

Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu

Wydział Chemii



mgr Mateusz Mikołaj Klarek

Rozprawa doktorska

Synteza i transformacje halogenowanych pochodnych estrów kwasów
 β -imino oraz β -aminofosfonowych

Synthesis and transformations of halogenated β -imino
and β -aminophosphonic acid esters derivatives

przedstawiona Radzie Naukowej Dyscypliny Nauki Chemicznej

Wydziału Chemii UAM

celem uzyskania stopnia doktora nauk chemicznych

Promotor: prof. UAM dr hab. Magdalena Rapp

Poznań 2023

Badania przeprowadzone w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej zostały sfinansowane w ramach projektu *HighChem* (nr. POWR.03.02.00-00-I020/17) współfinansowanego przez Unię Europejską ze środków Europejskiego Funduszu Społecznego w ramach Programu Operacyjnego Wiedza Edukacja Rozwój



Pragnę wyrazić moją wdzięczność

Pani Promotor, prof. UAM dr hab. Magdalenie Rapp, za poświęcony czas, długie rozmowy na tematy chemiczne i nie tylko, życzliwość, cenne wskazówki oraz przekazaną wiedzę. Praca w tak miłej atmosferze to była czysta przyjemność!

Panu Profesorowi Henrykowi Koroniakowi, za przyjęcie do grupy badawczej, troskę oraz zainspirowanie chemią organiczną.

Panu Doktorowi hab. Tomaszowi Siodle, za wprowadzenie do świata chemii teoretycznej, pomoc w obliczeniach chemicznych i interpretacji uzyskanych wyników.

Panu Doktorowi Jakubowi Barankowi za przeprowadzenie wstępnych testów biologicznych.

Francuskiej grupie badawczej – ICGM Montpellier (Prof. Jean-Luc Pirat, Prof. Tahar Ayad, Prof. David Virieux) za możliwość odbycia stażu naukowego, przyjazną atmosferę w laboratorium oraz przekazaną wiedzę.

Rodzinie i najbliższym mi osobom, za wiarę we mnie, wsparcie i nieustającą motywację w dążeniu do wyznaczonych celów.

Serdecznie dziękuję

Dziękuję również, a może przede wszystkim sobie. Za to, że mimo wielu przeciwności losu dokonałem niemożliwego. Cel, który jeszcze niedawno wydawał się być nierealny, stał się rzeczywistością.

Po czasie mogę stwierdzić, że doktorat był nie tylko doskonałym wyzwaniem naukowym, ale również świetną okazją do pracy nad kształtowaniem własnej osobowości. Do zmiany na lepsze. Za co również dziękuję mojej Psychoterapeutce, Pani Karolinie, bez której nie byłbym w tym miejscu, w którym teraz jestem.

Serdecznie dziękuję

Spis treści

| | |
|--|----------|
| WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW | 1 |
| 1. CZĘŚĆ LITERATUROWA..... | 3 |
| 1.1. WPROWADZENIE | 4 |
| 1.2. TRANSFORMACJE HALOGENOWANYCH IMIN | 7 |
| 1.2.1. KATALIZOWANE ZASADOWO PRZESUNIĘCIE [1,3] PROTONU (ANG. [1,3]-H SHIFT) <i>VS</i> REAKCJA DEHYDROHALOGENOWANIA | 7 |
| 1.2.2. REDUKTYWNA CYKLIZACJA HALOGENOWANYCH IMIN DO AZYRYDYN | 11 |
| 1.3. METODY SYNTEZY HALOGENOWANYCH AZYRYDYN | 19 |
| 1.3.1. WYKORZYSTANIE REAKCJI ADDYCJI HALOKARBENÓW DO WIĄZANIA C=N PROWADZĄCE DO UZYSKANIA AZYRYDYN..... | 19 |
| 1.3.2. ZASTOSOWANIE REAKCJI DARZENSA W SYNTEZIE AZYRYDYN..... | 24 |
| 1.3.3. WEWNĄTRZCZĄSTECZKOWA CYKLIZACJA ZWIĄZKÓW AZOTOWYCH DO AZYRYDYN | 26 |
| 1.3.4. SYNTEZA AZYRYDYN POPRZEZ ADDYCJE DO WIĄZANIA C=N AZYRYN | 30 |
| 1.3.5. REAKCJE HALOGENOWANYCH OLEFIN ZE ZWIĄZKAMI AZOTOWYMI PROWADZĄCE DO AZYRYDYN | 32 |
| 1.4. REAKTYWNOŚĆ HALOGENOWANYCH AZYRYDYN..... | 35 |
| 1.4.1. REAKCJE TRANSFORMACJI MONO- ORAZ DIFLUOROWANYCH AZYRYDYN..... | 35 |
| 1.4.2. REAKCJE TRANSFORMACJI BROMO- ORAZ CHLOROWANYCH AZYRYDYN..... | 39 |
| 1.5. METODY SYNTEZY AZYRYDYN-2-FOSFONIANÓW | 46 |
| 1.5.1. SUBSTYTUCJA NUKLEOFILOWA JAKO GŁÓWNA METODA SYNTEZY AZYRYDYN-2- FOSFONIANÓW..... | 46 |
| 1.5.2. REAKCJE ADDYCJI DO WIĄZANIA C=N AZYRYN PROWADZĄCE DO FOSFONIAZYRYDYN..... | 50 |
| 1.5.3. SYNTEZA AZYRYDYN-2-FOSFONIANÓW NA DRODZE ADDYCJI NITRENÓW DO WIĄZANIA C=C W OLEFINACH | 53 |
| 1.5.4. ADDYCJA DO WIĄZANIA C=N IMIN PROWADZĄCA DO UZYSKANIA AZYRYDYN-2- FOSFONIANÓW..... | 54 |
| 1.6. REAKTYWNOŚĆ AZYRYDYN-2-FOSFONIANÓW | 57 |
| 1.7. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA AMINOFOSFONIANÓW..... | 63 |
| 1.8. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA HALOGENOPODSTAWIONYCH AMINOFOSFONIANÓW | 70 |

| | |
|--|------------|
| 1.9. AKTYWNOŚĆ BIOLOGICZNA AZYRYDYNOFOSFONIANÓW | 77 |
| | |
| 2. CELE PRACY, OMÓWIENIE WYNIKÓW I DyskusJA | 82 |
| 2.1. CELE PRACY | 83 |
| 2.2. SYNTEZA α,α-HALOFLUOROWANYCH β-IMINOFOSFONIANÓW NA DRODZE HALOFLUOROWANIA MIESZANINY TAUTOMERYCZNEJ β-IMINO/β-ENAMINOFOSFONIANÓW ... | 85 |
| 2.3. SYNTEZA α,α-HALOFLUOROWANYCH β-AMINOFOSFONIANÓW NA DRODZE REDUKCJI α,α-HALOFLUOROWANYCH β-IMINOFOSFONIANÓW..... | 94 |
| 2.4. ANALIZA KONFORMACYJNA α,α-HALOFLUOROWANYCH β-AMINOFOSFONIANÓW ZA POMOCĄ OBLICZEŃ DFT | 100 |
| 2.5. SYNTEZA 2-FLUOROWANYCH AZYRYDYN-2-FOSFONIANÓW NA DRODZE WEWNĄTRZCZĄSTECzkOWEJ CYKLIZACJI α,α-HALOFLUOROWANYCH β-AMINOFOSFONIANÓW | 103 |
| 2.6. ANALIZA WEWNĄTRZCZĄSTECzkOWEJ CYKLIZACJI α,α-HALOFLUOROWANYCH β-AMINOFOSFONIANÓW W OPARCIU O OBLICZENIA DFT | 107 |
| 2.7. OKREŚLENIE GEOMETRII CIS/TRANS OTRZYMANÝCH 2-FLUOROWANYCH AZYRYDYN-2-FOSFONIANÓW NA PODSTAWIE ANALIZY SPEKTROSKOPEWJ NMR | 112 |
| 2.8. IZOLACJA CHIRALNEJ TRANS-AZYRYDYN 2.24B,D I NIEFLUOROWANEJ CIS-AZYRYDYN 2.27A..... | 114 |
| 2.9. TRANSFORMACJE 2-FLUORO AZYRYDYN-2-FOSFONIANÓW..... | 117 |
| 2.10. WSTĘPNA OCENA POTENCJALNYCH WŁAŚCIWOŚCI BIOLOGICZNYCH ZSYNTETYZOWANYCH 2-FLUORO AZYRYDYN-2-FOSFONIANÓW | 120 |
| 2.11. WSTĘPNA OPTIMALIZACJA REAKCJI MONOHYDROLIZY GRUPY FOSFODIESTROWEJ W AZYRYDYN-2-FOSFONIANACH..... | 121 |
| 2.12. DIAStereOSELEKTYWNA SYNTEZA α,α-BROMOWANYCH-β-AMINOFOSFONIANÓW ... | 123 |
| 2.13. SYNTEZA AZYRYDYN-2-FOSFONIANÓW Z α,α-DIBROMOWANYCH-β-IMINOFOSFONIANÓW – PODEJŚCIE I | 126 |
| 2.14. SYNTEZA AZYRYDYN-2-FOSFONIANÓW Z α,α-DIBROMOWANYCH-β-IMINOFOSFONIANÓW – PODEJŚCIE II | 133 |
| 2.15. TRANSFORMACJE α,α-HALOFLUORO-β-IMINOFOSFONIANÓW – PRÓBY SUBSTYTUCJI ATOMU HALOGENU (BROMU LUB CHLORU) W REAKCJACH Z NUKLEOFILAMI..... | 137 |
| 2.16. REDUKCJA α-AZYDO-α-FLUORO-β-IMINOFOSFONIANÓW MONOETYLU | 150 |

| | |
|--|------------|
| 2.17. TRANSFORMACJE N-PODSTAWIONYCH α,α -HALOFLUORO β -AMINOFOSFONIANÓW – PRÓBY SUBSTYTUCJI ATOMU HALOGENU (BROMU LUB CHLORU) W REAKCJACH Z NUKLEOFILAMI | 154 |
| 2.18. USUNIĘCIE GRUP OCHRONNYCH Z ATOMU AZOTU α,α -HALOFLUORO- β - AMINOFOSFONIANÓW | 157 |
| 2.19. TESTOWA SYNTEZA α,α -BROMOFLUOROWANYCH ANALOGÓW DIPEPTYDÓW | 162 |
| 2.20. TRANSFORMACJE N-ODBLOKOWANYCH α,α -HALOFLUORO β -AMINOFOSFONIANÓW_. | 165 |
| 3. WNIOSKI | 169 |
| 4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA..... | 173 |
| 5. LITERATURA..... | 213 |
| STRESZCZENIE W JĘZYKU POLSKIM | 228 |
| STRESZCZENIE W JĘZYKU ANGIELSKIM | 230 |
| CURRICULUM VITAE | 232 |
| DOROBEK NAUKOWY | 233 |
| PUBLIKACJE | 233 |
| MONOGRAFIE | 233 |
| STAŻE NAUKOWE..... | 234 |
| KONFERENCJE NAUKOWE | 234 |
| UDZIAŁ W PROJEKTACH NAUKOWYCH | 236 |
| WŁASNE PROJEKTY BADAWCZE | 236 |
| 6. WIDMA NMR | 237 |

Wykaz stosowanych skrótów:

AChE– *acetylocholinoesteraza*

AP-M – aminopeptydaza M

APN – aminopeptydaza N, aminopeptydaza alaninowa

α -BBP – kwasy α -bromobenzylfosfonowe

BTEAC – chlorek benzylotrietyloamoniowy

BuChE – *butyrylocholinoesteraza*

CAN – azotan cerowo-amonowy

CSA – kwas kamforosulfonowy

CTAB – bromek heksadecylotrimetyloamoniowy

DBU – 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undek-7-en

DCM – dichlorometan

DHA – kwas dehydroabietynowy

DIC – *N,N*-diizopropylkarbodiimid

DME – 1,2-dimetoksyetanem

DMF – *N,N*-dimetyloformamid

DIPAMP – diazometylofosfonian diizopropylu

DIPEA – diizopropylloetyloamina

DMC – węglan dimetylu

DPP-4 – dipeptydylopeptydaza 4

dr – stosunek diastereoizomerów, ang. *diastereomeric ratio*,

ee – nadmiar enancjomeryczny, ang. *enantiomeric excess*

FAPs – fluorowane α -aminofosfoniany

5-FU – 5-fluorouracyl

HQ – hydrochinidyna

HOBt – 1-hydroksybenzotriazol

IC₅₀ – stężenie hamujące wzrost 50% komórek

LAP – leucyloaminopeptydaza

LDA – diizopropylamidek litu

LiHMDS – bis(trimetylosililo)amidek litu

MIC – minimalne stężenie hamujące, ang. *minimum inhibitory concentration*

NBS – *N*-bromoimid kwasu bursztynowego

NCS– *N*-chloroimid kwasu bursztynowego

NMR – magnetyczny rezonans jądrowy, ang. *nuclear magnetic resonance*
NOE – jądrowy efekt Overhausera, ang. *Nuclear Overhauser Effect*
PG – grupa ochronna
PMB – grupa 4-metoksybenzylowa
PMP – grupa 4-metoksyfenylowa
PCM – model polaryzowalnego kontinuum, ang. *Polarizable Continuum Model*
PTC – katalizator przeniesienia międzyfazowego, ang. *Phase Transfer Catalyst*
PTP – białkowe fosfatazy tyrozynowe, ang. *Protein-Tyrosine-Phosphatase*
Q – chinina
QN – chinidyna
(S)/(R)-MBn – grupa (R)/(S)- α -metylobenzylowa
Selectfluor – 1-chlorometylo-4-fluoro-1,4-diazoniabicyklo [2.2.2] oktan
SP – sparteina
TEA – trietyloamina
TBAB – bromek tetrabutylamoniowy
XRD – dyfrakcja rentgenowska, ang. *X-Ray Diffraction*

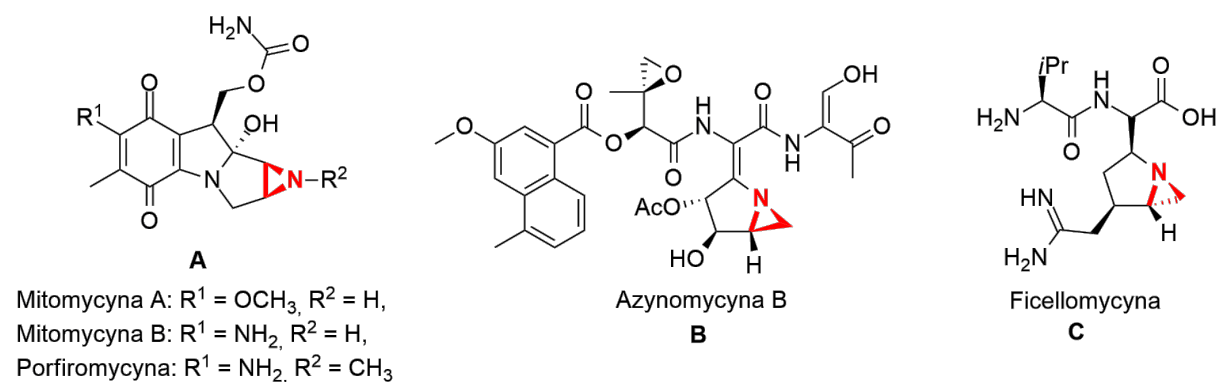
1. CZĘŚĆ LITERATUROWA

1.1. Wprowadzenie

Wstęp literaturowy niniejszej rozprawy doktorskiej jest opracowaniem poświęconym kilku głównym nurtom chemicznym, wpisującym się w aktualne trendy syntetyczne. Pierwszy z nich, dotyczy szeroko pojętych transformacji imin, które jak powszechnie wiadomo, pełnią rolę prekursorów amin. Przemianę tę, można osiągnąć za pomocą prostej redukcji wiązania C=N, przy pomocy odczynników takich jak np. NaBH_3CN , NaBH_4 lub LiAlH_4 . [1] Warto jednak zaznaczyć, że obecne tendencje w środowisku naukowym, coraz częściej zmiernają do opracowania metod prowadzących do otrzymania czystych optycznie pochodnych azotowych, które dalej mogą zostać wykorzystane jako elementy budulcowe w związkach o potencjale biologicznym. Fakt ten jest niezwykle istotny, ponieważ w literaturze istnieje wiele przykładów, które wskazują na aktywność biologiczną wyłącznie jednego z wielu możliwych izomerów. [2] Nierzadko, tego rodzaju syntezy są możliwe do osiągnięcia z wykorzystaniem chiralnych związków, katalizujących transformację imin do odpowiednich amin. [3] Szczególnie interesującym przypadkiem, który został poruszony w niniejszej części literaturowej, są reakcje izomeryzacji halopodstawionych związków iminowych na drodze przesunięcia [1,3] protonu. [4] Dobór odpowiednich substratów i warunków reakcji, jak i możliwość użycia chiralnych zasad organicznych, katalizujących reakcję izomeryzacji halogenowanych imin, daje możliwość syntezy czynnych optycznie amin bez konieczności użycia wyżej wymienionych odczynników redukujących. Jest to szczególnie istotne w przypadku syntezy związków azotowych zawierających atom/y fluoru. Obecność najbardziej elektroujemnego atomu, może przyczynić się do zmiany właściwości, zarówno tych chemicznych jak i biologicznych, wpływając np. na lepszą przenikalność związku przez błony biologiczne lub zwiększając jego odporność na degradację metaboliczną [5]. Mając powyższe na uwadze, uzasadnione wydaje się być poruszenie tematu metod syntezy fluoropodstawionych pochodnych związków aminowych. Warto również wspomnieć, że obecność atomów chloru lub bromu – grup dobrze opuszczających, daje również możliwość dogodnej ścieżki syntezy azyrydyn poprzez reduktywną cyklizację halogenowanych imin, co również zostało poddane dyskusji w ramach przedstawionych przykładów transformacji imin.

Niewątpliwie, jednym z wiodących nurtów niniejszej rozprawy doktorskiej jest tematyka trójczłonowych związków heterocyklicznych – azyrydyn. Związki te, będące azotowymi analogami epoksydów, stanowią szybko rozwijający się nurt w syntetycznej chemii organicznej ze względu na możliwość syntezy szerokiej gamy związków aminowych na drodze

transformacji pierścienia trójczłonowego.[6] O ogromnym zainteresowaniu chemią azyrydyn świadczy stale rosnąca liczba publikacji z wyszukiwanym hasłem "azyrydyny" – bazując na danych ze Scopus®, tylko w ostatniej dekadzie, liczba ta wynosi 1746. Znaczne naprężenie pierścienia, szacowane według teorii Beyera na około 111 kJ/mol, jest przyczyną dużej reaktywności tytułowych związków heterocyklicznych, które mogą ulegać regio- oraz stereoselektywnemu otwarciu pierścienia.[7-8] Pomimo dużej aktywności chemicznej, motyw strukturalny azyrydyn, pojawia się w wielu związkach wykazujących aktywność biologiczną (Rysunek 1.1). Przykładem tego typu związków są pochodne mitomycyny (zw. **A**) i azynomycyna B (zw. **B**), które wykazują szeroki zakres działania przeciwnowotworowego oraz ficellomycyna (zw. **C**) – związek o działaniu przeciwbakteryjnym. [9-11]



Rysunek 1.1. Przykłady związków aktywnych biologicznie **A-C** posiadających w swojej strukturze szkielet azyrydyny.

Bardzo często o stereochemii, a przede wszystkim reaktywności azotowych związków heterocyklicznych, decyduje rodzaj podstawnika przyłączonego bezpośrednio do pierścienia lub w formie grupy ochronnej na atomie azotu. W niniejszym przeglądzie literaturowym szczególną uwagę poświęcono azyrydom podstawionym heteroatomami (atomami halogenów oraz grupą fosfonianową). Czynniki elektronowe, związane z wysoką elektroujemnością atomów halogenu, wpływające na regioselektywność otwarcia pierścienia oraz możliwość syntezy fosfonianowych pochodnych aminokwasów o potencjalnych właściwościach biologicznych, stały się podstawą do podjęcia owego tematu w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej. Układ części literaturowej dotyczącej azyrydyn, został podzielony ze względu na rodzaj heteroatomu przyłączonego do pierścienia azyrydyny. Dla każdego z nich, przedstawione zostały najpopularniejsze metody syntezy, a także omówiono ich reaktywność i możliwość transformacji pierścienia.

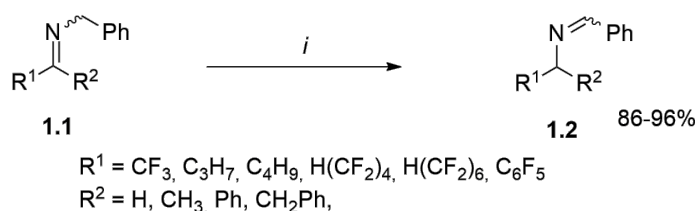
Spójnym elementem kończącym część literaturową jest dyskusja dotycząca kwasów aminofosfonowych i ich estrów w kontekście zastosowania biologicznego. Omówione zostało wiele przykładów wskazujących na doskonałe właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybiczne, chwastobójcze oraz przeciwnowotworowe kwasów aminofosfonowych i ich pochodnych.[12-14] Szczególną uwagę poświęcono aminofosfonianom podstawionym atomami halogenu, przede wszystkim atomem fluoru, co znacząco może wpływać na polepszenie właściwości przeciwnowotworowych lub zdolności do hamowania enzymów.[15] Na podstawie najnowszych prac, poruszono także stosunkowo mało zbadany temat aktywnych biologicznie kwasów azyrydynofosfonowych oraz ich estrów wykazujących głównie właściwości przeciwbakteryjne. Należy mieć jednak na uwadze, że tematyka związków fosforoorganicznych jest niezwykle obszerna i poświęcono jej wiele artykułów przeglądowych, dlatego w niniejszej pracy przedstawione zostały jedynie wybrane przykłady związków aktywnych biologicznie posiadających ugrupowanie kwasu fosfonowego lub jego estrów.

1.2. Transformacje halogenowanych imin

1.2.1. Katalizowane zasadowo przesunięcie [1,3] protonu (ang. [1,3]-H shift) vs reakcja dehydrohalogenowania

W literaturze istnieje wiele przykładów wykorzystania halogenowanych imin w wewnątrzcząsteczkowym procesie redukcji-utleniania poprzez katalizowane zasadą, przesunięcie [1,3] protonu. Zdecydowana większość prac dotyczy związków karbonylowych lub imin, zawierających silnie elektrofilową grupę α -trifluorometylową (CF_3), [16-18] które nie są przedmiotem badań realizowanej rozprawy doktorskiej, dlatego w niniejszym rozdziale rozpatrzono jedynie najistotniejsze przykłady dotyczące transformacji halogenowanych imin, głównie w ugrupowaniach takich jak np. CCl_3 , CClF_2 , CH_2Br , etc.

Jednym z pionierów badań dotyczących przesunięcia [1,3] protonu był Soloshonok wraz ze współprac., który jako pierwszy przedstawił izomeryzację halopodstawionych *N*-benzyloimin w obecności łatwej do usunięcia (w warunkach obniżonego ciśnienia) trietyloaminy (Schemat 1.1).[19-20] W toku prowadzonych eksperymentów, zauważono, że imina podstawiona grupą CF_3 , już w temperaturze pokojowej może ulegać izomeryzacji do *N*-benzylideno-trifluoroetyloaminy – po upływie 90 godz. obserwowano 99% konwersji substratu **1.1**. Podniesienie temperatury reakcji do $50\text{ }^\circ\text{C}$ wpłynęło na szybszą reakcję izomeryzacji i w ciągu 24 godzin uzyskano prawie całkowitą przemianę **1.1** ($\text{R}^1 = \text{CF}_3$, $\text{R}^2 = \text{H}$) do **1.2**. Co istotne, w obu przypadkach nie odnotowano tworzenia produktów ubocznych (wyd. **1.2**: 86 – 96%)

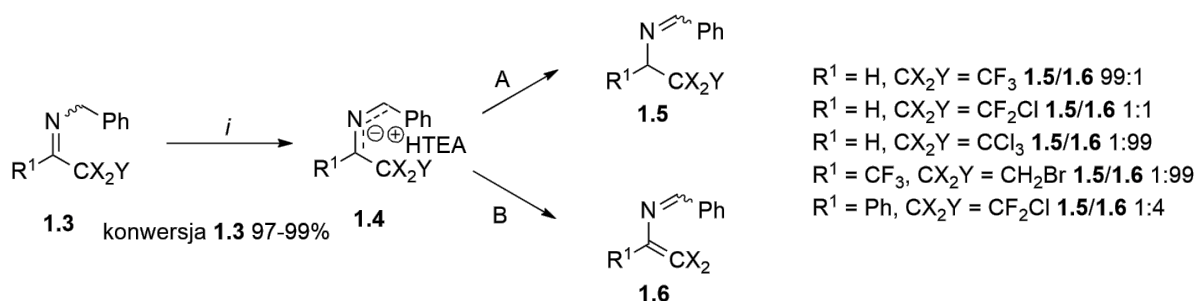


Schemat 1.1. Transformacja fluorowanych *N*-benzyloimin **1.1** na drodze przesunięcia [1,3] protonu w obecności trietyloaminy. *Warunki reakcji:* *i.* **1.1**, TEA, 12 – 78 $^\circ\text{C}$, 15 – 190 godz.

Zauważono, że zastąpienie jednego atomu fluoru w grupie trifluorometylowej atomem chloru, w grupie związków **1.3** ($\text{R}^1 = \text{H}$, $\text{CX}_2\text{Y} = \text{CF}_2\text{Cl}$), radykalnie wpłynęło na zmianę reaktywności chlorodifluoroiminy **1.3**. Po rozpuszczeniu iminy **1.3** w TEA obserwowano wytrącenie chlorowodoru trietyloaminy, a analizy ^1H oraz ^{19}F NMR mieszaniny poreakcyjnej wykazały

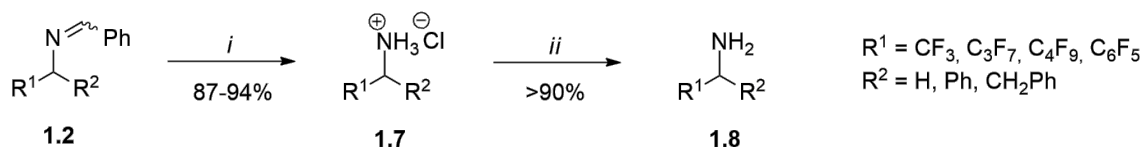
utworzenie dwóch produktów **1.5** i **1.6** w stosunku 1:1 (Schemat 1.2). Warto zauważyć, że przemiana chlorodifluoroiminy **1.3** ($R^1 = H$, $CX_2Y = CClF_2$) w mieszaninę **1.5** i **1.6** zachodziła z większą szybkością reakcji (temp. pok., 24 godz.) niż izomeryzacja **1.1** ($R^1 = CF_3$, $R^2 = H$) do **1.2** (temp. pok., 90 godz.). Ponadto, stosunek uzyskanych produktów **1.5** i **1.6**, nie ulegał zmianie w warunkach otoczenia, w roztworze TEA przez okres około 1 tygodnia. Z drugiej strony, gdy pochodna trichlorometrylowa **1.3** ($R^1 = H$, $CX_2Y = CCl_3$) została poddana działaniu TEA, obserwowano jedynie azadien **1.6** (wyd. 93%) jako produkt dehydrochlorowania związku **1.3**. Reakcja ta przebiegała znacznie wolniej niż izomeryzacja **1.3** ($R^1 = H$, $CX_2Y = CClF_2$) (60 godz. dla $CX_2Y = CCl_3$; 24 godz. dla $CX_2Y = CClF_2$). Różnice tę można wytłumaczyć mniejszym efektem wyciągania elektronów przez grupę trichlorometrylową w porównaniu z analogami trifluoro- i chlorodifluorometrylowymi. Obserwowane produkty dehydrohalogenacji były najprawdopodobniej wynikiem pośredniej stabilizacji karboanionu azaalilowego oraz następującego odejścia anionu chlorkowego.

