph), 4.59 (s, 1H, OH), 4.36–4.25 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.26–4.16 (m, 1H, *CHP*), 3.99 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, *CHHPh*), 3.97 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, *CHCHP*), 3.82 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H, *CHHPh*), 3.38 (d,  $J = 14.2$  Hz, 1H, *NCHH*), 3.05 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H, *NCHH*), 2.82 (td,  $J = 9.0, 4.8$  Hz, 1H, *CHHCH*), 2.35 (td,  $J = 9.6, 6.0$  Hz, 1H, *CHHCH*), 2.26–2.19 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 2.14 (ddd,  $J = 13.2, 9.3, 3.2$  Hz, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.43 (s, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.42 (s, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 139.02, 128.69, 128.13, 127.17$  ( $4 \times \text{s}$ , Ph), 69.55 (d,  $J = 166.8$  Hz, *CHP*), 69.51 (d,  $J = 5.0$  Hz, *CHCHP*), 63.17 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.15 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 52.22 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 51.13 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 30.18 (d,  $J = 2.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 20.93 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.61 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.57 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 24.22$  (s).

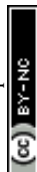
**Benzyl(R)-2-((S)-(diethoxyphosphoryl)(hydroxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (18a).** White solid (860 mg, 76%). Compound **18a** is a mixture of two rotamers (3 : 1, r.r.). Major rotamer:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.39$ – $7.29$  (m, 5H, Ph), 5.18 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, *CHHPh*), 5.12 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, *CHHPh*), 4.35 (br d,  $J = 5.6$  Hz, 1H, *CHP*), 4.26–4.14 (m, 5H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ , *CHCHP*), 3.64 (ddd,  $J = 11.3, 7.9, 4.0$  Hz, 1H, *NCHH*), 3.46–3.41 (m, 1H, *NCHH*), 2.35–2.25 (m, 1H, *CHHCH*), 2.13–2.04 (m, 1H, *CHHCH*), 2.04–1.96 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.77–1.70 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156.60$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 136.46, 128.49, 128.06, 127.88 ( $4 \times \text{s}$ , Ph), 70.16 (d,  $J = 156.0$  Hz, *CHP*), 67.19 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 62.68 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.53 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.74 (d,  $J = 5.4$  Hz, *CHCHP*), 47.58 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 27.51 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 24.54 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.51–16.44 (m,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 21.90$  (s). Minor rotamer:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.39$ – $7.29$  (m, 5H, Ph), 5.16 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, *CHHPh*), 5.11 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, *CHHPh*), 4.45 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, *CHP*), 4.15–4.05 (m, 5H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ , *CHCHP*), 3.61–3.57 (m, 1H, *NCHH*), 3.46–3.41 (m, 1H, *NCHH*), 2.35–2.25 (m, 1H, *CHHCH*), 2.13–2.04 (m, 1H, *CHHCH*), 2.04–1.96 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.77–1.70 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101

MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 154.70$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 136.46, 128.49, 128.06, 127.88 ( $4 \times \text{s}$ , Ph), 70.08 (d,  $J = 156.4$  Hz, *CHP*), 67.19 (br s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 62.68 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.53 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 58.16 (d,  $J = 10.0$  Hz, *CHCHP*), 47.58 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 26.53 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 24.34 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.51–16.44 (m,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 22.47$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_6\text{P}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 372.1571, found: 372.1579.

**Benzyl(R)-2-((R)-(diethoxyphosphoryl)(hydroxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (18b).** Mixture of two rotamers (8.3 : 1, r.r.). Major rotamer:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.39$ – $7.32$  (m, 5H, Ph), 5.21 (br s, 1H, OH), 5.17 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, *CHHPh*), 5.15 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H, *CHHPh*), 4.32 (ddd,  $J = 10.1, 6.9, 3.7$  Hz, 1H, *CHCHP*), 4.28–4.14 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.83 (dd,  $J = 9.4, 4.6$  Hz, 1H, *CHP*), 3.53 (br q,  $J = 7.9$  Hz, 1H, *NCHH*), 3.43 (ddd,  $J = 11.0, 7.5, 4.7$  Hz, 1H, *NCHH*), 2.26–2.21 (m, 1H, *CHHCH*), 2.08–2.03 (m, 1H, *CHHCH*), 1.96–1.90 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.90–1.85 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.37 (br t,  $J = 6.6$  Hz, 6H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 158.65$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 136.14, 128.54, 128.20, 127.96 ( $4 \times \text{s}$ , Ph), 72.68 (d,  $J = 159.4$  Hz, *CHP*), 67.77 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.14 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.55 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 59.88 (d,  $J = 8.9$  Hz, *CHCHP*), 46.96 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 28.27 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 24.10 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.51 (d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.45 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 21.22$  (s). Minor rotamer:  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 22.08$  (s).

**Diethyl((R)-((S)-3-benzyl-2,2-dimethylloxazolidin-4-yl)(hydroxy)methyl)phosphonate (19a).** Slightly yellow oil (269 mg, 40%):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.35$ – $7.31$  (m, 4H, Ph), 7.30–7.26 (m, 1H, Ph), 4.23–4.18 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.20 (dd,  $J = 8.2, 3.8$  Hz, 1H, *CHP*), 4.16 (“quintet”,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.86 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H, *CHHPh*), 3.57 (d,  $J = 14.3$  Hz, 1H, *CHHPh*), 3.42–3.40 (m, 1H, *OCHH*), 3.40–3.39 (m, 1H, *CHCHP*), 3.28 (dd,  $J = 11.9, 3.8$  Hz, 1H, *OCHH*), 1.38 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.33 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 139.38, 128.59, 127.84, 127.43$  ( $4 \times \text{s}$ , Ph), 98.14 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 72.09 (d,  $J = 170.1$  Hz, *CHP*), 65.43 (d,  $J = 4.4$  Hz, *CHCHP*), 62.97 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.37 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 59.47 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 52.63 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 28.13 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.16 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 16.36 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.34 (d,  $J = 5.5$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 22.36$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{29}\text{NO}_5\text{P}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 358.1778, found: 358.1775.

**Diethyl((S)-((S)-3-benzyl-2,2-dimethylloxazolidin-4-yl)(hydroxy)methyl)phosphonate (19b).** Isolated as a mixture with **19a**, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.34$ – $7.25$  (m, 4H, Ph), 7.27–7.18 (m, 1H, Ph), 4.16 (“quintet”,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.10 (“quintet”,  $J = 7.0$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.02–3.96 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.87 (d,  $J = 13.9$  Hz, 1H, *CHHPh*), 3.57 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H, *CHHPh*), 3.40–3.39 (m, 1H, *CHP*), 3.39–3.37 (m, 1H, *CHCHP*), 1.31 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 139.13, 128.56, 128.03, 127.44$  ( $4 \times \text{s}$ , Ph), 95.14 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 65.41 (d,  $J = 166.2$  Hz, *CHP*), 63.68 (d,  $J = 5.2$  Hz, *CHCHP*), 63.37 (d,  $J = 1.3$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 62.66 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.27 (d,  $J =$



6.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.12 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 27.33 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 19.73 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 16.26 (d, *J* = 5.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.20 (d, *J* = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.86 (s).

**Benzyl(S)-4-((R)-(diethoxyphosphoryl)(hydroxy)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (21a).** Pale yellow oil (477 mg, 67%). Compound **21a** is a mixture of two rotamers (1.8 : 1, r.r.). Major rotamer: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 7.45–7.36 (m, 5H, Ph), 5.17–5.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.36 (dd, *J* = 12.4, 7.2 Hz, 1H, CHP), 4.32 (br dd, *J* = 9.2, 2.6 Hz, 1H, OCHH), 4.26–4.21 (m, 1H, CHCHP), 4.15–4.10 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.08–3.96 (m, 3H, OCHH, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.59 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.50 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 153.54 (s, C=O), 138.28, 129.96, 129.45, 129.30 (4 × s, Ph), 95.44 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.03 (d, *J* = 159.9 Hz, CHP), 67.78 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 64.80 (s, OCH<sub>2</sub>), 64.02 (d, *J* = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.56 (d, *J* = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.04 (d, *J* = 13.6 Hz, CHCHP), 26.33 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.16 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.27 (d, *J* = 5.4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.25 (d, *J* = 5.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 21.72 (s). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 21.84 (s). Minor rotamer: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 7.45–7.36 (m, 5H, Ph), 5.20 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H, CHHPh), 5.17–5.11 (m, 1H, CHHPh), 4.52 (dd, *J* = 11.4, 7.1 Hz, 1H, CHP), 4.28 (br dd, *J* = 8.3, 3.3 Hz, 1H, OCHH), 4.26–4.21 (m, 1H, CHCHP), 4.15–4.10 (m, 1H, OCHH), 4.08–3.96 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.54 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.47 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 154.32 (s, C=O), 138.28, 129.96, 129.45, 129.30 (4 × s, Ph), 95.12 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 68.12 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 66.70 (d, *J* = 159.9 Hz, CHP), 64.33 (s, OCH<sub>2</sub>), 64.16 (d, *J* = 7.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.56 (d, *J* = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.17 (d, *J* = 12.7 Hz, CHCHP), 26.99 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.94 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 17.27 (d, *J* = 5.4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 17.20 (d, *J* = 5.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 22.04 (s). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 22.13 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>7</sub>PNa ([M + Na]<sup>+</sup>): 424.1496, found: 424.1495.

**Benzyl(S)-4-((S)-(diethoxyphosphoryl)(hydroxy)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (21b).** Detected in the crude reaction mixture as one rotamer (not isolated, signals in NMR overlapped by major diastereoisomer): <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ = 21.72 (s). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 22.13 (s).

#### Procedure for reactions of **6a,b**, **10a,b** and **20a,b** with nitrogen nucleophiles (BnNH<sub>2</sub>, MeNH<sub>2</sub>, BzNH<sub>2</sub>) and/or with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>

To a solution of benzylamine or methylamine (HCl salt) or benzamide (1.2 eq.) in acetonitrile (5 mL), potassium carbonate (1.2 eq. or 2.2 eq. in the case of methylamine HCl) was added. After 30 min, the α-hydroxyphosphonates (1 eq.) were added to the stirred solution. The reaction mixture was refluxed for 8 h. When the reaction was completed, water was added (10 mL) followed by extraction with a few portions of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude products were isolated using column chromatography (chloroform/methanol or *n*-hexane/ethyl acetate → ethyl acetate/methanol).

**Racemic mixture of (E)-3-(benzylamino)-4,4,4-trifluorobut-1-en-1-yl-diethyl phosphate (rac 22).** Pale yellow oil (33 mg, 65%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.40–7.27 (m, 5H, Ph), 6.68 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 1H, OCH=CH), 5.33 (ddd, *J* = 12.1, 9.0, 0.8 Hz, 1H, OCH=CH), 4.23–4.15 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.93 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CHHPh), 3.79 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H, CHHPh), 3.53 (m, 1H, CHCF<sub>3</sub>), 1.38 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.37 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 141.86 (d, *J* = 5.2 Hz, OCH=CH), 138.71, 128.62, 128.13, 127.45 (4 × s, Ph), 125.25 (q, *J* = 281.7 Hz, CF<sub>3</sub>), 109.3 (d, *J* = 10.5, 1.8 Hz, OCH=CH), 64.74 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.56 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 16.07 (d, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.06 (d, *J* = 6.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -75.84 (d, *J* = 6.9 Hz). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -75.84 (s). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -5.02 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>22</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>4</sub>P ([M + H]<sup>+</sup>): 368.1239, found: 368.1236.

Note 1: An analogous reaction of **6a,b** with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.) in acetonitrile (reflux, 8 h) according to the above procedure gave **22**.

Note 2: Reaction of **10a,b** (19 : 1, d.r.) with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.) or K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.) and BzNH<sub>2</sub> (1.2 eq.) or with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.) and BnNH<sub>2</sub> (1.2 eq.) in acetonitrile (reflux, 8 h) according to the above procedure gave a partially racemized mixture of **10a,b** (1.5 : 1, d.r.).

Note 3: Reaction of **20a,b** (99 : 1, d.r.) with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.) or K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.) and BzNH<sub>2</sub> (1.2 eq.) or with K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.2 eq.) and BnNH<sub>2</sub> (1.2 eq.) in acetonitrile (reflux, 8 h) according to the above procedure gave a partially racemized mixture of **20a,b** (3.6 : 1, d.r.).<sup>12</sup>

#### Procedure for the reactions of **6a,b-21a,b** with TsNH<sub>2</sub>

To a solution of *para*-toluenesulfonamide (1.2 eq.) in acetonitrile (5 mL), potassium carbonate (1.2 eq.) was added. After 30 min, the α-hydroxyphosphonates **6a,b-21a,b** (1 eq.) were added to the stirred reaction mixture. The solution was refluxed for 8 hours. When the reaction was completed, the reaction mixture was diluted with H<sub>2</sub>O (10 mL) and extracted with a few portions of CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. The organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude products **23a,b-39** were isolated using column chromatography (chloroform/methanol or *n*-hexane/ethyl acetate → ethyl acetate/methanol).

**Racemic mixture of diethyl((S)-((2R,3S)-1-benzyl-3-(trifluoromethyl)aziridin-2-yl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)phosphonate (rac 23a).** Pale yellow oil, slowly crystallising (44 mg, 75%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.69 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.30–7.10 (m, 7H, Ph, Ar), 6.30 (br s, 1H, NHSO<sub>2</sub>), 4.30 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CHHPh), 4.18–3.95 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (dt, *J* = 17.8, 8.7 Hz, 1H, CHP), 2.94 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, CHHPh), 2.31 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.12 (br t, *J* = 6.5 Hz, 1H, CHCHCF<sub>3</sub>), 1.91 (“quintet”, *J* = 5.8 Hz, 1H, CHCF<sub>3</sub>), 1.25 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.22 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 143.31, 138.08, 135.94, 129.39, 128.58, 128.46, 127.69, 127.08 (8 × s, Ar, Ph), 124.12 (q, *J* = 274.5 Hz, CF<sub>3</sub>), 63.66 (d, *J* = 7.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.31 (d, *J* = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.98 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 47.95 (d, *J* = 153.7 Hz,



CHP), 42.74 (d,  $J = 3.9$  Hz,  $\text{CHCHCF}_3$ ), 40.93 (dq,  $J = 38.6$ , 12.0 Hz,  $\text{CHCF}_3$ ), 21.50 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.33 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -65.85$  (d,  $J = 5.8$  Hz).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -65.85$  (s).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 20.79$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 521.1487, found: 521.1500.

**Racemic mixture of diethyl((R)-((2R,3S)-1-benzyl-3-(trifluoromethyl)aziridin-2-yl)((4-methylphenyl)sulfonamido)methyl)phosphonate (rac 23b).** Pale yellow oil slowly crystallising (7 mg, 12%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.74$  (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H, Ar), 7.30–6.90 (m, 7H, Ph, Ar), 5.52 (br s, 1H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.25–4.00 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.83 (“quintet”,  $J = 9.5$  Hz, 1H, CHP), 3.44 (d,  $J = 13.4$  Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 2.63 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 2.18 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.10–2.02 (m, 1H,  $\text{CHCHCF}_3$ ), 1.98 (“quintet”,  $J = 6.1$  Hz, 1H,  $\text{CHCF}_3$ ), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 143.43$ , 138.30, 136.11, 129.45, 128.28, 128.10, 127.49, 127.41 ( $8 \times$  s, Ar, Ph), 124.05 (q,  $J = 274.2$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 64.59 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.90 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.61 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 49.98 (dd,  $J = 157.8$ , 1.6 Hz, CHP), 43.29 (d,  $J = 11.4$  Hz,  $\text{CHCHCF}_3$ ), 42.58 (q,  $J = 39.1$  Hz,  $\text{CHCF}_3$ ), 21.38 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.43 (d,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.15 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -65.68$  (d,  $J = 6.1$  Hz).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (565 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -65.69$  (s).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 19.55$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{PSNa}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 543.1306, found: 543.1290.

**Racemic mixture of diethyl((S)-((4-methylphenyl)sulfonamido)((2R,3S)-3-(trifluoromethyl)aziridin-2-yl)methyl)phosphonate (rac 24a).** Pale yellow oil, isolated as a mixture with rac 24b, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study (35 mg, 80%):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.77$  (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ar), 7.27 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H, Ar), 6.30 (br s, 1H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.22–4.02 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.76 (dt,  $J = 18.2$ , 8.6 Hz, 1H, CHP), 2.67–2.55 (m, 2H,  $\text{CHCHCF}_3$ ,  $\text{CHCF}_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 143.25$ , 138.28, 129.36, 126.98 ( $4 \times$  s, Ar), 124.29 (q,  $J = 274.8$  Hz,  $\text{CF}_3$ ), 63.65 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.50 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 48.28 (d,  $J = 154.9$  Hz, CHP), 35.15 (br s,  $\text{CHCHCF}_3$ ), 34.16 (dq,  $J = 39.6$ , 13.2 Hz,  $\text{CHCF}_3$ ), 21.51 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.30 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.26 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -67.10$  (d,  $J = 5.9$  Hz).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -67.10$  (s).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 21.08$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{15}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_5\text{PSNa}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 453.0837, found: 453.0839.

**Racemic mixture of diethyl((R)-((4-methylphenyl)sulfonamido)((2R,3S)-3-(trifluoromethyl)aziridin-2-yl)methyl)phosphonate (rac 24b).**  $^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -66.98$  (d,  $J = 6.2$  Hz).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = -66.98$  (s).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 19.60$  (s).

**Diethyl((1R,2S)-2-(dibenzylamino)-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-phenylpropyl)phosphonate (26a).** Pale yellow solid (42 mg, 81%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.32$ –7.03 (m, 19H, Ar, Ph), 5.28 (dd,  $J = 9.2$ , 1.9 Hz, 1H,  $\text{NHSO}_2$ ), 4.13–3.74 (m, 6H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ), 3.61–3.45 (m, 3H, CHP,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ), 3.24 (dd,  $J = 13.3$ , 9.7 Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 3.14–2.94 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 2.80 (dd,  $J = 13.3$ , 5.6 Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ),

2.39 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.14 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 142.89$ , 139.09, 138.97, 136.84, 129.51, 129.38, 128.87, 128.40, 128.31, 127.18, 127.11, 126.17 ( $12 \times$  s, Ar, Ph), 63.44 (d,  $J = 2.9$  Hz,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 63.08 (d,  $J = 7.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.38 (d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 54.50 (s,  $\text{NHCH}_2\text{Ph}$ ), 48.66 (d,  $J = 154.1$  Hz, CHP), 31.46 (s,  $\text{CHHPh}$ ), 21.50 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.20 (d,  $J = 5.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.18 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 22.27$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_5\text{PS}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 621.2552, found: 621.2560.

**tert-Butyl((1R,2S)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (27a).** White solid (37 mg, 72%):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta = 7.89$ –7.78 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, Ar), 7.40 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, Ar), 7.26–7.15 (m, 3H, Ar), 7.03–6.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 2H, Ar), 6.41 (br s, 1H,  $\text{NHSO}_2$ ), 5.41 (d,  $J = 9.4$  Hz, 1H,  $\text{NHBoc}$ ), 4.27–3.87 (m, 6H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ , CHP,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 2.88 (dd,  $J = 13.9$ , 3.4 Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 2.60 (dd,  $J = 13.9$ , 10.6 Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 2.44 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.31 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 155.56$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 143.40, 138.02, 137.54, 129.53, 129.36, 128.35, 127.17, 126.46 ( $8 \times$  s, Ar, Ph), 79.58 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 63.15–62.87 (m,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 53.37 (d,  $J = 153.7$  Hz, CHP), 52.25 (s,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 37.94 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 28.20 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.49 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.35 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.24 (d,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 21.41$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7\text{PSNa}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 563.1957, found: 563.1954.

**tert-Butyl((1S,2S)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (27b).** White solid, isolated as a mixture with 27a, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study (3 mg, 6%):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.59$  (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H, Ar), 7.26–7.19 (m, 5H, Ar), 6.96 (dd,  $J = 6.7$ , 2.8 Hz, 2H, Ar), 6.02–5.93 (br d, 1H,  $\text{NHSO}_2$ ), 5.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H,  $\text{NHBoc}$ ), 4.25–4.06 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.83–3.62 (m, 2H, CHP,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 2.96 (dd,  $J = 13.9$ , 7.6 Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 2.73 (dd,  $J = 14.0$ , 8.0 Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.39 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.36–1.27 (m, 6H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 156.10$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 143.44, 137.17, 137.04, 129.76, 129.08, 128.50, 127.25, 126.63 ( $8 \times$  s, Ar, Ph), 79.95 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.08 (d,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.82 (d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 53.39 (d,  $J = 159.1$  Hz, CHP), 51.92 (s,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 38.07 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 28.27 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 21.55 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.43 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.30 (d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 20.34$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_2\text{O}_7\text{PSNa}$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 563.1957, found: 563.1964.