Struktura wyjściowego halopodstawionego ketonu użytego w reakcji kondensacji z aminą, dała również możliwość otrzymania wyżej podstawionych imin, takich jak np. bromometrylotrifluorometryloimina **1.3** ($R^1 = CF_3$, $CX_2Y = CH_2Br$). Stwierdzono, że obecność atomu chloru lub bromu w pozycji α ($CX_2Y = CH_2Br$) sprzyjała tworzeniu produktu dehydrohalogenacji (**1.6** wyd. 71%). Sprawdzone również wpływ obecności podstawnika fenylowego dla $R^1 = Ph$, $CX_2Y = CF_2Cl$ na przebieg reakcji izomeryzacji. Uzyskane rezultaty wskazywały, że obecność atomu chloru sprzyjała tworzeniu produktu eliminacji cząsteczki HCl, uzyskując mieszaninę *N*-benzylidenoaminy **1.5** i produktu dehydrohalogenacji **1.6** w stosunku 1:4 (Schemat 1.2)



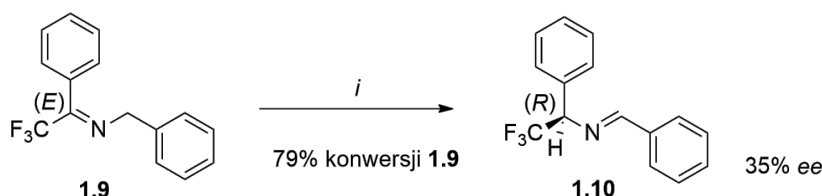
Schemat 1.2. Transformacje halopodstawionych *N*-benzylidenoamin **1.3** na drodze przesunięcia [1,3] protonu oraz 1,2-dehydrohalogenowania. *Warunki reakcji:* i. **1.3**, TEA, 14 – 16 °C, 15 – 90 godz.

Zsyntetyzowane zasady Schiffa **1.2** można było w łatwy sposób przeprowadzić w odpowiednie sole amoniowe **1.7** poprzez reakcję z 4 N roztworem kwasu chlorowodorowego w eterze dietylowym w temperaturze zbliżonej do pokojowej (Schemat 1.3). Otrzymane w ten sposób aminy w formie sprotonowanej **1.7**, mogły zostać wydzielone na drodze ekstrakcji w układzie woda/chloroform. Wyodrębnianie wolnej aminy **1.8** przeprowadzono poprzez działanie trietyloaminą na odpowiednie sole amoniowe, uzyskując produkty końcowe z wydajnościami powyżej 90%.



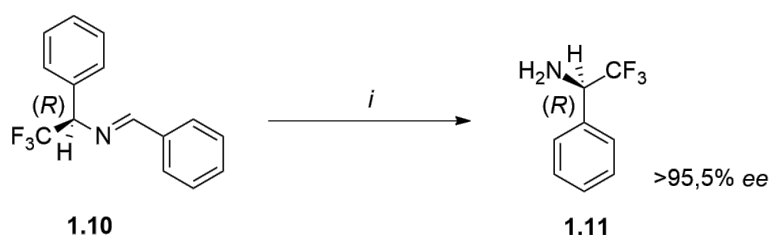
Schemat 1.3. Synteza fluorowanych amin **1.8** na drodze hydrolizy zasad Schiffa **1.2**. *Warunki reakcji:* i. **1.2**, 4 N HCl, 16 – 20 °C, 6 godz. ii. **1.7**, TEA, Et₂O, 16 – 20 °C, 10 godz.

Ponadto, użycie chiralnych zasad organicznych (np. pochodnych cynchonidyny), katalizujących reakcję izomeryzację iminy **1.9** do zasady Schiffa **1.10** wpłynęło na zwiększenie enancjoselektywności procesu (Schemat 1.4).[21] Transformacja w ramach przesunięcia [1,3] protonu iminy **1.9** z użyciem katalizatora cynchonidynowego w chloroformie prowadziła do utworzenia iminy **1.10** z 35% nadmiarem enancjomerycznym (35% ee).



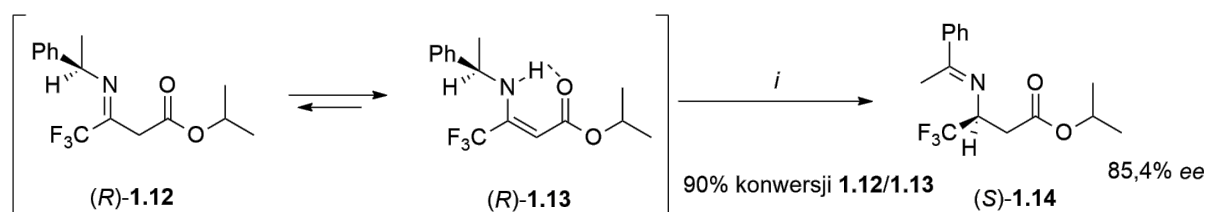
Schemat 1.4. Transformacja fluorowanej *N*-benzyloiminy **1.9** na drodze przesunięcia [1,3] protonu w obecności chiralnej zasady organicznej. *Warunki reakcji:* i. **1.9**, cynchonidyna, temp. pok., 52 dni.

Optycznie czystą aminę **1.11** otrzymano po kwasowej hydrolizie iminy **1.10** oraz rekryystalizacji jej soli z kwasem *L*-winowym (Schemat 1.5). Ponadto, zasadowy katalizator organiczny, można było skutecznie odzyskać przez wytrącenie, dodając *n*-heksanu do mieszaniny reakcyjnej.



Schemat 1.5. Hydroliza zasady Schiffa **1.10** w kierunku syntezy czystej enancjomerycznie fluorowanej aminy **1.11**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.10**, 3 N HCl, Et₂O, temp. pok., 24 godz., następnie 3 N NaOH do pH 14. *ii.* kwas (*L*)-winowy, 2-propanol, benzen, 80 °C → temp. pok.

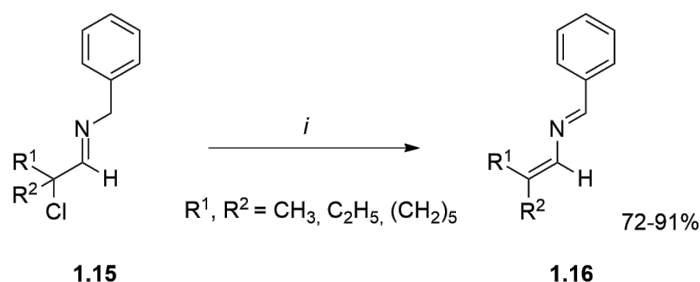
Znane są również asymetryczne wersje transaminacji, często nazywanej biomimetyczną, które zostały opracowane dla (*S*) oraz (*R*)- α -(fenylo)etyloaminy w miejsce pochodnej benzylowej.[22] Obecność chiralnej grupy ochronnej przyłączonej do atomu azotu, bezpośrednio wpłynęła na wyższą enancjoselektywność reakcji, w wyniku czego możliwe było otrzymanie fluorowanych aminokwasów (Schemat 1.6).[23] Dowiedziono, że ilość użytej zasady organicznej (DBU) determinuje nie tylko szybkość procesu izomeryzacji **1.12/1.13**, ale także czystość enancjomeryczną produktu **1.13**. Zastosowanie 0,5 ekw. DBU zapewniło 50% konwersję związku **1.12** w czasie 9 godzin z blisko 95% *ee*. Trójkrotne zwiększenie ilości DBU (do 1,5 ekw/) wyraźnie przyspieszyło izomeryzację **1.12/1.13** do **1.14** (90% konwersji w czasie 9 godzin), jednak z drugiej strony spowodowało spadek enancjoselektywności reakcji do 85,4% *ee*. Dalszy wzrost stężenia zasady wykazywał podobną tendencję spadku enancjoselektywności, co wskazuje na prawdopodobną racemizację zachodzącą na centrum stereogenicznym badanych iminoestrów w warunkach zasadowych.



Schemat 1.6. Transformacja fluorowanego, chiralnego iminoestru **1.12** na drodze przesunięcia [1,3] protonu w obecności DBU. *Warunki reakcji:* *i.* **1.12/1.13**, DBU, 75 °C, 9 godz.

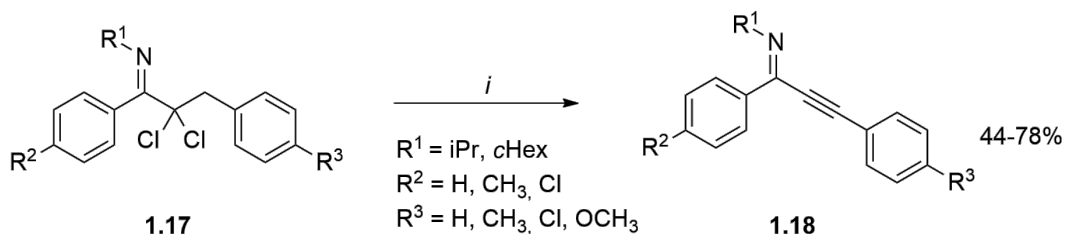
Podobne obserwacje odnotowano w reakcji *N*-benzylo α -chloroiminy **1.15** z *tert*-butanolanem potasu (Schemat 1.7).[24] Reakcje we względnie łagodnych warunkach (temp. pokojowa, 5 –

19 godz.) prowadziły do jednoczesnej izomeryzacji i dehydrochlorowania iminy **1.15** w wyniku czego otrzymano trwale 2-aza-1,3-dieny **1.16** z wydajnościami 72 – 91%.



Schemat 1.7. Transformacje *N*-benzylu α -chloroimin **1.15** na drodze przesunięcia [1,3] protonu oraz 1,2-dehydrochlorowania. *Warunki reakcji:* *i.* **1.15**, *t*BuOK, Et₂O, temp. pok.

Reakcja dehydrohalogenowania imin została również zaobserwowana w przypadku β -arylo- α,α -dichloroimin **1.17** w obecności NaH w DMSO (Schemat 1.8).[25] Zastosowane warunki reakcyjne doprowadziły do uzyskania podstawionych acetylenoimin **1.18** z wydajnościami 44–78%. Zaproponowana metoda obejmowała podwójną reakcję 1,2-dehydrochlorowania dając możliwość otrzymania związku **1.18**.



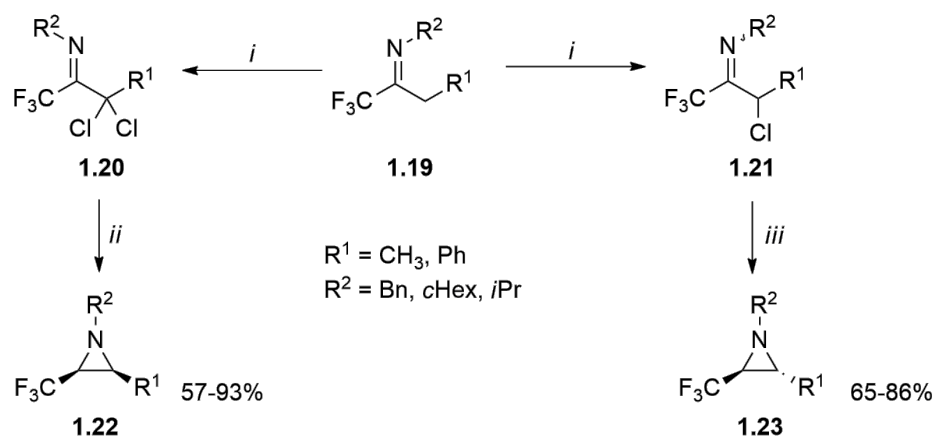
Schemat 1.8. Dehydrohalogenowanie β -arylo- α,α -dichloro ketimin **1.17** do acetylenoimin **1.18**.

Warunki reakcji: *i.* **1.17**, NaH, DMSO, 50 – 60 °C, 3 godz.

1.2.2. Reduktywna cyklizacja halogenowanych imin do azyrydyn

W zależności od liczby atomów chloru w α pozycji w trifluorometylowanych ketiminach możliwe było kontrolowanie stereoselektywności reakcji zamknięcia pierścienia azyrydyny.[26] Reduktywna cyklizacja dichlorowanych imin **1.20** pod wpływem LiAlH₄ (0 °C → temp. pok.) prowadziła do utworzenia *cis*-3-(trifluorometylo)azyrydyn **1.22** (57 – 93%) z dużym

nadmiarem diastereoizomerycznym: *dr* od 96:4 do 97:3 (Schemat 1.9). Z drugiej strony analogiczna reakcja monochlorowanych imin **1.21** skutkowała utworzeniem jako głównego, przeciwnego izomeru – *trans*-3-(trifluorometylo)azyrydyn **1.23** (65 – 86%), jednak z nieco mniejszymi nadmiarami jednego z diastereoizomerów (*dr* od 22:78 do 6:94 *cis/trans*). Większa diastereoselektywność reakcji w kierunku tworzenie izomeru *trans* **1.23** możliwa była do osiągnięcia poprzez obniżenie temperatury reakcji do -40°C (wyd. 78%, *cis/trans* 1:99).

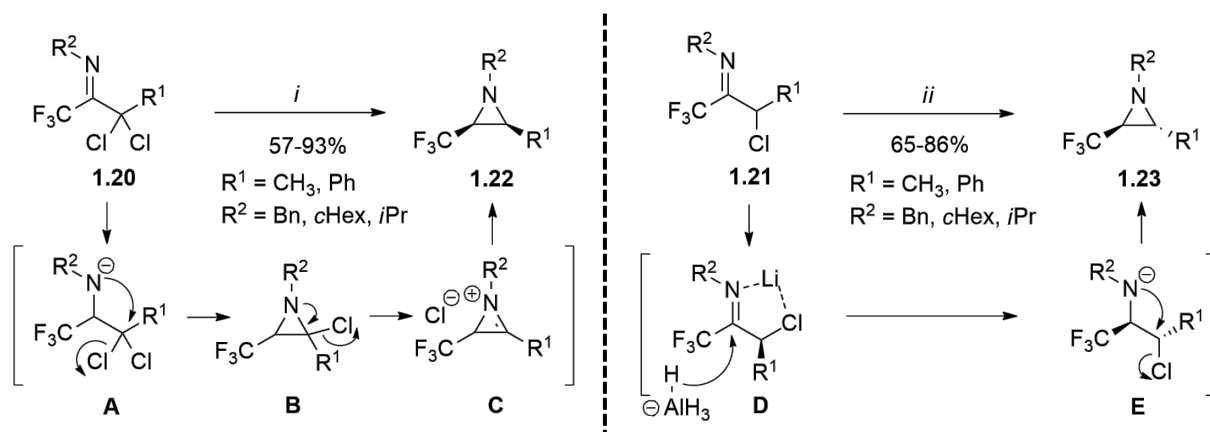


Schemat 1.9. Reduktywna cyklizacja dichloro- **1.20** oraz monochlorowanych **1.21** imin do azyrydyn **1.22** i **1.23**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.19**, NCS, cykloheksan, temp. wrzenia, 6 – 48 godz. *ii.* **1.20**, LiAlH_4 , Et_2O , $0^{\circ}\text{C} \rightarrow$ temp. wrzenia, 16 godz. *iii.* **1.21**, LiAlH_4 , Et_2O , $0^{\circ}\text{C} \rightarrow$ temp. pok., 4 – 6 godz.

Należy zauważyć, że redukcję iminy **1.21** testowano również z użyciem NaBH_4 stosując analogiczne warunki reakcji jak z LiAlH_4 . [27] Zmiana reduktora doprowadziła wyłącznie do produktu redukcji wiązania $\text{C}=\text{N}$.

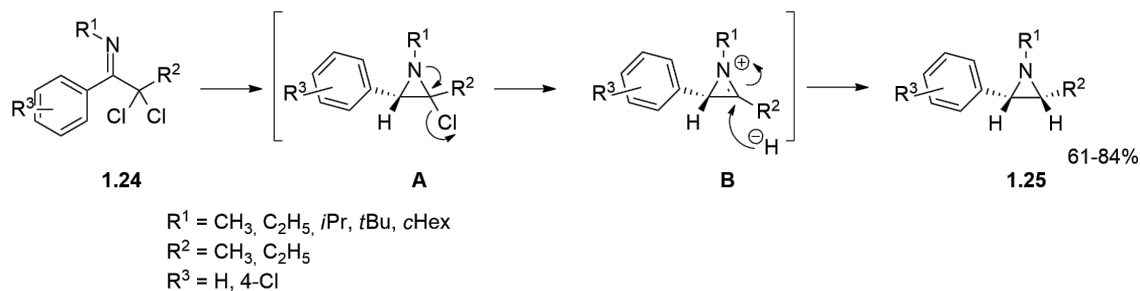
Różnicę w syntezie poszczególnych stereoizomerów azyrydiny **1.22** lub **1.23** wytłumaczono w oparciu o mechanizm reakcji dla obu chloropodstawionych imin odpowiednio **1.20** i **1.21**. W przypadku *cis*-azyrydiny **1.22** po redukcji ugrupowania iminowego w **1.20** i wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji **A** do 2-chloroazyrydiny **B**, nastąpiło usunięcie drugiego atomu chloru i utworzenie dodatnio naładowanej azyryny **C** (Schemat 1.10). Ze względu na wysoką reaktywność jonu azyryniowego **C**, doszło do natychmiastowego przyłączenia jonu wodorokowego od strony przeciwnej w stosunku do grupy trifluorometylowej, co prowadziło selektywnie do *cis*-3-(trifluorometylo)azyrydiny **1.22**. Względna stereochemię *cis*-azyrydyn **1.22** wywnioskowano na podstawie wartości wicynalnych stałych sprzężenia H-H ($^3J_{\text{HH}}$ 6,1-

6,6 Hz) w widmie ^1H NMR (CDCl_3). Z drugiej strony, stereoselektywne tworzenie *trans*-3-(trifluorometylo)azyrydyn **1.23** wyjaśniono za pomocą utworzenia związku kompleksowego z litem **D** (kompleksowanie litu przez azot i chlor), co sprzyjało diastereoselektywnej addycji wodorku do iminy (Schemat 1.10). Na kierunek „ataku” jonu H^- wpływał sąsiadujący podstawnik, umożliwiając addycje wodorku od strony przeciwnej do podstawnika R^1 ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$ lub Ph). Rotacja wokół wiązania $\text{C}2\text{--C}3$ umożliwiła wewnątrzcząsteczkową cyklizację **E** zachodzącą zgodnie z mechanizmem $\text{S}_{\text{N}}2$, co skutkowało utworzeniem *trans*-azyrydyny **1.23**.



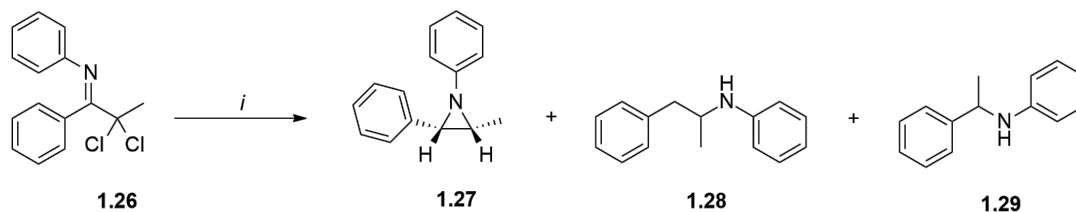
Schemat 1.10. Mechanizm reduktywnej cyklizacji chlorowanych imin prowadzący do *cis*-azyrydyn **1.22** lub *trans*-azyrydyn **1.23**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.20**, LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$ \rightarrow temp. wrzenia, 16 godz. *ii.* **1.21**, LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$ \rightarrow temp. pok., 4 – 6 godz.

Analogiczne obserwacje stereochemiczne zostały zaobserwowane w czasie syntezy azyrydyn z grupami aryłowymi przy atomie C-3 **1.25** (Schemat 1.11).[28] Potraktowanie odpowiednich *N*-alkilo α,α -dichloroimin **1.24** tetrahydroglinianem litu w eterze dietylowym w temperaturze wrzenia układu, doprowadziło do stereospecyficznego utworzenia wyłącznie *cis*-azyrydyn **1.25** z wydajnościami 61–84%.



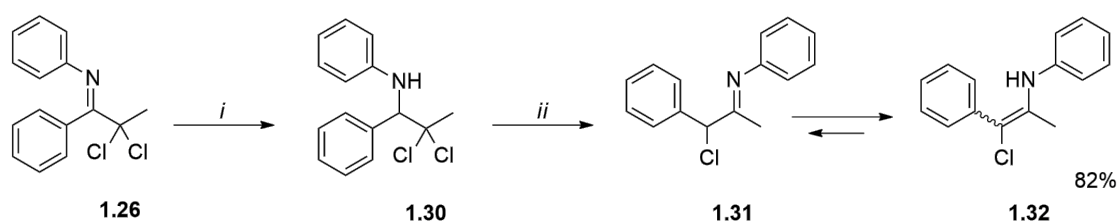
Schemat 1.11. Reduktywna cyklizacja *N*-alkilo α,α -dichloroimin **1.24** w obecności LiAlH_4 . *Warunki reakcji:* *i.* **1.24**, LiAlH_4 , Et_2O , $0\text{ }^\circ\text{C}$, 1 godz.

Na przebieg reakcji, wyraźny wpływ miał również rodzaj grupy ochronnej przyłączonej do atomu azotu. Analogiczna reakcja z *N*-arylo α,α -dichloroiminami **1.26** prowadziła do mieszaniny *cis*-azyrydyn **1.27** oraz dwóch produktów otwarcia pierścienia **1.28** i **1.29** na skutek reakcji z jonem wodorkowym (Schemat 1.12).



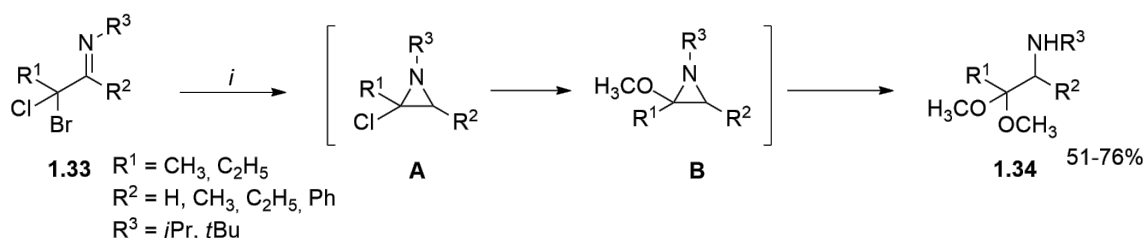
Schemat 1.12. Transformacja *N*-arylo α,α -dichloroiminy **1.26** w obecności LiAlH_4 do azyrydyny **1.27** oraz produktów otwarcia pierścienia **1.28** i **1.29**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.26**, LiAlH_4 , Et_2O , temp. wrzenia, 30 min.

Zamiana wcześniej użytego reduktora – LiAlH_4 , na kompleks boranu BH_3xSMe_2 w dichlorometanie, pozwoliła na wyłączną redukcję wiązania $\text{C}=\text{N}$ w **1.26** i ilościową syntezę β,β -dichloroaminy **1.30** (Schemat 1.13).[29] Zauważono, że reakcja aminy **1.30** z 1,5-molowym roztworem metylolitu w eterze dietylowym zapewniła całkowitą konwersję substratu w kierunku tworzenia mieszaniny tautomerów β -chloro iminy/enaminy **1.31** i **1.32** (wyd. 82%), z równowagą silnie przesunięta w kierunku enaminy **1.32**. Autorzy pracy, zaproponowali mechanizm reakcji zachodzący prawdopodobnie poprzez cyklizację związku **1.30** do chloropodstawionej azyrydyny, odejście atomu chloru i reakcję otwarcia pierścienia z przeciwnej strony. Z drugiej strony, wprowadzenie soli magnezowej w reakcji ze związkiem **1.30** nie powodowało konwersji substratu. Struktura produktów **1.31** i **1.32** została potwierdzona metodami spektroskopowymi: NMR, IR, MS oraz przy pomocy kwasowej hydrolizy chloroenaminy/iminy do 1-chloro-1-fenyloacetonu.



Schemat 1.13. Transformacja *N*-arylo α,α -dichloroiminy **1.26** w obecności boranu do mieszaniny tautomerów **1.31** i **1.32**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.26**, BH_3xSMe_2 , CH_2Cl_2 , temp. wrzenia, 15 godz. *ii.* **1.30** CH_3Li , LiBr , Et_2O , temp. wrzenia, 60 min.

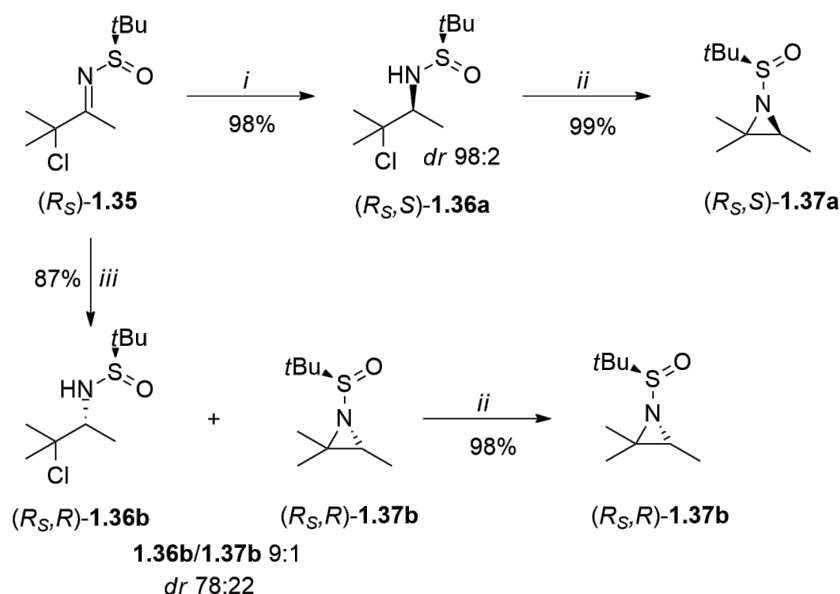
Nieco odmienny przebieg reakcji obserwowano w reakcji α -bromo- α -chloroimin **1.33** z NaBH_4 w metanolu (Schemat 1.14).[30] Analiza spektroskopowa wykazała regiospecyficzne utworzenie izomerycznych α -(*N*-alkilo)aminoacetalu **1.34**. Użyty w reakcji NaBH_4 , pełnił wyłącznie funkcję reduktora wiązania $\text{C}=\text{N}$, nie powodując otwarcia pierścienia azyrydyny. Zgodnie z zaproponowanym przez autorów mechanizmem reakcji, w pierwszym kroku najprawdopodobniej doszło do reduktywnej cyklizacji halopodstawionych imin **1.33** poprzez substytucję atomu bromu prowadząc do **A**, a następnie w wyniku podstawienia atomu chloru w azyrydynie **A** cząsteczką MeOH powstał związek **B**. Przyłączenie kolejnej cząsteczki metanolu skutkowało otwarciem pierścienia azyrydyny i utworzeniem β,β -dimetoksyamin **1.34** (51–76%).



Schemat 1.14. Transformacja α -bromo- α -chloroimin **1.33** do β,β -dimetoksyamin **1.34**.
Warunki reakcji: *i.* **1.33**, NaBH_4 , MeOH , temp. wrzenia, 0,5 – 56 godz.

W syntezie niehalogenowanych azyrydyn znane są także przykłady wykorzystania chloropodstawionych imin z grupami *N*-aktywującymi, takimi jak np. grupa *tert*-butanosulfinylowa.[31] Reakcja α -chloroiminy **1.35** z dwukrotnym nadmiarem NaBH_4 w bezwodnym THF w temperaturze pokojowej, prowadziła do otrzymania α -chlorosulfinamidu **1.36a** z 99% wydajnością i blisko równomolowym stosunkiem diastereoizomerów *dr* 58:42. Zwiększoną diastereoselektywność odnotowano podczas reakcji redukcji wiązania $\text{C}=\text{N}$ w **1.35** prowadzonej w obniżonej temperaturze, przy jednoczesnym wydłużeniu czasu reakcji. Zaobserwowano także zwiększenie szybkości reakcji poprzez dodanie niewielkich ilości MeOH , nie wpływając tym samym na zmianę stosunku diastereoizomerów. Finalnie, reakcja **1.35** z 2 ekwiwalentami NaBH_4 i dodatkiem 2 ekwiwalentów MeOH w temperaturze -78°C w THF prowadziła do całkowitej konwersji substratu w ciągu 1 godziny, i utworzenia sulfinamidu **1.36a** (stereochemia głównego izomeru: (*R,S*)) z wydajnością 98% i *dr* 98:2 (Schemat 1.15). Warto zauważyć, że zastosowane warunki reakcyjne, jak i podgrzanie układu do temperatury wrzenia mieszaniny reakcyjnej nie spowodowało cyklizacji enancjomerycznie czystego (*R,S*)-

α -fluorosulfonamidu **1.36a**. W celu otrzymania heterocyklicznego produktu konieczne było dodanie trójrotnego nadmiaru KOH w roztworze H₂O/THF (1:1, v:v). W czasie cyklizacji nie obserwowano epimeryzacji, otrzymując wyłącznie jeden diastereoizomer *N*-(*tert*-butylosulfinylo)-2,2,3-trimetyloazyrydyny **1.37a**.

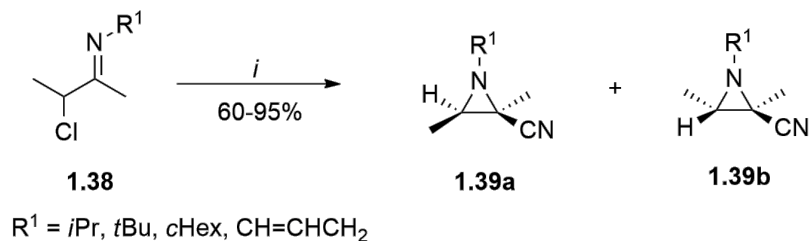


Schemat 1.15. Reduktywna cyklizacja α -chloro ketiminy **1.35** w kierunku tworzenia azyrydyn **1.37a** i **1.37b**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.35**, NaBH₄, MeOH, THF, -78 °C, 1 godz. *ii.* **1.36a**, KOH, THF/H₂O (1:1, v:v), temp. wrzenia, 16 godz. *iii.* **1.35**, LiBHEt₃, THF, -78 °C, 1 godz.

Z drugiej strony, zauważono, że zastosowanie innego środka redukującego – LiBHEt₃ w reakcji z **1.35**, spowodowało uzyskanie mieszaniny produktów redukcji **1.36b** oraz wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji **1.37b** (**1.36b/1.37b** 9:1; *dr* 78:22), ale co istotne, o przeciwnej konfiguracji centrum stereogenicznego (*R_SR*), aniżeli w przypadku użycia NaBH₄ (Schemat 1.15). Reakcja uzyskanej mieszaniny poreakcyjnej **1.36b/1.37b** z KOH we wrzącym układzie rozpuszczalników THF/H₂O (1:1, v:v) przez 16 godzin, skutkowałą otrzymaniem (*R_SR*)-azyrydyny **1.37b** z wydajnością 98%. Izolacji obu produktów końcowych **1.37a** i **1.37b** dokonano poprzez rekrytalizację z Et₂O w wyniku czego uzyskano czyste enancjomerycznie (*R_SS*) lub (*R_SR*) *N*-(*tert*-butylosulfinylo)azyrydyny z wydajnościami odpowiednio 88% lub 61%.

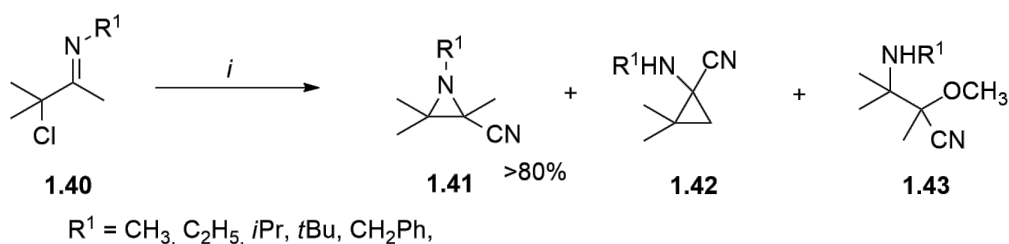
Interesujące obserwacje odnotowano również w reakcji *N*-alkilo α -chloroimin z cyjankiem potasu w metanolu (temp. wrzenia, 1–2 godz.) w czasie której obserwowano tworzenie cyjanoazyrydyn w postaci obu izomerów *cis*-**1.39a/trans**-**1.39b** (Schemat 1.16).[32] Oba

stereoizomery możliwe były do wyizolowania za pomocą metod chromatograficznych. Ponadto, zauważono, że zmiana rozpuszczalnika na acetonitryl spowodowała wyraźne wydłużenie czasu reakcji (powyżej 20 godzin).



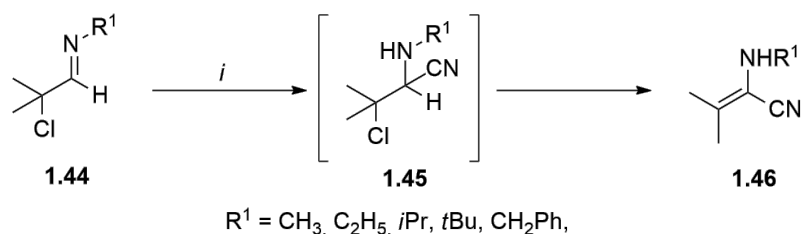
Schemat 1.16. Transformacja *N*-alkilo α -chloroimin **1.38** do funkcjonalizowanych azyrydyn **1.39a** i **1.39b** w obecności cyjanku potasu. *Warunki reakcji:* *i.* **1.38**, KCN, MeOH, temp. wrzenia, 1 – 2 godz.

W czasie prowadzonych eksperymentów, zauważono, że trzeciorzędowe halogenowane pochodne imin **1.40** ulegały zdecydowanie szybszej konwersji do α -cyjanoazyrydyn **1.41** w reakcji z cyjankiem potasu w acetonitrylu, niż analogiczne drugorzędowe **1.38** pochodne (Schemat 1.17). Zastąpienie acetonitrylu metanolem, w efekcie doprowadziło do konkurencyjnej reakcji tworzenia cyjanopodstawionych cyklopropanów (**1.42**: wyd. 12–22%) oraz produktu otwarcia pierścienia (**1.43**: wyd. 2–9%). Mechanizm reakcji tworzenia cyjanoazyrydyn zakładał w pierwszym kroku addycję jonu CN^- do wiązania $\text{C}=\text{N}$ iminy **1.40** z wytworzeniem nitryloaminy, ulegającej wewnątrzcząsteczkowej substytucji nukleofilowej do **1.41**.



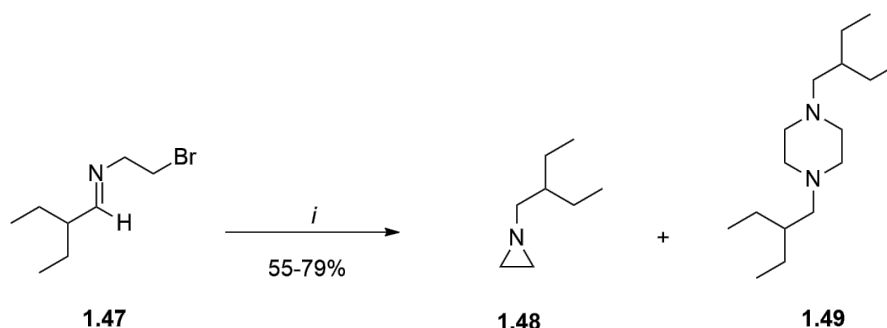
Schemat 1.17. Transformacja trzeciorzędowych halogenowanych pochodnych imin **1.40** do funkcjonalizowanych azyrydyn **1.41**, cyklopropanów **1.42** oraz produktu otwarcia pierścienia azyrydyny **1.43**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.40**, KCN, MeOH, temp. wrzenia, 1,5 – 5 godz.

Zaproponowana ścieżka syntezy okazała się być nieskuteczna w przypadku imin **1.44** powstałych z odpowiednich aldehydów (Schemat 1.18). Zaobserwowano wówczas utworzenie cyjanopodstawionych enamin **1.46** jako produktu 1,2-dehydrochlorowania związku **1.45**.



Schemat 1.18. Transformacja trzeciorzędowych halogenowanych pochodnych imin **1.44** do cyjanopodstawionych enamin **1.46**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.40**, KCN, MeOH, temp. wrzenia, 1 – 20 godz.

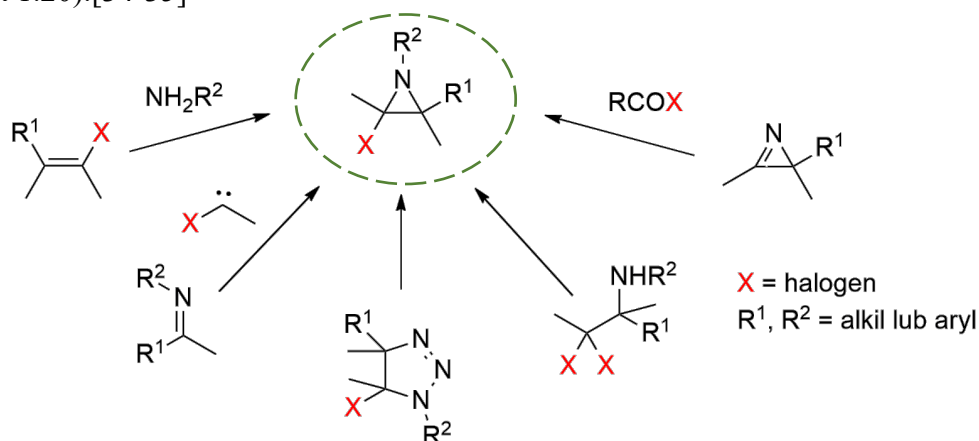
Przekształcenie halogenowanych imin w kierunku tworzenia związków heterocyklicznych została również wykorzystane w reakcji *N*-(2-etylo-1-butylieno)-2-bromoetyloaminy **1.47** z tetrahydroboranem sodu w metanolu (Schemat 1.19).[33] Zastosowane warunki reakcyjne dały możliwość uzyskania mieszaniny 1-(2-etylobutylo)azyrydyny **1.48** oraz 1,4-di(2-etylobutylo)piperazyny **1.49**. Tworzenie azyrydyny poprzez addycję nukleofilową anionu wodorokowego i następującą po niej wewnątrzcząsteczkową substytucję konkurowało z reakcją kondensacji pośredniej β -bromoaminy prowadzącej do piperazyny **1.49**. Reakcja ta była całkowicie zależna od stężenia substratu **1.47** w MeOH i mogła być kontrolowana w sposób selektywny prowadząc do azyrydyny **1.48** lub piperazyny **1.49** (2% w/v **1.47**: 87:13 **1.48/1.49**; 20% w/v **1.47**: 20:80 **1.48/1.49**).



Schemat 1.19. Reduktywna cyklizacja *N*-(2-etylo-1-butylieno)-2-bromoetyloaminy **1.47**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.47**, NaBH₄, MeOH, temp. wrzenia, 2 godz.

1.3. Metody syntezy halogenowanych azyrydyn

Pomimo stale rosnącego zainteresowania poszukiwaniem nowych metod syntezy związków heterocyklicznych zawierających atomu azotu, wciąż istnieje ograniczona liczba doniesień dotyczących halogenopodstawionych ($X = F, Cl, Br$) azyrydyn. Dotychczas temat ten został najszerzej przebadany w kierunku syntezy 2,2-dichloroazyrydyn, jednak warto w tym miejscu nadmienić, że przeważająca część artykułów pochodzi z końca lat 90-tych, a od tego czasu pojawiło się tylko kilka nowych prac na ten temat. W niniejszym rozdziale, w oparciu o dostępną literaturę, przedstawione zostały wybrane metody syntezy halogenowanych azyrydyn, z których zdecydowana większość opiera się na reakcjach cykloaddycji halokarbenów do wiązania iminowego $C=N$. Innymi możliwymi metodami syntezy, zapewniającymi dostęp do azyrydyn podstawionych atomem lub atomami halogenu(ów) są reakcja Darzensa, wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja związków azotowych, czy też reakcja addycji do azyryn (Schemat 1.20).[34-35]



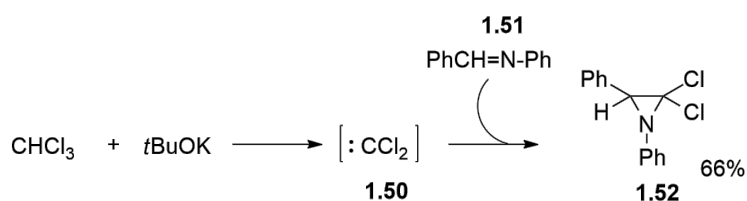
Schemat 1.20. Wybrane metody syntezy halogenowanych azyrydyn.

1.3.1. Wykorzystanie reakcji addycji halokarbenów do wiązania $C=N$ prowadzące do uzyskania azyrydyn

Halogenopodstawione ylidy iminiowe, otrzymywane w reakcjach halogenokarbenów z iminami, są wygodnymi substratami w syntezie trójczłonowych związków heterocyklicznych. Szczególne zainteresowanie poświęcono chloropodstawionym karbenom wykorzystywanym w syntezie azyrydyn posiadającym atom/y chloru. W zdecydowanej większości, dichlorokarben generowany jest *in situ* z chloroformu, heksachloroacetonu lub trichlorooctanu etylu w obecności odpowiednich zasad organicznych lub nieorganicznych. Konwencjonalny sposób

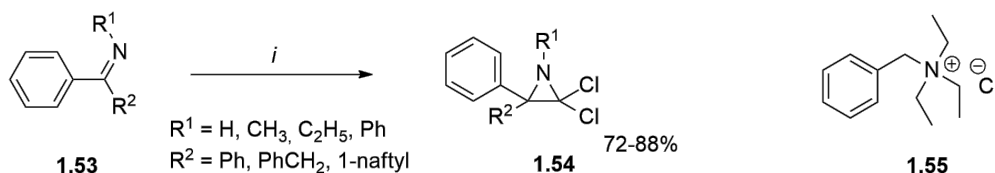
wytwarzania karbenu wymaga stosowania dużych nadmiarów prekursora karbenu (minimum 4-krotnego nadmiaru), dlatego uzasadnione wydaje się poszukiwanie nowych protokołów syntetycznych, pozwalających na zmniejszenie ilości użytego reagenta.[36-37]

Powyższa metoda została z powodzeniem zastosowana w syntezie *gem*-2,2-dichloroazyrydyn. Jedno z pierwszych doniesień zawartych w literaturze przedstawia syntezę 2,2-dichloro-1,3-difenyloazyrydyny **1.52**, na drodze addycji dichlorokarbenu **1.50**, wygenerowanego z chloroformu za pomocą mocnej zasady organicznej *tert*-butanolanu potasu do *N*-benzylidenoaniliny **1.51** (Schemat 1.21). [38]



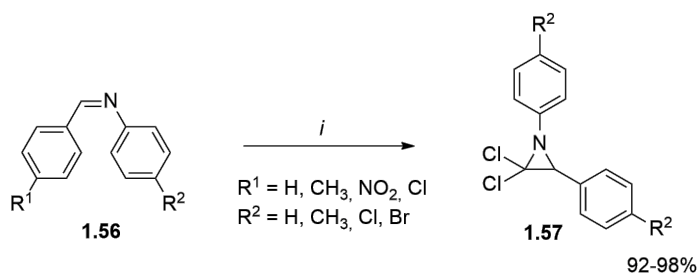
Schemat 1.21. Synteza *gem*-2,2-dichloroazyrydyny **1.52** na drodze addycji dichlorokarbenu **1.50** do *N*-benzylidenoaniliny **1.51**. *Warunki reakcji:* i. CHCl₃, *t*BuOK, następnie **1.51**, temp. wrzenia, 24 godz.

W innym podejściu, dichlorokarben został wygenerowany z mieszaniny chloroformu i wodnego roztworu wodorotlenku sodu przy pomocy katalizatora przeniesienia fazowego PTC (z ang. *Phase Transfer Catalyst*) – chlorku benzylotrietyloamoniowego **1.55** (BTEAC) (Schemat 1.22).[39] Związek ten, bezpośrednio nie katalizuje reakcji chemicznej, lecz umożliwia przechodzenie reagentów z fazy wodnej do fazy organicznej. Wytworzony *in situ* dichlorokarben ulegał natychmiastowej addycji do wiązania C=N związku **1.53**, prowadząc w efekcie do powstania *gem*-dichloroazyrydyn **1.54** z wydajnościami w zakresie 72 – 88%.



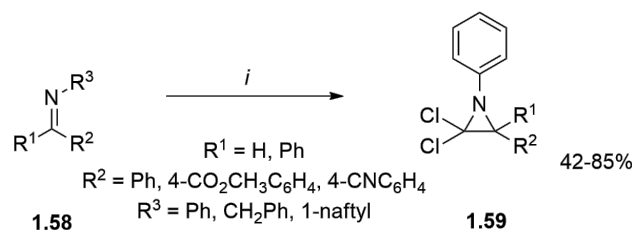
Schemat 1.22. Synteza *gem*-2,2-dichloroazyrydyn **1.54** na drodze addycji dichlorokarbenu do iminy **1.53** w obecności katalizatora PTC (BTEAC **1.55**). *Warunki reakcji:* i. CHCl₃, **1.55**, NaOH, 40 °C, 30 – 60 min.

Znane są także przypadki użycia innych katalizatorów przeniesienia międzyfazowego, takie jak np. powszechnie stosowany związek powierzchniowo czynny – bromek heksadecylotrimetyloamoniowy **1.58** (CTAB). Reakcja zasad Schiffa **1.56** z dichlorokarbenu wygenerowanym w obecności 9,3% wodnego roztworu NaOH i CTAB oraz wspomagana ultradźwiękami (65W) zapewniła dogodny dostęp do 1,3-diarylo-2,2-dichloroazyrydyn **1.57** (Schemat 1.23).[40] Zaletami opisanej metody były bardzo krótkie czasy (8–15 minut) oraz wysokie wydajności reakcji (92–98%), prostota metody i wysoka czystość uzyskanych produktów.



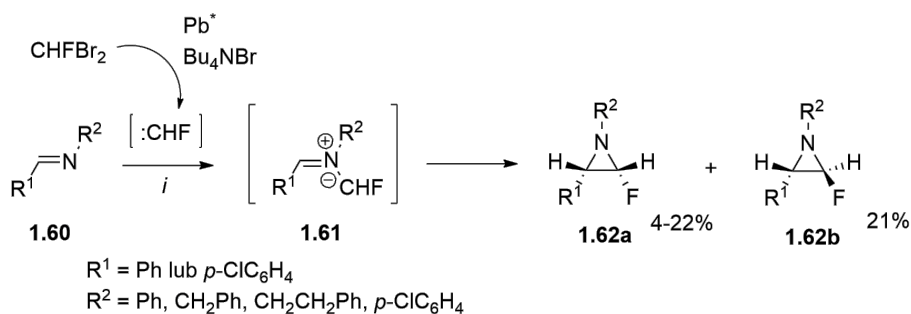
Schemat 1.23. Synteza gem-2,2-dichloroazyrydyn **1.57** na drodze addycji dichlorokarbenu do zasad Schiffa **1.56** w obecności CTAB. *Warunki reakcji:* i. NaOH, CTAB, H₂O, temp. pok., 2 min, ultradźwięki (65 W), następnie **1.56** w CHCl₃, 8 – 15 min.

Inna metoda syntezy dichloroazyrydyn zakładała wykorzystanie nośnika stałego, który inicjował wytwarzanie *in situ* dichlorokarbenu z chloroformu. Atrakcyjność zaproponowanego przez Komatsu i współprac. układu heterogenicznego – KF/Al₂O₃ wynikała z obecności centrów zasadowych, które zwiększały reaktywność w kierunku tworzenia karbenu (przy zdecydowanie mniejszej ilości chloroformu), prostej procedury obróbki oraz łagodnych warunków reakcji.[41-42] Zastosowana metoda pozwoliła na otrzymanie serii gem-2,2-dichloroazyrydyn w reakcjach *N*-benzylidenoamin z chloroformem na nośniku stałym (KF/Al₂O₃), w wodnym roztworze acetonitrylu z wydajnościami na poziomie 42 – 85% (Schemat 1.24).



Schemat 1.24. Synteza *gem*-2,2-dichloroazyrydyn **1.59** na drodze addycji dichlorokarbenu do imin **1.58** w obecności nośnika stałego KF/Al₂O₃. *Warunki reakcji:* **1.58** w CH₃CN, KF/Al₂O₃, CHCl₃, H₂O, temp. pok., 15 godz.

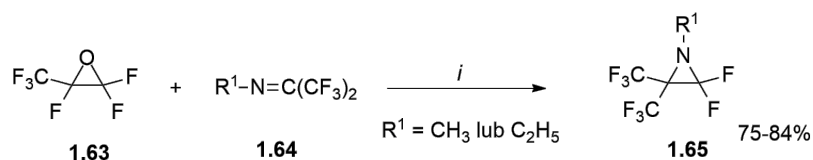
Wykorzystanie ultradźwięków oraz związku powierzchniowo czynnego znalazło również zastosowanie w syntezie 2-fluoroazyrydyn. Fluorokarben :CHF, wygenerowano poprzez redukcję dibromofluorometanu CHFBr₂ „aktywowanego” ołowiem w obecności bromku tetrabutylamoniowego Bu₄NBr (TBAB) przy udziale ultradźwięków (Schemat 1.25).[43] Mechanizm reakcji polegał na powstawaniu monofluoro podstawionych ylidów azometinowych **1.61** wytworzonych z podstawionych imin **1.60**, które w dalszym kroku ulegały cyklizacji do 2-fluoroazyrydyn **1.62a** i **1.62b**. Otrzymane haloazyrydyny wykazywały dobrą stabilność termiczną, natomiast ulegały szybkiemu rozkładowi na żelu krzemionkowym w trakcie procesu oczyszczania. Wyodrębnianie azyrydyn **1.62a** i **1.62b** przeprowadzono przy użyciu krzemionki dezaktywowanej bezwodną trietyloaminą lub w niektórych przypadkach, poprzez krystalizację. Zauważono, że stereochemia produktu była ściśle zależna od rodzaju przyłączonych podstawników R¹ oraz R². W przypadku, gdy R¹, R² = *p*-ClC₆H₄, jedynym obserwowanym produktem była monofluorowana *cis*-azyrydyna **1.62a** (wyd. 22%), natomiast obecność podstawników R¹ = Ph, R² = CH₂Ph prowadziła wyłącznie do *trans*-azyrydyny **1.62b** (wyd. 21%). Oba stereoizomery zostały określone przy pomocy analizy ¹H NMR, dla których obserwowano różne stałe sprzężenia H-F (HF_{*trans*} ³J_{HF} 2,4 Hz; HF_{*cis*} ³J_{HF} 8,1 Hz).



Schemat 1.25. Synteza monofluorowanych azyrydyn **1.62a** i **1.62b** na drodze addycji fluorokarbenu do imin **1.60** w obecności aktywowanego ołowiu, TBAB oraz ultradźwięków.

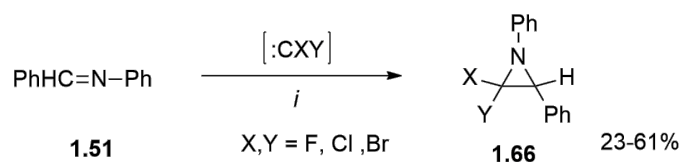
Warunki reakcji: i. CHFBr_2 , aktywny ołów (Pb^*), Bu_4NBr , **1.60**, CH_2Cl_2 , ultradźwięki, $40\text{ }^\circ\text{C}$, 50 godz.