**Benzyl((1R,2S)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (28a).** White solid, isolated as a mixture with 28b, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study (26 mg, 40%):  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta = 7.75$  (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H, Ar), 7.38–7.01 (m, 12H, Ar, Ph), 5.76 (s, 1H,  $\text{NHSO}_2$ ), 5.31 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H,  $\text{NHCbz}$ ), 5.00 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{OCHHPh}$ ), 4.97 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H,  $\text{OCHHPh}$ ), 4.22–4.11 (m, 1H,  $\text{CHCH}_2\text{Ph}$ ), 4.12–3.92 (m, 5H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ , CHP), 2.96 (dd,  $J = 14.0$ , 5.1 Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 2.81 (dd,  $J = 14.1$ , 9.3 Hz, 1H,  $\text{CHHPh}$ ), 2.40 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.26–1.18 (m, 6H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR



(151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 156.11 (s, C=O), 143.56, 139.10, 137.99, 137.23, 136.36, 129.69, 129.63, 129.23, 128.41, 127.88, 127.14, 126.46 (12  $\times$  s, Ar, Ph), 66.67 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 63.16 (d,  $J$  = 6.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.12 (d,  $J$  = 7.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 53.20 (d,  $J$  = 152.8 Hz, CHP), 52.73 (s, CHCH<sub>2</sub>Ph), 37.66 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 21.51 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16.32 (d,  $J$  = 5.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.20 (d,  $J$  = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 20.97 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>28</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PS ([M + H]<sup>+</sup>): 575.1981, found: 575.1980.

**Benzyl((1*S*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)-3-phenylpropan-2-yl)carbamate (28b).** <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 19.66 (s).

***tert*-Butyl ((1*R*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-3-methyl-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)butan-2-yl)carbamate (30a).** Pale yellow oil, slowly crystallising (37 mg, 51%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.77 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.29 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, Ar), 5.83 (dd,  $J$  = 9.4, 4.6 Hz, 1H, NHSO<sub>2</sub>), 4.85 (d,  $J$  = 10.1 Hz, 1H, NHBoc), 4.07–3.86 (m, 4H, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (ddd,  $J$  = 18.9, 9.1, 5.4 Hz, 1H, CHP), 3.67 (ddd,  $J$  = 13.2, 10.6, 6.8 Hz, 1H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.42 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.04 (sep,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.43 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 6H, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.88 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 156.43 (s, C=O), 143.23, 138.29, 129.38, 127.09 (4  $\times$  s, Ar), 79.58 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.87 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.03 (d,  $J$  = 5.9 Hz, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 52.09 (d,  $J$  = 155.7 Hz, CHP), 29.21 (d,  $J$  = 7.4 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 28.30 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 21.48 (s, ArCH<sub>3</sub>), 20.38 (s, CH<sub>3</sub>), 17.45 (s, CH<sub>3</sub>), 16.32 (d,  $J$  = 5.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.23 (d,  $J$  = 5.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 22.29 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PSNa ([M + Na]<sup>+</sup>): 515.1957, found: 515.1952.

***tert*-Butyl((1*S*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-3-methyl-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)butan-2-yl)carbamate (30b).** Could not be separated by the chromatography techniques employed in this study, detected in the crude reaction mixture. <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 20.58 (s).

**Benzyl((1*R*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-3-methyl-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)butan-2-yl)carbamate (31a).** Pale yellow oil, slowly crystallising (26 mg, 42%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.75 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.35 (m, 4H, Ph), 7.28–7.22 (m, 3H, Ph, Ar), 5.83 (dd,  $J$  = 9.3, 4.6 Hz, 1H, NHSO<sub>2</sub>), 5.22 (d,  $J$  = 9.9 Hz, 1H, NHCbz), 5.13 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H, OCHHPh), 5.02 (d,  $J$  = 12.3 Hz, 1H, OCHHPh), 4.07–3.80 (m, 5H, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CHP), 3.82–3.68 (m, 1H, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.06 (sep,  $J$  = 6.8 Hz, 1H, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.19 (t,  $J$  = 6.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.18 (t,  $J$  = 8.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 0.95 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 156.98 (s, C=O), 143.29, 138.26, 136.43, 129.41, 128.45, 128.03, 127.98, 127.02 (8  $\times$  s, Ar, Ph), 66.89 (s, OCH<sub>2</sub>Ph), 62.95 (d,  $J$  = 7.5 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.93 (d,  $J$  = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.62 (d,  $J$  = 5.9 Hz, CHCH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 52.06 (d,  $J$  = 155.4 Hz, CHP), 29.12 (d,  $J$  = 6.9 Hz, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.47 (s, ArCH<sub>3</sub>), 20.39 (s, CCH<sub>3</sub>), 17.45 (s, CCH<sub>3</sub>), 16.28 (d,  $J$  = 6.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.21 (d,  $J$  = 6.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 21.79 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>24</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PS ([M + H]<sup>+</sup>): 527.1981, found: 527.1978.

**Benzyl((1*S*,2*S*)-1-(diethoxyphosphoryl)-3-methyl-1-((4-methylphenyl)sulfonamido)butan-2-yl)carbamate (31b).**

Could not be separated by the chromatography techniques employed in this study, detected in the crude reaction mixture: <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 20.24 (s).

***tert*-Butyl (S)-2-((R)-(diethoxyphosphoryl)(4-methylphenylsulfonamido)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (33a).** Transparent oil, slowly crystallising, isolated as a mixture with **33b**, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study (68 mg, 59%). Compound **33a** is a mixture of two rotamers (1.5 : 1, r.r.), mp. 119–121 °C. Major rotamer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar), 4.30 (dd,  $J$  = 21.4, 0.9 Hz, 1H, CHP), 4.18–4.05 (m, 4H, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.04–3.91 (m, 1H, CHCHP), 3.13–2.96 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.10–1.98 (m, 1H, CHHCH), 1.98–1.81 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CHH, CHHCH), 1.64–1.58 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.31 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 155.34 (s, C=O), 142.95, 138.36, 129.44, 127.18 (4  $\times$  s, Ar), 79.66 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.74 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58.26 (d,  $J$  = 8.1 Hz, CHCHP), 52.25 (d,  $J$  = 150.5 Hz, CHP), 47.10 (s, NCH<sub>2</sub>), 28.47 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.99 (s, CH<sub>2</sub>CH), 24.38 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.47 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16.52–16.22 (m, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 21.03 (s). Minor rotamer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  = 7.68 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar), 4.60 (dd,  $J$  = 22.9, 1.4 Hz, 1H, CHP), 4.04–3.91 (m, 4H, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.93–3.86 (m, 1H, CHCHP), 3.86–3.79 (m, 1H, NCHH), 3.36–3.25 (m, 1H, NCHH), 2.41 (br s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.23–2.10 (m, 1H, CHHCH), 1.98–1.81 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>CHH, CHHCH), 1.64–1.58 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.55 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 153.67 (s, C=O), 142.86, 138.91, 129.53, 126.58 (4  $\times$  s, Ar), 80.48 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.02 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.03 (d,  $J$  = 14.0 Hz, CHCHP), 52.17 (d,  $J$  = 147.0 Hz, CHP), 46.01 (s, NCH<sub>2</sub>), 28.45 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 27.31 (s, CH<sub>2</sub>CH), 23.92 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.47 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16.52–16.22 (m, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 21.54 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>21</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>PS ([M + H]<sup>+</sup>): 491.1975, found: 491.1986.

***tert*-Butyl(S)-2-((S)-(diethoxyphosphoryl)(4-methylphenylsulfonamido)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (33b).** Mixture of two rotamers (2.2 : 1, r.r.). Major rotamer: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.73 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.27 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar), 4.18–4.05 (m, 5H, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CHP), 3.55 (dd,  $J$  = 14.6, 10.4 Hz, 1H, CHCHP), 3.36–3.25 (m, 1H, NCHH), 2.79–2.71 (m, 1H, NCHH), 2.41 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 2.23–2.10 (m, 1H, CHHCH), 1.81–1.74 (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.64–1.58 (m, 2H, CHHCH, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.26 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 157.30 (s, C=O), 142.90, 138.45, 129.37, 127.07 (4  $\times$  s, Ar), 80.05 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 62.50 (d,  $J$  = 6.8 Hz, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.62 (d,  $J$  = 11.1 Hz, CHCHP), 55.13 (d,  $J$  = 156.8 Hz, CHP), 46.55 (s, NCH<sub>2</sub>), 29.47 (s, CH<sub>2</sub>CH), 28.41 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.38 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 21.47 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16.52–16.22 (m, 2  $\times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 21.27 (s). Minor rotamer: <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 21.40 (s).

**Racemic mixture of benzyl (R)-2-((S)-(diethoxyphosphoryl)(4-methylphenylsulfonamido)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate**



**(rac 34a).** Transparent oil, slowly crystallising (60 mg, 75%). Isolated as a mixture with rac 34b, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study. Compound rac 34a is a mixture of two rotamers (2.5 : 1, r.r.), mp. 136–138 °C. Major rotamer:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.74 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.42–7.35 (m, 5H, Ph), 7.22 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, Ar), 6.35 (br s, 1H, NH), 5.16 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H, CHHPh), 5.12 (d,  $J$  = 12.5 Hz, 1H, CHHPh), 4.36 (dd,  $J$  = 22.1, 9.8 Hz, 1H, CHP), 4.17–4.09 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.07–4.00 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.97–3.91 (m, 1H, CHCHP), 3.43 (ddd,  $J$  = 12.0, 7.8, 4.7 Hz, 1H, NCHH), 3.15–3.11 (m, 1H, NCHH), 2.36 (br s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.13–2.07 (m, 1H, CHHCH), 2.01–1.94 (m, 1H, CHHCH), 1.92–1.88 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1.66–1.59 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1.30 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.21 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155.61 (s, C=O), 143.05, 138.3, 136.63, 129.48, 128.45, 127.96, 127.83, 127.04 (8  $\times$  s, Ar, Ph), 66.93 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.17 (d,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.89 (d,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 58.73 (d,  $J$  = 8.8 Hz, CHCHP), 51.94 (d,  $J$  = 150.4 Hz, CHP), 46.89 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 27.87 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 24.45 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 21.44 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.30 (d,  $J$  = 5.9 Hz, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 20.49 (s). Minor rotamer:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.57 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.42–7.35 (m, 5H, Ph), 7.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ar), 5.55 (dd,  $J$  = 9.7, 6.9 Hz, 1H, NH), 5.23 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H, CHHPh), 5.12 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H, CHHPh), 4.49 (ddd,  $J$  = 22.5, 9.7, 2.0 Hz, 1H, CHP), 4.24–4.20 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.00–3.91 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.92–3.87 (m, 1H, CHCHP), 3.27 (dt,  $J$  = 9.8, 6.6 Hz, 1H, NCHH), 2.61 (dt,  $J$  = 10.7, 6.8 Hz, 1H, NCHH), 2.41 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.28–2.20 (m, 1H, CHHCH), 2.00–1.94 (m, 1H, CHHCH), 1.92–1.88 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1.66–1.59 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1.25 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.19 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 154.15 (s, C=O), 143.00, 138.56, 136.16, 129.48, 128.53, 127.96, 127.83, 126.65 (8  $\times$  s, Ar, Ph), 67.43 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.17 (d,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.89 (d,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 57.13 (d,  $J$  = 13.7 Hz, CHCHP), 51.71 (d,  $J$  = 146.6 Hz, CHP), 46.40 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 27.60 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 23.94 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 21.50 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.48 (d,  $J$  = 5.6 Hz, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 20.71 (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{24}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_7\text{PS}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 525.1819, found: 525.1834.

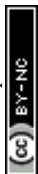
**Racemic mixture of benzyl(R)-2-((R)-(diethoxyphosphoryl)(4-methylphenylsulfonamido)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (rac 34b).** Isolated as a mixture with rac 34a, which could not be separated by the chromatography techniques employed in this study. Mixture of two rotamers (4.5 : 1, r.r.). Major rotamer:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.67 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.42–7.35 (m, 5H, Ph), 7.16 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ar), 6.22 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H, NH), 5.09 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H, CHHPh), 5.02 (d,  $J$  = 12.4 Hz, 1H, CHHPh), 4.29–4.25 (m, 3H, CHCHP,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.07–4.00 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.66–3.60 (m, 1H, CHP), 3.15–3.11 (m, 1H, NCHH), 2.72 (ddd,  $J$  = 10.3, 7.1, 3.1 Hz, 1H, NCHH), 2.31 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 2.13–2.07 (m, 1H, CHHCH), 2.01–1.94 (m, 1H, CHHCH), 1.84–1.81 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1.74–1.70 (m, 1H,  $\text{NCH}_2\text{CHH}$ ), 1.30 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.19 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 157.43 (s, C=O), 143.05 (br s), 138.36, 136.40, 129.52, 128.57, 127.83, 126.14,

126.69 (8  $\times$  s, Ar, Ph), 67.38 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.48 (d,  $J$  = 7.5 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.63 (d,  $J$  = 6.9 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 57.26 (d,  $J$  = 11.1 Hz, CHCHP), 55.15 (d,  $J$  = 156.3 Hz, CHP), 46.40 (s,  $\text{NCH}_2$ ), 29.20 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 23.37 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 21.38 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.21 (d,  $J$  = 6.1 Hz, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 20.49 (s). Minor rotamer:  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 20.88 (s).

**Racemic mixture of tert-butyl(S)-4-((R)-(diethoxyphosphoryl)(4-methylphenylsulfonamido)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (rac 36a).** White solid (54 mg, 72%). Compound rac 36a is a mixture of two rotamers (1.4 : 1, r.r.), mp. 152–153 °C. Major rotamer:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.78 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.29 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, Ar), 5.39 (dd,  $J$  = 10.0, 4.2 Hz, 1H, NH), 4.53–4.45 (m, 1H, CHP), 4.28–4.22 (m, 2H, CHCHP, OCHH), 4.07–4.00 (m, 2H, OCHH, OCHHCH $_3$ ), 3.96–3.90 (m, 1H, OCHHCH $_3$ ), 3.90–3.86 (m, 1H, OCHHCH $_3$ ), 3.62–3.56 (m, 1H, OCHHCH $_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.67 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.56 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.25–1.21 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.10 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152.57 (s, C=O), 143.06, 138.47, 129.33, 127.35 (4  $\times$  s, Ar), 94.30 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 80.80 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 63.83 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 62.66 (d,  $J$  = 7.1 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.56 (d,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 57.28 (d,  $J$  = 13.0 Hz, CHCHP), 49.80 (d,  $J$  = 151.6 Hz, CHP), 28.45 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.10 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 24.48 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.46 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.29 (d,  $J$  = 5.6 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.18 (d,  $J$  = 5.5 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.34 (s). Minor rotamer:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.76 (d,  $J$  = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.29 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H, Ar), 5.08 (dd,  $J$  = 9.2, 3.4 Hz, 1H, NH), 4.53–4.45 (m, 1H, CHP), 4.28–4.22 (m, 2H, CHCHP, OCHH), 4.07–4.00 (m, 4H, OCHH, OCHHCH $_3$ ,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.90–3.86 (m, 1H, OCHHCH $_3$ ), 2.42 (s, 3H,  $\text{ArCH}_3$ ), 1.58 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.39 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.28 (t,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25–1.21 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 151.43 (s, C=O), 143.27, 138.84, 129.44, 126.98 (4  $\times$  s, Ar), 94.61 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 80.66 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 64.06 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 62.97 (d,  $J$  = 7.3 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.45 (d,  $J$  = 7.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 56.36 (d,  $J$  = 14.3 Hz, CHCHP), 51.59 (d,  $J$  = 152.1 Hz, CHP), 28.45 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 24.99 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 22.51 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 21.46 (s,  $\text{ArCH}_3$ ), 16.35 (d,  $J$  = 5.6 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.31 (d,  $J$  = 6.0 Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.19 (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{22}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8\text{PS}$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 521.2081, found: 521.2090.

**tert-Butyl(S)-4-((S)-(diethoxyphosphoryl)(4-methylphenylsulfonamido)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (36b).** Detected in the crude reaction mixture as one rotamer (not isolated):  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 21.03 (s).

**Benzyl(S)-4-((R)-(diethoxyphosphoryl)(4-methylphenylsulfonamido)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (37a).** White solid (47 mg, 75%). Compound 37a is a mixture of two rotamers (1.2 : 1, r.r.). Major rotamer:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.60 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.50–7.47 (m, 2H, Ph), 7.41–7.36 (m, 3H, Ph), 7.22 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H, Ar), 5.47 (dd,  $J$  = 9.6, 4.1 Hz, 1H, NH), 5.26 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H, CHHPh), 5.12 (d,  $J$  = 12.0 Hz, 1H, CHHPh), 4.36 (ddd,  $J$  = 19.2, 9.5, 2.6 Hz, 1H, CHP), 4.28–4.22 (m, 2H, OCHH, CHCHP), 4.07–4.02 (m, 2H, OCHH, OCHHCH $_3$ ), 3.98–3.95 (m, 1H, OCHHCH $_3$ ), 3.90–3.85



(m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 3.80–3.75 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 2.40 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.56 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.49 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.09 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 152.03 (s, C=O), 143.33, 138.51, 136.29, 128.67, 128.31, 128.08, 127.41, 127.14 (8 × s, Ar, Ph), 95.19 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67.39 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 64.37 (s, OCH<sub>2</sub>), 63.02 (d, *J* = 7.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.70 (d, *J* = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.41 (d, *J* = 14.6 Hz, CHCHP), 50.77 (d, *J* = 150.2 Hz, CHP), 25.06 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 23.03 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.57 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16.32 (d, *J* = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.31 (d, *J* = 5.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 20.56. Minor rotamer: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.41–7.34 (m, 5H, Ph), 7.24 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ph), 5.65 (dd, *J* = 9.7, 4.6 Hz, 1H, NH), 5.23 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CHHPh), 5.17 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H, CHHPh), 4.58 (ddd, *J* = 19.7, 9.6, 2.5 Hz, 1H, CHP), 4.28–4.22 (m, 2H, OCHH, CHCHP), 4.07–4.02 (m, 1H, OCHH), 3.98–3.95 (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 3.75–3.62 (m, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCHHCH<sub>3</sub>), 2.38 (s, 3H, ArCH<sub>3</sub>), 1.54 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.42 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.14 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 153.42 (s, C=O), 143.29, 138.42, 136.14, 128.67, 128.23, 128.08, 127.41, 127.14 (8 × s, Ar, Ph), 94.71 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 67.61 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 64.03 (s, OCH<sub>2</sub>), 63.10 (d, *J* = 7.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.94 (d, *J* = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.79 (d, *J* = 13.5 Hz, CHCHP), 49.63 (d, *J* = 151.2 Hz, CHP), 25.97 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 24.81 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 21.55 (s, ArCH<sub>3</sub>), 16.36 (d, *J* = 5.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.23 (d, *J* = 5.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 20.89 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS ([M + H]<sup>+</sup>): 555.1924, found: 555.1919.

**Benzyl(S)-4-((S)-(diethoxyphosphoryl)(4-methylphenyl-sulfonamido)methyl)-2,2-dimethylloxazolidine-3-carboxylate (37b).** Detected in the crude reaction mixture as one rotamer (not isolated): <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 20.50 (s).

**Racemic mixture of benzyl((S)-1-((2S,3S)-3-(diethoxyphosphoryl)-oxiran-2-yl)-2,2,2-trifluoroethyl)carbamate (rac 38).** Pale yellow oil slowly crystallising (44 mg, 74%): <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.44–7.32 (m, 5H, Ph), 5.16 (s, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.81–4.70 (m, 1H, CHP), 4.28–4.11 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.69–3.64 (m, 1H, CHCHCF<sub>3</sub>), 2.93 (dd, *J* = 27.6, 2.4 Hz, 1H, CHCF<sub>3</sub>), 1.68 (s, 1H, OH), 1.38 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 155.58 (s, C=O), 135.34, 128.68, 128.59, 128.25 (4 × s, Ph), 124.04 (q, *J* = 282.4 Hz, CF<sub>3</sub>), 68.04 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 63.59 (d, *J* = 6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.29 (d, *J* = 6.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 51.72 (d, *J* = 1.6 Hz, CHCHCF<sub>3</sub>), 51.24 (q, *J* = 31.5 Hz, CHCF<sub>3</sub>), 45.81 (d, *J* = 204.2 Hz, CHP), 16.45 (d, *J* = 5.4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.43 (d, *J* = 5.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -75.49 (d, *J* = 7.8 Hz). <sup>19</sup>F{<sup>1</sup>H} NMR (565 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = -75.49 (s). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 15.89 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>6</sub>P ([M + Na]<sup>+</sup>): 434.0956, found: 434.0955.