Ciekawym przypadkiem było wykorzystanie tlenku heksafluoropropylenu **1.63** (HFPO), który poprzez poddanie procesowi termolizy pełnił rolę źródła difluorokarbenu, reagującego z *N*-podstawionymi ($\text{R}^1 = \text{CH}_3$ lub C_2H_5) alkiloiminami **1.64** tworząc 1-alkilo-2,2-difluoro-3,3-bis(trifluorometylo)azyrydyny **1.65** (Schemat 1.26).[44] Reakcja prowadzona przez 16 godzin w temperaturze $200\text{ }^\circ\text{C}$ zapewniła ponad 80% konwersję imin **1.64** do **1.65** oraz wydajność reakcji od 75% dla $\text{R}^1 = \text{C}_2\text{H}_5$ do 84% dla $\text{R}^1 = \text{CH}_3$. Ponadto, dowiedziono, że analogiczna reakcja z użyciem *N*-aryloimin skutkowałą znacznie niższymi wydajnościami, ze względu na ograniczoną trwałość *N*-aryloazyrydyn w temperaturze powyżej $180\text{ }^\circ\text{C}$.



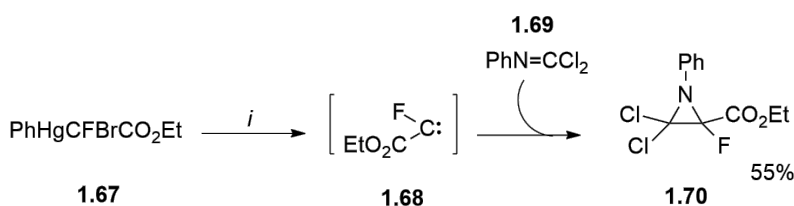
Schemat 1.26. Synteza 1-alkilo-2,2-difluoro-3,3-bis(trifluorometylo)azyrydyn **1.65** na drodze addycji difluorokarbenu wygenerowanego z HFPO **1.63** do imin **1.64**. *Warunki reakcji:* i. **1.63**, **1.64**, $200\text{ }^\circ\text{C}$, 16 godz.

Znane są także przypadki syntezy azyrydyn posiadających w swojej strukturze dwa różne atomy halogenu przy tym samym atomie węgla (np. Cl/F , Cl/Br , Br/F). W jednej z pierwszych prac w obrębie danej tematyki, opisano możliwość otrzymania 1,3-difenylo-2,2-dihaloazyrydyn **1.66** na drodze reakcji wybranego dihalokarbenu ($:\text{CClF}$, $:\text{CBrF}$, $:\text{CClBr}$, $:\text{CCl}_2$ lub $:\text{CBr}_2$) z *N*-benzylidenoaniliną **1.51** w *n*-heksanie (Schemat 1.27).[45] Wysoką stereoselektywność reakcji obserwowano dla chlorofluoro- oraz bromofluorowanych azyrydyn, uzyskując wyłącznie izomer *trans* azyrydyny **1.66**. Geometria uzyskanych *trans*-azyrydyn została oznaczona na podstawie przesunięcia protonu azyrydyny oraz wartości stałej sprzężenia $^3J_{\text{HF}}$ (ClF : 3,48 ppm, d, J 3,5 Hz; BrF : 3,50, d, J 4,0 Hz). Ponadto zauważono, że ogrzewanie mieszaniny obu izomerów bromochlorowanej azyrydyny we wrzącej mieszaninie heksan/benzen (1:1, v:v) przez okres tygodnia spowodowało rozkład tylko izomeru *cis*, podczas gdy izomer *trans* pozostał nienaruszony. Izolację bromochlorowanej azyrydyny z surowej mieszaniny poreakcyjnej przeprowadzono poprzez rekrytalizację z pentanu, uzyskując dwa izomery geometryczne *cis/trans* azyrydyny w stosunku 1:2,3 z wydajnością 61%.



Schemat 1.27. Synteza dihalogenowanych azyrydyn **1.66** na drodze addycji wybranego dihalokarbenu z *N*-benzylidenoaniliną **1.51**. *Warunki reakcji:* i. **1.51**, NaH, *n*-heksan, 0 °C, następnie dihalokarben, temp. pok., 3 godz.

Synteza chlorofluorowanych azyrydyn była również możliwa z użyciem organicznego związku rtęci, estru kwasu karboksylowego – PhHgCBrFCOOEt **1.67** (Schemat 1.28).[46] Prekursor karbenu został otrzymany w reakcji dihalooctanu alkilu HCCIFCOOCH₃ z *tert*-butanolanem potasu *t*BuOK oraz chlorkiem fenylortęciowym PhHgCl. Tak przygotowany związek rtęcioorganiczny, poddany ogrzewaniu w benzenie przez 24 godziny w temperaturze 125 °C był źródłem monofluorowanego karbenu **1.68** generowanego *in situ* (wyd. 38%), który dalej ulegał bezpośredniej addycji do wiązania C=N związku **1.69**, prowadząc do trihaloazyrydyny **1.70** z 55% wydajnością.

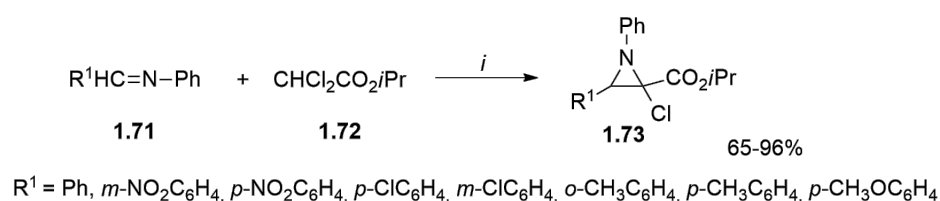


Schemat 1.28. Synteza trihaloazyrydyny **1.70** na drodze addycji monofluorowanego karbenu **1.68** wygenerowanego ze związku rtęcioorganicznego **1.67** do iminy **1.69**. *Warunki reakcji:* i. **1.67**, benzen, 125 °C, 24 godz., następnie **1.69**, 125 °C, 24 godz.

1.3.2. Zastosowanie reakcji Darzensa w syntezie azyrydyn

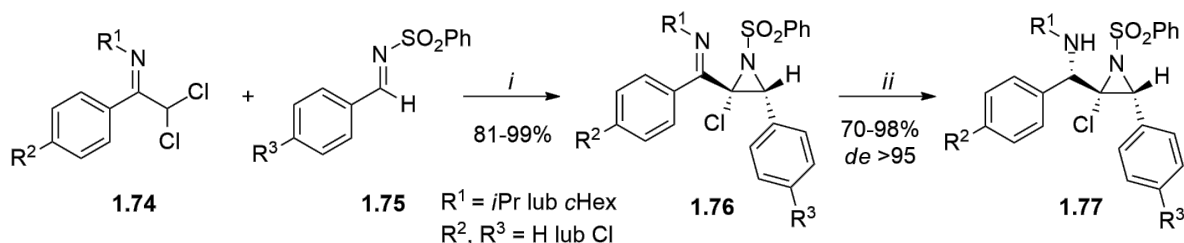
Reakcja Darzensa stanowi jedną z najpowszechniej stosowanych metod syntezy czystych enancjomerycznie, trójczłonowych związków heterocyklicznych – zarówno azyrydyn jak i epoksydów.[47-48] Metoda ta polega na sekwencji dwóch reakcji – utworzenia wiązania C–C na drodze reakcji aldolowej lub Mannicha, a następnie wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji. Jednym z przykładów wykorzystania reakcji Darzensa jest synteza 2-chloroazyrydyno-2-karboksylanów izopropylu **1.73** (Schemat 1.29).[49] Reakcja imin **1.71** z dichlorooctanem

izopropylu **1.72** w zasadowym środowisku prowadziła do otrzymania azyrydyn **1.73** z wydajnościami wynoszącymi 65 – 96%. Ograniczeniem reakcji była możliwość wykorzystania wyłącznie imin aromatycznych. Ponadto, zauważono, że zastąpienie użytego dichlorooctanu, dibromooctanem izopropylu spowodowało wyraźne obniżenie wydajności tworzenia odpowiednich 2-bromoazyrydino-2-karboksylanów ($R^1 = C_6H_5$) do 50%. We wszystkich testowanych przypadkach, otrzymano tylko jeden stereoizomer azyrydiny, którego geometria nie została określona przez autorów.



Schemat 1.29. Synteza 2-chloroazyrydino-2-karboksylanów **1.73** na drodze reakcji Darzensa imin **1.71** z dichlorooctanem izopropylu **1.72**. *Warunki reakcji:* i. **1.71**, **1.72**, *i*PrOK/*i*PrOH, Et₂O, temp. pok., 15 – 48 godz.

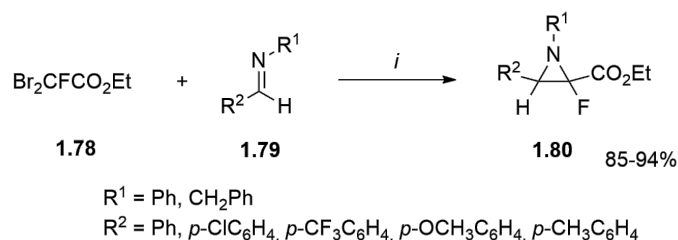
Innym przykładem wykorzystania reakcji typu Darzensa, jest diastereoselektywna synteza *cis*-3-arylo-2-chloro-2-imidoiloazyrydyn.[50] Podejście prowadzące do otrzymania 2-haloazyrydyn opierało się na reakcji litowanych pochodnych α,α -dichloroiminy (wytworzonych w reakcji *n*BuLi z **1.74**) z *N*-(arylosulfonylo)iminami **1.75** (Schemat 1.30). Dalsza redukcja ugrupowania iminowego związku **1.76**, skutkowałą wydajnym i selektywnym otrzymaniem 2-(aminometylo)-2-chloroazyrydyn **1.77** z wydajnościami 70 – 98%. Stereochemia uzyskanych produktów **1.77** została określona przy pomocy eksperymentu 1D ¹H-¹H NOE NMR przy czym zaobserwowano silną korelację pomiędzy protonem z pierścienia azyrydiny, a protonem benzylovym z sąsiadującej grupy benzyloaminowej.



Schemat 1.30. Synteza 2-(aminometylo)-2-chloroazyrydyn **1.77** na drodze reakcji α,α -dichloroimin **1.74** z *N*-(arylosulfonylo)iminami **1.75**. *Warunki reakcji:* i. Diizopropylamina w

THF, *n*BuLi w heksanie, 0 °C, następnie **1.74** w THF, 0 °C, 30 min, potem **1.75** w THF, -40 °C (2 godz.), potem temp. pok. (12 godz.).

Reakcja Darzensa z powodzeniem została zastosowana również w syntezie fluorowanych azyrydyn. Wykorzystanie dibromofluorooctanu etylu **1.78** w reakcji z iminami **1.79** w obecności metalicznego cynku, prowadziło do otrzymania 2-fluoroazyrydino-2-karboksylanów etylu **1.80** z wydajnościami powyżej 90% dla większości pochodnych (Schemat 1.31).[51] Zaletą opisaney metody jest duża diastereoselektywność otrzymanych związków heterocyklicznych (*dr* 85(*cis*):15(*trans*)). Geometria uzyskanych azyrydyn została określona przy pomocy ¹⁹F NMR, na podstawie wartości wycynalnej stałej sprzężenia H-F ($HF_{trans} \text{ } ^3J_{HF}$ 4,6 Hz; $HF_{cis} \text{ } ^3J_{HF}$ 7,7 Hz). Reakcja wykazywała dużą skuteczność jedynie w przypadku aldimin **1.79** aromatycznych ($R^2 = Ar$), niezależnie od rodzaju podstawnika przyłączonego do pierścienia aromatycznego. Użycie iminy alifatycznej ($R^2 = \text{alkil}$) nie prowadziło do otrzymania halogenowanej azyrydiny. Dodatkowo, zauważono, że zastąpienie grupy benzylowej przyłączonej do atomu azotu, sterycznie większą, grupą difenylometylową skutkowało drastycznym obniżeniem wydajności do 28%.



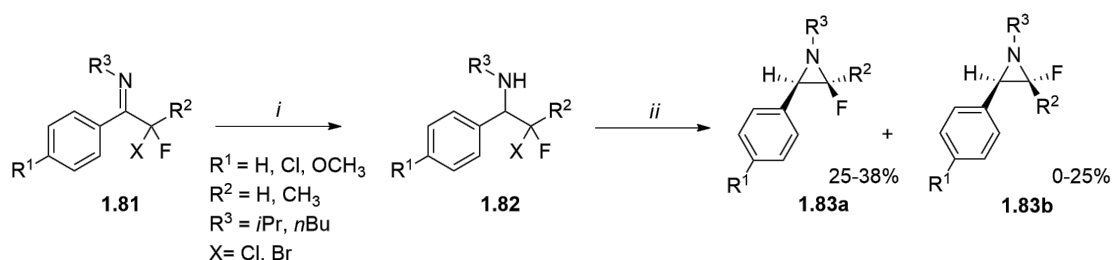
Schemat 1.31. Synteza 2-fluoroazyrydino-2-karboksylanów **1.80** na drodze reakcji dibromofluorooctanu etylu **1.78** w reakcji z iminami **1.79** w obecności metalicznego cynku.
Warunki reakcji: *i.* **1.78**, **1.79**, Zn, CH₃CN, -10 °C, 6 godz.

1.3.3. Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja związków azotowych do azyrydyn

Pomimo, że reakcja wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji jest niezwykle popularna w syntetycznej chemii organicznej, wciąż istnieje ograniczona liczba doniesień literaturowych, wykorzystujących tę metodę w syntezie halogenowanych azyrydyn.[52] Prawdopodobnie jest to bezpośrednio związane z możliwością zajścia ubocznych reakcji bromo- lub

chloropodstawionych amin, które nierzadko ulegają konkurencyjnej reakcji eliminacji (dehydrohalogenacji).

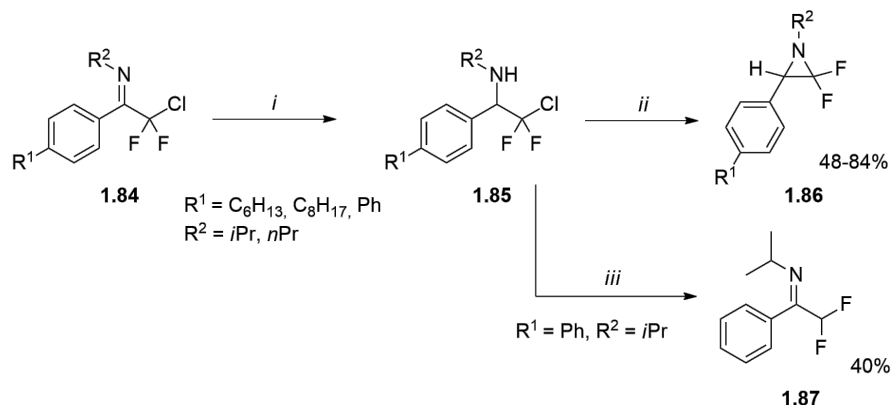
W jednej z pionierskich prac, De Kimpe i współprac. przedstawili dogodną metodę syntezy 2-fluoroazyrydyn, w której materiałem wyjściowym były α -chloro- α -fluoroiminy **1.81** (Schemat 1.32).[53-54] Redukcja prekursorów iminowych **1.81**, przy pomocy NaBH₃CN w metanolu i następująca po niej, wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja otrzymanych α,α -dihaloamin **1.82** przy udziale K₂CO₃ w DMSO prowadziła do otrzymania 2-fluoroazyrydyn **1.83a** i **1.83b** z wydajnościami do 38%. W czasie izolacji otrzymanych związków, zauważono, że *trans*-azyrydyny **1.83b** ulegały rozkładowi na żelu krzemionkowym. Obserwacje te były analogiczne dla niefluorowanych 2-metylo-3-feniloazyrydyn, dla których izomer *cis* azyrydyny wykazywał również większą stabilność niż *trans*-azyrydyny w trakcie procesu oczyszczania. Przypisanie stereochemii *cis/trans* do uzyskanych azyrydyn oparto na wartościach stałych sprzężenia H-H oraz H-F w widmie ¹H NMR, ponieważ analiza ¹H-¹H NOE NMR nie dostarczyła żadnych istotnych wniosków. W przypadku położenia atomów H-F *cis* oraz H-H *trans* (w *trans*-azyrydynie **1.83b**) obserwowano ³J_{HF} 6,1 Hz (³J_{HH} 0 Hz), podczas, gdy w izomerze *cis* **1.83a** (ułożenie HF_{trans}/HH_{cis}) obserwowano wartości ³J_{HF} i ³J_{HH} odpowiednio 2,5 Hz oraz 4,4 Hz.



Schemat 1.32. Synteza 2-fluoroazyrydyn **1.83a** i **1.83b** na drodze wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji α,α -dihaloamin **1.82**. *Warunki reakcji:* i. **1.81**, NaBH₃CN, AcOH, MeOH, -20 °C → temp. pok., 45 min – 15 godz. ii. K₂CO₃, DMSO, 75 – 140 °C, 0,5 – 1 godz.

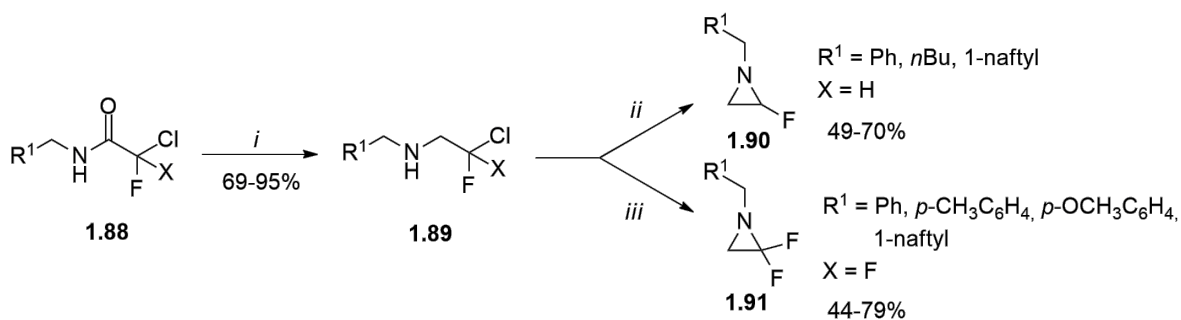
Z drugiej strony, analogiczna ścieżka, ale z użyciem innych substratów – *N*-alkilo α -chloro- α,α -difluoroimin **1.84**, stwarzała możliwość otrzymania odpowiednich 2,2-difluorowanych azyrydyn **1.86** (Schemat 1.33). Zastosowanie tych samych warunków cyklizacji, jak w przypadku monofluorowanych azyrydyn (K₂CO₃ w DMSO) nie przyniosło oczekiwanych rezultatów na skutek obserwowanej reakcji 1,2-dehydrochlorowania do difluorowanej iminy **1.87**. Wprowadzenie mocnej zasady organicznej – diizopropylamidku litu (LDA)

spowodowało cyklizację *N*-alkilo *gem*-trihalogenowanych amin **1.85** do 3-alkilo-2,2-difluoroazyrydyn **1.86** z wydajnościami 48–84%. Ponadto, zauważono, że difluorowane azyrydyny **1.86** były znacznie bardziej stabilne podczas izolacji z użyciem żelu krzemionkowego niż ich monofluorowane analogi **1.83a** i **1.83b**.



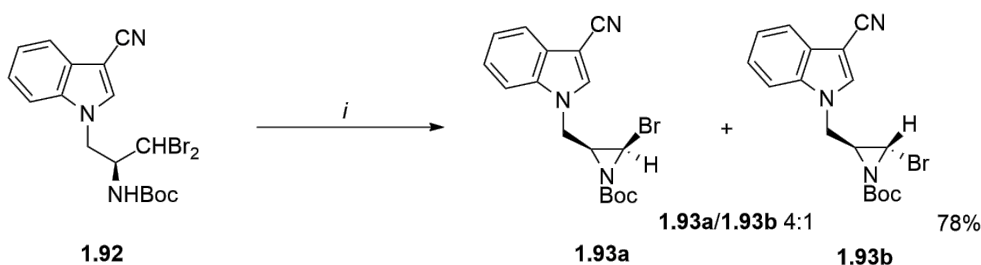
Schemat 1.33. Transformacja *N*-alkilo *gem*-trihalogenowanych amin **1.85** do difluorowanych azyrydyn **1.86** oraz difluorowanej iminy **1.87**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.84**, NaBH₃CN, AcOH, MeOH, 0 °C → temp. pok., 14 godz. *ii.* LDA, THF, -78 °C, 1 godz. *iii.* K₂CO₃, DMSO, 75 °C, 1 godz.

Ponieważ opisana powyżej metodologia, mogła być z powodzeniem zastosowana jedynie do syntezy 3-arylo 2-fluoroazyrydyn, opracowano również zmodyfikowany szlak reakcji, zapewniający dostęp do 2-fluoroazyrydyn niepodstawionych przy atomie C-3 (Schemat 1.34). W tym celu wykorzystano chlorofluorowaną etyloaminę **1.89**, którą otrzymano poprzez redukcję odpowiednich α -fluorowanych amidów **1.88** za pomocą adduktu BH₃xSMe₂. Co istotne, rodzaj użytego w reakcji amidu: 2-chloro-2-fluoroamidu **1.88** (X = H) lub 2-chloro-2,2-difluoroamidu **1.88** (X = F) daje możliwość otrzymania odpowiednio mono- **1.90** lub di-
podstawionych **1.91** azyrydyn. Cyklizacja amin **1.89** była możliwa na drodze reakcji z bis(trimetylosililo)amidkiem litu (LiHMDS) i wewnątrzcząsteczkowej reakcji substytucji. W trakcie prowadzonych eksperymentów zauważono, że monofluorowane azyrydyny **1.90** wykazywały stabilność jedynie przez kilka dni w temperaturze pokojowej oraz przez miesiąc w temperaturze -20°C.



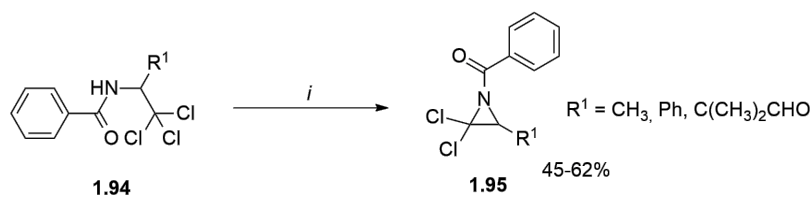
Schemat 1.34. Synteza monofluoro **1.90** oraz difluorowanych **1.91** azyrydyn na drodze cyklizacji chlorofluorowanych etyloamin **1.89**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.88**, BH_3xSMe_2 , CH_2Cl_2 , temp. pok., 48 godz. *ii.* LiHMDS, THF, $-10\text{ }^\circ\text{C}$, 3 godz. *iii.* LiHMDS, THF, $0\text{ }^\circ\text{C} \rightarrow$ temp. pok., 19 godz.

Jednym z niewielu przykładów syntezy bromopodstawionych azyrydyn jest reakcja cyklizacji dibromoaminy **1.92** inicjowana wodorkiem sodu w tetrahydrofuranie (Schemat 1.35).[55] Zastosowane warunki reakcyjne pozwoliły na uzyskanie 2-bromoazyrydyn **1.93a** i **1.93b** z wydajnością 78% w postaci izomerów *cis/trans* w stosunku 4:1. Stereochemia uzyskanych azyrydyn została określona na podstawie stałych sprzężenia $^3J_{\text{HH}}$ w widmie ^1H NMR, gdzie przypisano wyższą wartość stałej ($J_{\text{HH}} \sim 5\text{ Hz}$) dla *cis*-izomeru **1.93a** oraz mniejszą ($J_{\text{HH}} \sim 2\text{ Hz}$) dla *trans*-izomeru **1.93b**.



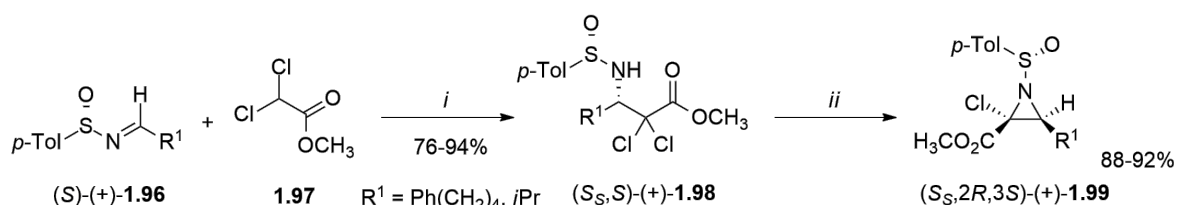
Schemat 1.35. Synteza 2-bromoazyrydyn **1.93a** i **1.93b** na drodze cyklizacji dibromoaminy **1.92**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.92**, NaH, THF.

Innym interesującym przykładem syntezy halogenowanych azyrydyn jest wewnątrzcząsteczkowa substytucja trichloroetylobenzamidów **1.94** prowadząca do trójpodstawionych 1-benzoilo-2,2-dichloroazyrydyn **1.95** (Schemat 1.36).[56] Reakcja z użyciem wodorku sodu w DMF prowadziła do otrzymania pożądaných produktów cyklizacji **1.95** z wydajnościami w zakresie 45 – 62%. Ponadto, zauważono, że kluczową rolę w efektywności cyklizacji odgrywał rozpuszczalnik. Zastąpienie dimetyloformamidu (DMF), 1,2-dimetoksyetanem (DME) skutkowało otrzymaniem produktów eliminacji (27 – 83%).



Schemat 1.36. Synteza trójpodstawionych 1-benzoilo-2,2-dichloroazyrydyn **1.95** na drodze cyklizacji trichloroetylobenzamidów **1.94**. *Warunki reakcji: i. 1.94, NaH, DMF, 35 °C, 6 – 12 godz.*

Znane są także przykłady wewnątrzcząsteczkowego podstawienia nukleofilowego α -aminoestrów **1.98** (otrzymanych na drodze addycji enolanu litu wygenerowanego z dichlorooctanu metylu **1.97** z LiHMDS, do sulfimin **1.96**) do 2-chloroazyrydyn **1.99** (Schemat 1.37).[57] W trakcie procesu optymalizacji zauważono, że wydajność reakcji uzyskanych azyrydyn, jest wysoce zależna od rodzaju użytego wodoru pozwalającego na cyklizację. Potraktowanie **1.98** wodorkiem sodu w THF skutkowało niskimi wydajnościami produktów wewnątrzcząsteczkowej substytucji **1.99** na poziomie 20%. Z drugiej strony, użycie mocniejszego wodoru potasu dało możliwość wydajniejszego otrzymania 2-chloroazyrydyn **1.99** (72–92%).