**Diethyl((4S,5S)-4-benzyl-2-oxooxazolidin-5-yl)phosphonate (39).** Pale yellow oil, slowly crystallising (4 mg, 11%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.35 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ph), 7.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ph), 7.20 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H, Ph), 5.06 (s, 1H, NH), 4.45 (dd, *J* = 6.1, 0.7 Hz, 1H, CHP), 4.33–4.25 (m, 1H, CHCH<sub>2</sub>Ph), 4.26–4.17 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.06 (dd, *J* = 13.6, 4.4 Hz, 1H, CHHPh), 2.80 (dd, *J* = 13.6, 9.1 Hz, 1H, CHHPh), 1.35 (m, 6H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 157.05 (s, C=O), 135.46, 129.16, 129.13, 127.52 (4 × s, Ar), 74.98 (d, *J* = 171.9 Hz,

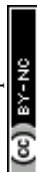
CHP), 64.03 (d, *J* = 6.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.54 (d, *J* = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 54.90 (s, CHCH<sub>2</sub>Ph), 42.22 (d, *J* = 8.9 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 16.49 (d, *J* = 4.4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.46 (d, *J* = 4.4 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P{<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 15.91 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>5</sub>P ([M + H]<sup>+</sup>): 314.1157, found: 314.1155.

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## References

- 1 M. Dryjanski and R. F. Pratt, *Biochemistry*, 1995, **34**, 3569–3575.
- 2 G. Pochetti, E. Gavuzzo, C. Campestre, M. Agamennone, P. Tortorella, V. Consalvi, C. Gallina, O. Hiller, H. Tschesche, P. A. Tucker and F. Mazza, *J. Med. Chem.*, 2006, **49**, 923–931.
- 3 (a) P. J. Roberts, G. A. Foster, N. A. Sharif and J. F. Collins, *Brain Res.*, 1982, **238**, 475–479; (b) P. Kafarski, B. Lejczak, P. Mastalerz, D. Dus and C. Radzikowski, *J. Med. Chem.*, 1985, **28**, 1555–1558; (c) B. Lejczak, P. Kafarski and J. Zygmunt, *Biochemistry*, 1989, **28**, 3549–3555; (d) S. De Lombaert, M. D. Erion, J. Tan, L. Blanchard, L. El-Chehabi, R. D. Ghai, Y. Sakane, C. Berry and A. J. Trapani, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 498–511; (e) J. Oleksyszyn and J. C. Powers, *Methods Enzymol.*, 1994, **244**, 423–441; (f) L. D. Quin, *A Guide to Organophosphorus Chemistry*, Wiley-Interscience, New York, 2000; (g) P. Kafarski and B. Lejczak, *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents*, 2001, **1**, 301–312; (h) S. R. Walker and E. J. Parker, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2006, **16**, 2951–2954; (i) F. Orsini, G. Sello and M. Sisti, *Curr. Med. Chem.*, 2010, **17**, 264–289; (j) Z. H. Kudzin, M. H. Kudzin, J. Drabowicz and C. V. Stevens, *Curr. Org. Chem.*, 2011, **15**, 2015–2071; (k) K. V. Turcheniuk, V. P. Kukhar, G.-V. Röschenhaler, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok and A. E. Sorochinsky, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 6693–6716.
- 4 (a) M. I. Kabachnik and T. Y. Medved, *Dokl. Akad. Nauk SSSR*, 1952, **83**, 689–692; (b) E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, 1952, **74**, 1528–1531.
- 5 (a) R. A. Cherkasov and V. I. Galkin, *Russ. Chem. Rev.*, 1998, **67**, 857–882; (b) G. Keglevich and E. Bálint, *Molecules*, 2012, **17**, 12821–12835.
- 6 H.-J. Ha and G.-S. Nam, *Synth. Commun.*, 1992, **22**, 1143–1148.
- 7 V. S. Abramov, *Zh. Obshch. Khim.*, 1952, **22**, 647–652.
- 8 H. Gröger and B. Hammer, *Chem.-Eur. J.*, 2000, **6**, 943–948.
- 9 (a) P. G. Baraldi, M. Guarneri, F. Moroder, G. P. Pollini and D. Simoni, *Synthesis*, 1982, 653–655; (b) T. Minami and J. Motoyoshiya, *Synthesis*, 1992, 333–349; (c) T. Yokomatsu and S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1992, **3**, 377–378; (d) T. Gajda and M. Matusiak, *Synthesis*, 1992, 367–368; (e) E. Öhler and S. Kotzinger, *Synthesis*, 1993, 497–502; (f) J. J. Kiddle and J. H. Babbler, *J. Org. Chem.*, 1993, **58**, 3572–3574; (g) S. Berté-Verrando, F. Nief, C. Patois and P. Savignac, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1995, 2045–2048.



- 10 (a) H. Fleisch, *Endocr. Rev.*, 1998, **19**, 80–100; (b) J. Neyts and E. De Clercq, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 1997, **41**, 2754–2756; (c) R. Snoeck, A. Holý, C. Dewolf-Peters, J. Van Den Oord, E. De Clercq and G. Andrei, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 2002, **46**, 3356–3361; (d) M. V. Lee, E. M. Fong, F. R. Singer and R. S. Guenette, *Cancer Res.*, 2001, **61**, 2602–2608.
- 11 (a) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin and D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5591–5594; (b) J. F. Dellaria Jr, R. G. Maki, H. H. Stein, J. Cohen, D. Whittern, K. Marsh, D. J. Hoffman, J. J. Plattner and T. J. Perun, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 534–542; (c) T. R. Burke Jr, Z.-H. Li, J. B. Bolen and V. E. Marquez, *J. Med. Chem.*, 1991, **34**, 1577–1581; (d) B. Stowasser, K. H. Budt, L. Jian-Qi, A. Peyman and D. Ruppert, *Tetrahedron Lett.*, 1992, **33**, 6625–6628; (e) J. A. Sikorski, M. J. Miller, D. S. Braccolino, D. G. Cleary, S. D. Corey, J. L. Font, K. J. Gruys, C. Y. Han, K.-C. Lin, P. D. Pansegrau, J. E. Ream, D. Schnur, A. Shah and M. C. Walker, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1993, **76**, 115–118; (f) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, C. A. Free, W. L. Rogers, S. A. Smith, J. M. DeForrest, R. S. Oehl and E. W. Petrillo Jr, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 4557–4569; (g) M. Tao, R. Bihovsky, G. J. Wells and J. P. Mallamo, *J. Med. Chem.*, 1998, **41**, 3912–3916.
- 12 (a) O. Mitsunobu, *Synthesis*, 1981, 1–28; (b) T. Gajda, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1994, **5**, 1965–1972; (c) T. Yokomatsu, Y. Yoshida and S. Shibuya, *J. Org. Chem.*, 1994, **59**, 7930–7933; (d) D. L. Hughes, *The Mitsunobu Reaction in Organic Reactions*, ed. L. A. Paquette et al., John Wiley & Sons, Inc., New York, 2004, vol. 42, pp. 335–656; (e) D. Skropeta, R. Schwörer and R. R. Schmidt, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2003, **13**, 3351–3354.
- 13 (a) X. Creary, C. C. Geiger and K. Hilton, *J. Am. Chem. Soc.*, 1983, **105**, 2851–2858; (b) X. Creary and T. L. Underiner, *J. Org. Chem.*, 1985, **50**, 2165–2170; (c) T. Hanaya, A. Miyoshi, A. Noguchi, H. Kawamoto, M. Armour, A. M. Hogg and H. Yamamoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 1990, **63**, 3590–3594; (d) R. Gancarz, I. Gancarz and U. Walkowiak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1995, **104**, 45–52.
- 14 J. Bird, R. C. De Mello, G. P. Harper, D. J. Hunter, E. H. Karran, R. E. Markwell, A. J. Miles-Williams, S. S. Rahman and R. W. Ward, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 158–169.
- 15 (a) A. A. Thomas and K. B. Sharpless, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 8379–8385; (b) M. Otmar, L. Poláková, M. Masojdková and A. Holý, *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 2001, **66**, 507–516; (c) C. Pousset and M. Larchevêque, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 5257–5260; (d) D. G. Piotrowska and A. E. Wróblewski, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 8405–8410; (e) D. G. Piotrowska and A. E. Wróblewski, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 4310–4315; (f) A. E. Wróblewski and J. Drozd, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 200–206.
- 16 X. Wang, Y. Cai, J. Chen and F. Verpoort, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2016, **191**, 1268–1273.
- 17 (a) J. A. Mikroyannidis and A. K. Tsolis, *J. Heterocycl. Chem.*, 1982, **19**, 1179–1183; (b) G. Pallikonda and M. Chakravarty, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 20503–20511.
- 18 N. Z. Kiss, Z. Rádai, Z. Mucsi and G. Keglevich, *Heteroat. Chem.*, 2016, **27**, 260–268.
- 19 J.-C. Monbaliu and J. Marchand-Brynaert, *Tetrahedron Lett.*, 2008, **49**, 1839–1842.
- 20 (a) M. I. Kabachnik and T. Medved, *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.*, 1953, 1126–1128; (b) M. I. Kabachnik and T. Medved, *Izv. Akad. Nauk, Ser. Khim.*, 1954, 1024–1026.
- 21 K. A. Petrov, V. A. Chazov and T. S. Erokhina, *Zh. Obshch. Khim.*, 1975, **45**, 737–748.
- 22 V. I. Krutikov, A. I. Lavrentiev and E. W. Sukhanowskaya, *Zh. Obshch. Khim.*, 1991, **61**, 1321–1325.
- 23 V. I. Galkin, E. R. Zvereva, A. A. Sobanov, I. V. Galkina and R. A. Cherkasov, *Zh. Obshch. Khim.*, 1993, **63**, 2224–2227.
- 24 I. V. Galkina, A. A. Sobanov, V. I. Galkin and R. A. Cherkasov, *Russ. J. Gen. Chem.*, 1998, **68**, 1398–1401.
- 25 (a) N. S. Zefirov and E. D. Matveeva, *ARKIVOC*, 2008, (i), 1–17; (b) R. Gancarz, *Tetrahedron*, 1995, **51**, 10627–10632.
- 26 T. Cytlak, M. Saweliew, M. Kubicki and H. Koroniak, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 10050–10059.
- 27 (a) M. T. Reetz, *Chem. Rev.*, 1999, **99**, 1121–1162; (b) M. Kaźmierczak and H. Koroniak, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **139**, 23–27.
- 28 A. E. Wróblewski and K. B. Balcerzak, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 427–431.
- 29 T. Katagiri, M. Takahashi, Y. Fujiwara, H. Ihara and K. Uneyama, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 7323–7329.
- 30 R. Gancarz, I. Gancarz and A. Deron, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2000, **161**, 61–69.
- 31 B. Kaboudin and H. Zahedi, *Chem. Lett.*, 2008, **37**, 540–541.
- 32 (a) S. Fustero, E. Salavert, B. Pina, C. Ramírez de Arellano and A. Asensio, *Tetrahedron*, 2001, **57**, 6475–6486; (b) J. A. Barten, E. Lork and G.-V. Rösenthaller, *J. Fluorine Chem.*, 2004, **125**, 1039–1049; (c) Z.-J. Liu, Y.-Q. Mei and J.-T. Liu, *Tetrahedron*, 2007, **63**, 855–860.
- 33 M. N. Dimukhametov, E. V. Bayandina, E. Y. Davydova, A. T. Gubaidullin, I. A. Litvinov and V. A. Alfonsov, *Mendeleev Commun.*, 2003, **13**, 150–151.
- 34 M. Rapp, P. Mrowiec and H. Koroniak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2017, **192**, 745–751.
- 35 A. Dondini and D. Perrone, *Synthesis*, 1997, 527–529.
- 36 A. E. Wróblewski and W. T. Konieczko, *Monatsh. Chem.*, 1984, **115**, 785–791.
- 37 (a) V. S. Abramov, Y. A. Bochkova and A. D. Polyakova, *Zh. Obshch. Khim.*, 1953, **23**, 1013–1016; (b) J. Li and P. Beak, *J. Am. Chem. Soc.*, 1992, **114**, 9206–9207.
- 38 F. Xichun, Q. Guofu, L. Shucaí, T. Hanbing, W. Lamei and H. Xianming, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2006, **17**, 1394–1401.
- 39 T. Ibuka, K. Nakai, H. Habashita, Y. Hotta, A. Otaka, H. Tamamura, N. Fujii, N. Mimura, Y. Miwa, Y. Chounan and Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, 1995, **60**, 2044–2058.
- 40 H. Tamamura, T. Kato, A. Otaka and N. Fujii, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 2468–2473.
- 41 (a) Y. Yamauchi, T. Kawate, T. Katagiri and K. Uneyama, *Tetrahedron*, 2003, **59**, 9839–9847; (b) I. D. Titanyuk, I. P. Beletskaya, A. S. Peregodov and S. N. Osipov, *J. Fluorine Chem.*, 2007, **128**, 723–728.



- 42 N. Katayama, S. Tsubotani, Y. Nozaki, S. Harada and H. Ono, *J. Antibiot.*, 1990, **43**, 238–246.
- 43 Y. Xu, M. Tanaka, H. Arai, J. Aoki and G. D. Prestwich, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2004, **14**, 5323–5328.
- 44 T. Yokomatsu, T. Yamagishi and S. Shibuya, *Tetrahedron: Asymmetry*, 1993, **4**, 1401–1404.
- 45 T. Cytlak, M. Kaźmierczak, M. Skibińska and H. Koroniak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2017, **192**, 602–620.
- 46 F. Palacios, C. Alonso and J. M. de los Santos, *Chem. Rev.*, 2005, **105**, 899–932.
- 47 M. Ordonez, J. L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela and A. Arizpe, *Curr. Org. Synth.*, 2012, **9**, 310–341.
- 48 *CrysAlis PRO (Version 1.171.38.41)*, Rigaku Oxford Diffraction, 2015.
- 49 G. M. Sheldrick, *Acta Crystallogr.*, 2008, **64**, 112.
- 50 K. Thai, L. Wang, T. Dudding, F. Bilodeau and M. Gravel, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 5708–5711.
- 51 (a) Y. St-Denis and T. H. Chan, *J. Org. Chem.*, 1992, **57**, 3078–3085; (b) C. Mazzini, L. Sambri, H. Regeling, B. Zwanenburg and G. J. F. Chittenden, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 3351–3356.
- 52 E. Richmond, K. B. Ling, N. Duguet, L. B. Manton, N. Çelebi-Ölçüm, Y.-H. Lam, S. Alsancak, A. M. Z. Slawin, K. N. Houk and A. D. Smith, *Org. Biomol. Chem.*, 2015, **13**, 1807–1817.
- 53 (a) P. Garner, *Tetrahedron Lett.*, 1984, **25**, 5855–5858; (b) P. Garner and J. M. Park, *J. Org. Chem.*, 1987, **52**, 2361–2364.
- 54 (a) J. Wu, S. Gao, G. Liao, H. Lin and A. Nie, *Synth. Commun.*, 2012, **42**, 2907–2916; (b) C. A. Flentge, J. T. Randolph, P. P. Huang, L. L. Klein, K. C. Marsh, J. E. Harlan and D. J. Kempf, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 5444–5448; (c) S. Mirilashvili, N. Chasid-Rubinstein and A. Albeck, *Eur. J. Org. Chem.*, 2010, 4671–4686; (d) G. Berger, M. Gelbcke, E. Cauët, M. Luhmer, J. Nève and F. Dufrasne, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 545–548; (e) S. Kitahata, T. Chiba, T. Yoshida, M. Ri, S. Iida, A. Matsuda and S. Ichikawa, *Org. Lett.*, 2016, **18**, 2312–2315.
- 55 (a) P. L. Beaulieu and P. W. Schiller, *Tetrahedron Lett.*, 1988, **29**, 2019–2022; (b) N. I. Martin, J. J. Woodward, M. B. Winter and M. A. Marletta, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 1758–1762.
- 56 O. O. Kolodyazhnaya, A. O. Kolodyazhnaya and O. I. Kolodyazhnyi, *Russ. J. Gen. Chem.*, 2014, **84**, 169–170.



## PAPER

Cite this: *RSC Adv.*, 2018, 8, 24444

# Pyrrolidine and oxazolidine ring transformations in proline and serine derivatives of $\alpha$ -hydroxyphosphonates induced by deoxyfluorinating reagents†

 Patrycja Kaczmarek, Magdalena Rapp \* and Henryk Koroniak

Transformations of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from proline or serine by treatment with different deoxyfluorinating reagents (DAST, Deoxofluor, PyFluor) are reported. Depending on the applied reagent, as well as the protecting group used (*N*-Cbz, *N*-Boc, *N*-Bn) different types of products are observed. The reaction of *N*-Cbz or *N*-Boc prolinols with DAST or Deoxofluor due to aziridinium intermediate participation gave fluorinated amino phosphonates such as piperidine and pyrrolidine derivatives and/or oxazolidine-2-ones. Similarly, the analogous reaction of *N*-Cbz or *N*-Boc protected serinol yielded oxazolidine-2-ones or its fluorinated analogues. As the second type of product formed by DAST-induced reaction of serine derivatives, aziridines were obtained. Only in the case of deoxyfluorination of *N*-benzyl prolinols were both diastereoisomers of  $\beta$ -fluoropiperidine- $\alpha$ -phosphonates formed, while the reaction of protected *N*-benzyl serinols gave fluorinated oxazolidines. Moreover, application of PyFluor gave sulfonate derivatives.

 Received 16th June 2018  
Accepted 30th June 2018

DOI: 10.1039/c8ra05186k

rsc.li/rsc-advances

## Introduction

The replacement of the carboxylic groups in amino acids by the phosphonate moiety or related functions resulted in the formation of  $\alpha$ - and  $\beta$ -amino phosphonic acid derivatives. Between them, the aminoalkylphosphonate esters are frequently synthesized due to their wide spectrum of biological properties applied in medicine as well as in agriculture.<sup>1</sup> Moreover, amino phosphonates represent models of the tetrahedral transition states in activated complexes formed during the hydrolysis of natural peptides<sup>2</sup> and were proved to be suitable substrates for some enzymes inhibitions.<sup>1a,b</sup> As a representative example, dipeptides containing phosphonated proline analogue have been found as specific irreversible inhibitors of dipeptidyl peptidase IV (DPP IV).<sup>3</sup> On the other hand, a phosphonic acid analogue of serine as a visualization agent in rat kidney and skeletal bones has been applied.<sup>4</sup> The biomedical application of amino phosphonates makes them attractive targets in organic synthesis. Thus, organophosphorus analogues of almost all proteinogenic amino acids have been already obtained. Among them, the preparation of phosphoproline,<sup>5</sup> phosphohomoproline<sup>6</sup> or synthesis of phosphonic acid analogues of serine have been

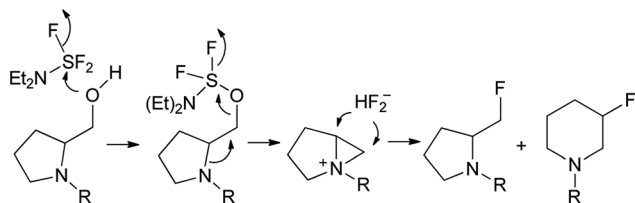
reported.<sup>7</sup> Moreover, since the observation, that group of  $\alpha$ -monofluoroalkylaminophosphonates could be applied as a nonhydrolysable isopolar surrogate of naturally occurring phosphates (where C–O–P bridge was replaced by C–CHF–P linkages),<sup>8</sup> several syntheses of some monofluorinated alkylphosphonic acid analogues have been reported.<sup>9</sup> The introduction of the fluorine atom in organic compounds has a deep electronic and steric impact, affecting interactions between fluorine-containing inhibitors and target enzymes.<sup>10</sup> This effect is especially noticeable in a group of fluorinated amino phosphonates.<sup>11</sup> Thus, monofluoro- and difluoro phosphoserine analogues as potent inhibitors of alanine racemase have been reported.<sup>11a</sup> Moreover, dipeptides containing  $\beta$ -fluorinated phosphoproline have been designed as a phosphonate-based transition-state analogue of inhibitors of proline selective serine dipeptidases.<sup>11b</sup>

One of the common strategy in the synthesis of monofluorinated amino phosphonates has involved nucleophilic fluorination of the hydroxyl group in hydroxyphosphonates and as the most common reagents (diethylamino)sulfur trifluoride (DAST),<sup>12</sup> DeoxoFluor<sup>13</sup> and PyFluor<sup>14</sup> were used. Generally, the mechanism of deoxyfluorination with DAST involves the attack of the hydroxyl group of alcohol substrate to the electrophilic deoxyfluorinating agent (with a generation of activated alcohol –OSF<sub>2</sub>NEt<sub>2</sub> along with fluoride ion).