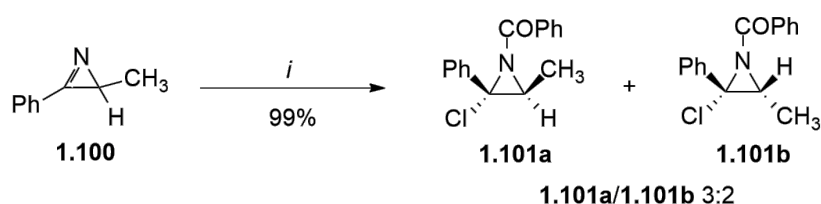


Schemat 1.37. Synteza 2-chloroazyrydyn **1.99** na drodze cyklizacji dichlorowanych α -aminoestrów **1.98**. *Warunki reakcji: i. 1.97, LiHMDS, THF, -78 °C, 30 min, następnie 1.96 w THF, -78 °C, 10 min. ii. KH, THF, 0 °C, 10 min.*

1.3.4. Synteza azyrydyn poprzez addycje do wiązania C=N azyryny

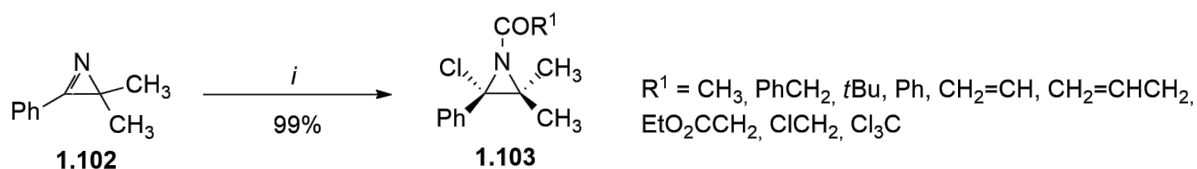
Azyryny, nienasycone analogi azyrydyn, stanowią doskonały materiał wyjściowy w syntezie funkcjonalizowanych, trójczłonowych związków heterocyklicznych.[58-59] W literaturze istnieje tylko kilka przykładów addycji halogenków kwasowych do wiązania iminowego C=N azyryny, prowadzących do chlorowanych azyrydyn. Reakcja 2-metylo-3-fenyl-2H-azyryny

1.100 z chlorkiem benzoilu we wrzącym benzenie prowadziła do utworzenia dwóch stereoizomerów 1-benzoilo-2-chloroazyrydyn (*trans* **1.101a**/*cis* **1.101b** 3:2) z wydajnością blisko 100% (Schemat 1.38).[60] Przypisanie stereochemii zsyntetyzowanych azyrydyn było oparte na przesunięciach sygnału (^1H NMR) grupy metylowej, która będąc w pozycji *cis* w stosunku do pierścienia aromatycznego, była przesunięta w widmie w górę pola (o 0,57 ppm) w stosunku do ułożenia w pozycji *trans*. Obserwacja ta, była najprawdopodobniej wynikiem anizotropowego efektu magnetycznego podstawnika fenylowego przy atomie C-3, który „osłania” grupę metylową w położeniu *cis*. Wszystkie próby izolacji halogenowanych azyrydyn za pomocą krystalizacji oraz metod chromatograficznych zakończyły się niepowodzeniem w związku z rozkładem związków heterocyklicznych.



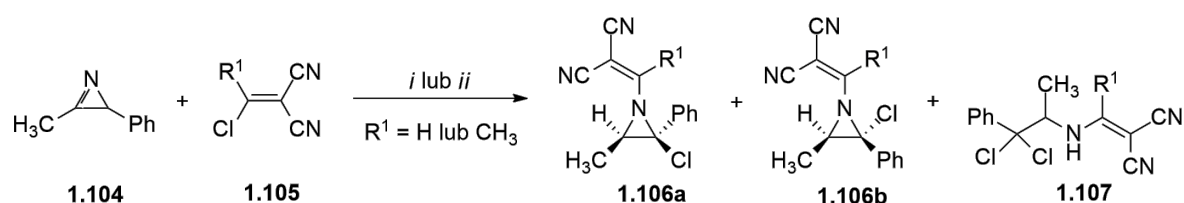
Schemat 1.38. Synteza 1-benzoilo-2-chloroazyrydyn **1.101a** i **1.101b** na drodze reakcji 2-metylo-3-fenyl-2H-azyryny **1.100** z chlorkiem benzoilu. *Warunki reakcji:* *i.* **1.100**, PhCOCl, benzen, temp. wrzenia, 48 godz.

Rozszerzeniem powyżej opisanej metody, była praca Hassnera i współprac., w której zaproponowano użycie serii podstawionych chlorków kwasowych w reakcji z 3-fenyl-2,2-dimetylo-2H-azyryną **1.102** (Schemat 1.39).[61] Reakcja syntezy prowadzona w temperaturze pokojowej (od 20 minut do 15 godzin) zapewniła otrzymanie 1-acylo-2-chloroazyrydyn **1.103** z wydajnościami bliskimi 100%. Zauważono, że wyłącznie dwie z otrzymanych azyrydyn ($\text{R}^1 = t\text{Bu}$ oraz Ph) były trwałe i możliwe było ich przechowywanie w temperaturze poniżej zera w bezwodnym benzenie i w warunkach inertnych przez około 3–4 miesiące. Wystawione na działanie powietrza, ulegały rozkładowi już w ciągu kilku godzin.



Schemat 1.39. Synteza 1-acylo-2-chloroazyrydyn **1.103** na drodze reakcji 3-fenyl-2,2-dimetylo-2H-azyryny **1.102** z chlorkami kwasowymi. *Warunki reakcji:* *i.* **1.102**, R^1COCl , benzen, temp. pok., 20 min – 15 godz.

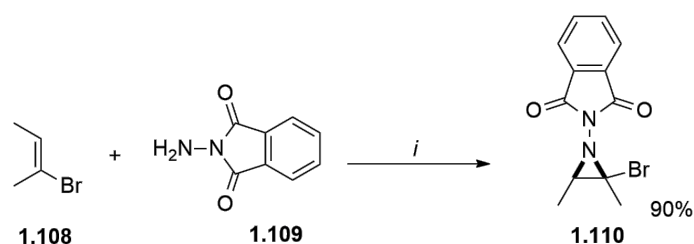
Innym ciekawym przykładem była cykloaddycja 1-chloroalkilideno malononitrylu **1.105** do 2-metylo-3-fenyl-2H-azyryny **1.104** (Schemat 1.40).[62] Reakcja w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika prowadziła do powstania stereoizomerów 2-chloroazyrydyny **1.106a** i **1.106b** oraz produktu niecyklicznego **1.107**. Obniżenie temperatury reakcji do 0 °C dla **1.105** R¹ = H skutkowało zwiększeniem selektywności reakcji w kierunku tworzenia produktu cyklicznego.



Schemat 1.40. Synteza 2-chloroazyrydyn **1.106a** i **1.106b** na drodze cykloaddycji 1-chloroalkilideno malononitrylu **1.105** do 2-metylo-3-fenyl-2H-azyryny **1.104**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.104**, **1.105** R¹ = H, CH₂Cl₂, 0 °C, 30 min. *ii.* **1.104**, **1.105** R¹ = CH₃, benzen, temp. wrzenia, 17 godz.

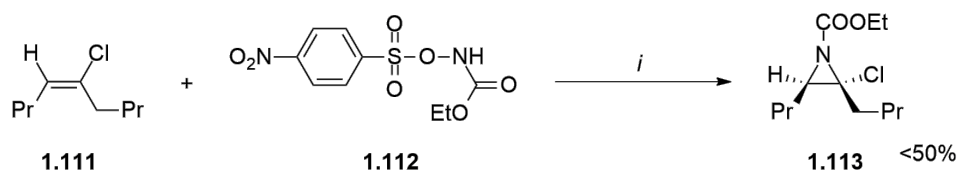
1.3.5. Reakcje halogenowanych olefin ze związkami azotowymi prowadzące do azyrydyn

Oprócz powyżej omówionych reakcji, istnieje również szereg innych metod syntezy halogenowanych azyrydyn, opartych w głównej mierze na reakcji związku azotowego z wiązaniem C=C olefin. Jednym z tego typu przykładów, jest reakcja *E*-2-bromo-but-2-enu **1.108** z *N*-aminoftalimidem **1.109**, w wyniku której otrzymano monobromowaną azyrydynę **1.110** w postaci stabilnego produktu krystalicznego z 90% wydajnością (Schemat 1.41).[63] Skuteczność opracowanego protokołu została również potwierdzona w przypadku zastosowania innych, komercyjnie dostępnych olefin, takich jak np. 1-bromopropen, 2-bromopropen czy α -benzylidynoacetofenon. Otrzymane związki heterocykliczne charakteryzowały się trwałością w czasie przechowywania jedynie w temperaturze -30 °C. Aby uniknąć rozkładu azyrydyn, w niektórych przypadkach możliwa była rekrystalizacja produktu, która zapobiegała ich degradacji.



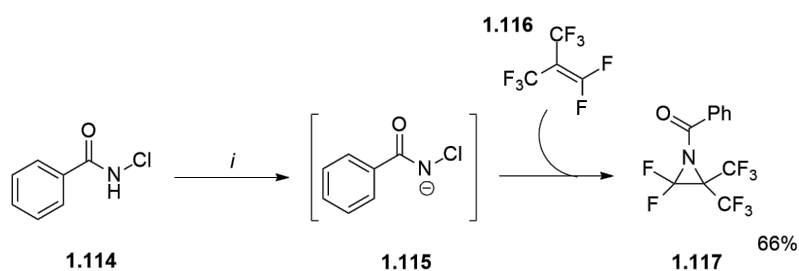
Schemat 1.41. Synteza monobromowanej azyrydyny **1.110** na drodze reakcji *E*-2-bromo-but-2-enu **1.108** z *N*-aminoftalimidem **1.109**. *Warunki reakcji: i. 1.108, 1.109, PhI(OAc)₂, CH₂Cl₂, temp. pok., 4 godz.*

Innym ciekawym przykładem była synteza 2-chloroazyrydyny **1.113** w reakcji *p*-nitrobenzenosulfonyloksykarbaminianu etylu **1.112** z acyklicznym chlorkiem winylowym **1.111** (Schemat 1.42).[64] W czasie reakcji generowany był etoksykarbonylonitren wytwarzany w obecności trietyloaminy. Zastosowane warunki reakcyjne, dały możliwość syntezy wyłącznie *trans*-izomeru chlorowanej azyrydyny **1.113** z wydajnością poniżej 50%. Zsyntetyzowany związek ulegał szybkiemu rozkładowi w warunkach atmosferycznych oraz w kontakcie z żelazem krzemionkowym.



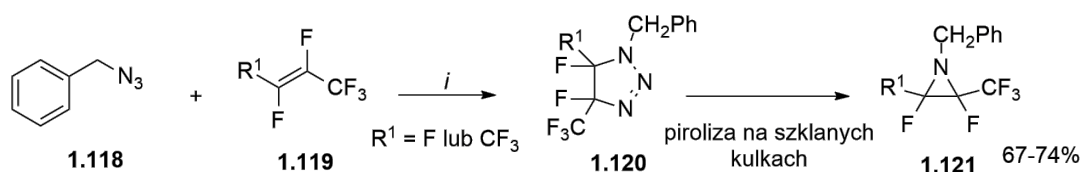
Schemat 1.42. Synteza 2-chloroazyrydyny **1.113** na drodze reakcji *p*-nitrobenzenosulfonyloksykarbaminianu etylu **1.112** z chlorkiem winylowym **1.111**. *Warunki reakcji: i. 1.111, 1.112, Et₃N, CH₂Cl₂, 35 – 40 °C, 3 godz.*

Synteza fluorowanych azyrydyn możliwa była także z wykorzystaniem *N*-chlorobenzamidu **1.114** po wcześniejszym dodaniu pirydyny lub fluorku potasu w polarnym rozpuszczalniku aprotycznym, np. dimetyloformamidzie (Schemat 1.43).[65] Otrzymany w ten sposób anion **1.115**, ulegał natychmiastowej addycji do wiązania podwójnego C=C perfluorowanej olefiny **1.116**, a następnie poprzez wewnątrzcząsteczkową cyklizację był przekształcony do 1-benzoilo-2,2-difluoro-3,3-bis(trifluorometylo)azyrydyny **1.117** z 66% wydajnością.



Schemat 1.43. Synteza 1-benzoilo-2,2-difluoro-3,3-bis(trifluorometylo)azyrydyny **1.117** na drodze reakcji *N*-chlorobenzamidu **1.114** z perfluorowaną olefiną **1.116**. *Warunki reakcji: i. 1.114*, KF, DMF, następnie **1.116**.

Znany jest także przykład reakcji azydku benzylu **1.118** z perfluoroolefinami **1.119** w temperaturze 150 °C, która zachodzi poprzez wytworzenie związków pośrednich posiadających pierścienie triazolinowe **1.120** (Schemat 1.44).[66] Piroliza uzyskanych triazolin **1.120**, zachodząca na szklanych kulkach dała możliwość syntezy wysoko fluorowanych azyrydyn **1.121** z wydajnościami 67 – 74%.



Schemat 1.44. Synteza fluorowanych azyrydyn **1.121** na drodze reakcji azydku benzylu **1.118** z perfluoroolefinami **1.119** poprzez transformację triazolin **1.120**. *Warunki reakcji: i. 1.118*, **1.119**, 150 °C, 70 godz.

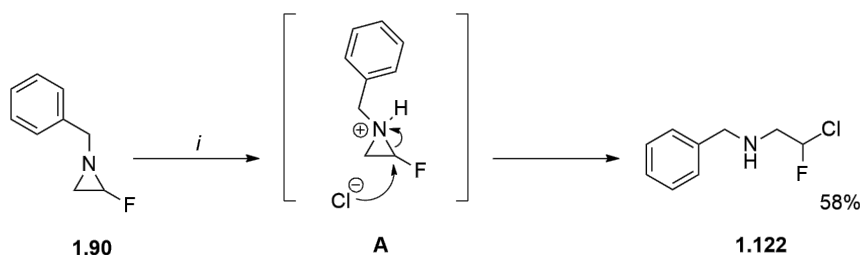
Różnorodność przedstawionych metod, daje szeroki wgląd na możliwość dobrania odpowiednich reagentów jak i warunków reakcji w celu wydajnego i selektywnego otrzymania halopodstawionych azyrydyn. W niniejszej pracy doktorskiej, syntezę fluoroazyrydynofosfonianów oparto na reakcji wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji, która została szeroko omówiona w rozdziale dyskusji wyników.

1.4.Reaktywność halogenowanych azyrydyn

W niniejszym rozdziale, omówiono wybrane przykłady transformacji halogenowanych azyrydyn dokonując podziału ze względu na rodzaj przyłączonego halogenu do pierścienia trójczłonowego. Przedstawione przykłady uwzględniają reakcje zachodzące na drodze substytucji nukleofilowej przy jednoczesnym otwarciu pierścienia azyrydyny jak i wyłącznego podstawienia cząsteczki do pierścienia na drodze eliminacji/addycji, bez transformacji pierścienia azyrydyny.

1.4.1. Reakcje transformacji mono- oraz difluorowanych azyrydyn

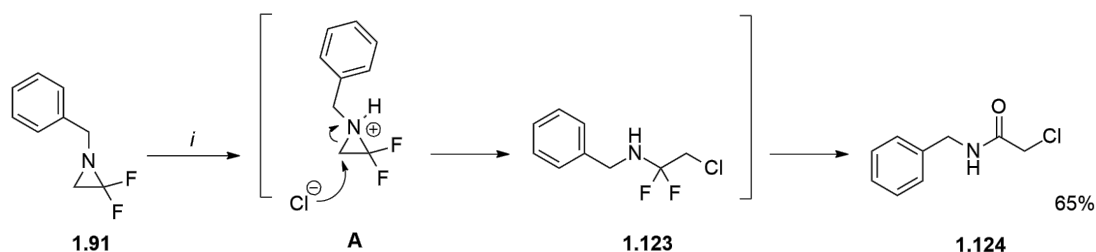
Ocenę reaktywności prostych monofluoro- **1.90** oraz difluoroazyrydyn **1.91**, podstawionych przy atomie C-3 atomem/atomami wodoru, przeprowadzono w reakcji z chlorowodem.[54] Mechanizm reakcji otwarcia pierścienia monofluorowanej azyrydyny **1.90**, zaproponowany przez autorów pracy, zakładał „atak” jonu chlorkowego Cl⁻ na atom węgla C-2 **A**, prowadząc do *N*-benzylo-*N*-(2-chloro-2-fluoroetylo)aminy **1.122** (Schemat 1.45). Jednakże, warto zaznaczyć, że użycie wodnego roztworu HCl o stężeniu 12 M, prowadziło do związku **1.122** z bardzo niską wydajnością, poniżej 10%. Rozwiązaniem tego problemu było zastąpienie wodnego roztworu kwasu, gazowym, bezwodnym chlorowodem, co skutkowało wyraźnym wzrostem wydajności reakcji do 58%.



Schemat 1.45. Transformacja monofluorowanej azyrydyny **1.90** do *N*-benzylo-*N*-(2-chloro-2-fluoroetylo)aminy **1.122** w obecności gazowego HCl. *Warunki reakcji:* *i.* **1.90**, HCl(g), CH₃CN, temp. pok., 3 godz.

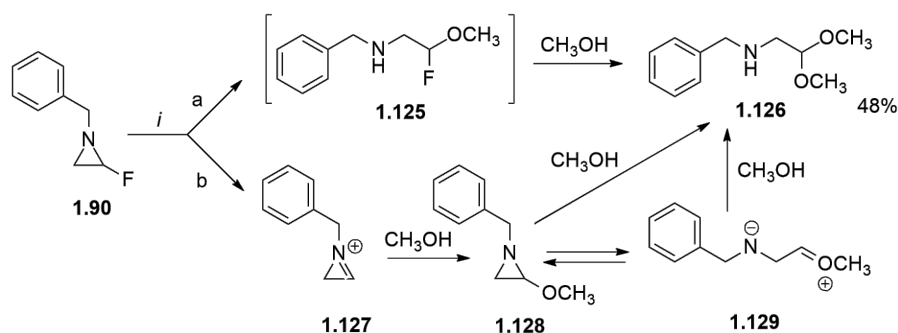
Produkt o odmiennej regiochemii uzyskano w analogicznej reakcji difluorowanej azyrydyny **1.91** z wodnym, 12-molowym roztworem HCl (Schemat 1.46).[54] Przeciwnie, aniżeli w przypadku monofluorowanej azyrydyny **1.90**, atak anionu chlorkowego Cl⁻ następował na atom

węgla C-3 **A**, powodując otwarcie pierścienia sprotonowanej azyrydyny i powstanie α,α -difluoroaminy. Obecność wodnego środowiska reakcyjnego, sprzyjała utworzeniu *N*-benzylochloroacetamidu **1.124** jako produktu końcowego (wyd. 65%), powstałego poprzez pośrednią difluorochloroetylo *N*-benzyloaminę **1.123** oraz następczą hydrolizę z eliminacją anionu F⁻.



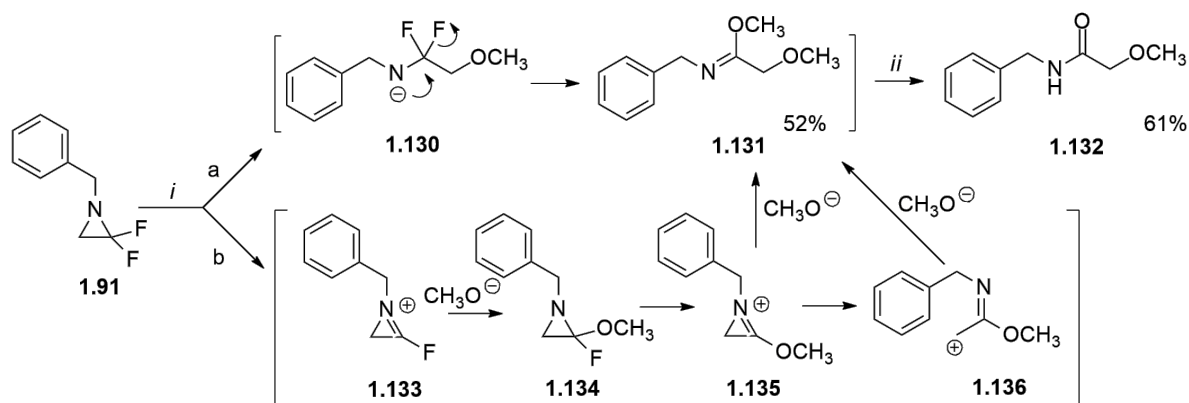
Schemat 1.46. Transformacja difluorowanej azyrydyny **1.91** do *N*-benzylochloroacetamidu **1.124** w obecności 12-molowego HCl. *Warunki reakcji:* *i.* **1.91**, 12 M HCl, CH₃CN, temp. wrzenia, 5 godz.

W innej reakcji, azyrydyny **1.90** i **1.91** przetestowano pod kątem reaktywności z czynnikiem nukleofilowym – metanolem.[54] W przypadku monofluorowanej azyrydyny **1.90**, dopiero po podgrzaniu reakcji prowadzonej w MeOH w szczelnie zamkniętej tubie w temperaturze 100 °C, zauważono całkowitą konwersję substratu **1.90** do *N*-benzylo-2,2-dimetoksyetyloaminy **1.126** (Schemat 1.47). Autorzy pracy zaproponowali dwie odrębne ścieżki reakcyjne prowadzące do tego samego produktu – **1.126**. Zgodnie ze ścieżką a, przedstawioną na Schemacie 1.47, synteza aminy **1.126** mogła być wynikiem nukleofilowego „ataku” cząsteczki metanolu na atom C-2 monofluorowanej azyrydyny **1.90**. Dalsza eliminacja fluorku oraz przyłączenie drugiej cząsteczki alkoholu w rezultacie doprowadziło do utworzenia związku **1.126**. Drugi alternatywny mechanizm reakcji, zachodzący według ścieżki b, obejmował w pierwszym kroku usunięcie anionu fluorkowego z pierścienia azyrydyny i reakcję zaktywowanej azyryny **1.127** z metanolem. Otrzymana 2-metoksyazyrydyna **1.128** mogła ulec transformacji do dimetoksyalkiloaminy **1.126** poprzez produkt otwarcia pierścienia **1.129** i reakcję z cząsteczką alkoholu lub bezpośrednio na drodze reakcji otwarcia azyrydyny **1.128** z MeOH.



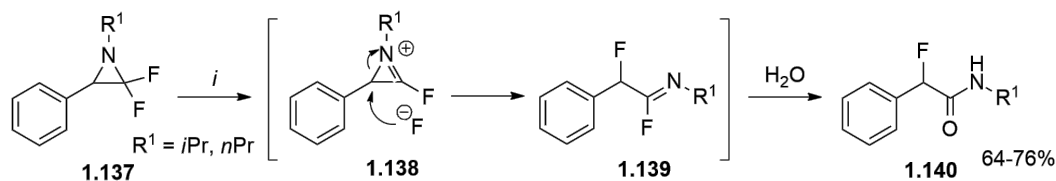
Schemat 1.47. Mechanizm reakcji monofluorowanej azyrydyny **1.90** z metanolem prowadzącej do *N*-benzylo-2,2-dimetoksyetyloaminy **1.126**. *Warunki reakcji:* i. **1.90**, MeOH, 100 °C, 15 godz.

Również w tym przypadku, analiza spektroskopowa mieszaniny poreakcyjnej wykazała zupełnie inny przebieg reakcji otwarcia pierścienia difluorowanej azyrydyny **1.91** z 2-molowym roztworem NaOMe w metanolu (Schemat 1.48).[54] Podobnie, jak w przypadku omawianej powyżej reakcji z kwasem solnym, nukleofilowe otwarcie azyrydyny nastąpiło na atomie C-3 (ścieżka a). W wyniku podwójnej eliminacji anionu fluorkowego i przyłączenia drugiej cząsteczki CH_3O^- uzyskano iminoeter **1.131**. Dalsza reakcja związku **1.131** z 2-molowym roztworem kwasu chlorowodorowego prowadziła do powstania 2-metoksyacetamidu **1.132** z 61% wydajnością. Drugi, alternatywny mechanizm reakcji (ścieżka b) w pierwszym kroku zakładał udział wolnej pary elektronowej z atomu azotu w usunięciu pojedynczego fluorku i utworzenie azyryny **1.133**, co sprzyjało przyłączeniu jonu metoksylogowego do dodatnio naładowanego pierścienia trójczłonowego, prowadząc do związku **1.134**. Ponowna dehalogenacja oraz podstawienie kolejnej cząsteczki metanolanu w pozycji C-3, skutkowało otwarciem pierścienia w kierunku utworzenia związku **1.131** (wyd. 52%), który mógł zostać dalej przekształcony do 2-metoksyacetamidu **1.132**.



Schemat 1.48. Mechanizm reakcji difluorowanej azyrydyny **1.91** z NaOMe/MeOH prowadzącej do 2-metoksyacetamidu **1.132**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.91**, 2 M NaOMe/MeOH, temp. wrzenia, 1,5 godz. *ii.* **1.131**, 2 M HCl, CH₃CN, temp. pok., 20 godz.

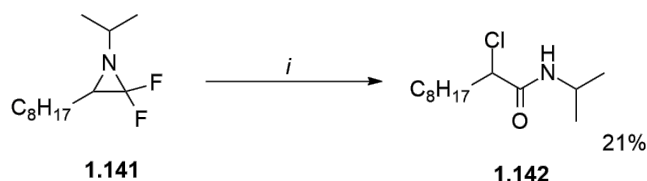
Reaktywność chemiczną zbadano również wobec 2,2-difluorowanych azyrydyn **1.92** posiadających podstawnik fenylowy w pozycji C-3 (Schemat 1.49).[54] Zauważono, że już pod wpływem wilgoci z powietrza nastąpiła całkowita konwersja azyrydyn **1.137** do α -fluoroamidów **1.140**, zapoczątkowana przez usunięcie anionu fluorkowego. Późniejsze otwarcie zaktywowanej azyryny **1.138** za pomocą fluorku F⁻ w pozycji benzylowej oraz addycja wody do powstałego fluorku imidoilu **1.139** skutkowało w rezultacie powstaniem haloamidów **1.140** z wydajnościami: 76% dla R¹ = *i*Pr oraz 64% dla R¹ = *n*Pr. Zamiana podstawnika arylowego przyłączonego do atomu C-3, na grupę alkilową (C₆H₁₃ lub C₈H₁₇) wpłynęła na zwiększenie trwałości azyrydyny.



Schemat 1.49. Prawdopodobny mechanizm przekształcenia 2,2-difluorowanych azyrydyn **1.137** do odpowiednich haloamidów **1.140**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.137**, rozkład pod wpływem wilgoci z powietrza, temp. pok., 1 tydzień.