The latter then displaces of leaving group to produce the corresponding alkyl fluoride. However,  $\beta$ -aminoalcohols such as prolinol derivatives the reaction is frequently going through

Faculty of Chemistry, Adam Mickiewicz University in Poznań, Umultowska 89b, 61-614 Poznań, Poland. E-mail: magdrapp@amu.edu.pl

† Electronic supplementary information (ESI) available: Experimental details, compounds characterization, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P and 2D NMR spectra of compounds. See DOI: 10.1039/c8ra05186k



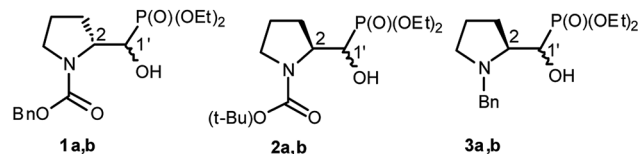
Scheme 1 Deoxyfluorination of prolinol with DAST.

aziridinium intermediate due to neighbouring group participation leading to ring opening by fluoride ion, resulting in restoration or ring expansion in some cases (Scheme 1).<sup>15</sup> In case of phosphonates, depending on the structure and applied reagent, the fluorination proceeds with different regioselectivity. Thus, fluorination with DAST of  $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminoalkylphosphonates originated from aliphatic amino acids as well as phenylalanine gave  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -aminoalkylphosphonates as major isomers.<sup>16</sup> For comparison, the application of PyFluor and DBU in the same systems resulted in the formation of mainly  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -aminoalkylphosphonates.<sup>17</sup> On the other hand, the reactions of proline derived  $\alpha$ -hydroxyphosphonates with DAST led to the corresponding  $\alpha$ -fluoroalkylphosphonates<sup>11b</sup> while the fluorination of  $\beta$ -hydroxy- $\gamma$ -aminoalkylphosphonates gave the appropriate  $\beta$ -fluoroalkylphosphonates.<sup>11c</sup> Other approaches yielding  $\alpha$ -fluoro- $\beta$ -aminoalkylphosphonates involved electrophilic fluorination of  $\beta$ -ketophosphonates and next enamine formation<sup>18</sup> or addition of anion species  $[C(TMS)FP(O)(OEt)_2]^-$  to appropriate iminium salt.<sup>8a</sup> Moreover, applications of suitable methylphosphonate carbanions in the synthesis of  $\alpha$ -fluoro- $\gamma$ -amino phosphonates<sup>11c,19</sup> or  $\gamma$ -monofluoro- $\beta$ -aminoalkylphosphonates<sup>20</sup> were reported.

Our recent studies revealed that nucleophilic fluorination of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates derived from *O*-isopropylidene glyceraldehyde with DAST has led to oxirane formation due to the substitution of DAST-derived leaving group by hydroxyl group from the adjacent stereogenic centre.<sup>21</sup> By contrast, stereoselective deoxyfluorination of hydroxyphosphonates derived from an *O*-isopropylidene-pentofuranose gave major fluoride possessing *D*-*glu* configuration. Moreover, we found that fluorination of tertiary alcohols derived from di-*O*-isopropylidene-hexofuranose and 1,2-*O*-isopropylidene-pentofuranose have been stereo controlled by the neighbouring bottom-face 1,2-*O*-isopropylidene group oxygen leading preferentially to one diastereoisomer of allylic, phenylacetylene, styryl, and benzylic fluorides.<sup>22</sup> Herein, we present our studies evaluating different substrates scope for deoxyfluorination reaction with an emphasis on neighbouring group participation resulting transformation of phosphonate amino acids analogues.

## Results and discussion

We started with  $\alpha$ -hydroxyphosphonates derivatives of proline and serine possessing *N*-carboxybenzyl, *N*-*tert*-butoxycarbonyl, and *N*-benzyl as protecting groups. Thus the nucleophilic fluorination of prolinols such as **1a,b** (Cbz), **2a,b** (Boc) and **3a,b** (Bn)

Scheme 2 Structures of starting  $\alpha$ -hydroxyphosphonates proline derivatives **1–3a,b**.

prepared according to known procedures (see Experimental section) were performed. Predominantly diastereoisomers (*2R,1'S*)-**1a** and (*2S,1'R*)-**2a,3a** were applied, while minor diastereoisomers possess (*2R,1'R*)-**1b** and (*2S,1'S*)-**2b,3b** configurations, respectively (Scheme 2). Treatment of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates **1a,b** or **2a,b** with DAST gave mainly two type of phosphonates **4–7** (<sup>31</sup>P NMR)(Scheme 3).

Primary experiments indicated that compounds **4** and **5**, as well as non-fluorinated **6a** or **7a**, arose from major **1a** (*2R,1'S*) or **2a** (*2S,1'R*) diastereoisomers while from **1b** (*2R,1'R*) or **2b** (*2S,1'S*) only bicyclic **6b** or **7b** were formed (Table 1). Stereochemistry of the fluorination of **1a** (or **2a**) is a consequence of the transformation of  $\alpha$ -hydroxyl moiety into good leaving group ( $-OSF_2N(Et)_2$ ) and its substitution by electron pair of pyrrolidine nitrogen atom ( $S_N2$ , pathway a Scheme 3) yielding aziridinium ion, analogously to the intermediate formed during fluorination of proline derivatives (Scheme 1). A subsequent attack of fluoride ion as  $HF_2^-$  (second  $S_N2$  reaction) gave preferentially  $\beta$ -fluoro- $\alpha$ -phosphonate piperidine **4** or **5**. Ring expansion during deoxyfluorination of prolinols with DAST has been already reported.<sup>15</sup> Moreover, rearrangement of optically active prolinols by treatment with DAST afforded only one optically active diastereoisomer of piperidines.<sup>15</sup> Also, Kaźmierczak *et al.* reported fluorination of  $\alpha$ -hydroxyphosphonate analogues of amino acids such as phenylalanine or valine leading to  $\alpha$ -amino- $\beta$ -fluoroalkylphosphonates *via* aziridinium ion.<sup>16</sup> In our case, two signals of main fluorinated product **4** or **5** [appearing as a mixture of rotamers (1.1 : 1, r.r.),

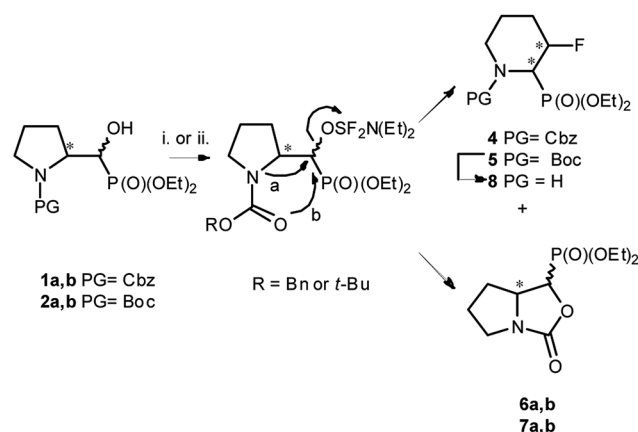
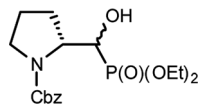
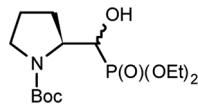
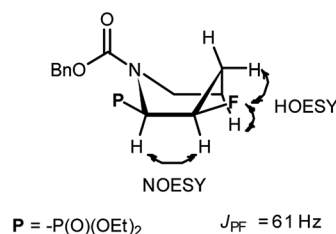
Scheme 3 Reaction of **1–2a,b** with DAST (Table 1) (**4** 43% and **6a,b** 45%; **5** 38% and **7a,b** 53%); or DeoxoFluor ( $CH_2Cl_2$ , RT, 24 h)(**4** 38% and **6a,b** 43%; **5** 30% and **7a,b** 48%); and deprotection of **5** (**8** 73%); [configurations of stereogenic centres in the text].

Table 1 Fluorination of 1a,b or 2a,b with different fluorinating agents<sup>a</sup>

				Products ratio <sup>b</sup> (isolated yield%)		
Substrate	d.r.	Cond.	Reagent	4 or 5	6a : 6b or 7a ; 7b	9 or 10
 <b>1a:1b</b>	22.8 : 1	i	DAST	11 (43)	9.5 : 1 (45)	2 (8)
	22.8 : 1	ii	DAST	10 (41)	9.2 : 1 (45)	2.6 (7)
	2.6 : 1	iii	DAST	5.3 (36)	6.8 : 5.1 (56)	1 (—)
	1 : 1.4	i	DAST	1 (10)	1 : 2.9 (40)	—
 <b>2a:2b</b>	20 : 1	iv	DeoxoFluor	8.8 (38)	9.1 : 1 (43)	2 (traces)
	2.7 : 1	iii	DAST	1.3 (23)	1.4 : 1 (44)	Traces
	3.8 : 1	iii	DAST	1.8 (38)	2.0 : 1 (53)	Traces
	36 : 1	iv	DeoxoFluor	16 (30)	23 : 1 (48)	Traces

<sup>a</sup> (i)  $-78\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 0\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1.5 h); (ii)  $0\text{ }^{\circ}\text{C} \rightarrow 40\text{ }^{\circ}\text{C}$  (1 h); (iii)  $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 3 h, RT (1 h); (iv) RT (24 h). <sup>b</sup> Ratio of products in crude reaction mixture, <sup>31</sup>P NMR.

due to presence of *N*-Cbz or *N*-Boc protecting group, isolated yields 43% and 38%, respectively] were located in <sup>19</sup>F NMR at  $\delta$ :  $-180/179$  ppm (as m), in the area habitually occupied by signal of secondary alkyl fluoride.<sup>23</sup> Moreover, coupling constants values <sup>2</sup>*J*<sub>H2P</sub> 21 Hz, <sup>2</sup>*J*<sub>H3F</sub> 46 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>H2F</sub> 19 Hz as well as the location of signals for CHF at  $\delta$ : 85 ppm (<sup>2</sup>*J*<sub>CF</sub> 179 Hz), CHP at *c.a.*  $\delta$ : 53 ppm (<sup>2</sup>*J*<sub>CP</sub> 150 Hz, <sup>3</sup>*J*<sub>CF</sub> 22 Hz) in <sup>13</sup>C NMR spectra indicated piperidine ring formation with the vicinal arrangement of fluorine substituent and phosphonate moiety. To compare, in case of fluorocyclohexane the values of coupling constants <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> equal 44 Hz (for *anti*) or <sup>3</sup>*J*<sub>HF</sub> 10 Hz for *gauche* conformations were reported.<sup>23</sup> In our case, we have observed the extremely high value of coupling constants (<sup>3</sup>*J*<sub>FP</sub> 62/63 Hz). Usually, the <sup>3</sup>*J*<sub>PF</sub> coupling constants range from *c.a.* 0 Hz to 9 Hz as observed for two stereoisomers of diethyl 2-fluorocyclohexyl phosphonate.<sup>24</sup> On the other hand, in case of *N,N*-dibenzyl- $\alpha$ -amino- $\beta$ -fluoroalkylphosphonates the values of *J* for conformations *gauche* (<sup>3</sup>*J*<sub>PF</sub> 8–10 Hz) and *anti* (<sup>3</sup>*J*<sub>PF</sub> 15–19 Hz) were reported.<sup>16</sup> In our case the most probably, the high value of coupling constants is due to the attempted arrangement of C–F and C–P bonds with equatorially situated fluorine and phosphonate substituents<sup>25</sup> in the ring. Thus, piperidine existed as slightly twisted boat conformation forced the most probably by bulky *N*-protecting group vicinal to phosphonate moiety (compound 4, Scheme 4). Stereochemistry of 4 as (2*R*,3*R*) was confirmed by further <sup>19</sup>F–<sup>1</sup>H HOESY experiments showing NOEs between fluorine atom and protons: H-4 and H-5; as well as NOEs between H-2 (CHP) and H-3 (CHF) (<sup>1</sup>H–<sup>1</sup>H NOESY) and indicated the additional participation of protecting group (*N*-Boc) in



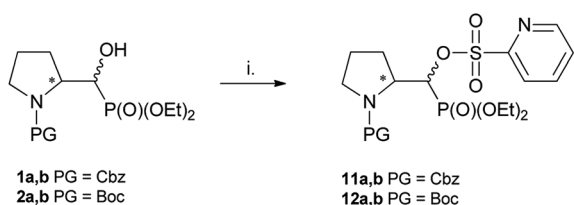
Scheme 4 The slightly twisted boat conformation of 4 with observed correlations and values of coupling constants.

product formation. Also in  $\beta$ -fluoroethylamide C–F and CN(CO) bonds prefer to adopt the *gauche* conformation.<sup>26</sup> To confirm the influence of bulky *N*-Cbz or *N*-Boc groups on a conformation of 4–5, deprotection of 5 (TFA) was carried out to give compound 8 (yield 73%). Thus, piperidine 8 shows <sup>3</sup>*J*<sub>FP</sub> 5/6 Hz (<sup>19</sup>F, <sup>31</sup>P NMR) indicating the less strained arrangement of fluorine substituent and phosphonate moiety in piperidine ring.

The second main type of products – phosphonates 6a,b or its enantiomers 7a,b possess oxazolidine-2-one fragments and have been formed as a result of substitution of DAST derived leaving group in 1–2a,b by carbonyl electron pair from *N*-Cbz (*N*-Boc) moieties (pathway b, Scheme 3), analogously to the reaction *N*-Boc protected  $\beta$ -aminoalcohol with DAST.<sup>27</sup> Configuration at stereogenic centers in CHP of both diastereoisomers of 6 or 7 was reversed compared to appropriate diastereoisomer of starting 1–2a,b. Thus, the structure of major and minor diastereoisomers of non-fluorinated oxazolidine-2-ones 6a,b arising from 1a,b were determined on the base of the NMR spectra and NOESY

experiments and were determined as the *trans* **6a** for major and *cis* **6b** for minor isomers, and respectively their enantiomers *trans* **7a** and *cis* **7b** if starting material was **2a,b**. The stereochemical assignment of *trans/cis* oxazolidinones was applied already for determination of stereochemistry in L-phenylalanine derived hydroxyphosphonates, serving as suitable substrates for aspartyl protease renin inhibitors.<sup>28</sup> Moreover, careful inspection of <sup>19</sup>F NMR spectra led to observation of other fluorinated products **9** or **10** visible as traces at  $\delta$ : -226/227 ppm with two-bond H-F coupling constants value being about <sup>2</sup>J<sub>FH</sub> 47 Hz and <sup>2</sup>J<sub>FP</sub> 77 ± 2 Hz, analogically to β-amino-α-fluoroalkylphosphonates.<sup>16</sup> Compound **9** was formed solely from **1a** as a second regioisomer of aziridinium ring opening the most probably (pathway a, Schemes 3 and 1). Analogically, compound **10** derived from **2a**. The resulting ratio of products of the reaction of **1a,b** as well as **2a,b** with various fluorinating agents (crude, <sup>31</sup>P NMR), with reaction conditions are presented below (Table 1). The presented experiments indicated, that in both cases from **1a,b** as well as from **2a,b** three analogous type of compounds were formed and in different temperatures ranges similar ratio of products was observed (DCM, 4 equiv. of DAST). We have determined that compounds **4** and **5**, as well as **6a** or **7a**, were formed from **1a** or **2a** while from **1b** or **2b** only bicyclic **6b** or **7b** were produced. Compound **9** arising from major diastereoisomer of **1a** was visible as traces in <sup>31</sup>P NMR while in the reaction carried out at a higher temperature slightly higher contribution of fluoride **9** was detected. On the other hand, the reactions of **1a,b** or **2a,b** (with a different ratio of stereoisomers) carried out with Deoxofluor (RT, 24 h) gave the same products **4–7**, **9–10** with a parallel ratio to reaction with DAST. Moreover, the reactions of **1a,b** (3.3 : 1, d.r.) or **2a,b** (37 : 1, d.r.) with PyFluor (DBU, toluene, RT, 5 d) gave alkylphosphoryl pyridine-2-sulfonates **11a,b** or **12a,b** (3 : 1 or 74 : 1, d.r.) with yields 78% and 74%, respectively (Scheme 5). Thus, the reaction of **1a,b** with PyFluor gave **11a,b** as a mixture of two appropriate diastereoisomers without any configuration changes analogically to starting materials. The positions of signals in <sup>31</sup>P NMR were shifted toward higher field ( $\delta_P$  15.1/14.7 ppm for **11a** or  $\delta_P$  15.4/15.5 ppm for **12a**), comparing with α-hydroxyphosphonates **1–2a,b**. The formation of sulfonates instead of fluorides was also already reported.<sup>29</sup> Also, Kaźmierczak *et al.* reported the sulfonates formation during fluorination of α-hydroxyphosphonate analogues of amino acids such as phenylalanine possessing phthaloyl protecting group.<sup>17</sup>

On the base of the results described for prolinols **1–2a,b** we next examined the fluorination of diastereoisomeric mixture of **3a,b** having benzyl as *N*-protecting group (Table 2).



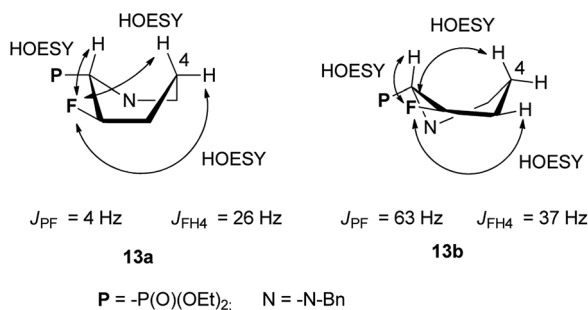
Scheme 5 Reaction of **1–2a,b** with PyFluor (PyFluor, DBU, MePh, RT, 5d; **11a,b** 78%, **12a,b** 74%).

Table 2 Fluorination of **3a,b** with different fluorinating agents<sup>a</sup>

Substrate		d.r.	Cond.	<b>13a</b>	<b>13b</b>	<b>14</b>	Yields [%] <sup>b</sup> (d.r.)
<b>3a : 3b</b>							
	1.1 : 1	i		3.2	1	—	59 (3.2 : 1)
	2.1 : 1	ii <sup>c</sup>		9.8	1	—	49 (11.2 : 1)
	2.1 : 1	iii		34	1	—	48 (20 : 1)
	2.1 : 1	iv		5.7	1	—	58 (6.3 : 1)
	1.9 : 1	v <sup>d</sup>		2.2	—	1	19 (—)

<sup>a</sup> (i) DAST, 0 °C → 45 °C (1 h); (ii) DAST, -78 °C (1 h) → 45 °C (0.75 h); (iii) DAST, -78 °C (1 h) → 45 °C (0.75 h), RT (3 h); (iv) Deoxofluor, RT (24 h); (v) PyFluor, DBU, MePh, RT, 5 d. <sup>b</sup> Isolated yields (<sup>31</sup>P NMR). <sup>c</sup> 27% unreacted **3b**. <sup>d</sup> 44% unreacted **3b**.

When the reaction of **3a,b** (2.1 : 1 d.r.) with DAST was set up at -78 °C, next was carried out at 45 °C for 0.75 h we observed mainly transformation of **3a** into fluorinated product **13a**. In addition, while both isomers **3a** and **3b** were consumed, ratio **13a** : **13b** was not corresponding to starting d.r. ratio, presumably due to the presence of other product, not isolated ( $\delta_P$ : 10 ppm, in the crude reaction mixture). On the other hand, the reaction condition -78 °C (1 h) → 45 °C for 1 h followed by treatment at RT for 3 h gave two fluorinated phosphonates **13a,b** without by-product (<sup>31</sup>P NMR) with the isolated yield 59%. The separate experiment indicated that compound **13b** is formed from **3b**, and for its formation the higher temperature (45 °C, 0.75 h) was necessary. To compare, the reaction of **3a,b** with Deoxofluor gave **13a,b** with lower diastereoselectivity comparing to reaction with DAST. Surprisingly, the down-field shifted two sets of signals corresponded to compounds **13a** and **13b** and located around  $\delta$ : -146 ppm (<sup>3</sup>J<sub>FP</sub> 3 Hz) and at  $\delta$ : -145 ppm (<sup>3</sup>J<sub>FP</sub> 64 Hz) in <sup>19</sup>F NMR indicated that **13a** and **13b** have different structures comparing piperidines **4** and **5**. Nevertheless, the careful analysis of <sup>13</sup>C NMR indicated characteristic signals and coupling constants values for C-3 at  $\delta$ : 96 ppm (<sup>1</sup>J<sub>CF</sub> 180 Hz), C-2 at  $\delta$ : 65 ppm (<sup>1</sup>J<sub>CP</sub> 125/150 Hz, <sup>2</sup>J<sub>CF</sub> 26/22 Hz) confirming that both compounds are diastereoisomers. On the base of <sup>19</sup>F-<sup>1</sup>H HOESY and NOESY experiments, the arrangement of substituents in **13a** was determined (Scheme 6). Thus, NOE's between fluorine atom and protons: H-2 as well as H-4 (not shown) and H-5 indicated boat conformation and C-P and C-F in a gauche arrangement, additionally confirmed by the value of <sup>3</sup>J<sub>H4F</sub> 26 Hz indicating coupling of fluorine with equatorial H-4 (*syn*-periplanar). While compound **13a** had <sup>3</sup>J<sub>FP</sub> 4 Hz, analogically to less strained **8**, in case of compound **13b** we have observed analogous vicinal coupling constants as piperidines **4** and **5** (<sup>3</sup>J<sub>FP</sub> 63 Hz) suggesting eclipsed conformation, with dihedral angle value *c.a.* 0° between C-P and C-F bond (equatorials). Additionally, <sup>19</sup>F-<sup>1</sup>H HOESY experiments showing NOEs between a fluorine atom and protons: H-2, H-4 and H-5, analogically to compound **4**. These observations allow us to

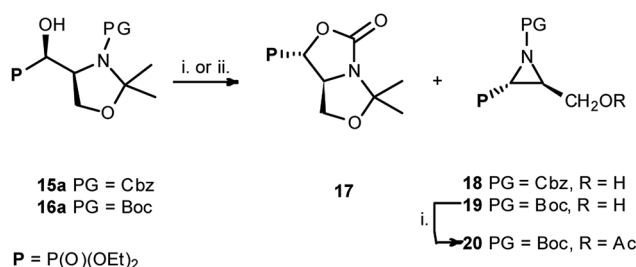


Scheme 6 The conformations of **13a** and **13b** with observed  $^{19}\text{F}$ - $^1\text{H}$  NOEs correlations and some values of coupling constants.

propose configuration (2*S*,3*R*) for **13a** and (2*S*,3*S*) for piperidine **13b** with *trans*- and *cis*-arrangements of fluorine and phosphonate group in a six-member ring.<sup>25</sup> Analogous reaction of **3a,b** with PyFluor (DBU, toluene) led to **13a** in addition to  $\beta$ -amino- $\alpha$ -fluoroalkylphosphonates **14** (2.2 : 1, crude **13a** : **14** ratio). Moreover, remaining diastereoisomer **3b** stayed intact in the reaction mixture, while reaction at a higher temperature (45 °C, 0.75 h) led to decomposition of starting materials. These results are contrary to the reaction of  $\beta$ -amino- $\alpha$ -hydroxyalkylphosphonates with PyFluor where mainly  $\alpha$ -fluoroalkylphosphonates were formed,<sup>17</sup> although the amount of the second regioisomer in our case was higher compared to the analogous reaction of **3a,b** with DAST.

Taking into account the neighbouring groups participation in deoxyfluorination of  $\alpha$ -hydroxyphosphonate proline derivatives, we have decided to investigate similar reaction on serine derivatives having *N*-Cbz, *N*-Boc, and *N*-Bn protecting groups. Thus, the reaction with DAST [−78 °C (3 h) → RT (16 h)] carried on **15a,b** or **16a,b** [99 : 1 d.r., (4*S*,1'*R*, : 4*R*,1'*S*)] gave two type of products: bicyclic **17** and aziridines **18** with yields 32% and 17% (or **17** and **19** with yields 40% and 56%, respectively) (Scheme 7).

Similarly, to the formation of **6a,b**, bicyclic oxazolidine-2-one **17** arose by the attack of carbamate C=O electron pair (from Cbz or Boc) on leaving group (−OSF<sub>2</sub>N(Et)<sub>2</sub>) coming from the reaction of an alcohol moiety with DAST (Scheme 7). On the base of NMR analysis, we were able to assign stereochemistry of compound **17**. Thus, diagnostic signals located at  $\delta_{\text{H}}$  4.38 ppm (dd, *J* 6 Hz, *CHP*) and at  $\delta_{\text{H}}$  4.54 ppm (ddt, *J* 15, 7, 6 Hz, *CHCHP*) indicated (1*S*,7*aS*) diastereoisomer of **17**, and additional NOESY experiments confirmed that both protons are on the opposite side of oxazolidinone ring. Moreover, coupling constants value  $^3J_{\text{PH}}$  15 Hz in case of **17** corresponded to dihedral-angle dependence in phosphonates.<sup>30</sup> Similar value  $^3J_{\text{PH}}$  11 Hz was also reported by De La Cruz *et al.* and confirmed *trans* oxazolidine-2-one formation.<sup>31</sup> Second isolated type of products, aziridines **18** or **19** were formed by attack of electrons from neighbouring nitrogen atom (*N*-Boc, Cbz) on hydroxyl derived leaving group (−OSF<sub>2</sub>N(Et)<sub>2</sub>), as in case of first step of **4** and **5** formation (pathway a, Scheme 3), with subsequent removal of *N,O*-isopropylidene protecting group. These assumptions were confirmed by NMR spectroscopy, as well as the transformation of **19**, to known acetyl derivatives **20**<sup>32</sup> additionally proving



Scheme 7 Reaction of **15**–**16a** with DAST (i) or DeoxoFluor (ii) from **15a**: DAST: **17** 32% and **18a** 17%; from **16a** (Table 3), and preparation of **20** (ii) Ac<sub>2</sub>O, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, AcOEt, **20** 82%.

configuration (2*S*,3*S*) of compound **19**. Moreover, aziridine **19** existed as a mixture of two rotamers that could be separated by the chromatography techniques.

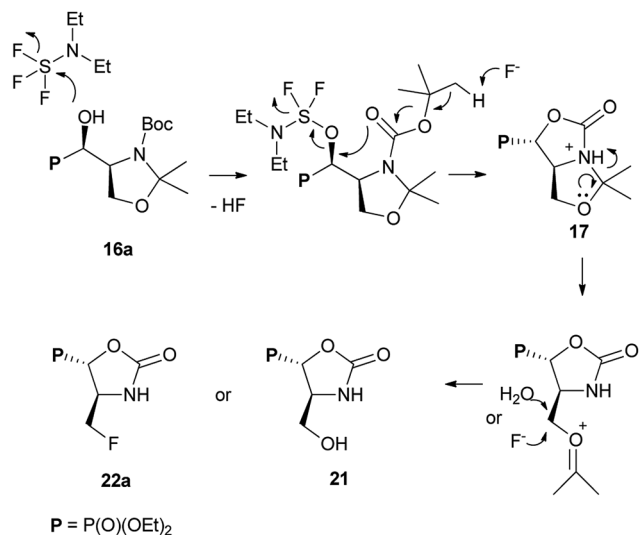
The formation of aziridine from aziridinium ion by DAST treatment is contrary to known ring-expansion reactions observed for hydroxyphosphonate derivatives of proline **1a,b**–**3a,b**. However, treatment of hydroxy diazepan-2-ones<sup>33</sup> or indolizine<sup>34</sup> derivatives with DAST followed by the nitrogen participation yielded ring contractions as well. On the other hand, application of DAST or Deoxofluor with **16a** under varied conditions gave aziridine **19** and phosphonates **17** and/or **21**, **22a,b** respectively (Table 3).

Surprisingly, when the temperature of the reaction mixture was increased (0 °C → RT, 0.75 h) as a major product oxazolidine-2-one **21** (after workup, isolated yield 38%), with a minor aziridine **19**, were obtained. Moreover, extended reaction time at RT [0 °C (0.5 h) → RT (16 h)] gave fluoride **22a** (isolated yield 37%). Analogous treatment of **16a** with DeoxoFluor gave the same results as with DAST. The structure and stereochemistry of compound **21** were assumed to be analogous to **17**, since only *N,O*-isopropylidene protecting group was

Table 3 Fluorination of **16a** with DAST or Deoxofluor in varied reaction conditions<sup>a</sup>

Substrate <b>16a</b>	Cond.	Ratio (isolated yield%)			
		<b>17</b>	<b>21</b>	<b>22a,b</b>	<b>19</b>
	i	2.1 (40)	—	—	1 (33)
	ii	1.8 (38)	1 (25)	—	1.2 (10)
	iii	1 (4)	9.4 (38)	—	1.9 (8)
	iv	—	1 (—)	16 (20 : 1)	3 (5)
	v	1.6 (34)	—	—	1 (18)

<sup>a</sup> (i) DAST, −78 °C (3 h) → RT (16 h); (ii) DAST, −78 °C → 0 °C (1 h); (iii) DAST, 0 °C → RT (0.5 h); (iv) DAST, −78 °C (3 h) → 0 °C (0.5 h) → RT (16 h); (v) Deoxofluor, RT (30 h).

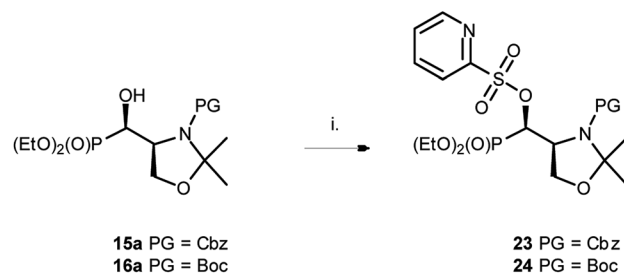


Scheme 8 The mechanism of DAST-induced transformation of **16a** leading to **21** or **22a**.

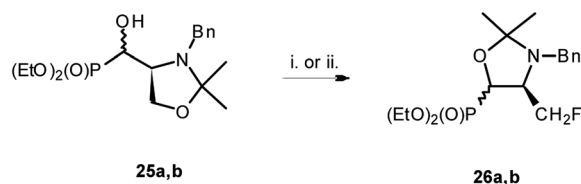
removed. Thus *trans*-oxazolidinone ring geometry was confirmed by NMR spectra analysis (<sup>3</sup>J<sub>HP</sub> 18 Hz) indicating (4*S*,5*S*)-**21** configurations. On the base of these observations, we propose the mechanism of DAST-induced transformation of **16a** yielding **21** or **22a** (Scheme 8).

In the beginning, we observed the formation of bicyclic oxazolidinone **17**. Subsequent removal of *N,O*-isopropylidene protecting group gave after workup hydroxymethyl derivative **21** or due to the attack of fluoride “HF<sub>2</sub><sup>-</sup>” (extended reaction time) led to fluorinated phosphonate oxazolidinone **22a**. Similar DAST-mediated removal of *O*-isopropylidene group has been reported for deoxyfluorination of  $\alpha$ -hydroxyphosphonate derivatives of glyceraldehyde yielding fosfomycin analogue.<sup>21</sup> On the other hand, during the reaction of **16a** with DAST, we have observed the **22b** formation, which epimerized during reaction and purification on silica gel to give exclusively **22a** (NMR). The presence of fluoride in exocyclic methyl group is confirmed by the high-field chemical shift of CH<sub>2</sub>F signal at  $\delta_F \sim -230/-235$  ppm (td, *J* 47, 19/22 Hz). The configurations of **22a** as (4*S*,5*S*) has been confirmed by 2D NMR experiments. Thus, <sup>19</sup>F-<sup>1</sup>H HOESY experiment showed NOEs between a fluorine atom and geminal protons in CH<sub>2</sub>F as well as with H-4 (*CHP*) while no NOEs between H-4 and H-5 has been detected (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY) and proved *trans* arrangement of protons in oxazolidinone ring. Moreover, the reaction of **15a** with DAST at RT yielded **21** and **22a**. Analogously, the deprotection/deoxyfluorination were applied in case of synthesis of *N*-protected L-fluoroalanine. Thus, the desired compound has been obtained by a desilylation/deoxyfluorination reaction of oxazolidinone analogue of L-serine using XtalFluor-E in the presence of triethylamine trihydrofluoride.<sup>35</sup>

At the same time, the reaction performed on **15a** as well as on **16a** with PyFluor gave sulfonates **23** or **24** with 60% and 47% isolated yields (Scheme 9), similarly to the reaction of **1-2a,b** with PyFluor leading to compounds **11-12a,b**.



Scheme 9 Reaction of **15-16a** with PyFluor. (i) PyFluor, DBU, MePh, RT, 5d; **23a** 60%, **24a** (47%).



Scheme 10 Reaction of **25a,b** with DAST or PyFluor. (i) DAST, RT 0.5 h (**26a** 58%); (ii) PyFluor, DBU, MePh, RT, 5d; **26a** (37%).

To compare, the reaction of **25a,b** [12.5 : 1 or 3.4 : 1, d.r., (4*S*,1'*R* : 4*R*,1'*S*)] with DAST at RT (0.5 h) or at 0 °C (2 h) → RT (2 h) gave compound **26a** with a traces of **26b**, while conditions starting from -78 °C (3 h) → 0 °C (1 h) led to the compound **26a** only (as two rotamers in ratio 98 : 2, 58% of yield). Moreover, the reaction of **25a,b** (3.4 : 1) with PyFluor (PyFluor (2.4 eq.), DBU (4 eq.), MePh, RT, 5 d) gave only **26a** (37%) (Scheme 10). The mechanism of the formation of **26a** relied on the attack of fluoride during removal of *O*-isopropylidene protection (as depicted on Scheme 8) followed by substitution of leaving group (-OSF<sub>2</sub>N(Et)<sub>2</sub>) by oxygen atom derived from just created carbonyl group. While <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C and <sup>19</sup>F NMR spectra of **26a** are similar to **22a** and indicated *trans* arrangement of protons in oxazolidinone ring,<sup>28</sup> as well as presence of CH<sub>2</sub>F group, the chemical shifts of signals in <sup>31</sup>P NMR are distinctively different from **22a** ( $\delta_P$  15.7) but fit to structure of oxazolidinone ring in **26a** ( $\delta_P$  21.6).<sup>30</sup> Additionally, NOESY experiments indicating correlations between *CHP-CHHF*, while other relationship for *CHN* and *CHHF* as well as NOE between a fluorine atom and *CHN* (<sup>1</sup>H-<sup>1</sup>H NOESY, <sup>1</sup>H-<sup>19</sup>F HOESY) confirmed the structure of **26a** as *trans* oxazolidinone.

## Conclusions

In summary, we have discussed the DAST/DeoxoFluor induced transformation of proline or serine derived hydroxyphosphonates having -Cbz, -Boc and -Bn moieties as *N*-protecting groups. It seems that diastereoselective course of deoxyfluorination depends on the participation of the neighbouring group and applied reagent. Thus, the reaction of *N*-Cbz or *N*-Boc prolinols **1-2a** with DAST or DeoxoFluor, through aziridinium intermediate and ring opening gave fluorinated piperidine phosphonates **4** or **5** and minors pyrrolidine fluorides **9** or **10**, respectively. In addition, due to the participation

of *N*-protecting group oxazolidine-2-ones **6–7a** were formed. Analogically DAST/DeoxoFluor treatment of the second diastereoisomer of **1–2b** led only to oxazolidine-2-ones **6–7b**. Similarly, the reaction of *N*-Cbz or *N*-Boc protected serinols **15,16a** with DAST or Deoxyfluor yielded analogous oxazolidine-2-one **17** transforming during workup to **21** or by fluorination to **22a,b**, as presented in proposed mechanism. As a second path of the reaction, aziridines **18** and **19** were isolated as the ring contraction products. Only in case of deoxyfluorination of *N*-benzyl prolinols **3a,b** both diastereoisomers of  $\beta$ -fluoropiperidine- $\alpha$ -phosphonates **13a,b** were formed, while the reaction of protected *N*-benzyl serinol **25a,b** gave fluorinated oxazolidines **26a,b**. Moreover, application of PyFluor in the reactions with **1–2a,b** and **15–16a,b** gave sulfonates **11–12a,b** and **23–24**. These studies gave an example of the synthesis of valuable building blocks for the asymmetric synthesis of peptide analogues as well as versatile substrates in the synthesis of biologically active species since amino phosphonates mimic naturally occurring  $\alpha$ -amino acids.

## Experimental part

### General information

$^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR,  $^{19}\text{F}$  NMR and  $^{31}\text{P}$  NMR spectra were performed on Bruker ASCEND 400 (400 MHz), Bruker ASCEND 600 (600 MHz) spectrometers in  $\text{CDCl}_3$  solution. All 2D NMR spectra were recorded on Bruker ASCEND 600 (600 MHz) spectrometer. Chemical shifts of  $^1\text{H}$  NMR were expressed in parts per million downfield from tetramethylsilane (TMS) as an internal standard ( $\delta = 0$ ) in  $\text{CDCl}_3$  or  $\text{CDCl}_3$  ( $\delta = 7.26$ ). Chemical shifts of  $^{13}\text{C}$  NMR were expressed in parts per million downfield and upfield from  $\text{CDCl}_3$  as an internal standard ( $\delta = 77.16$ ). Chemical shifts of  $^{19}\text{F}$  NMR were expressed in parts per million upfield from  $\text{CFCl}_3$  as an internal standard ( $\delta = 0$ ) in  $\text{CDCl}_3$ . Chemical shifts of  $^{31}\text{P}$  NMR were expressed in parts per million in  $\text{CDCl}_3$ . All d.r. ratios were evaluated on the basis of  $^{31}\text{P}$  NMR in crude reaction mixture. High-resolution mass spectra were recorded by electron spray (MS-ESI) techniques using QToF Impact HD Bruker spectrometer. Reagent grade chemicals were used and solvents were dried by refluxing with sodium metal (toluene), with  $\text{CaH}_2$  (DCM) and distilled under an argon atmosphere. All moisture sensitive reactions were carried out under an argon atmosphere using oven-dried glassware. Reaction temperatures below  $0^\circ\text{C}$  were performed using a cooling bath (liquid  $\text{N}_2$ /*i*-PrOH). TLC was performed on Merck Kieselgel 60-F<sub>254</sub> with EtOAc/hexane, EtOAc//EtOAc/*i*-PrOH/ $\text{H}_2\text{O}$  (4 : 1 : 2, upper layer; SSE) or  $\text{CHCl}_3$ /MeOH as developing systems, and products were detected by inspection under UV light (254 nm) and with a solution of potassium permanganate. Merck Kieselgel 60 (230–400 mesh) was used for column chromatography. DAST was supplied by Sigma Aldrich or Apollo Scientific. All remaining starting materials were supplied by Sigma Aldrich. Substrates have to be well dried prior to use. Compounds **1a,b**, **3a,b**, **15a,b**, **25a,b**,<sup>36</sup> **2a,b**,<sup>6c</sup> **16a,b**<sup>37</sup> were prepared as described.

#### 1. Procedures for the reactions with fluorinating agents

**1.1. Procedure A. Reactions of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates with DAST.** To a solution of DAST (4 eq.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (7 mL) in

a cooling bath (liquid  $\text{N}_2$ /*i*-PrOH, or ice),  $\alpha$ -hydroxyphosphonates (1 eq.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) was added slowly and a reaction mixture was kept accordingly to notes below. Then the reaction mixture was diluted with water (5 mL), extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 15$  mL), dried ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtered and concentrated. The products were isolated using column chromatography ( $\text{CHCl}_3$ /MeOH or EtOAc/hexane).

**1.2. Procedure B. Reactions of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates with DeoxoFluor.** To a solution of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates (1 eq.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), DeoxoFluor (2 eq.) was added and reaction mixture was stirred at room temperature for 24 h under ambient atmosphere. Then the reaction mixture was diluted with water (5 mL), extracted with  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ( $3 \times 5$  mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , and filtered. Removal of solvent at reduced pressure gave a residue, which was then purified using column chromatography ( $\text{CHCl}_3$ /MeOH or EtOAc/hexane).

**1.3. Procedure C. Reactions of  $\alpha$ -hydroxyphosphonate with PyFluor.** To a solution of  $\alpha$ -hydroxyphosphonates (1 eq.) in dry  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 mL), PyFluor (2.4 eq.) and DBU (4 eq.) was added and reaction mixture was stirred at room temperature for 4 days under ambient atmosphere (monitored by TLC). After reaction was completed, the solvent was removed at reduced pressure, and the products were isolated using column chromatography ( $\text{CHCl}_3$ /MeOH).

Note A1: treatment of **1a : 1b** (22.8 : 1 d.r.) according to procedure A [ $-78^\circ\text{C} \rightarrow 0^\circ\text{C}$  (1.5 h)] gave **4** as a mixture with **9** (60 mg, 43% and 8%, respectively, 5.8 : 1) and **6a,6b** (38 mg, 45%, 9.5 : 1 d.r.).

Note A2: treatment of **1a : 1b** (2.7 : 1 d.r.) according to procedure A [ $-78^\circ\text{C}$  (3 h); RT (1 h)] gave **4** (43 mg, 36%) and **6a,6b** (47 mg, 56%, 1.86 : 1 d.r.).

Note A3: treatment of **2a : 2b** (3.8 : 1 d.r.) according to procedure A [ $-78^\circ\text{C}$  (3 h); RT (1 h)] gave **5** (60 mg, 38%) and **7a,7b** (65 mg, 53%, 1.9 : 1 d.r.).