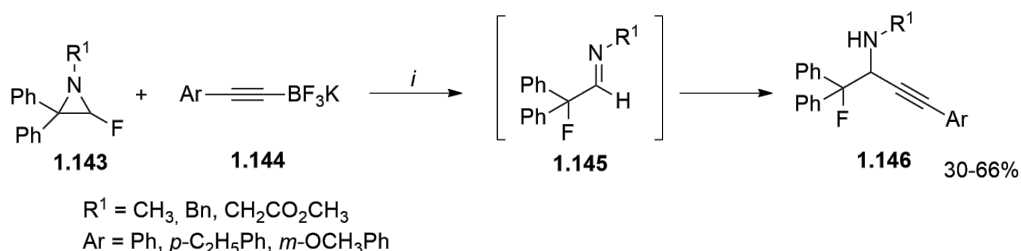
W przypadku alkilopodstawionej azyrydyny **1.141** proces degradacji pod wpływem wilgoci był znikomy, dlatego w celu *N*-aktywacji pierścienia, użyto wodny roztwór kwasu solnego (Schemat 1.50). Reakcja otwarcia pierścienia, zachodząca poprzez analogiczny mechanizm jak

przedstawiono na Schemacie 1.49, zainicjowana przez atak jonu Cl⁻ na atom C-3, prowadziła do α -chloroamidu **1.142** z niską wydajnością wynoszącą 21%.



Schemat 1.50. Transformacja alkilopodstawionej azyrydyny **1.141** do α -chloroamidu **1.142** w obecności 12-molowego HCl. *Warunki reakcji:* i. **1.141**, 12 M HCl, DMSO lub CH₃CN, temp. wrzenia, 5 godz.

Odmiernym przykładem transformacji fluorowanych azyrydyn, była metoda polegająca na reakcji „one-pot” 2-fluoroazyrydyn z arylopodstawionymi alkinylotrifluoroboranami potasu **1.144** w obecności kwasu Lewisa BF₃xOEt₂ (Schemat 1.51).[67] Zastosowane warunki reakcyjne dały możliwość syntezy fluorowanych propargiloamin **1.146** z wydajnościami w zakresie 30–66%. Mechanizm reakcji najprawdopodobniej przebiegał poprzez transformację azyrydyn **1.143** do α -fluorowanych imin **1.145**, po której następowała właściwa reakcja iminy **1.145** z alkinylodifluoroboranem generowanym *in situ*.

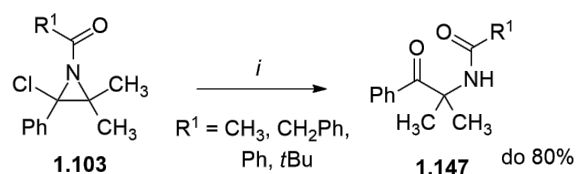


Schemat 1.51. Transformacja monofluorowanych azyrydyn **1.143** do fluoropodstawionych propargiloamin **1.146** w obecności alkinylotrifluoroboranów potasu **1.144**. *Warunki reakcji:* i. **1.143**, **1.144**, BF₃xOEt₂, CH₂Cl₂.

1.4.2. Reakcje transformacji bromo- oraz chlorowanych azyrydyny

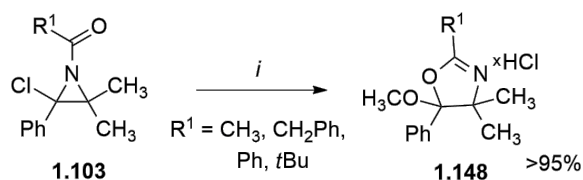
Wysoka reaktywność bromo- oraz chloropodstawionych azyrydyn znacząco wpłynęła na ograniczoną liczbę publikacji podejmującą ową tematykę. W jednej z pierwszych tego typu prac, przedstawiono transformacje *N*-aktywowanych chloropodstawionych azyrydyn **1.103**,

prowadzoną w układzie aceton-woda (Schemat 1.52).[61] Zastosowane warunki reakcyjne dały możliwość syntezy ketoamidów **1.147** z wydajnościami na poziomie 80%. W przypadku gdy podstawnikiem R^1 były grupy $\text{CH}_2=\text{CH}$, EtO_2CCH_2 lub ClCH_2 , opracowane warunki nie przyniosły oczekiwanej skuteczności, a reakcja hydrolizy była możliwa dopiero po dodaniu kilku kropli stężonego HCl . Ponadto, dla pochodnej akrylowej ($R^1 = \text{CH}_2=\text{CH}$), obserwowano dodatkowo addycję chlorowodoru do wiązania podwójnego $\text{C}=\text{C}$. Struktury otrzymanych produktów zostały potwierdzone metodami spektroskopowymi (IR, MS oraz NMR).



Schemat 1.52. Transformacja *N*-aktywowanych chloropodstawionych azyrydyn **1.103** do ketoamidów **1.147** w obecności wody i acetonu. *Warunki reakcji:* *i.* **1.103**, H_2O , aceton, temp. pok., 24 godz.

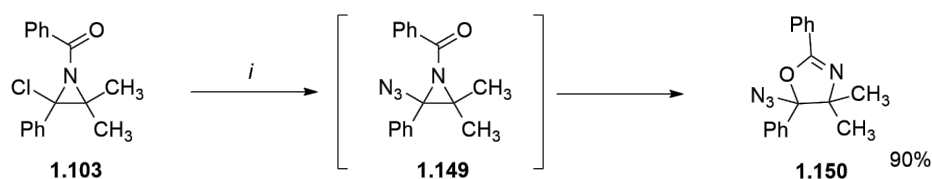
Ponadto, w czasie prowadzonych badań, zauważono, że chloroazyrydyny **1.103** ($R^1 = \text{CH}_3$, CH_2Ph , Ph , *t*Bu) w obecności bezwodnego metanolu, już w ciągu godziny, mogą ulegać przekształceniu do chlorowodorków metoksyoksazoliny **1.148** z wydajnościami bliskimi 100% (Schemat 1.53).[38]



Schemat 1.53. Transformacja *N*-acylo chloroazyrydyn **1.103** do chlorowodorków metoksyoksazoliny **1.148** w obecności bezwodnego metanolu. *Warunki reakcji:* *i.* **1.103**, MeOH, temp. pok., 1 godz.

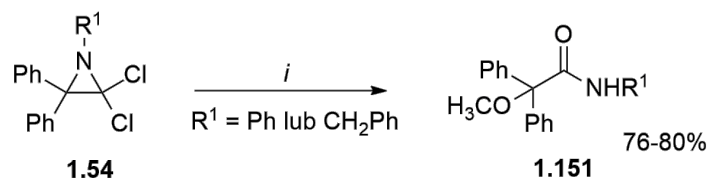
Obecność atomu chloru przyłączonego do pierścienia azyrydyny, stworzyła również możliwość jego substytucji w obecności azydku litu (Schemat 1.54).[38] Reakcja prowadzona przez 24 godziny w bezwodnym metanolu, w temperaturze pokojowej, prowadziła do powstania azydooksazoliny **1.150** z 90% wydajnością. Zgodnie z założeniem autorów pracy, reakcja najprawdopodobniej przebiegała poprzez utworzenie związku pośredniego – azydoazyrydyny

1.149. Zastąpienie metanolu, acetonitrylem skutkowało brakiem konwersji substratu **1.103**. Otrzymana azydooksazolina **1.150** została oczyszczona na drodze destylacji pod zmniejszonym ciśnieniem, a jej przechowywanie w temperaturze 0 °C, skutecznie zapobiegało rozkładowi.



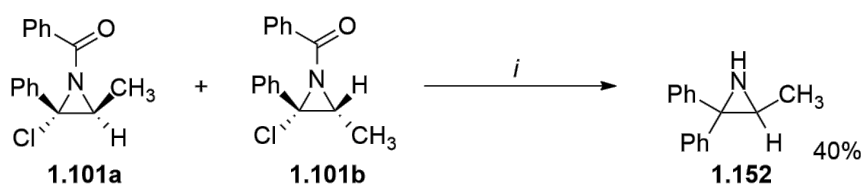
Schemat 1.54. Transformacja *N*-acylo chloroazyrydyny **1.103** do azydooksazoliny **1.150** w obecności azydku litu. *Warunki reakcji:* *i.* **1.103**, LiN₃, MeOH, temp. pok., 24 godz

Równie ciekawym przypadkiem transformacji haloazyrydyn była metanoliza *gem*-dichloroazyrydyn **1.54** (Schemat 1.55).[68] Reakcja 2,2-dichloro-1,3,3-trifenyloazyrydyny **1.54** (R¹ = Ph) lub 1-benzylo-2,2-dichloro-3,3-difenyloazyrydyny (R¹ = CH₂Ph) prowadzona w metanolu w temperaturze wrzenia mieszaniny reakcyjnej prowadziła do utworzenia *N*-fenylo lub *N*-benzylo amidu **1.151** z wydajnościami 76% dla R¹ = Ph oraz 80% dla R¹ = CH₂Ph. Warto zauważyć, że pomimo dużego stłoczenia sterycznego, spowodowanego obecnością dwóch pierścieni fenylowych, otwarcie pierścienia azyrydyny nastąpiło przy atomie C-3. Obserwacja ta sugeruje dominujący wpływ czynników elektronowych atomu halogenu nad czynnikami sterycznymi.



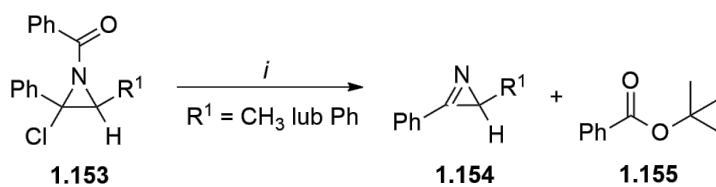
Schemat 1.55. Metanoliza *gem*-dichloroazyrydyn **1.54** do *N*-podstawionych amidów **1.151**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.54**, MeOH, temp. wrzenia, 2 – 12 godz.

Znane są również przykłady wykorzystania związków magnezoorganicznych w reakcjach z *gem*-chlorowanymi azyrydynami **1.101a** i **1.101b**. [60] Reakcja mieszaniny *cis/trans* 2-chloroazyrydyn **1.101a** i **1.101b** z bromkiem fenylomagnezowym, prowadziła do podstawienia atomu halogenu oraz usunięcia grupy ochronnej z atomu azotu, w wyniku czego otrzymano *N*-odblokowaną 2,2-difenylo-3-metyloazyrydynę **1.152** z 40% wydajnością (Schemat 1.56)



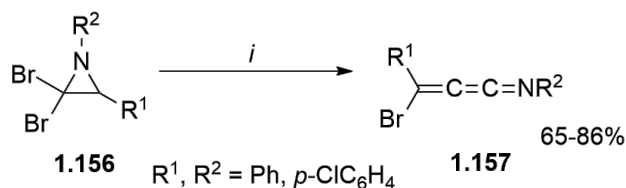
Schemat 1.56. Transformacja *gem*-chloroazyrydyn **1.101a** i **1.101b** do 2,2-difenylo-3-metyloazyrydyny **1.152** w obecności związku magnezoorganicznego. *Warunki reakcji:* *i.* **1.101a** i **1.101b**, PhMgBr, Et₂O, obróbka reakcji.

Ponadto, dowiedziono, że chloroazyrydyny **1.153** nie ulegały reakcji w obecności bicyklicznej zasady organicznej – DABCO jak i wodoroku sodu. Dopiero wprowadzenie *tert*-butanolanu potasu do mieszaniny reakcyjnej spowodowało konwersję azyrydyny **1.153** w kierunku tworzenia azyryny **1.154** i benzoesu *tert*-butylu **1.155** (Schemat 1.57).



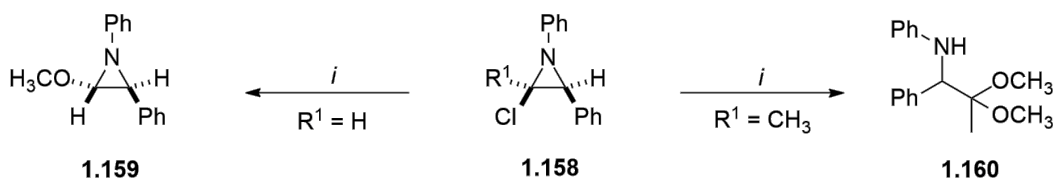
Schemat 1.57. Transformacja *N*-acylowanej chloroazyrydyny **1.153** do azyryny **1.154** i benzoesu *tert*-butylu **1.155**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.153**, *t*BuOK, Et₂O, 5 °C, 20 min.

Jednym z nielicznych przykładów wykorzystania bromopodstawionych azyrydyn jest reakcja 1,3-diarylo-2,2-dibromoazyrydyn **1.156** z trietyloaminą w bezwodnym acetonitrylu w atmosferze gazu obojętnego (Schemat 1.58).[69] Zastosowane warunki reakcyjne w pierwszym kroku doprowadziły do przekształcenia dibromowanej azyrydyny **1.156** do naładowanej dodatnio 2-bromoazyryny w wyniku usunięcia anionu bromkowego. Następca reakcja otwarcia pierścienia jonem Br⁻ przy atomie C-3 oraz ponowne dehydrohalogenowanie dało możliwość syntezy *N*-fenylo-fenylobromoketenimin **1.157** z wydajnościami w zakresie 65-86%.



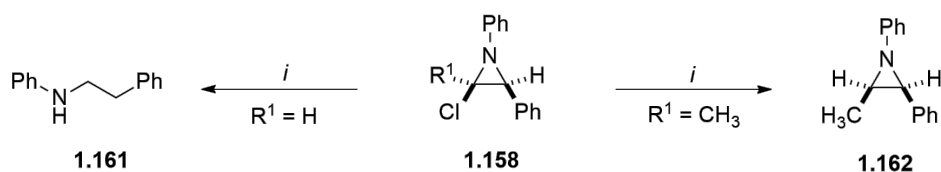
Schemat 1.58. Transformacja 1,3-diarylo-2,2-dibromoazyrydyn **1.156** do *N*-fenylofenylobromoketenimin **1.157** w obecności trietyloaminy. *Warunki reakcji:* *i.* **1.156**, TEA, CH₃CN, temp. pok., 6 – 9 godz.

W jednej z pierwszych prac, sięgających 1965 roku, Deyrup i współprac. wykazali, że reaktywność chlorowanych azyrydyn jest ściśle zależna od podstawnika przyłączonego do tego samego atomu węgla, co atom halogenu.[38] Obserwacja ta, została zbadana w czasie reakcji monochloro *cis*-azyrydyn **1.158** w obecności MeONa/MeOH, prowadzonej w warunkach zasadowych (Schemat 1.59). Na podstawie analizy NMR, zauważono, że dla R¹ = CH₃ w czasie reakcji następowało otwarcie pierścienia trójczłonowego na atomie C-2 i przyłączenie dwóch podstawników OMe na drodze podwójnego podstawienia **1.160**. Z drugiej strony, gdy R¹ = H, nie odnotowano reakcji otwarcia azyrydyny, a analiza spektroskopowa wykazała wyłącznie podstawienie atomu chloru w azyrydydzie z jednoczesną inwersją konfiguracji na atomie C-2 **1.159**.



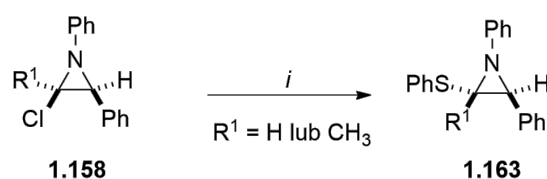
Schemat 1.59. Możliwe ścieżki transformacji monochlorowanych azyrydyn **1.158** w obecności NaOMe/MeOH w zależności od rodzaju podstawnika R¹. *Warunki reakcji:* *i.* **1.158**, NaOMe/MeOH, THF, 65 °C, 16 godz.

Odwrotną tendencję zaobserwowano w reakcji chloroazyrydyn **1.158** z LiAlH₄. Analiza spektroskopowa, wykazała, że wyłącznie azyrydyna **1.158** z R¹ = H ulegała otwarciu pierścienia do aminy **1.161**, podczas gdy dla R¹ = CH₃ obserwowano jedynie podstawienie atomu halogenu, anionem wodorkowym do **1.162** (Schemat 1.60).



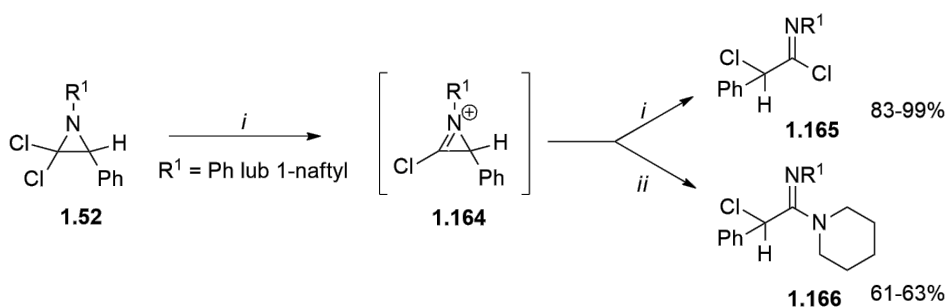
Schemat 1.60. Możliwe ścieżki transformacji monochlorowanych azyrydyn **1.158** w obecności LiAlH_4 w zależności od rodzaju podstawnika R^1 . *Warunki reakcji:* i. **1.158**, LiAlH_4 , THF, temp. wrzenia, 16 godz.

Obie *cis*-azyrydyny (**1.158**, $\text{R}^1 = \text{H}$ lub CH_3) poddano również reakcji z tiofenolanem sodu, który w obu przypadkach prowadził jedynie do substytucji atomu chloru w azyrydynie (Schemat 1.61).[38] Podobnie jak we wcześniej omawianych przypadkach, zgodnie z mechanizmem reakcji substytucji $\text{S}_{\text{N}}2$, otrzymano produkt **1.163** o przeciwnej konfiguracji centrum stereogenicznego przy atomie C-2. Potwierdzenie odnaleziono na widmie ^1H NMR dla **1.163** $\text{R}^1 = \text{H}$, na którym obserwowano dublet o stałej sprzężenia $^3J_{\text{HH}}$ 2,5 Hz, świadczący o ułożeniu sąsiadujących protonów w pozycji *trans*.



Schemat 1.61. Transformacja monochlorowanych azyrydyn **1.158** w reakcji z tiofenolanem sodu. *Warunki reakcji:* i. **1.158**, PhSNa , EtOH, temp. wrzenia, 16 godz.

Innym przykładem transformacji halogenoazyrydyn była reakcja pirolizy 2,2-dichloroazyrydyn **1.52** w toluenie lub ksylenie (Schemat 1.62).[70] Reakcja przebiegała poprzez produkt przejściowy **1.164** w postaci dodatnio naładowanej 2-chloroazyryny prowadząc do odpowiednich chlorków α -chloroimidoilu **1.165** z wydajnościami od 83% dla $\text{R}^1 = \text{Ph}$ do blisko 100% dla $\text{R}^1 = 1$ -naftyl. Metoda ta znalazła zastosowanie w syntezie α -chloroamidyn **1.166** otrzymanych dzięki wprowadzeniu do układu reakcyjnego 1° lub 2° rzędowych amin, np. piperydyny.[39]



Schemat 1.62. Piroliza 2,2-dichloroazyrydyn **1.52** do chlorków α -chloroimidoilu **1.165** lub α -chloroamidyn **1.166**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.52**, toluen lub ksylen, temp. wrzenia, 24 godz. *ii.* piperodyna, temp. wrzenia, 4 – 24 godz.

Reasumując, powyższe przykłady wskazują, że rodzaj przyłączonego halogenu do azyrydyny może być kluczowym czynnikiem determinującym reaktywność pierścienia trójczłonowego. Z dostępnych danych literaturowych, można wysnuć hipotezę, że fluorowane azyrydyny wykazują nieco wyższą stabilność chemiczną oraz termiczną, w porównaniu z ich chloro- oraz bromowanymi analogami. Właściwość tę można tłumaczyć zdolnością każdego z halogenów do pełnienia roli grupy opuszczającej w reakcjach substytucji nukleofilowej. Przyjmuje się, że zarówno atom chloru jak i bromu są zdecydowanie „łatwiej odchodzącymi” grupami w reakcjach substytucji w porównaniu z silnie elektroujemnym atomem fluoru. Fakt ten, związany jest z pogorszeniem właściwości zasadowych w kierunku $F > Cl > Br$. Wraz ze spadkiem zasadowości halogenu, zwykle wzrasta możliwość jego podstawienia w ramach reakcji substytucji nukleofilowej S_N2 . Obserwację tę potwierdza znikoma liczba doniesień literaturowych dotyczących syntezy i transformacji bromowanych azyrydyn, które ze względu na dużą reaktywność są mniej pożądanym celem syntetycznym, aniżeli ich chlorowane oraz fluorowane analogi.

1.5. Metody syntezy azyrydino-2-fosfonianów

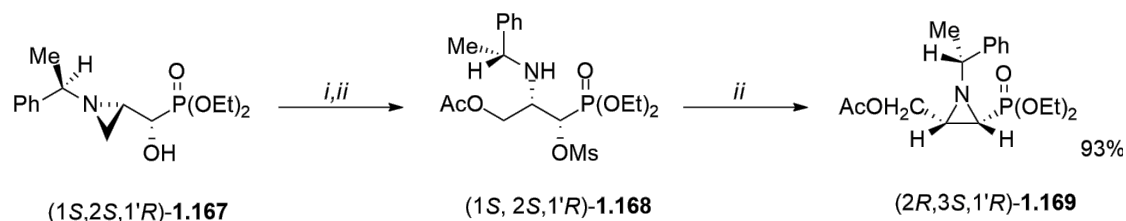
Powszechnie przyjmuje się, że kluczowym czynnikiem wpływającym na stabilność oraz reaktywność azyrydyn, są podstawniki bezpośrednio przyłączone do pierścienia trójczłonowego.[71-72] W szczególności ma to znaczenie w przypadku grup ochronnych na atomie azotu, powodujących odpowiednią aktywację lub dezaktywację pierścienia.[73-74] W literaturze można znaleźć wiele doniesień dotyczących chemii azyrydino-2-karboksylianów, [75-77] które są doskonałym materiałem wyjściowym w syntezie czynnych optycznie, funkcjonalizowanych aminokwasów i ich pochodnych. Coraz częściej jednak dochodzi do zastąpienia ugrupowania karboksylowego poprzez wprowadzenie ich bioizosterycznych zamienników, takich jak grupa fosforanowa lub fosfonianowa, co może wpływać na zmianę właściwości biologicznych azyrydyn lub ich produktów otwarcia.

Pomimo ograniczone liczby doniesień literaturowych, chemia azyrydino-2-fosfonianów została dosyć obszernie omówiona w kilku pracach przeglądowych.[34, 71, 78] Celem tego rozdziału jest przedstawienie najważniejszych metod syntezy fosfonoazyrydyn, które w dużej mierze pokrywają się z metodami syntezy halogenowanych azyrydyn omówionymi w podrozdziale X, do których można m.in. zaliczyć wewnątrzcząsteczkowa cyklizację, reakcja Darzensa czy addycję do azyryn.

1.5.1. Substytucja nukleofilowa jako główna metoda syntezy azyrydino-2-fosfonianów

Jedną z najprostszych i najczęściej wybieranych metod syntezy azyrydino-2-fosfonianów jest wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja na drodze prostej reakcji substytucji atomu halogenu (Cl lub Br) lub innej grupy łatwo opuszczającej (np. OTs, OMs). Metoda ta została szeroko przebadana przez Wróblewskiego i współprac., którzy w jednej ze swoich prac przedstawili możliwość cyklizacji izomeru *syn* 1-mesylopropylofosfonianów (1*S*,2*S*,1'*R*)-**1.168** do 1,2-epiiminopropylofosfonianów (2*R*,3*S*,1'*R*)-**1.169** poprzez przekształcenie *N*-podstawionego azyrydino-2-hydroksymetylofosfonianu (1*S*,2*S*,1'*R*)-**1.167** z AcOH (Schemat 1.63).[79] Uzyskany produkt regioselektywnego otwarcia pierścienia, poddany *O*-mesylacji grupy hydroksylowej do związku **1.168** ulegał jednoczesnej stereospecyficznej cyklizacji do odpowiedniej *cis*-fosfonoazyrydiny **1.169**. Powstanie izomeru *cis* zostało potwierdzone na

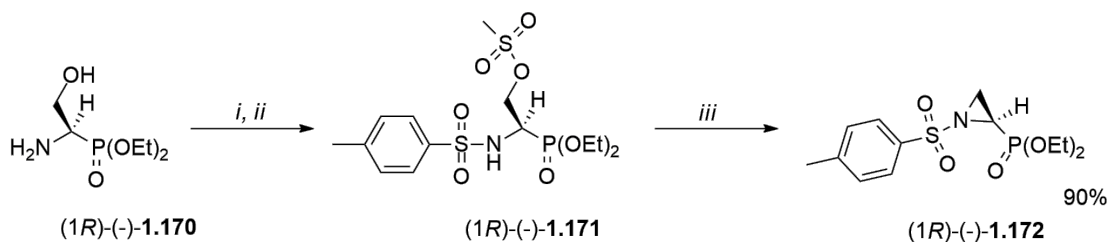
podstawie wartości wicynalnej stałej sprzężenia H-H obserwowanej w widmie ^1H NMR $^3J_{\text{HH}}$ 6,3 Hz.



Schemat 1.63. Synteza azyrydino-2-fosfonianu **1.169** na drodze transformacji azyrydino-2-hydroksymetylofosfonianu **1.167**. *Warunki reakcji:* i. AcOH, CH_2Cl_2 , temp. wrzenia, 9 godz. ii. MsCl, NEt_3 , CH_2Cl_2 , $-70^\circ\text{C} \rightarrow$ temp. pok., 18 godz.