Note A4: treatment of **3a : 3b** (1.1 : 1 d.r.) according to procedure A [ $0^\circ\text{C} \rightarrow 45^\circ\text{C}$  (1 h)] gave **13a,b** in few fractions containing different ratio of diastereoisomers (125 mg, 59%, 6.2 : 1 d.r.).

Note A5: treatment of **15a** according to procedure A [ $0^\circ\text{C}$  (0.5 h); RT (18 h)] gave **17** (33 mg, 32%) and **18** (21 mg, 17%).

Note A6: treatment of **16a** according to procedure A [ $-78^\circ\text{C}$  (3 h); RT (16 h)] gave **17** (18 mg, 40%) and **19** (27 mg, 33%).

Note A7: treatment of **16a** according to procedure A [ $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{RT}$  (0.5 h)] gave **17** (5 mg, 4%), **19** (12 mg, 8%) and **21** (41 mg, 38%).

Note A8: treatment of **16a** according to procedure A [ $-78^\circ\text{C}$  (3 h)  $\rightarrow 0^\circ\text{C}$  (0.5 h); RT (16 h)]; gave **19** (9 mg, 5%) and **22a,b** (59 mg, 37%).

Note A9: treatment of **25a,b** (3.4 : 1 d.r.) according to procedure A (RT, 0.5 h) gave compounds **26a** (19 mg, 58%).

Note B1: treatment of **3a : 3b** (2.1 : 1 d.r.) according to procedure B gave compounds **13a,b** (48 mg, 5.7 : 1, d.r., 74%).

Note C1: treatment of **1a,b** (3.3 : 1 d.r.) according to procedure C, gave **11a,b** (72 mg, 3 : 1, 78%)

Note C2: treatment of **1a,b** (24 : 1:1 d.r.) according to procedure C, gave **11a,b** (36 mg, 18 : 1, 69%)

Note C3: treatment of **2a,b** (37 : 1 d.r.) according to procedure C, gave **12a,b** (42 mg, 74 : 1 d.r., 74%)

Note C4: treatment of **3a : 3b** (1.9 : 1 d.r.) according to procedure C gave compounds **13a** (10 mg, 19%)

Note C5: treatment of **15a** according to procedure C gave compounds **23** (31 mg, 60%).

Note C6: treatment of **16a** according to procedure C gave compounds **24** (32 mg, 47%).

Note C7: treatment of **25a,b** (3.4 : 1 d.r.) according to procedure C gave compounds **26a** (24 mg, 37%).

(2*R*,3*R*)-benzyl 2-(diethoxyphosphoryl)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (**4**). Isolated with a yield 36% (Note A2) or with 43% as a mixture with **9** (Note A1) as slightly yellow oil, mixture of two rotamers (1.1 : 1). Major rotamer had:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta = 7.39\text{--}7.33$  (m, 4H, Ph), 7.33–7.30 (m, 1H, Ph), 5.21 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, *CHHPh*), 5.12 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, *CHHPh*), 5.03 (dd,  $J = 21.3, 19.4$  Hz, 1H, *CHP*), 5.02 (dd,  $J = 46.6, 12.2$  Hz, 1H, *CHF*), 4.17–4.10 (m, 3H, *NCHH*,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.09–3.99 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.37 (td,  $J = 13.2, 2.6$  Hz, 1H, *NCHH*), 2.07–2.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHF}$ ), 1.91–1.76 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.57–1.48 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.32 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz)  $\delta = 155.37$  (d,  $J = 3.0$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 136.45, 128.50, 128.11, 127.96 (4  $\times$  s, Ph), 85.45 (dd,  $J = 178.9, 19.9$  Hz, *CHF*), 67.72 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.06 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.48 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 53.23 (dd,  $J = 150.2, 22.5$  Hz, *CHP*), 41.21 (s, *NCH}\_2*), 26.36 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHF}$ ), 19.00 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.36 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.34 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz)  $\delta = -179.55$  to  $-180.05$  (m).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 19.24$  (d,  $J = 61.7$  Hz). Minor rotamer had:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta = 7.39\text{--}7.31$  (m, 4H, Ph), 7.33–7.30 (m, 1H, Ph), 5.20 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, *CHHPh*), 5.12 (d,  $J = 12.3$  Hz, 1H, *CHHPh*), 5.09 (dd,  $J = 44.8, 17.7$  Hz, 1H, *CHF*), 4.86 (dd,  $J = 21.0, 18.8$  Hz, 1H, *CHP*), 4.26 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H, *NCHH*), 4.17–4.10 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.09–3.99 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.26 (td,  $J = 13.3, 2.7$  Hz, 1H, *NCHH*), 2.21–2.12 (m, 1H, *CHHCHF*), 2.11–2.07 (m, 1H, *CHHCHF*), 1.91–1.76 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.57–1.48 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz)  $\delta = 155.73$  (d,  $J = 3.8$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 136.32, 128.48, 128.11, 127.98 (4  $\times$  s, Ph), 85.31 (dd,  $J = 179.0, 20.2$  Hz, *CHF*), 67.70 (s,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 63.01 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.34 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 54.11 (dd,  $J = 150.4, 22.3$  Hz, *CHP*), 40.85 (s, *NCH}\_2*), 26.15 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHF}$ ), 18.82 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.44 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.36 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F NMR}$  (377 MHz)  $\delta = -178.86$  to  $-179.39$  (m).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 18.96$  (d,  $J = 62.0$  Hz). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{FNNaO}_5\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 396.1347, found: 396.1361.

(2*S*,3*S*)-tert-butyl 2-(diethoxyphosphoryl)-3-fluoropiperidine-1-carboxylate (**5**). Isolated with a yield 38% (Note A3), as slightly yellow oil, mixture of two rotamers (1.1 : 1).

Major rotamer had:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta = 5.07$  (br d,  $J = 42.0$  Hz, 1H, *CHF*), 5.00 (dd,  $J = 21.5, 18.1$  Hz, 1H, *CHP*), 4.24–4.09 (m, 4H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.04 (br d,  $J = 13.6$  Hz, 1H, *NCHH*), 3.30 (td,  $J = 13.3, 3.0$  Hz, 1H, *NCHH*), 2.16 (tdd,  $J = 13.6, 4.7, 2.3$  Hz, 1H, *CHHCHF*), 2.08–2.02 (m, 1H, *CHHCHF*), 1.87–1.75 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.53–1.50 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.48 (s, 9H,

$\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.34 (t,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.32 (t,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz)  $\delta = 154.63$  (d,  $J = 2.9$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 85.56 (dd,  $J = 178.8, 2.2$  Hz, *CHF*), 80.58 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 62.31 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.17 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 52.35 (dd,  $J = 149.7, 22.5$  Hz, *CHP*), 41.28 (s, *NCH}\_2*), 28.30 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.31 (d,  $J = 21.4$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHF}$ ), 19.03 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.42 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.31 (d,  $J = 6.2$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz)  $\delta = -179.53$  (d,  $J = 63.3$  Hz).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz)  $\delta = -179.25$  to  $-179.78$  (m).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 19.78$  (d,  $J = 62.9$  Hz). Minor rotamer:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta = 4.99$  (br d,  $J = 42.5$  Hz, 1H, *CHF*), 4.80 (dd,  $J = 24.0, 20.4$  Hz, 1H, *CHP*), 4.23–4.21 (m, 1H, *NCHH*), 4.24–4.09 (m, 4H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.15 (td,  $J = 13.3, 2.9$  Hz, 1H, *NCHH*), 2.08–2.02 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CHF}$ ), 1.87–1.75 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.53–1.50 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.48 (s, 9H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.33 (t,  $J = 6.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz)  $\delta = 154.83$  (d,  $J = 3.5$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 85.35 (dd,  $J = 178.8, 2.4$  Hz, *CHF*), 80.36 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 62.92 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 62.85 (d,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 54.35 (dd,  $J = 150.1, 22.5$  Hz, *CHP*), 39.96 (s, *NCH}\_2*), 28.27 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 26.39 (d,  $J = 21.6$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CHF}$ ), 18.85 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.55 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.42 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$  NMR (376 MHz)  $\delta = -179.99$  (d,  $J = 63.0$  Hz).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz)  $\delta = -179.74$  to  $-180.25$  (m).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 19.70$  (d,  $J = 63.1$  Hz). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{14}\text{H}_{27}\text{FNNaO}_5\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 362.1503, found: 362.1511.

Diethyl ((1*R*,7*aR*)-3-oxohexahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-1-yl)phosphonate and diethyl ((1*S*,7*aR*)-3-oxohexahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-1-yl)phosphonate (**6a,6b**) and diethyl ((1*S*,7*aS*)-3-oxohexahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-1-yl)phosphonate and diethyl ((1*R*,7*aS*)-3-oxohexahydropyrrolo[1,2-*c*]oxazol-1-yl)phosphonate (**7a,7b**). Isolated with a yield 45% (9.5 : 1 d.r., Note A1) or 56% (1.86 : 1 d.r., Note A2) or 53% (1.9 : 1 d.r., Note A3) as a transparent oil, mixture of two diastereoisomers.

Major diastereoisomer **6a/7a** had:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta = 4.44$  (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, *CHP*), 4.27–4.20 (m, 4H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.10 (tdd,  $J = 11.3, 6.2, 2.7$  Hz, 1H, *CHCHP*), 3.66–3.54 (m, 1H, *NCHH*), 3.25–3.16 (m, 1H, *NCHH*), 2.21–2.13 (m, 1H, *CHHCH*), 2.15–2.06 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 2.02–1.92 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.59–1.48 (m, 1H, *CHHCH*), 1.39–1.33 (m, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz)  $\delta = 159.82$  (d,  $J = 3.9$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 73.80 (d,  $J = 173.6$  Hz, *CHP*), 63.95 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.47 (d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 60.30 (s, *CHCHP*), 45.80 (s, *NCH}\_2*), 31.49 (d,  $J = 11.0$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 25.51 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.48 (d,  $J = 5.4$  Hz, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 16.49$  (s). Minor diastereoisomer **6b/7b** had:  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz)  $\delta = 4.80$  (ddd,  $J = 8.3, 3.6, 2.1$  Hz, 1H, *CHP*), 4.27–4.20 (m, 4H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.09–3.99 (m, 1H, *CHCHP*), 3.66–3.54 (m, 1H, *NCHH*), 3.25–3.16 (m, 1H, *NCHH*), 2.15–2.06 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 2.02–1.92 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 1.95–1.86 (m, 1H, *NCH}\_2\text{CHH}*), 1.39–1.33 (m, 6H, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C NMR}$  (101 MHz)  $\delta = 160.17$  (d,  $J = 9.3$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 70.62 (d,  $J = 172.3$  Hz, *CHP*), 63.83 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.15 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 61.01 (s, *CHCHP*), 45.61 (s, *NCH}\_2*), 26.91 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{CH}$ ), 25.70 (s,  $\text{NCH}_2\text{CH}_2$ ), 16.44 (br d,  $J = 5.4$  Hz, 2  $\times$   $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz)  $\delta =$

14.56 (s). HRMS (ESI) calcd for  $C_{10}H_{18}NNaO_5P^+$  ( $[M + Na]^+$ ): 286.0815, found: 286.0829.

(2*R*)-benzyl 2-((diethoxyphosphoryl)fluoromethyl)pyrrolidine-1-carboxylate **9**. Isolated with a yield 8% as a mixture with **4** (Note A1); slightly yellow oil, a mixture of two rotamers 1.46 : 1. Major rotamer had:  $^{19}F$  NMR (565 MHz)  $\delta = -226.78$  (ddd,  $J = 78.6, 46.9, 39.8$  Hz).  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR (243 MHz)  $\delta = 15.71$  (d,  $J = 76.5$  Hz). Minor rotamer had:  $^{19}F$  NMR (565 MHz)  $\delta = -225.83$  (ddd,  $J = 75.1, 47.1, 33.8$  Hz).  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR (243 MHz)  $\delta = 15.36$  (d,  $J = 75.7$  Hz).

(2*S*)-tert-butyl 2-((diethoxyphosphoryl)fluoromethyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**10**). Observed in a crude reaction mixture as two rotamers 1.08 : 1. Major rotamer had:  $^{19}F$  NMR (565 MHz)  $\delta = -226.96$  (ddd,  $J = 79.1, 47.0, 34.2$  Hz).  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR (243 MHz)  $\delta = 16.14$  (d,  $J = 77.6$  Hz). Minor rotamer had:  $^{19}F$  NMR (565 MHz)  $\delta = -226.08$  (ddd,  $J = 79.9, 47.2, 34.4$  Hz).  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR (243 MHz)  $\delta = 15.94$  (d,  $J = 77.5$  Hz).

Benzyl (*R*)-2-((*S*)-(diethoxyphosphoryl)((pyridin-2-ylsulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**11a**) and benzyl (*R*)-2-((*R*)-(diethoxyphosphoryl)((pyridin-2-ylsulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**11b**). Isolated with yield 78% (3 : 1, d.r., Note C1), or 69% (18 : 1 d.r.; Note C2) as a transparent oil, mixture of two diastereoisomers. Major diastereoisomer **11a** exist as a mixture of two rotamers (1.1 : 1). Major diastereoisomer **11a** (major rotamer) had:  $^1H$  NMR (600 MHz)  $\delta = 8.68$  (d,  $J = 4.0$  Hz, 1H, Ar), 7.92 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar), 7.74 (m, 1H, Ar), 7.47 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ph), 7.44 (dd,  $J = 7.6, 4.8$  Hz, 1H, Ar), 7.41–7.33 (m, 3H, Ph), 7.35–7.29 (m, 1H, Ph), 5.77 (dd,  $J = 11.9, 1.7$  Hz, 1H, CHP), 5.14–5.08 (m, 2H,  $OCH_2Ph$ ), 4.24 (dd,  $J = 9.1, 4.8$  Hz, 1H, CHCHP), 4.18–4.06 (m, 4H,  $2 \times OCH_2CH_3$ ), 3.28 (q,  $J = 7.7$  Hz, 1H, NCHH), 2.96 (ddd,  $J = 10.4, 7.5, 5.5$  Hz, 1H, NCHH), 2.34–2.22 (m, 1H, CHHCH), 2.07–1.97 (m, 1H, CHHCH), 1.97–1.87 (m, 1H,  $NCH_2CHH$ ), 1.78–1.66 (m, 1H,  $NCH_2CHH$ ), 1.33–1.26 (m, 3H,  $OCH_2CH_3$ ), 1.23 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz)  $\delta = 154.92$  (s,  $C=O$ ), 154.20 (s, Ar), 150.38 (s, Ar), 138.06, 136.75, 128.63, 127.96 ( $4 \times$  s, Ph), 127.68 (s, Ar), 123.36 (s, Ar), 77.51 (d,  $J = 159.1$  Hz, CHP), 66.86 (s,  $OCH_2Ph$ ), 63.81 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 63.47 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 57.99 (d,  $J = 10.2$  Hz, CHCHP), 46.59 (s,  $NCH_2$ ), 26.04 (s,  $CH_2CH$ ), 24.53 (s,  $NCH_2CH_2$ ), 16.50 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $2 \times OCH_2CH_3$ ).  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR (243 MHz)  $\delta = 15.15$  (s). Minor rotamer **11a**:  $^1H$  NMR (600 MHz)  $\delta = 8.72$  (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H, Ar), 7.86 (m, 1H, Ar), 7.74 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 7.54 (dd,  $J = 7.7, 4.7$  Hz, 1H, Ar), 7.47 (br d,  $J = 7.6$  Hz, 1H, Ph), 7.41–7.33 (m, 3H, Ph), 7.35–7.29 (m, 1H, Ph), 5.58 (dd,  $J = 12.1, 1.7$  Hz, 1H, CHP), 5.21 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H,  $OCH_2Ph$ ), 5.14–5.08 (m, 1H,  $OCH_2Ph$ ), 4.20–4.15 (m, 1H, CHCHP), 4.18–4.06 (m, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.06–3.95 (m, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.19 (dt,  $J = 10.8, 7.4$  Hz, 1H, NCHH), 2.49 (ddd,  $J = 10.7, 7.4, 5.6$  Hz, 1H, NCHH), 2.34–2.22 (m, 1H, CHHCH), 2.07–1.97 (m, 1H, CHHCH), 1.78–1.66 (m, 1H,  $NCH_2CHH$ ), 1.64–1.57 (m, 1H,  $NCH_2CHH$ ), 1.33–1.26 (m, 6H,  $2 \times OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz)  $\delta = 154.45$  (s,  $C=O$ ), 154.36, 150.67, 138.38 ( $3 \times$  s, Ar), 136.41, 128.66, 128.11, 127.76 ( $4 \times$  s, Ph), 123.03 (s, Ar), 76.44 (d,  $J = 160.9$  Hz, CHP), 67.56 (s,  $OCH_2Ph$ ), 64.12 (d,  $J = 7.2$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 63.32 (d,  $J = 6.4$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 57.13 (d,  $J =$

10.7 Hz, CHCHP), 47.02 (s,  $NCH_2$ ), 27.13 (s,  $CH_2CH$ ), 23.88 (s,  $NCH_2CH_2$ ), 16.43–16.29 (m,  $2 \times OCH_2CH_3$ ).  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR (243 MHz)  $\delta = 14.72$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $C_{22}H_{29}KN_2O_8PS^+$  ( $[M + K]^+$ ): 551.1014, found: 551.1022.

Minor diastereoisomer **11b** exist as a mixture of two rotamers (1 : 1). Both rotamers **11b** had:  $^1H$  NMR (600 MHz)  $\delta = 8.72$ –8.69 (m, 1H, Ar), 8.68–8.65 (m, 1H, Ar), 8.05 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar), 7.88–7.79 (m, 2H, Ar), 7.76 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H, Ar), 7.55–7.51 (m, 1H, Ph), 7.49 (dd,  $J = 7.6, 4.6$  Hz, 1H, Ar), 7.46–7.40 (m, 1H, Ph), 7.40 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H, Ar), 7.38–7.33 (m, 2H, Ph), 7.33–7.28 (m, 6H, Ph), 5.34 (t,  $J = 8.8$  Hz, 1H, CHP), 5.14–5.11 (m, 1H, CHP), 5.14–5.11 (m, 1H,  $OCH_2Ph$ ), 5.12–5.04 (m, 1H,  $OCH_2Ph$ ), 5.00–4.97 (m, 2H,  $OCH_2Ph$ ), 4.40–4.29 (m, 2H,  $2 \times CHCHP$ ), 4.19–3.95 (m, 8H,  $4 \times OCH_2CH_3$ ), 3.50–3.41 (m, 2H,  $NCH_2$ ), 3.40–3.34 (m, 1H, NCHH), 3.30–3.22 (m, 1H, NCHH), 2.35–2.30 (m, 2H,  $CH_2CH$ ), 2.06–1.97 (m, 1H,  $CH_2CH$ ), 1.95–1.87 (m, 2H,  $NCH_2CH_2$ ), 1.82–1.76 (m, 1H,  $NCH_2CH_2$ ), 1.33–1.24 (m, 9H,  $OCH_2CH_3$ ), 1.24–1.17 (m, 3H,  $OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (151 MHz)  $\delta = 155.24$  (s,  $C=O$ ), 154.69 (s,  $C=O$ ), 154.65, 154.51, 150.40, 150.25, 138.26, 138.20 ( $6 \times$  s, Ar), 136.68, 136.43, 128.66, 128.48, 128.42, 128.19, 128.06, 127.98 ( $8 \times$  s, Ph), 127.84 (s, Ar), 127.81 (s, Ar), 123.55 (s, Ar), 123.14 (s, Ar), 76.62 (d,  $J = 160.4$  Hz, CHP), 76.19 (d,  $J = 161.6$  Hz, CHP), 67.23 (s,  $OCH_2Ph$ ), 66.86 (s,  $OCH_2Ph$ ), 64.01 (d,  $J = 6.3$  Hz,  $2 \times OCH_2CH_3$ ), 63.27–63.10 (m,  $2 \times OCH_2CH_3$ ), 57.33 (d,  $J = 3.5$  Hz, CHCHP), 56.54 (d,  $J = 5.1$  Hz, CHCHP), 47.04 (s,  $NCH_2$ ), 46.83 (s,  $NCH_2$ ), 28.13 (s,  $CH_2CH$ ), 27.20 (s,  $CH_2CH$ ), 23.69 (s,  $NCH_2CH_2$ ), 22.91 (s,  $NCH_2CH_2$ ), 16.40 (d,  $J = 6.3$  Hz,  $2 \times OCH_2CH_3$ ), 16.29 (d,  $J = 6.0$  Hz,  $2 \times OCH_2CH_3$ ).  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR (243 MHz)  $\delta = 15.44$  (s), 15.36 (s).

tert-butyl (*S*)-2-((*R*)-(diethoxyphosphoryl)((pyridin-2-ylsulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**12a**) and tert-butyl (*S*)-2-((*S*)-(diethoxyphosphoryl)((pyridin-2-ylsulfonyl)oxy)methyl)pyrrolidine-1-carboxylate (**12b**). Isolated with a yield 74% (74 : 1 d.r., Note C3) as a slightly yellow oil. Major diastereoisomer **12a** exist as a mixture of two rotamers (1.7 : 1). Major diastereoisomer **12a** (major rotamer) had:  $^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta = 8.77$ –8.70 (m, 1H, Ar), 7.98–7.87 (m, 2H, Ar), 7.57–7.51 (m, 1H, Ar), 5.63 (dd,  $J = 12.3, 1.6$  Hz, 1H, CHP), 4.27–4.12 (m, 4H,  $2 \times OCH_2CH_3$ ), 4.12–4.06 (m, 1H, CHCHP), 3.05 (q,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NCHH), 2.30–2.15 (m, 2H, NCHH, CHHCH), 2.04–1.87 (m, 1H, CHHCH), 1.72–1.52 (m, 2H,  $NCH_2CH_2$ ), 1.52 (br s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.39–1.29 (m, 6H,  $2 \times OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz)  $\delta = 154.58$  (s,  $C=O$ ), 153.69 (s, Ar), 150.64 (s, Ar), 138.38 (s, Ar), 127.67 (s, Ar), 122.96 (s, Ar), 80.49 (s,  $C(CH_3)_3$ ), 78.06 (d,  $J = 140.2$  Hz, CHP), 64.12 (d,  $J = 7.3$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 63.14 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $OCH_2CH_3$ ), 57.14 (d,  $J = 11.0$  Hz, CHCHP), 46.25 (s,  $NCH_2$ ), 28.52 (s,  $C(CH_3)_3$ ), 27.01 (s,  $CH_2CH$ ), 23.83 (s,  $NCH_2CH_2$ ), 16.46 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $2 \times OCH_2CH_3$ ).  $^{31}P$   $\{^1H\}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 15.38$  (s). Minor rotamer **12a** had:  $^1H$  NMR (400 MHz)  $\delta = 8.77$ –8.70 (m, 1H, Ar), 8.01 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar), 7.98–7.87 (m, 1H, Ar), 7.57–7.51 (m, 1H, Ar), 5.75 (d,  $J = 11.7$  Hz, 1H, CHP), 4.27–4.12 (m, 1H, CHCHP), 4.12–4.06 (m, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.06–3.97 (m, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 3.29–3.17 (m, 1H, NCHH), 3.05 (q,  $J = 7.9$  Hz, 1H, NCHH), 2.30–2.15 (m, 1H, CHHCH), 2.04–1.87 (m, 3H, CHHCH,  $NCH_2CH_2$ ), 1.47 (br s, 9H,  $C(CH_3)_3$ ), 1.27 (br t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $OCH_2CH_3$ ), 1.23 (br t,  $J = 6.8$  Hz, 3H,  $OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (101

(MHz)  $\delta = 154.76$  (s, C=O), 153.69 (s, Ar), 150.30 (s, Ar), 138.05 (s, Ar), 127.63 (s, Ar), 123.40 (s, Ar), 79.79 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 76.64 (d,  $J = 144.5$  Hz, CHP), 63.42 (d,  $J = 6.9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.37 (d,  $J = 5.6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 57.38 (d,  $J = 9.9$  Hz, CHCHP), 46.75 (s, NCH<sub>2</sub>), 28.63 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 26.04 (s, CH<sub>2</sub>CH), 24.50 (s, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16.57 (d,  $J = 5.8$  Hz,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz)  $\delta = 15.55$  (s). Minor diastereoisomer **12b** was present in crude reaction mixture as a mixture of two rotamers 3.9 : 1. Major rotamer had: <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz)  $\delta = 15.98$  (s). Minor rotamer had: <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz)  $\delta = 15.89$  (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>19</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>PS<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>): 479.1611, found: 479.1606.

*Diethyl ((2S,3R)-1-benzyl-3-fluoropiperidin-2-yl)phosphonate (13a) and diethyl ((2S,3S)-1-benzyl-3-fluoropiperidin-2-yl)phosphonate (13b)*. Isolated with a yield 59% (6.2 : 1 d.r., Note A4) or 74% (5.7 : 1, d.r., Note B1) or 30% (99 : 1, d.r., Note C4), as slightly yellow oil, mixture of two diastereoisomers. Major diastereoisomer **13a** had: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz)  $\delta = 7.42$ – $7.37$  (m, 3H, Ph), 7.32– $7.27$  (m, 2H, Ph), 4.15– $4.07$  (m, 4H,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.06 (dd,  $J = 14.4, 4.8$  Hz, 1H, NCHHPh), 3.89 (d,  $J = 14.0$  Hz, 1H, NCHHPh), 3.34 (t,  $J = 14.5$  Hz, 1H, CHHCHF), 3.30 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H, CHP), 3.26 (ddd,  $J = 26.1, 14.2, 2.0$  Hz, 1H, CHHCHF), 2.97– $2.92$  (m, 1H, NCHH), 2.62 (br dd,  $J = 12.1, 3.5$  Hz, 1H, NCHH), 2.56– $2.48$  (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.75 (br d,  $J = 13.0$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz)  $\delta = 139.90, 128.46, 128.25, 127.14$  (4  $\times$  s, Ph), 95.87 (dd,  $J = 177.6, 3.1$  Hz, CHF), 64.40 (dd,  $J = 125.5, 25.9$  Hz, CHP), 61.79 (dd,  $J = 7.3, 4.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.78 (d,  $J = 7.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.22 (m, CH<sub>2</sub>Ph), 45.86 (d,  $J = 3.2$  Hz, NCH<sub>2</sub>), 43.28 (dd,  $J = 21.8, 10.0$  Hz, CH<sub>2</sub>CHF), 30.20 (d,  $J = 20.5$  Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16.64 (d,  $J = 5.8$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.54 (d,  $J = 5.7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (565 MHz)  $\delta = -146.12$  (br dt,  $J = 27.4, 14.2$  Hz). <sup>19</sup>F {<sup>1</sup>H} NMR (565 MHz)  $\delta = -146.11$  (d,  $J = 3.7$  Hz). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz)  $\delta = 26.96$  (d,  $J = 4.1$  Hz).

Minor diastereoisomer **13b** had: <sup>1</sup>H NMR (600 MHz)  $\delta = 7.37$ – $7.32$  (m, 3H, Ph), 7.31– $7.29$  (m, 2H, Ph), 4.27– $4.23$  (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 4.22– $4.18$  (m, 1H, OCHHCH<sub>3</sub>), 4.18– $4.07$  (m, 4H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, NCH<sub>2</sub>Ph) 3.43 (dd,  $J = 21.9, 13.5$  Hz, 1H, CHP), 3.19 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, NCHH), 3.16 (d,  $J = 13.1$  Hz, 1H, CHHCHF), 3.09 (dd,  $J = 37.3, 14.2$  Hz, 1H, CHHCHF), 2.69 (br d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, NCHH), 2.08 (dtd,  $J = 43.5, 13.6, 4.8$  Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.92– $1.86$  (m, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz)  $\delta = 135.63, 128.96, 128.27, 128.01$  (4  $\times$  s, Ph), 95.95 (dd,  $J = 180.3, 26.3$  Hz, CHF), 65.36 (dd,  $J = 146.2, 21.4$  Hz, CHP), 63.12 (d,  $J = 7.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.25 (d,  $J = 7.7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.56 (dd,  $J = 12.0, 3.6$  Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 46.02 (s, NCH<sub>2</sub>), 44.34 (d,  $J = 20.8$  Hz, CH<sub>2</sub>CHF), 29.74 (d,  $J = 22.4$  Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16.75 (d,  $J = 6.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.47 (d,  $J = 6.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (565 MHz)  $\delta = -144.73$  to  $-145.09$  (m). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (243 MHz)  $\delta = 23.22$  (d,  $J = 63.4$  Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>16</sub>H<sub>26</sub>FNO<sub>3</sub>P<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>): 330.1629, found: 330.1626, major peak: C<sub>23</sub>H<sub>32</sub>FNO<sub>3</sub>P<sup>+</sup> ([M + Bn]<sup>+</sup>): 420.2098, found: 420.2095.

*Diethyl (((S)-1-benzylpyrrolidin-2-yl)fluoromethyl)phosphonate (14)*. Observed in a crude reaction mixture. Diagnostic signals:

<sup>19</sup>F NMR (565 MHz)  $\delta = -207.63$  (dd,  $J = 81.6, 44.8$  Hz). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (243 MHz)  $\delta = 16.51$  (d,  $J = 82.0$  Hz).

*Diethyl (1S,7aS)-5,5-dimethyl-3-oxotetrahydro-1H-oxazolo[3,4-c]oxazol-1-ylphosphonate (17)*. Isolated with a yield 32% (Note A5) or 40% (Note A6) as a slightly yellow oil. Compound **17** had: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta = 4.54$  (ddt,  $J = 15.3, 7.3, 6.2$  Hz, 1H, CHP), 4.38 (dd,  $J = 6.2, 1.5$  Hz, 1H, CHCHP), 4.30– $4.21$  (m, 4H,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.18 (dd,  $J = 8.6, 6.2$  Hz, 1H, OCHH), 3.67 (dd,  $J = 8.6, 7.4$  Hz, 1H, OCHH), 1.72 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.45 (s, 3H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.37 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz)  $\delta = 155.91$  (d,  $J = 6.4$  Hz, C=O), 95.45 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 71.82 (d,  $J = 176.3$  Hz, CHP), 68.73 (d,  $J = 10.6$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 64.29 (d,  $J = 6.9$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.81 (d,  $J = 6.7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.56 (s, CHCHP), 27.48 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.35 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.64 (d,  $J = 5.3$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.59 (d,  $J = 5.7$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz)  $\delta = 15.70$  (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>11</sub>H<sub>20</sub>ONaO<sub>6</sub>P<sup>+</sup> ([M + Na]<sup>+</sup>): 316.0920, found: 316.0929.

*(2S,3S)-benzyl 2-(diethoxyphosphoryl)-3-(hydroxymethyl)aziridine-1-carboxylate (18)*. Isolated with a yield 17% (Note A5) as a slightly yellow oil. Major rotamer had: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta = 7.43$ – $7.34$  (m, 5H, Ph), 5.21 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, CHHPh), 5.17 (d,  $J = 12.1$  Hz, 1H, CHHPh), 4.24– $4.10$  (m, 5H,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, OCHH), 3.73 (dd,  $J = 13.0, 4.1$  Hz, 1H, OCHH), 3.04 (dtd,  $J = 7.7, 4.0, 2.3$  Hz, 1H, CHCP), 2.76– $2.70$  (m, 1H, CHP), 1.36– $1.30$  (m, 6H,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz)  $\delta = 160.98$  (d,  $J = 7.1$  Hz, C=O), 135.42, 128.77, 128.73, 128.59 (4  $\times$  s, Ph), 68.99 (s, CH<sub>2</sub>Ph), 63.41 (d,  $J = 6.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.92 (d,  $J = 6.1$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 59.24 (s, OCH<sub>2</sub>), 41.84 (d,  $J = 3.2$  Hz, CHCP), 31.84 (d,  $J = 201.2$  Hz, CHP), 16.55 (d,  $J = 6.6$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.48 (d,  $J = 6.8$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P NMR {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz)  $\delta = 18.43$  (s). Minor rotamer (traces) had: <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz)  $\delta = 19.2$  (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>6</sub>P<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>): 344.1258, found: 344.1252.

*(2S,3S)-tert-butyl 2-(diethoxyphosphoryl)-3-(hydroxymethyl)aziridine-1-carboxylate (19)*. Isolated with a yield 56% (Note A6) or 24% (Note A7) or 5% (Note A8) as a transparent oil. Major rotamer had: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta = 4.21$ – $4.14$  (m, 4H,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.08 (br d,  $J = 12.8$  Hz, 1H, OCHH), 3.67 (dd,  $J = 12.9, 5.0$  Hz, 1H, OCHH), 2.96 (dddd,  $J = 7.5, 5.0, 3.5, 2.6$  Hz, 1H, CHCHP), 2.60 (dd,  $J = 18.7, 3.6$  Hz, 1H, CHP), 1.47 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.34 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz)  $\delta = 159.79$  (d,  $J = 6.9$  Hz, C=O), 82.61 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.29 (d,  $J = 6.4$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.81 (d,  $J = 6.0$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.16 (s, OCH<sub>2</sub>), 41.78 (d,  $J = 3.3$  Hz, CHCHP), 31.94 (d,  $J = 201.4$  Hz, CHP), 28.00 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 16.54 (br d,  $J = 6.2$  Hz,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz)  $\delta = 18.89$  (s). Minor rotamer had: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz)  $\delta = 4.23$ – $4.14$  (m, 4H,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 4.14– $4.09$  (m, 1H, OCHH), 3.64 (dt,  $J = 12.6, 4.8$  Hz, 1H, OCHH), 2.98 (dddd,  $J = 7.6, 5.7, 3.6, 2.4$  Hz, 1H, CHCHP), 2.60 (dd,  $J = 18.4, 3.6$  Hz, 1H, CHP), 2.30 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H, OH), 1.48 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $2 \times$  OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz)  $\delta = 159.88$  (d,  $J = 6.9$  Hz, C=O), 82.77 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.32 (d,  $J = 6.4$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.81 (d,  $J = 6.2$  Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 60.58 (d,  $J = 2.0$  Hz, OCH<sub>2</sub>), 41.70 (d,  $J = 3.3$  Hz, CHCHP), 32.11 (d,  $J = 201.9$  Hz, CHP), 28.03 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>),

16.58 (d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.57 (d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 18.74$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{12}\text{H}_{24}\text{NNaO}_6\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 332.1233, found: 332.1240.

*Diethyl ((4S,5S)-4-(hydroxymethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)phosphonate (21)*. Isolated with a yield 38% (Note A7) as slightly pink oil. Compound **21** had:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta = 7.12$  (br s, 1H, NH), 4.63 (d,  $J = 5.8$  Hz, 1H, CHP), 4.25–4.16 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.11 (ddt,  $J = 18.4, 5.8, 3.7$  Hz, 1H, CHCHP), 3.71 (dd,  $J = 12.0, 3.2$  Hz, 1H, OCHH), 3.54 (dd,  $J = 12.0, 4.3$  Hz, 1H, OCHH), 1.34 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz)  $\delta = 159.00$  (d,  $J = 4.4$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 71.74 (d,  $J = 173.3$  Hz, CHP), 64.34 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.86 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.04 (d,  $J = 10.2$  Hz,  $\text{OCH}_2$ ), 55.35 (s, CHCHP), 16.55 (d,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.47 (d,  $J = 5.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (121 MHz)  $\delta = 17.82$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{16}\text{NNaO}_6\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 278.0564, found: 278.0564.

*Diethyl ((4S,5S)-4-(fluoromethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)phosphonate (22a) and diethyl ((4S,5R)-4-(fluoromethyl)-2-oxooxazolidin-5-yl)phosphonate (22b)*. Isolated with a yield 37% (Note A8) as transparent oil, a mixture of two invertomers 12.6 : 1. Major invertomer had:  $^1\text{H}$  NMR (600 MHz)  $\delta = 6.39$  (s, 1H, NH), 4.51 (d,  $J = 6.1$  Hz, 1H, CHP), 4.50 (ddd,  $J = 47.1, 10.1, 3.4$  Hz, 1H, CHHF), 4.40 (ddd,  $J = 46.6, 9.7, 4.7$  Hz, 1H, CHHF), 4.29–4.26 (m, 1H, CHCHP), 4.26–4.21 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz)  $\delta = 157.82$  (d,  $J = 4.7$  Hz,  $\text{C}=\text{O}$ ), 82.82 (dd,  $J = 176.6, 10.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{F}$ ), 70.85 (dd,  $J = 174.6, 6.1$  Hz, CHP), 64.44 (d,  $J = 7.0$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.92 (d,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 53.44 (d,  $J = 20.7$  Hz, NCH), 16.59 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.54 (d,  $J = 5.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz)  $\delta = -230.26$  (td,  $J = 46.6, 18.6$  Hz).  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz)  $\delta = 15.70$  (s). Minor invertomer had:  $^{19}\text{F}$  NMR (565 MHz)  $\delta = -230.66$  (td,  $J = 46.8, 19.2$  Hz).  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (243 MHz)  $\delta = 15.88$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_8\text{H}_{15}\text{FNNaO}_5\text{P}^+$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 278.0564, found: 278.0576. Compound **22b**, epimerized during reaction or purification on silica gel yielding **22a**. Major invertomer had:  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 15.87$  (d,  $J = 1.2$  Hz).  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz)  $\delta = -235.11$  (tdd,  $J = 46.1, 22.8, 1.3$  Hz). Minor invertomer had:  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 16.84$  (s).  $^{19}\text{F}$  NMR (377 MHz)  $\delta = -233.90$  (td,  $J = 46.8, 22.6$  Hz).

*Benzyl (S)-4-((R)-(diethoxyphosphoryl)((pyridin-2-ylsulfonyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (23)*. Isolated with a yield 60% (Note C5) as a slightly yellow oil, mixture of two rotamers (1.5 : 1). Major rotamer had:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta = 8.71$  (br d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, Ar), 7.95 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H, Ar), 7.94–7.85 (m, 1H, Ar), 7.56–7.49 (m, 2H, Ar), 7.43–7.34 (m, 3H, Ph), 7.36–7.31 (m, 1H, Ph), 5.73 (dd,  $J = 11.0, 1.5$  Hz, 1H, CHP), 5.33–5.10 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.33–4.28 (m, 1H, CHCHP), 4.28–4.25 (m, 1H, OCHH), 4.16–4.02 (m, 1H, OCHH), 4.16–4.02 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 3.95–3.88 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.22 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.18 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz)  $\delta = 154.84$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 152.27 (s, Ar), 150.58 (s, Ar), 138.13 (s, Ar), 136.12 (s, Ph), 128.91 (s, Ph), 128.70 (s, Ph), 128.37 (s, Ph), 128.36 (s, Ph), 128.28 (s, Ph), 127.81 (s, Ar), 123.40 (s, Ar), 95.13 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 75.37 (d,  $J = 159.0$  Hz, CHP), 67.69 (s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 63.75–63.53 (m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ),

63.44 (d,  $J = 6.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.64 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 56.78 (d,  $J = 10.7$  Hz, CHCHP), 24.73 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 23.70 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 16.43 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.32 (d,  $J = 5.8$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 15.08$  (s). Minor rotamer had:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta = 8.71$  (br d,  $J = 4.6$  Hz, 1H, Ar), 8.03 (d,  $J = 7.9$  Hz, 1H, Ar), 7.94–7.85 (m, 1H, Ar), 7.56–7.49 (m, 2H, Ar), 7.43–7.34 (m, 3H, Ph), 7.36–7.31 (m, 1H, Ph), 5.88 (dd,  $J = 11.1, 1.6$  Hz, 1H, CHP), 5.33–5.10 (m, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 4.41–4.36 (m, 1H, CHCHP), 4.33–4.28 (m, 1H, OCHH), 4.16–4.02 (m, 1H, OCHH), 4.16–4.02 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.49 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.44 (s, 3H,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 1.33–1.22 (m, 6H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (151 MHz)  $\delta = 154.65$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 153.51 (s, Ar), 150.29 (s, Ar), 138.05 (s, Ar), 136.15 (s, Ph), 128.91 (s, Ph), 128.70 (s, Ph), 128.37 (s, Ph), 128.30 (s, Ph), 128.27 (s, Ph), 128.16 (s, Ar), 123.70 (s, Ar), 94.67 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 74.05 (d,  $J = 161.5$  Hz, CHP), 67.59 (s,  $\text{OCH}_2\text{Ph}$ ), 63.89 (d,  $J = 6.9$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.75–63.53 (m,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.01 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 58.02 (d,  $J = 10.0$  Hz, CHCHP), 25.93 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 25.43 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 16.46 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 16.33 (d,  $J = 5.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}$   $\{^1\text{H}\}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 15.36$  (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{NaO}_9\text{PS}^+$  ( $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ): 565.1380, found: 565.1394.