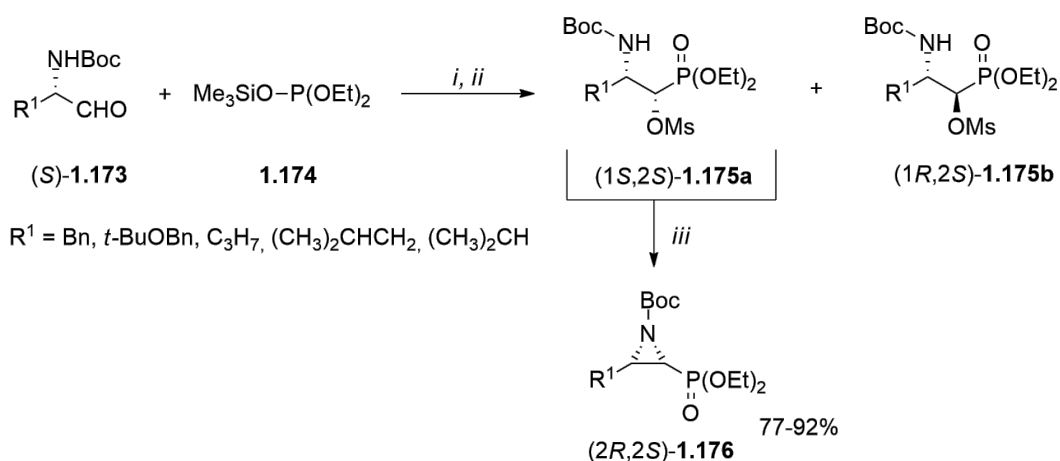
Analogiczna ścieżka reakcyjna z użyciem drugiego diastereoizomeru azyrydiny ($1R,2S,1'R$)-**1.167** prowadziła do otrzymania ($2S,3S,1'R$)-*trans*-1,2-epiiminopropylofosfonianu w postaci dwóch rotamerów (niemożliwych do rozdzielania metodami chromatograficznymi), których sygnały były obserwowane w widmie ^{31}P NMR w stosunku 2:1 (δ : 23,82 ppm i 22,59 ppm). Wydajność reakcji wynosiła 90%. Ponadto, ciekawe obserwacje odnotowano podczas analizy widm ^{13}C NMR, na podstawie, której stwierdzono duże różnice w wartości stałej sprzężenia $^1J_{\text{CP}}$ azyrydino-2-fosfonianów w zależności od układu przestrzennego atomu fosforu i wolnej pary atomu azotu (układ *syn*-periplanarny $^1J_{\text{CP}} \sim 215$ Hz; *anti*-periplanarny $^1J_{\text{CP}} \sim 182$ Hz).

Na podobnym przykładzie syntezy oparta jest praca Dolence'a i współprac., która przedstawia odrębną syntezę czystych enancjomerycznie *N*-podstawionych azyrydino-2-fosfonianów **1.172** z estrów dietylowych (*R*)- lub (*S*)-fosfonoseryny **1.170** (Schemat 1.64).[80] Zablokowanie grupy aminowej oraz hydroksylowej, poprzez odpowiednio *N*-tosylację oraz *O*-mesylację do związku **1.171** prowadziło do stopniowej, wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do azyrydiny **1.172**. Proces ten został znacząco przyspieszony poprzez dodanie wodoru sodu, ułatwiającego cyklizację (wyd. 90%). Otrzymane fosfonoazyrydiny zostały wyizolowane w postaci olejów, które charakteryzowały się dużą trwałością i mogły być przechowywane przez okres jednego roku, bez oznak rozkładu.



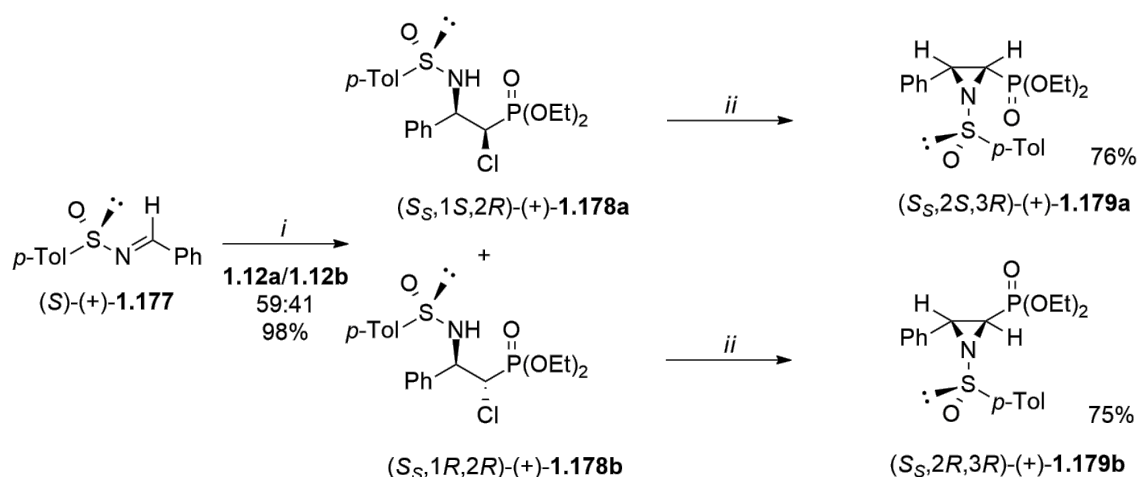
Schemat 1.64. Synteza (1*R*)-azyrydino-2-fosfonianu **1.172** na drodze transformacji estru dietylowego (*R*)-fosfonoseryny. **1.170**. *Warunki reakcji:* *i.* TsCl, TEA, CH₂Cl₂, temp. pok., 18 godz. *ii.* MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 0 °C do temp. pok., 2 godz. *iii.* NaH, THF, 0 °C → temp. pok., 3 godz.

W jednej z wcześniejszych prac, Larcheveque i współprac. przedstawili interesującą ścieżkę syntezy *N*-Boc azyrydino-2-fosfonianów **1.176** rozpoczynającą się od addycji nukleofilowej fosforynów **1.174** do α -aminoaldehydów **1.173** (Schemat 1.65).[81] Przeprowadzona reakcja hydrofosfonylacji zachodziła z dobrą stereoselektywnością – w najlepszym przypadku dla R¹=C₃H₇ stosunek izomerów *syn/anti* wynosił 82:18 (wyd. 76%). Uzyskaną mieszaninę diastereoizomerów 2-hydrokso-3-aminofosfonianów poddano reakcji *O*-mesylacji, a następnie wyizolowano izomer *syn* **1.175a**, który w obecności węgla potasu w DMF ulegał reakcji wewnątrzcząsteczkowej substytucji. Opracowana metoda pozwoliła na otrzymanie czystych izomerycznie *N*-Boc *cis*-azyrydyn **1.176** z wydajnościami w zakresie 77 – 92%.



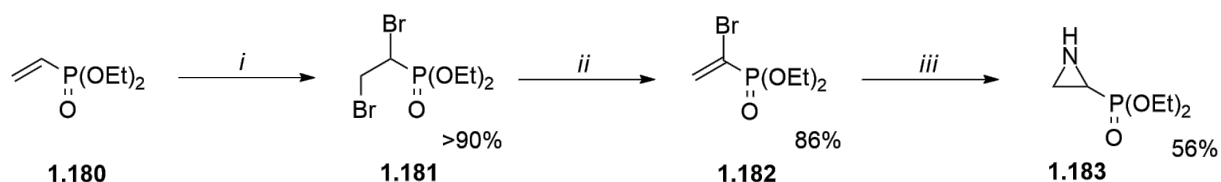
Schemat 1.65. Synteza *N*-Boc azyrydino-2-fosfonianów **1.176** poprzez hydrofosfonylowanie aldehydów **1.173** i wewnątrzcząsteczkową cyklizację β -aminofosfonianu **1.175a**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.173**, **1.174**, CH₂Cl₂, 20 °C, 24 godz. *ii.* **1.175a**, MsCl, TEA, CH₂Cl₂, 0 °C → temp. pok., 4 godz. *iii.* K₂CO₃, DMF, 80 °C, 4 godz.

Inne podejście do asymetrycznej syntezy fosfonoazyrydyn poprzez wewnątrzcząsteczkowe podstawienie, zakłada wykorzystanie omawianej wcześniej, reakcji Darzensa, polegającej na addycji chlorometylofosfonianu dietylu do enancjomerycznie czystych sulfinimin **1.177** w obecności LiHMDS (Schemat 1.66).[82] Analiza spektroskopowa mieszaniny poreakcyjnej wykazała utworzenie dwóch diastereoizomerów **1.178a** i **1.178b** w stosunku 59:41, które zostały rozdzielone za pomocą chromatografii typu *flash*, i uzyskanie finalnie (*S_s,1*S*,2*R**)-(+)-**1.178a** i (*S_s,1*R*,2*R**)-(+)-**1.178b** z wydajnościami odpowiednio 58% i 40%. Wyizolowane diastereoizomery poddano odrębnym reakcjom z wodorkiem sodu ułatwiającym wewnątrzcząsteczkowe podstawienie atomu halogenu przez grupę aminową, prowadząc do (*S_s,2*S*,3*R**)-(-)-**1.179a** (76%) i (*S_s,2*R*,3*R**)-(+)-**1.179b** (75%) azyrydino-2-fosfonianów. Konfiguracje centrów stereogenicznych określono na podstawie odczytanych z widma ¹H NMR stałych sprzężenia H-H – ³J_{HH(cis)} 8 Hz oraz ³J_{HH(trans)} 4,5 Hz.



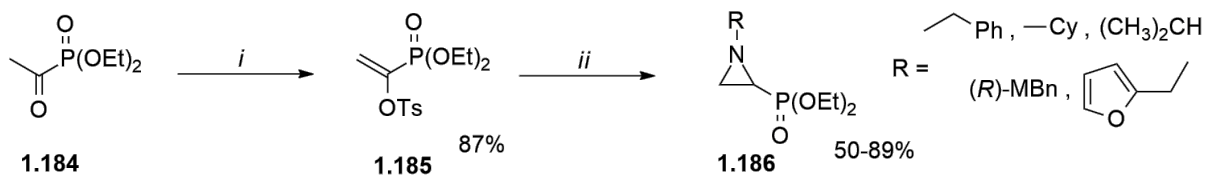
Schemat 1.66. Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja α -chloro- β -aminofosfonianów **1.178a** i **1.178b**. *Warunki reakcji:* i. **1.177**, ClCH₂P(O)(OEt)₂, LiHMDS, THF, -78 °C, 30 min. ii. NaH.

Ciekawym przykładem było również wykorzystanie winylofosfonianu dietylu jako substratu w syntezie fosfonoazyrydyn metodą Gabriela – Cromwella (Schemat 1.67).[83] Addycja bromu do wiązania C=C **1.180** w CCl₄ prowadziła do utworzenia dihalogenowanej pochodnej **1.181** z ponad 90% wydajnością, co w reakcji z gazowym amoniakiem skutkowało eliminacją HBr i utworzeniem bromopodstawionego winylofosfonianu dietylu **1.182** (86%). W kolejnym kroku, reakcja bromku winylu **1.182** z ciekłym amoniakiem w zamkniętej tubie dała możliwość wprowadzenia grupy aminowej oraz następczej reakcji substytucji nukleofilowej prowadząc do azyrydino-2-fosfonianu **1.183** z 56% wydajnością.



Schemat 1.67. Synteza azyrydynofosfonianu **1.183** na drodze reakcji Gabriela – Cromwella. *Warunki reakcji:* *i.* **1.180**, Br₂, CCl₄, 60 °C, 8 godz. *ii.* **1.181**, NH₃(g), 0 °C, 45 min. *iii.* **1.182**, NH₃, temp. pok., 18 godz.

Powyżej opisana metodologia syntezy fosfonoazyrydyn, bazująca na reakcji Gabriela – Cromwella została nieco zmodyfikowana przez Dogana i współprac., którzy zaproponowali inny materiał wyjściowy – łatwo otrzymany na drodze reakcji Michaelisa – Arbuzova – acetylofosfonian **1.184** (Schemat 1.68).[84] Konwersja związku **1.184** do odpowiedniego tosyłanu **1.185** prowadziła do wprowadzenia dobrej grupy opuszczającej w pozycji α do fosfonianu. Następcza reakcja z szeregiem pierwszorzędowych amin pozwoliła na uzyskanie szerokiej gamy nieaktywowanych, racemicznych azyrydino-2-fosfonianów **1.186** z wydajnościami w przedziale 50 – 89%.

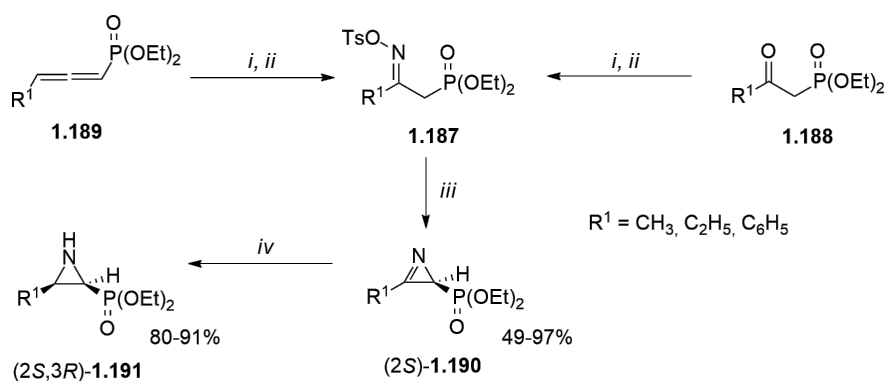


Schemat 1.68. Synteza *N*-podstawionych azyrydynofosfonianów **1.186** na drodze zmodyfikowanej reakcji Gabriela – Cromwella. *Warunki reakcji:* *i.* **1.184**, TsCl, DBU, CH₃CN, temp. pok., 3 godz. *ii.* **1.185**, RNH₂, DBU, temp. pok., 24–48 godz.

1.5.2. Reakcje addycji do wiązania C=N azyryn prowadzące do fosfonoazyrydyn

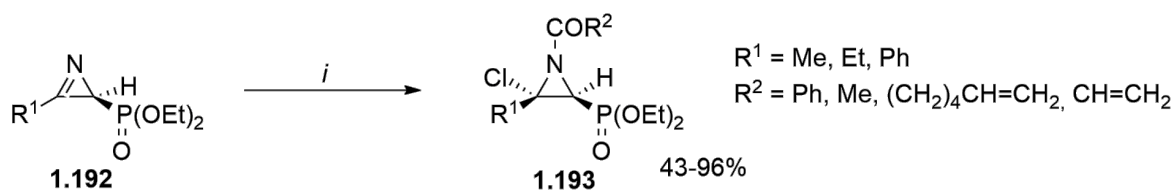
Synteza azyrydino-2-fosfonianów możliwa była także na drodze zmodyfikowanej reakcji Nebera z wykorzystaniem β -oksymofosfonianu **1.187**, który otrzymano z fosfonianowej pochodnej allenowej **1.189** oraz hydroksyloaminy (Schemat 1.69).[85] Analiza spektroskopowa mieszaniny poreakcyjnej, wykazała obecność dwóch izomerów *E/Z* oksymu fosfonianu **1.187** w stosunku 2:3, które rozdzielono za pomocą chromatografii. Równolegle, możliwe było otrzymanie związku **1.187** w reakcji kondensacji β -ketofosfonianu **1.188** z

hydroksyloamina, której niewątpliwą zaletą jest synteza wyłącznie jednego izomeru geometrycznego (*E*)-ketooksymu **1.187**. Dalsze badania dowiodły, że pod wpływem stechiometrycznych ilości chiralnych zasad alkaloidów takich jak sparteiny (SP), chinidyny (QN), hydrochinidyny (HQ) oraz chininy (Q) związek (*E*)-**1.187** ulegał regioselektywnej cyklizacji do 2*H*-azyryno-3-fosfonianów **1.190**. Redukcja wiązania C=N za pomocą NaBH₄ w EtOH dała możliwość stereoselektywnego otrzymania wyłącznie *cis*-azyrydino-2-fosfonianów **1.191** z wydajnościami na poziomie 81 – 91%.



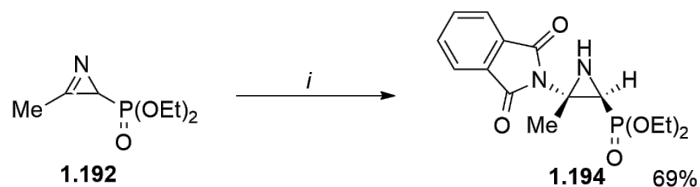
Schemat 1.69. Asymetryczna synteza azyrydino-2-fosfonianów **1.191** z β -oksymofosfonianów **1.187**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.189** lub **1.188**, NH₂OH·xHCl, TEA, CHCl₃, temp. pok. lub temp. wrzenia, 1–3 dni. *ii.* TsCl, pirydyna, temp. pok., 1 – 3 godz. *iii.* **1.187**, SP lub QN lub HQ lub Q, K₂CO₃, benzen, temp. pok. 24 godz. *iv.* **1.190**, NaBH₄, EtOH, 0 °C → temp. pok., 1 – 2 godz.

Produkt o odmiennej geometrii możliwy był do uzyskania w reakcji 2*H*-azyryno-3-fosfonianów **1.192** z chlorkami acylowymi, co prowadziło do utworzenia wyłącznie *trans*-1-acylo-3-chloro-azyrydino-2-fosfonianów **1.193** (Schemat 1.70). Tworzenie pojedynczego izomeru najprawdopodobniej związane było z przyłączeniem jonu Cl⁻ od strony przeciwnej do grupy P(O)(OEt)₂ i było preferowane ze względu na obecność dużej sterycznie grupy fosfonianowej.



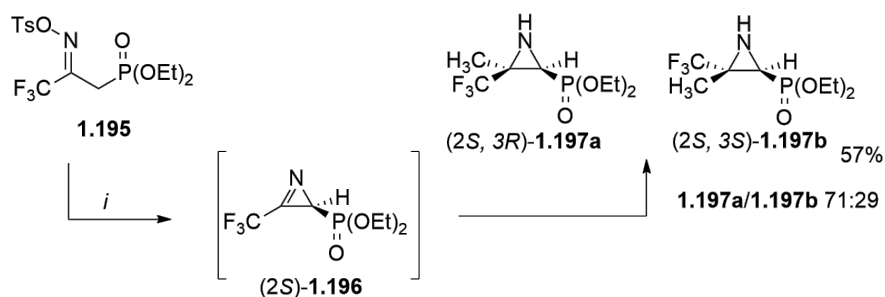
Schemat 1.70. Synteza azyrydino-2-fosfonianów **1.193** na drodze reakcji azyryn **1.192** z chlorkami acylowymi. *Warunki reakcji:* *i.* **1.192**, R₂COCl, benzen, temp. pok., 1–38 godz.

Funkcjonalizacja pierścienia heterocyklicznego została również przeprowadzona z użyciem cyklicznego związku azotowego – ftalimidu (Schemat 1.71).[86] Również w tym przypadku, zaobserwowano stereoselektywną addycję cząsteczki nukleofila do wiązania C=N azyryny **1.192** i utworzenie tylko jednego izomeru geometrycznego *trans*-azyrydino-2-fosfonianu **1.194** z wydajnością 69%.



Schemat 1.71. Synteza azyrydino-2-fosfonianu **1.194** poprzez addycję ftalimidu do azyryny **1.192**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.192**, ftalimid, TEA, benzen 0 °C → temp. pok., 48 godz.

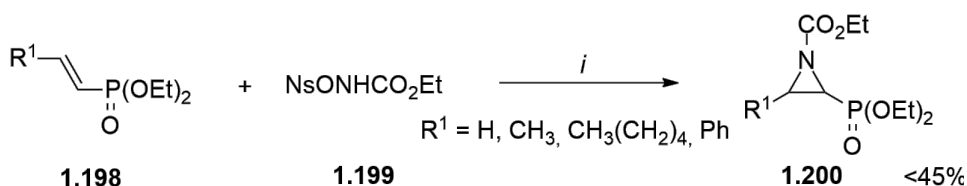
W kolejnych latach, powyższe protokoły zostały wykorzystane w syntezie dodatkowych pochodnych, posiadających grupę fluoroalkilową przyłączoną do pierścienia azyrydiny (Schemat 1.72).[87] Ponadto, uzyskano możliwość dalszych transformacji poprzez nukleofilową addycję odczynników Grignarda do azyryny **1.196**. Zastosowana metoda pozwoliła na uzyskanie izomerycznej mieszaniny fluoroalkilowych pochodnych azyrydino-2-fosfonianów **1.197a** i **1.197b** z wyraźnym nadmiarem *cis*-azyrydiny (**1.197a/1.197b** – 71:29).



Schemat 1.72. Synteza izomerów *cis/trans* azyrydino-2-fosfonianu **1.197a/1.197b** poprzez addycję związku magnezoorganicznego do azyryny **1.196**. *Warunki reakcji:* *i.* **1.195**, odczynnik Grignarda, THF, -78 °C (1 godz.), temp. pok. (15 godz.),

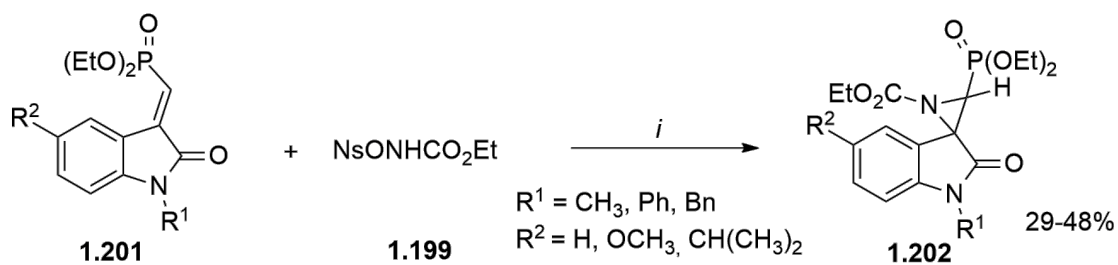
1.5.3. Synteza azyrydino-2-fosfonianów na drodze addycji nitrenów do wiązania C=C w olefinach

Wykorzystanie nitrenów w reakcji addycji do winylofosfonianów **1.198** jest równie często stosowaną strategią syntezy azyrydino-2-fosfonianów. Przykładem może być praca Fazio i współprac., którzy jako prekursor nitrenu wykorzystali *N*-{[4-nitrobenzeno)sulfonylo]oksy}karbaminian etylu (NsONHCO₂Et) **1.199** (Schemat 1.73).[88] Reakcję syntezy azyrydiny przeprowadzono poprzez utworzenie (etoksykarbonylo)nitrenu na drodze α -eliminacji ze związku **1.199** w obecności CaO. Zastosowane warunki pozwoliły na otrzymanie fosfonianów azyrydiny **1.200** z wydajnościami od 14% dla R¹ = CH₃(CH₂)₄ do 40% dla R¹ = H. Co istotne, w przypadku, gdy R = Ph, nie obserwowano tworzenia produktu cyklicznego.



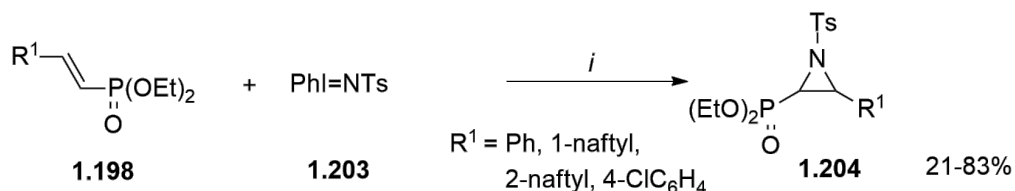
Schemat 1.73. Synteza azyrydino-2-fosfonianów **1.200** poprzez addycję nitrenu do winylofosfonianów **1.198** w obecności CaO. *Warunki reakcji:* i. **1.198**, **1.199**, CaO, CH₂Cl₂, temp. pok., 24 godz.

Podobne warunki reakcji z wykorzystaniem nienasyconych fosfonianów **1.201**, NsONHCO₂Et **1.199** oraz CaO, zostały użyte w syntezie bardziej złożonych spiro-azyrydino-2-fosfonianów połączonych z indol-2-onem **1.202** w wyniku czego uzyskano produkty z wydajnościami w zakresie 29 – 48% (Schemat 1.74).[89] Analiza spektroskopowa w oparciu o widmo ¹H NMR wskazywała na utworzenie pojedynczego izomeru związku **1.202**, o czym świadczyła obecność charakterystycznego sygnału pochodzącego od protonu związanego z pierścieniem azyrydiny (szeroki dublet przy δ 3–3,5 ppm; ²J_{HP} 17 Hz).



Schemat 1.74. Synteza azyrydino-2-fosfonianów **1.202** poprzez addycję nitrenu z prekursora **1.199** do winylofosfonianów **1.201** w obecności CaO. *Warunki reakcji:* *i.* **1.201**, **1.199**, CaO, CH₂Cl₂, temp. pok., 24 godz.

Analogiczna metodologia, ale z wykorzystaniem innego prekursora nitrenu – PhI=NTs **1.203** w obecności 10% molowych katalizatora miedziowego (triflatu miedzi (II)), została użyta przez Kim i współprac. (Schemat 1.75).[90] Addycja nitrenu do podstawionych winylofosfonianów **1.198** skutkowała utworzeniem *N*-tosylowanych azyrydino-2-fosfonianów **1.204** z wydajnościami do 83%. Przeprowadzone eksperymenty dowiodły, że znaczący wpływ na szybkość tworzenia azyrydyn miała polarność użytego rozpuszczalnika. Reakcja prowadzona w benzenie wymagała prowadzenia reakcji przez minimum 76 godzin, podczas, gdy zastąpienie benzenu acetonitrylem, powodowało skrócenie czasu reakcji do 10 minut.

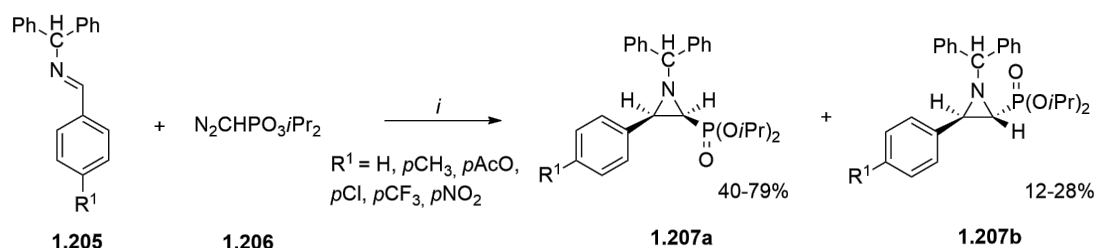


Schemat 1.75. Synteza azyrydino-2-fosfonianów **1.204** poprzez addycję nitrenu z **1.203** do winylofosfonianów **1.198** w obecności Cu(OTf)₂. *Warunki reakcji:* *i.* **1.198**, **1.203**, Cu(OTf)₂, CH₃CN, temp. pok., 10 min.