*tert-Butyl (S)-4-((R)-(diethoxyphosphoryl)((pyridin-2-ylsulfonyl)oxy)methyl)-2,2-dimethyloxazolidine-3-carboxylate (24)*. Isolated with a yield 47% (Note C7) as a transparent oil, mixture of two rotamers (1 : 1). Both rotamers had:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta = 8.74$  (br t,  $J = 4.8$  Hz, 2H, Ar), 8.05 (dd,  $J = 7.5, 4.5$  Hz, 2H, Ar), 7.92 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H, Ar), 7.57–7.51 (m, 2H, Ar), 5.82 (dd,  $J = 11.0, 1.6$  Hz, 1H, CHP), 5.77 (d,  $J = 11.1$  Hz, 1H, CHP), 4.35–4.30 (m, 1H, CHCHP), 4.28–4.23 (m, 3H,  $2 \times \text{OCHH}$ , CHCHP), 4.22–3.94 (m, 10H,  $2 \times \text{OCHH}$ ,  $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.11–4.03 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.58 (s, 12H,  $4 \times \text{CH}_3$ ), 1.53 (s, 9H,  $3 \times \text{CH}_3$ ), 1.47 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.41 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.33 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.30–1.22 (m, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 1.25 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.22 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz)  $\delta = 155.05$  (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 154.81 (s,  $\text{C}=\text{O}$ ), 152.75 (s, Ar), 151.77 (s, Ar), 150.48 (s, Ar), 150.23 (s, Ar), 138.09 (s, Ar), 137.98 (s, Ar), 127.78 (s, Ar), 127.75 (s, Ar), 123.73 (s, Ar), 123.34 (s, Ar), 94.69 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 94.33 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_2$ ), 81.07 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 81.02 (s,  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 75.93 (d,  $J = 161.2$  Hz, CHP), 74.29 (d,  $J = 161.4$  Hz, CHP), 63.84 (d,  $J = 7.4$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.61 (d,  $J = 6.7$  Hz,  $\text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.54–63.23 (m,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 63.35 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 62.82 (s,  $\text{OCH}_2$ ), 57.61 (d,  $J = 10.2$  Hz, CHCHP), 56.98 (d,  $J = 10.9$  Hz, CHCHP), 29.83 (s,  $\text{CH}_3$ ), 28.55 (s,  $9 \times \text{CH}_3$ ), 16.48 (d,  $J = 5.6$  Hz,  $4 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ).  $^{31}\text{P}$  NMR (162 MHz)  $\delta = 15.86$  (s), 15.62 (s). HRMS (ESI) calcd for  $\text{C}_{20}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_9\text{PS}^+$  ( $[\text{M} + \text{H}]^+$ ): 509.1717, found: 509.1711.

*Diethyl ((4S,5S)-3-benzyl-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phosphonate (26a) and diethyl ((4S,5R)-3-benzyl-4-(fluoromethyl)-2,2-dimethyloxazolidin-5-yl)phosphonate (26b)*. Isolated with a yield 58% (Note A9) as transparent oil. Major diastereoisomer **26a** (major invertomer) had:  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz)  $\delta = 7.40$ –7.37 (m, 2H, Ph), 7.33–7.28 (m, 2H, Ph), 7.26–7.21 (m, 1H, Ph), 4.25 (dd,  $J = 47.2, 4.0$  Hz, 1H, CHHF), 4.23 (d,  $J = 47.4, 4.0$  Hz, 1H, CHHF), 4.29–4.14 (m, 4H,  $2 \times \text{OCH}_2\text{CH}_3$ ), 4.14 (dd,  $J = 8.7, 2.3$  Hz, 1H, CHP), 3.94 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, CHHPh), 3.74 (d,  $J = 14.6$  Hz, 1H, CHHPh), 3.62–3.46 (m, 1H, CHCHP), 1.40 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 1.40–

1.30 (m, 6H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.29 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz) δ = 139.88, 128.41, 128.20, 127.24 (4 × s, Ph), 98.68 (d, J = 6.6 Hz, C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 82.05 (dd, J = 174.6, 4.4 Hz, CH<sub>2</sub>F), 71.09 (dd, J = 172.9, 6.1 Hz, CHP), 64.18 (dd, J = 19.7, 3.5 Hz, NCH), 63.17 (d, J = 6.8 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.76 (d, J = 6.9 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 52.95 (CH<sub>2</sub>Ph), 28.17 (s, CH<sub>3</sub>), 22.84 (s, CH<sub>3</sub>), 16.62 (d, J = 5.7 Hz, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz) δ = -227.50 (td, J = 47.5, 22.2 Hz). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz) δ = 21.56 (s). Minor invertomer **26a** (observed in a crude reaction mixture) had: <sup>19</sup>F NMR (376 MHz) δ = -227.50 (td, J = 47.5, 22.2 Hz). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz) δ = 21.56 (s). Minor diastereoisomer **26b** was observed in a crude reaction mixture. Major invertomer had: <sup>19</sup>F NMR (565 MHz) δ = -230.84 (td, J = 47.1, 27.4 Hz). <sup>31</sup>P NMR (243 MHz) δ = 18.90 (s). Minor invertomer had: <sup>19</sup>F NMR (565 MHz) δ = -229.67 (td, J = 47.3, 28.1 Hz). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz) δ = 20.09 (s). HRMS (ESI) calcd for C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>FNNaO<sub>4</sub>P<sup>+</sup> ([M + Na]<sup>+</sup>): 382.1557, found: 382.1554.

**2. Procedure for N-Boc deprotection. Preparation of diethyl (2S,3S)-3-fluoropiperidin-2-ylphosphonate (8).** Treatment of **5** with trifluoroacetic acid (0 °C, 3 h) gave after evaporating and column chromatography (CHCl<sub>3</sub>/MeOH, 95 : 5) compound **8** as transparent oil (32 mg, 73%): <sup>1</sup>H NMR (600 MHz) δ = 4.62 (dq, J = 48.0, 8.3, 4.4 Hz, 1H, CHF), 4.17 ("pd", J = 7.1, 2.2 Hz, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.02 (dt, J = 11.7, 3.5 Hz, 1H, NCHH), 2.97 (ddd, J = 10.4, 8.5, 5.4 Hz, 1H, CHP), 2.50 (t, J = 11.2 Hz, 1H, NCHH), 2.26–2.18 (m, 1H, CHHCHF), 1.99 (br s, 1H, NH), 1.74 (tt, J = 7.0, 3.9 Hz, 1H, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.60–1.48 (m, 2H, CHHCHF, NCH<sub>2</sub>CHH), 1.33 (t, J = 7.0 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.32 (t, J = 7.1 Hz, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (151 MHz) δ = 88.28 (dd, J = 177.3, 3.7 Hz, CHF), 62.76 (d, J = 6.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.59 (d, J = 6.7 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 58.09 (dd, J = 156.6, 23.2 Hz, CHP), 45.62 (d, J = 13.8 Hz, NCH<sub>2</sub>), 31.12 (dd, J = 19.0, 11.0 Hz, CH<sub>2</sub>CHF), 24.12 (d, J = 9.3 Hz, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 16.58 (d, J = 5.7 Hz, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>19</sup>F NMR (565 MHz) δ = -176.49 to -176.61 (m). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (243 MHz) δ = 23.79 (d, J = 6.0 Hz). HRMS (ESI) calcd for C<sub>9</sub>H<sub>20</sub>FNO<sub>3</sub>P<sup>+</sup> ([M + H]<sup>+</sup>): 240.1159, found: 240.1148.

**3. Procedure for preparation of diethyl (2S,3S)-3-acetoxymethyl-1-(tert-butoxycarbonyl) aziridin-2-yl-2-phosphonate (20).** Reaction of **19** (56 mg, 0.18 mmol) with Ac<sub>2</sub>O (86 μL, 92 mg, 0.9 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mg, 0.36 mmol) in anhydrous ethyl acetate (RT, 2 d) gave compound **20** as a transparent oil with a yield 82% (52 mg) as a rotamers mixture (1.1 : 1). Major rotamer had: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ = 4.31 (dd, J = 12.1, 4.3 Hz, 1H, OCHH), 4.23–4.09 (m, 5H, OCHH, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.18–3.12 (m, 1H, CHCHP), 2.62 (dd, J = 18.4, 3.2 Hz, 1H, CHP), 2.18 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.45 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.33 (t, J = 7.1 Hz, 6H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz) δ = 179.19 (d, J = 6.0 Hz, C=O), 152.90 (s, C=O), 83.06 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 64.63 (s, OCH<sub>2</sub>), 62.90 (d, J = 6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 62.78 (d, J = 6.0 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 38.14 (d, J = 2.6 Hz, CHCHP), 32.97 (d, J = 195.6 Hz, CHP), 27.78 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 23.80 (s, CH<sub>3</sub>), 16.56 (d, J = 5.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.52 (d, J = 6.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz) δ = 18.33 (s). Minor rotamer had: <sup>1</sup>H NMR (400 MHz) δ = 4.27 (dd, J = 4.3, 0.9 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.23–4.09 (m, 4H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.03 (dq, J = 7.9, 4.1 Hz, 1H, CHCHP), 2.54 (dd, J = 17.8, 3.5 Hz, 1H, CHP), 2.04 (s, 3H, CH<sub>3</sub>), 1.46 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.34 (t, J = 6.7 Hz, 6H, 2 × OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz) δ = 170.19 (s, C=O), 158.50

(d, J = 7.6 Hz, C=O), 82.47 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 63.48 (d, J = 6.3 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 63.32 (d, J = 6.2 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 61.57 (s, OCH<sub>2</sub>), 38.37 (d, J = 2.7 Hz, CHCHP), 32.79 (d, J = 197.8 Hz, CHP), 27.97 (s, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 20.82 (s, CH<sub>3</sub>), 16.56 (d, J = 5.6 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 16.52 (d, J = 6.1 Hz, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} NMR (162 MHz) δ = 18.63 (s).

## Conflicts of interest

There are no conflicts to declare.

## Acknowledgements

We thank to National Science Centre (grant HARMONIA/2017/26/M/ST5/00437) for financial support.

## References

- (a) *Aminophosphonic and Aminophosphinic Acids*, ed. V. P. Kukhar and H. R. Hudson, John Wiley & Sons Ltd, Chichester, 2000; For some review see; (b) P. Kafarski and B. Lejczak, *Curr. Med. Chem.: Anti-Cancer Agents*, 2001, **1**, 301–312; (c) J. Grembecka and P. Kafarski, *Mini-Rev. Med. Chem.*, 2001, **1**, 133–144; (d) M. Ordóñez, H. Rojas-Cabrera and C. Cativiela, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 17–49; (e) S. Van der Jeught and Ch. S. Stevens, *Chem. Rev.*, 2009, **109**, 2672–2702; (f) F. Orsini, G. Sello and M. Sisti, *Curr. Med. Chem.*, 2010, **17**, 264–289; (g) E. D. Naydenova, P. T. Todorov and K. D. Troev, *Amino Acids*, 2010, **38**, 23–30; (h) M. Ordóñez, J. L. Viveros-Ceballos, C. Cativiela and F. J. Sayago, *Tetrahedron*, 2015, **71**, 1745–1784.
- G. P. Horsman and D. L. Zechel, *Chem. Rev.*, 2017, **117**, 5704–5783.
- (a) B. Boduszek, J. Oleksyszyn, C.-M. Kam, J. Selzler, R. E. Smith and J. C. Powers, *J. Med. Chem.*, 1994, **37**, 3969–3976; (b) A. M. Lambeir, M. Borloo, I. De Meester, A. Belyaev, K. Augustyns, D. Hendriks, S. Scharpé and A. Haemers, *Biochim. Biophys. Acta*, 1996, **1290**, 76–82.
- Y. Surh, R. P. Spencer, L. A. Spitznagle, F. Hosain and B. Lejczak, *J. Nucl. Med.*, 1986, **27**, 847–849.
- (a) A. R. Katritzky, X.-L. Cui, B. Yang and P. J. Steel, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 1979–1985; (b) P. Dinér and M. Amedjkouh, *Org. Biomol. Chem.*, 2006, **4**, 2091–2096; (c) Q. Tao, G. Tang, K. Lin and Y.-F. Zhao, *Chirality*, 2008, **20**, 833–838; (d) S. Hirata, M. Kuriyama and O. Onomura, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 9411–9416; (e) T. Ma, X. Fu, C. W. Kee, L. Zong, Y. Pan, K.-W. Huang and C.-H. Tan, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 2828–2831; (f) F. Wuggenig, A. Schweifer, K. Mereiter and F. Hammerschmidt, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 1870–1879; (g) B. Kaboudin, J.-Y. Kato, H. Aoyama and T. Yokomatsu, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2013, **24**, 1562–1566; (h) M. H. Kudzin, Z. H. Kudzin and J. Drabowicz, *ARKIVOC*, 2011, **vi**, 227–269.
- (a) G. T. Anderson, M. D. Alexander, S. D. Taylor, D. B. Smithrud, S. J. Benkovic and S. M. Weinreb, *J. Org. Chem.*, 1996, **61**, 125–132; (b) T. Widiyanti, Y. Hiraga, S. Kojima and M. Abe, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2010, **21**,

- 1861–1868; (c) O. O. Kolodyazhnaya, A. O. Kolodyazhnaya and O. I. Kolodyazhnyi, *Russ. J. Gen. Chem.*, 2014, **84**, 169–170.
- 7 (a) A. B. Smith, III, K. M. Yager, B. W. Phillips and C. M. Taylor, *Org. Synth.*, 1998, **75**, 19–29; (b) F. Hammerschmidt, W. Lindner, F. Wuggenig and E. Zarbl, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2000, **11**, 2955–2964; (c) E. K. Dolence, G. Mayer and B. D. Kelly, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2005, **16**, 1583–1594.
- 8 (a) J. Nieschalk, A. S. Batsanov, D. O'Hagan and J. A. K. Howard, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 165–176; (b) D. B. Berkowitz, M. Bose, T. J. Pfannenstiel and T. Doukov, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 4498–4508; (c) D. O'Hagan and H. S. Rzepa, *Chem. Commun.*, 1997, 645–652; (d) S. M. Forget, D. Bhattasali, V. C. Hart, T. S. Cameron, R. T. Syvitskiad and D. L. Jakeman, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 1866–1878.
- 9 For some review see: (a) V. D. Romanenko and V. P. Kukhar, *Chem. Rev.*, 2006, **106**, 3868–3935; (b) K. V. Turcheniuk, V. P. Kukhar, G.-V. Röscenthaler, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok and A. E. Sorochinsky, *RSC Adv.*, 2013, **3**, 6693–6716; (c) M. Rapp, T. Cytlak, M. Z. Szewczyk and H. Koroniak, *Curr. Green Chem.*, 2015, **2**, 237–253; (d) T. Cytlak, M. Kaźmierczak, M. Skibińska and H. Koroniak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2017, **192**, 602–620.
- 10 (a) J. T. Welch, *Tetrahedron*, 1987, **43**, 3123–3197; (b) J. Mann, *Chem. Soc. Rev.*, 1987, **16**, 381–436; (c) J.-P. Bégue and D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine*, Wiley & Sons: New Jersey, 2008; (d) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow and V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320–330; (e) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 308–319.
- 11 For some examples see: (a) G. A. Flynn, D. W. Beight, E. H. W. Bohme and B. W. Metcalf, *Tetrahedron Lett.*, 1985, **26**, 285–288; (b) P. Van der Veken, K. Senten, I. Kertész, A. Haemers and K. Augustyns, *Tetrahedron Lett.*, 2003, **44**, 969–972; (c) P. Cui, W. F. McCalmont, J. L. Tomsig, K. R. Lynch and T. L. Macdonald, *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, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 7132–7136.
- 12 (a) A. H. Fauq, *N,N*-diethylaminosulfur trifluoride, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, ed. L. Paquette, John Wiley & Sons, New York, 2004; (b) W. J. Middleton, *J. Org. Chem.*, 1975, **40**, 574–578.
- 13 (a) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi and F. M. Prozonic, *Chem. Commun.*, 1999, 215–216; (b) G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic and H. Cheng, *J. Org. Chem.*, 1999, **64**, 7048–7054.
- 14 (a) M. K. Nielsen, C. R. Ugaz, W. Li and A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.*, 2015, **137**, 9571–9574; (b) M. K. Nielsen, D. T. Ahneman, O. Riera and A. G. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.*, 2018, **140**, 5004–5008.
- 15 (a) S. B. D. Jarvis and A. B. Charette, *Org. Lett.*, 2011, **13**, 3830–3833; (b) C. Ye and J. M. Shreeve, *J. Fluorine Chem.*, 2004, **125**, 1869–1872; (c) T. Rosen, D. T. W. Chu, I. M. Lico, P. B. Fernandes, K. Marsh, L. Shen, V. G. Cepa and A. G. Pernet, *J. Med. Chem.*, 1988, **31**, 1598–1611; (d) I. Déchamps, D. Gomez Pardo and J. Cossy, *Synlett*, 2007, **2**, 263–267; (e) I. Déchamps, D. Gomez Pardo and J. Cossy, *Eur. J. Org. Chem.*, 2007, 4224–4234; (f) P. K. Mykhailiuk, S. V. Shishkina, O. V. Shishkin, O. A. Zaporozhec and I. V. Komarov, *Tetrahedron*, 2011, **67**, 3091–3097; (g) H. Ferret, I. Déchamps, D. Gomez Pardo, L. Van Hijfte and J. Cossy, *ARKIVOC*, 2010, **8**, 126–159; (h) T.-X. Métro, B. Duthion, D. Gomez Pardo and J. Cossy, *Chem. Soc. Rev.*, 2010, **39**, 89–102.
- 16 M. Kaźmierczak and H. Koroniak, *J. Fluorine Chem.*, 2012, **139**, 23–27.
- 17 M. Kaźmierczak, M. Kubicki and H. Koroniak, *Eur. J. Org. Chem.*, DOI: 10.1002/ejoc.201800631.
- 18 K. Radwan-Olszewska, F. Palacios and P. Kafarski, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 1170–1173.
- 19 M. Kaźmierczak, M. Kubicki and H. Koroniak, *J. Fluorine Chem.*, 2014, **167**, 128–134.
- 20 F. Palacios, A. M. Ochoa de Retana, J. Oyarzabal, S. Pascual and G. F. de Trocóniz, *J. Org. Chem.*, 2008, **73**, 4568–4574.
- 21 M. Rapp, P. Mrowiec and H. Koroniak, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 2017, **192**, 745–751.
- 22 M. Rapp, M. Bilska and H. Koroniak, *J. Fluorine Chem.*, 2011, **132**, 1232–1240.
- 23 W. R. Dolbier Jr, *Guide to Fluorine NMR for Organic Chemists*, Wiley Interscience, 2009.
- 24 C. Zhang, Z. Li, L. Zhu, L. Yu, Z. Wang and C. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, 2013, **135**, 14082–14085.
- 25 T. Wu, G. Yin and G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 16354–16355.
- 26 (a) C. R. S. Briggs, D. O'Hagan, J. A. K. Howard and D. S. Yufit, *J. Fluorine Chem.*, 2003, **119**, 9–13; (b) D. O'Hagan, C. Bilton, J. A. K. Howard, L. Knight and D. J. Tozer, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 2000, 605–607.
- 27 (a) H. Zhao and A. Thurkauf, *Synlett*, 1999, **8**, 1280–1282; (b) S. De Jonghe, I. Van Overmeire, S. Van Calenbergh, C. Hendrix, R. Busson, D. De Keukeleire and P. Herdewijn, *Eur. J. Org. Chem.*, 2000, 3177–3183.
- 28 (a) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin and D. E. Ryono, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 5587–5590; (b) D. V. Patel, K. Rielly-Gauvin, D. E. Ryono, C. A. Free, W. L. Rogers, S. A. Smith, J. M. DeForrest, R. S. Oehl and E. W. Petrillo Jr, *J. Med. Chem.*, 1995, **38**, 4557–4569.
- 29 D. Willén, D. Bengtsson, S. Clementson, E. Tykesson, S. Manner and U. Ellervik, *J. Org. Chem.*, 2018, **83**, 1259–1277.
- 30 *Phosphorus-31 NMR. Principles and Applications*, ed. D. G. Gorenstein, Academic Press. Inc., Orlando, 1984.
- 31 A. De La Cruz, A. He, A. Thanavaro, B. Yan, C. D. Spilling and N. P. Rath, *J. Organomet. Chem.*, 2005, **690**, 2577–2592.
- 32 A. E. Wróblewski and J. Drozd, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2011, **22**, 200–206.
- 33 G. V. De Lucca, *J. Org. Chem.*, 1998, **63**, 4755–4766.
- 34 R. H. Furneaux, G. J. Gainsford, J. M. Mason and P. C. Tyler, *Tetrahedron*, 1994, **50**, 2131–2160.

- 35 C. Carpentier, R. Godbout, F. Otis and N. Voyer, *Tetrahedron Lett.*, 2015, **56**, 1244–1246.
- 36 T. Cytlak, M. Skibińska, P. Kaczmarek, M. Kaźmierczak, M. Rapp, M. Kubicki and H. Koroniak, *RSC Adv.*, 2018, **8**, 11957–11974.
- 37 A. E. Wróblewski and K. B. Balcerzak, *Tetrahedron: Asymmetry*, 2001, **12**, 427–431.