1.5.4. Addycja do wiązania C=N imin prowadząca do uzyskania azyrydino-2-fosfonianów

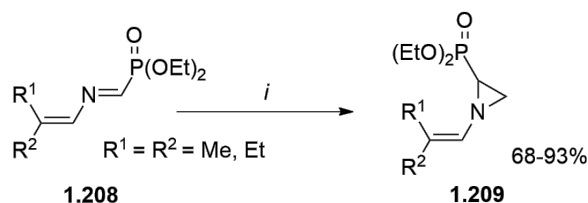
Synteza azyrydyn podstawionych grupą fosfonianową przy atomie C-2 była także możliwa z wykorzystaniem aryloimin **1.205** i diazometylofosfonianu diizopropylu (DIPAMP) **1.206** w obecności kwasów Lewisa (Schemat 1.76).[91] Przeprowadzone testy wykazały, że najbardziej skutecznym katalizatorem okazał się być triflat indu (III) – In(OTf)₃, którego wykorzystanie

we wszystkich przeprowadzonych próbach prowadziło w przewadze do *cis*-fosfonoazyrydyn **1.207a**. Ponadto, dowiedziono, że stosunek uzyskanych izomerów azyrydyny **1.207a/1.207b**, był wyraźnie skorelowany z rodzajem podstawnika przyłączonego do pierścienia aryloiminy **1.205**. Najwyższą selektywność obserwowano, dla $R^1 = \text{Cl}$ (*cis/trans* 6:1, wyd. 91%), podczas, gdy wprowadzenie grupy trifluorometylowej ($R^1 = \text{CF}_3$) lub nitrowej ($R^1 = \text{NO}_2$) prowadziło do otrzymania azyrydino-2-fosfonianów **1.207a/1.207b** w stosunku *cis/trans* 2:1 z wydajnościami odpowiednio 82% i 80%.



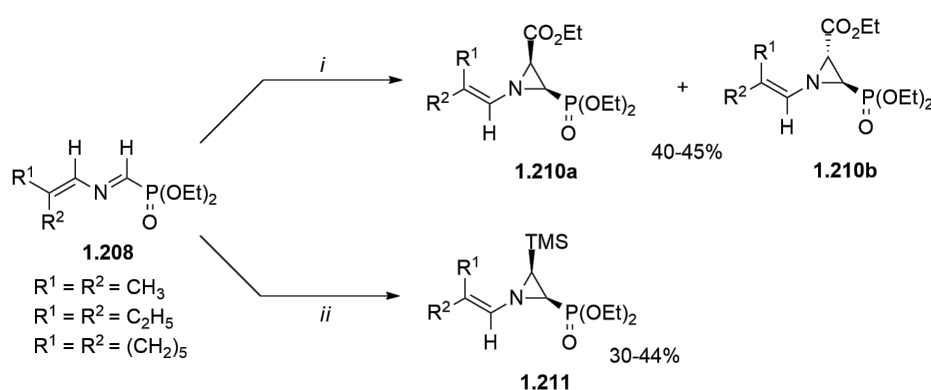
Schemat 1.76. Synteza azyrydino-2-fosfonianów **1.207a/1.207b** na drodze reakcji aryloimin **1.205** z DIPAMP **1.206** w obecności $\text{In}(\text{OTf})_3$. *Warunki reakcji:* *i.* **1.205**, **1.206**, $\text{In}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 , 0°C , 2,5 – 24 godz.

Innym, godnym zauważenia przykładem wykorzystania imin w syntezie fosfonoazyrydyn, było użycie wysoce reaktywnych 1-fosfeno-2-azadienów **1.208** w reakcji z 5-krotnym nadmiarem diazometanu CH_2N_2 (Schemat 1.77).[92] Pomimo tendencji związków karbenowych do tworzenia pierścieni cyklopropanowych w reakcji z olefinami, w tym przypadku nie obserwowano tego zjawiska na skutek efektu wyciągania elektronów przez grupę fosfonianową. Zastosowane warunki reakcji prowadziły do wytworzenia 1-winylo-2-fosfonoazyrydyn **1.208** z wydajnościami w przedziale 68 – 93%.



Schemat 1.77. Synteza azyrydino-2-fosfonianów **1.209** na drodze reakcji 1-fosfeno-2-azadienów **1.208** z diazometanem. *Warunki reakcji:* *i.* **1.208**, CH_2N_2 , Et_2O , $0^\circ\text{C} \rightarrow \text{temp. pok.}$, 5 godz.

Kilka lat później, powyższy protokół został rozszerzony o reakcje 1-fosfono-2-azadienów **1.208** z etylodiazooctanem w obecności katalizatora – triflatu iterbu (III), w wyniku czego otrzymano 3-(dietoksyfosforylo)-azyrydino-2-karboksylany **1.210a** i **1.210b** (Schemat 1.78).[93] Analiza widma ^1H NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej wykazała utworzenie dwóch izomerów z wyraźnym nadmiarem *cis*-azyrydiny **1.210a** (*cis/trans* 85:15). Oczyszczanie produktów reakcji, przeprowadzone przy pomocy chromatografii, pozwoliło na izolację jedynie *cis*-fosfonoazyrydyn **1.210a** z wydajnościami w zakresie 40 – 45%.

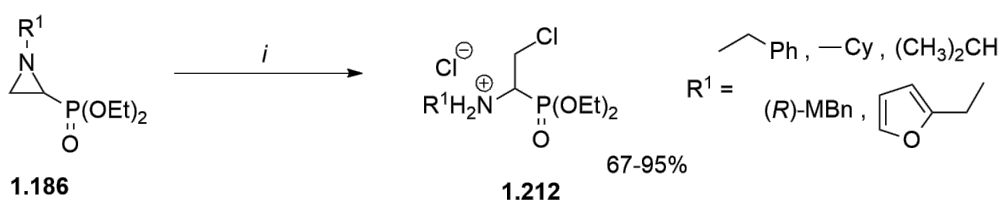


Schemat 1.78. Synteza azyrydino-2-fosfonianów **1.210a** i **1.210b** na drodze reakcji 1-fosfono-2-azadienów **1.208** z diazooctanem etylu lub (trimetylosililo)diazometanem. *Warunki reakcji:* *i.* **1.208**, $\text{N}_2\text{CHCO}_2\text{Et}$, $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, CH_2Cl_2 , temp. pok., 24 godz. *ii.* **1.208**, N_2CHTMS , toluen, temp. wrzenia, 48 godz.

Analogicznie, reakcja 1-fosfono-2-azadienów **1.208** z trimetylosililodiazometanem (TMSD) w toluenie, prowadziła do powstania wyłącznie *cis*-2-fosfono-3-(trimetylosililo)azyrydyn **1.211** z wydajnościami po izolacji 30 – 44% (Schemat 1.78). Reakcja możliwa była zarówno z katalizatorem jak i bez jego udziału, nie odnotowano znaczącego wpływu użycia $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ na wydajność jak i diastereoselektywność reakcji.

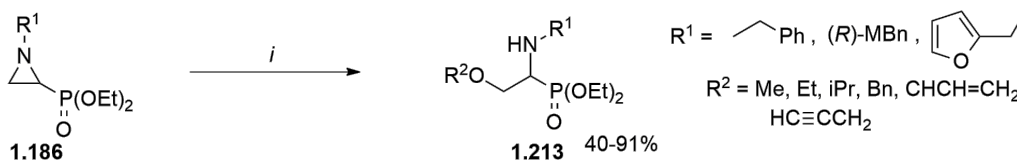
1.6.Reaktywność azyrydino-2-fosfonianów

Otrzymane w zmodyfikowanej reakcji Gabriela – Cromwella nieaktywowane, racemiczne lub chiralne fosfonoazyrydyny **1.186** poddano reakcji z gazowym kwasem chlorowodorowym wygenerowanym *in situ* poprzez powolne dodawanie stężonego HCl (37%) do stężonego H₂SO₄ (98%).[94] Reakcja otwarcia pierścienia sprotonowanej azyrydyny przez jon chlorkowy Cl⁻, zachodząca przez regioselektywne podstawienie halogenu przy atomie C-3, dała możliwość syntezy szerokiej gamy, interesujących z biologicznego punktu widzenia, β-chloro-α-aminofosfonianów **1.212** (wyd. 67 – 95%) (Schemat 1.79).



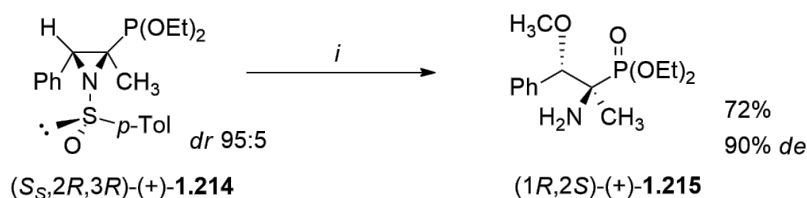
Schemat 1.79. Reakcja otwarcia pierścienia *N*-podstawionych azyrydino-2-fosfonianów **1.186** z gazowym chlorowodorem. *Warunki reakcji:* i. **1.186**, HCl(g), Et₂O, temp. pok., 5 min.

Jako kontynuację poprzedniej pracy, autorzy zaproponowali regioselektywną reakcję otwarcia pierścienia azyrydino-2-fosfonianów **1.186** alkoholami, katalizowaną w warunkach kwasowych (Schemat 1.80).[95] Przedstawiona metoda prowadziła do otrzymania serii funkcjonalizowanych α-amino-β-alkoksyfosfonianów **1.213** z wydajnością od 40% (R¹OH= alkohol propargilowy) do 91% (R¹OH= alkohol metylowy). W celu aktywacji azyrydyn przetestowano kwasy protonowe oraz kwas Lewisa – *p*-TsOH, H₂SO₄ oraz BF₃xOEt₂. Zarówno kwas *p*-toluenosulfonowy jak i kwas siarkowy (VI) okazały się być skutecznymi aktywatorami, a ich zastosowanie prowadziło w obu przypadkach do produktu otwarcia pierścienia azyrydyny **1.186** w reakcji z alkoholami. Analogiczna reakcja katalizowana kwasem Lewisa – eteratem trifluorku boru nie powodowała konwersji substratu **1.186**. Na podstawie struktury uzyskanego produktu, zaproponowano mechanizm reakcji zachodzący poprzez sprotonowanie atomu azotu oraz „atak” nukleofila – cząsteczki alkoholu, od strony z mniejszą zawadą przestrzenną – przy atomie C-3.



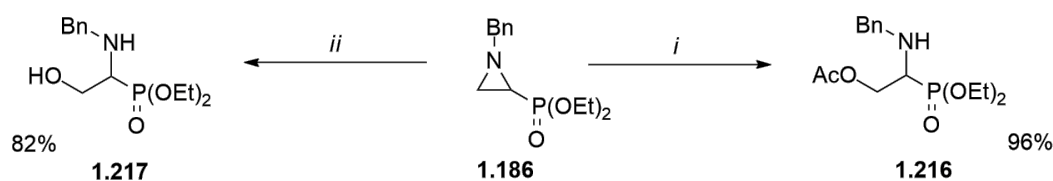
Schemat 1.80. Reakcja katalitycznego otwarcia pierścienia *N*-podstawionych azyrydno-2-fosfonianów **1.186** z alkoholami. *Warunki reakcji:* *i.* **1.186**, H₂SO₄, R²OH, 80-85 °C.

Z drugiej strony, znana jest praca, w której kompleks BF₃xOEt₂ w obecności MeOH został z powodzeniem wykorzystany w syntezie pochodnej (1*R*,2*S*)-(+)-β-metoksy-α-metylofosfofenyloalaniny **1.215** z 90% nadmiarem diastereoizomerycznym (90% *de*) i wydajnością po izolacji 72% (Schemat 1.81).[96] Obserwacja ta może wskazywać, że na reaktywność fosfonoazyrydyn względem aktywacji kwasami Lewisa, najprawdopodobniej wpływa rodzaj grupy ochronnej na atomie azotu azyrydyny.



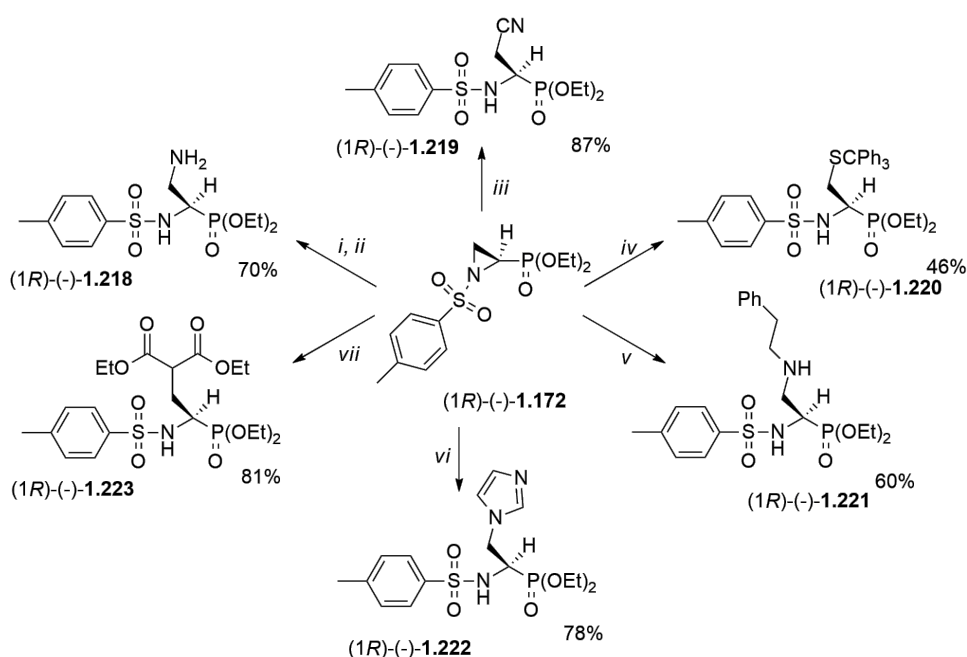
Schemat 1.81. Reakcja otwarcia pierścienia azyrydno-2-fosfonianu **1.214** z metanolem, katalizowana kwasem Lewisa. *Warunki reakcji:* *i.* **1.214**, MeOH, BF₃xOEt₂, CHCl₃, 55 °C, 2 dni.

Na podstawie pracy Wróblewskiego i współprac., w której przeprowadzono reakcję otwarcia pierścienia azyrydno-2-hydroksymetylofosfonianów w obecności wyłącznie kwasu octowego, tureccy naukowcy przetestowali analogiczny układ reakcyjny wobec fosfonoazyrydyny **1.186** (Schemat 1.82).[79] Reakcja *N*-benzyloazyrydno-2-fosfonianu **1.186** w lodowatym kwasie octowym w temperaturze 80 °C prowadziła do oczekiwanego produktu otwarcia pierścienia **1.216** z wydajnością 96%. Równoległa, reakcja, w której zastąpiono AcOH, kwasem trifluorooctowym prowadzona w acetonie dała możliwość syntezy β-hydrokso-α-aminofosfonianu **1.217** z wydajnością 82%.



Schemat 1.82. Reakcja otwarcia pierścienia *N*-benzylu azyrydino-2-fosfonianu **1.186** z kwasem octowym lub trifluorooctowym. *Warunki reakcji:* *i.* **1.186**, CH₃COOH, temp. pok., 16 – 18 godz. *ii.* **1.186**, CF₃COOH, aceton, temp. pok., 18 godz.

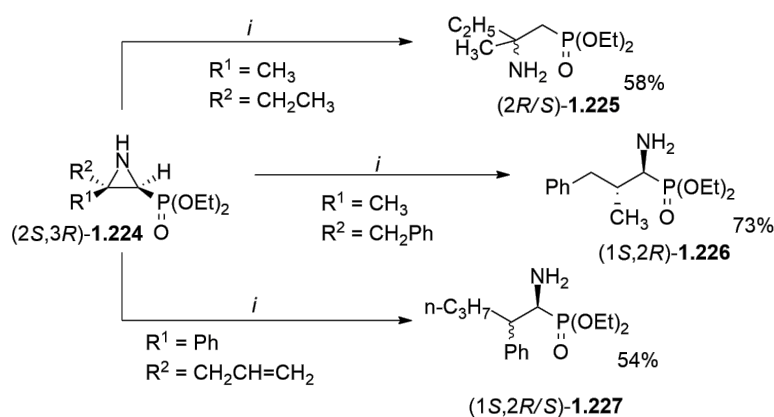
Zsyntetyzowane na drodze wewnątrzcząsteczkowej substytucji, enancjomerycznie czyste, *N*-tosylowane azyrydino-2-fosfoniany **1.172** ulegały reakcji z różnorodnymi nukleofilami, m.in. z azydkiem sodu (**1.218**: 70%), cyjankiem potasu (**1.219**: 87%), trifenylometanotiolem (**1.220**: 46%), fenyloetyloaminą (**1.221**: 60%), imidazolem (**1.222**: 78%) oraz malonianem dietylu (**1.223**: 81%) (Schemat 1.83).[80] Warto nadmienić, że przypadku nukleofilii tiolowych, konieczny był dodatek stechiometrycznych ilości tri-*n*-butylofosfiny w celu zwiększenia wydajności produktu reakcji otwarcia pierścienia heterocyklicznego (**1.220**: 60%). We wszystkich analizowanych przypadkach „atak” nukleofila zachodził na metylenowym atomie węgla C-3 w związku z najmniejszym słóceniem sterycznym, prowadząc finalnie do szeroko funkcjonalizowanych α -aminofosfonianów **1.218** – **1.223**.



Schemat 1.83. Reakcja otwarcia pierścienia enancjomerycznie czystego *N*-tosylo azyrydino-2-fosfonianu **1.172** z różnymi nukleofilami. *Warunki reakcji:* *i.* **1.172**, NaN₃, DMF, temp. pok.,

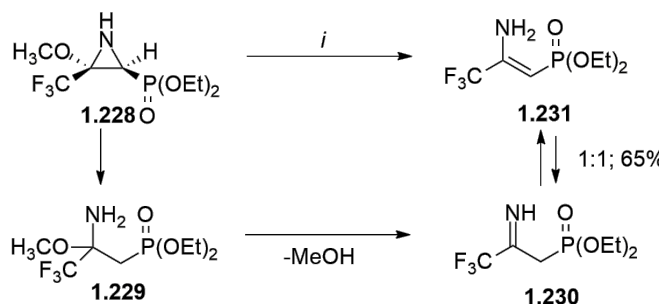
14 godz. *ii.* H₂, Pd(OH)₂/C, EtOH, temp. pok., 3 godz. *iii.* **1.172**, NaCN, DMF, temp. pok., 21 godz. *iv.* trifenylometanotiol, NaH, THF, temp. pok. 5 min, następnie **1.172** w THF, temp. pok., 18 godz. *v.* **1.172**, fenyletyloamina, CH₃CN, temp. pok., 18 godz. *vi.* **1.172**, imidazol, CH₃CN, temp. pok., 72 godz. *vii.* **1.172**, malonian dietylu, NaH, THF, 0 °C, 30 min, następnie **1.172** w THF, temp. pok., 60 godz.

Znanych jest także wiele przykładów selektywnego otwarcia pierścienia azyrydynowego wykorzystujących mrówczan amonu jako źródło wodoru wygenerowanego *in situ* w obecności katalitycznych ilości Pd/C.[86,97] W takich warunkach, gazowy H₂ adsorbowany jest na powierzchni metalu, skąd ulega bezpośredniej reakcji z pierścieniem trójczłonowym. Wykazano, że regioselektywność reakcji otwarcia azyrydiny **1.224**, była ściśle powiązana z rodzajem podstawnika przyłączonego do atomu węgla C-3 (Schemat 1.84). Obecność grupy metylowej oraz etylowej powodowała otwarcie azyrydiny w kierunku enancjomerycznej mieszaniny β- aminofosfonianu **1.225**, podczas gdy dla R¹ = CH₃, R² = CH₂Ph, obserwowano tworzenie pojedynczego izomeru *anti* α-aminofosfonianu **1.226**. Odmianą stereochemię stwierdzono w przypadku podstawników R¹ = Ph, R² = CH₂CH=CH₂, dla których zastosowane warunki reakcji prowadziły do powstania mieszaniny izomerów *syn/anti* **1.227** w stosunku równomolowym 1:1. Ponadto, gazowy wodór w obecności katalizatora, sprzyjał również uwodornieniu grupy alilowej do *n*-propylowej.



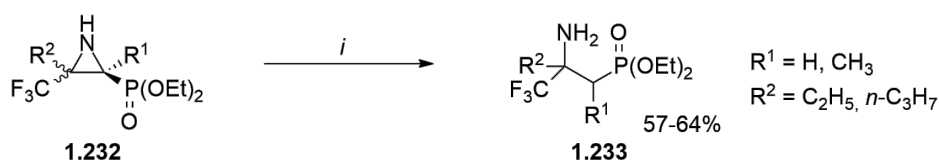
Schemat 1.84. Reakcja otwarcia pierścienia azyrydino-2-fosfonianów **1.224** za pomocą mrówczanu amonu w obecności Pd/C. *Warunki reakcji:* *i.* **1.224**, HCOONH₄, Pd/C, EtOH, temp. wrzenia, 8 godz.

Odmienne mechanizmy reakcji obserwowano w przypadku próby otwarcia 3-metoksy-3-trifluorometyloazyrydino-2-fosfonianu **1.228**. [87] Reakcja prowadzona w obecności mrówczanu amonu i Pd/C w temperaturze wrzenia układu reakcyjnego, prowadziła do eliminacji cząsteczki MeOH z **1.229** i utworzenia mieszaniny tautomerycznej iminy **1.230**/enaminy **1.231** w stosunku 1:1 z wydajnością 65% (Schemat 1.85).



Schemat 1.85. Reakcja otwarcia pierścienia 3-metoksy-3-trifluorometyloazyrydino-2-fosfonianu **1.228** za pomocą mrówczanu amonu w obecności Pd/C. *Warunki reakcji:* i. **1.228**, HCOONH₄, Pd/C, EtOH, temp. wrzenia, 18 godz.

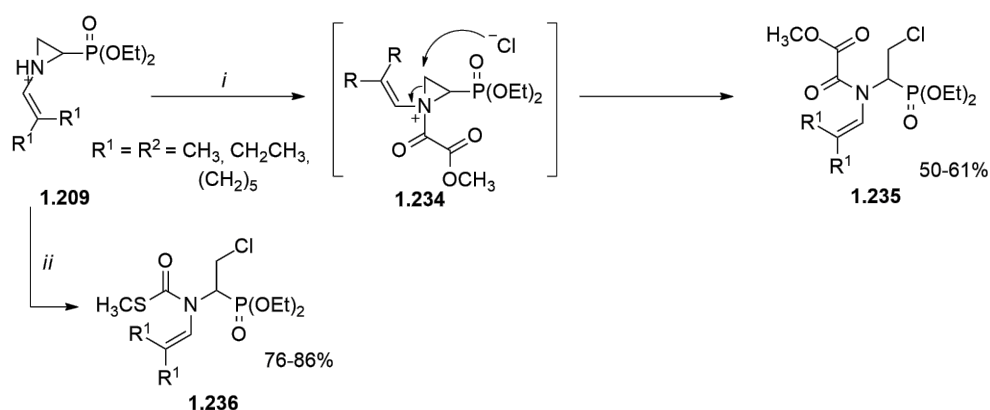
Aby uniknąć reakcji β -eliminacji, te same warunki reakcyjne zastosowano w reakcji z 3-alkilo podstawionymi fosfonoazyrydynami **1.232** (R = C₂H₅, n-C₃H₇) w postaci mieszaniny diastereoizomerów. [87] Oba izomery **1.232** – *cis* i *trans* uległy regioselektywnemu otwarciu pierścienia przy atomie C-2, co prowadziło do utworzenia β -aminofosfonianów **1.233** z wydajnościami odpowiednio 64% dla R¹ = H, R² = C₂H₅ oraz 57% dla R¹ = CH₃, R² = n-C₃H₇ (Schemat 1.86).



Schemat 1.86. Reakcja otwarcia pierścienia 3-alkilo-3-trifluorometyloazyrydino-2-fosfonianów **1.232** za pomocą mrówczanu amonu w obecności Pd/C. *Warunki reakcji:* i. **1.232**, HCOONH₄, Pd/C, EtOH, temp. wrzenia, 18 godz.

W przypadku nieaktywowanych azyrydino-2-fosfonianów, uniwersalnym reagentem powodującym jednocześnie aktywację azyrydiny oraz stanowiącym źródło nukleofila, jest także chlorek monometylooksalilu. [98] Dowiedziono, że anion chlorkowy otwierał

trójczłonowy pierścień *N*-winylo fosfonoazyrydyny **1.209** z całkowitą regioselektywnością przy atomie węgla C-3 **1.234** prowadząc do **1.235** (Schemat 1.87). Obserwowany kierunek reakcji, był zupełnie przeciwny w stosunku do analogicznej reakcji nieaktywowanych azyrydino-2-karboksylanów w których preferowane było podstawienie w pozycji C-2. [99] Ponadto, analogiczna reakcja z chlorotiomrówczanem metylu doprowadziła do pochodnych zawierających atom siarki **1.236** z wydajnościami od 76% dla $R^1 = (CH_2)_5$ do 86% dla $R^1 = CH_2CH_3$.



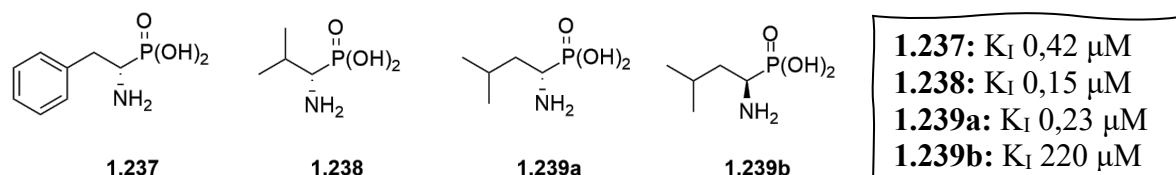
Schemat 1.87. Reakcja otwarcia pierścienia *N*-winylo azyrydino-2-fosfonianów **1.209** za pomocą chlorku monometylooksalilu lub chlorotiomrówczanu metylu. *Warunki reakcji:* *i.* **1.209**, chlorek monometylooksalilu, CH_2Cl_2 , temp. pok., 32 godz. *ii.* **1.209**, chlorotiomrówczan metylu, CH_2Cl_2 , temp. pok., 48 godz.

1.7. Aktywność biologiczna aminofosfonianów

Aminofosfoniany niewątpliwie stanowią atrakcyjny cel syntetyczny w związku z ich strukturalną analogią do naturalnie występujących aminokwasów, w których grupa karboksylowa -COOH została zastąpiona przez ugrupowanie kwasu fosfonowego -P(O)(OH)₂ lub jego estru -P(O)(OEt)₂. Pomimo różnic w rozmiarze atomu centralnego (atom fosforu ma znacznie większy promień atomowy niż atom węgla, ¹³C: 0,7 Å, ³¹P: 1,1 Å) jak i różnego ułożenia przestrzennego (tetraedryczny dla fosfonianów, płaski dla pochodnych kwasów karboksylowych) analogi te mogą wykazywać podobne właściwości chemiczne, co sprawia, że związki te są często rozpoznane przez enzymy jako „fałszywe” substraty.[100] Obecność ugrupowania N-C-P-O wpływa na ich wyjątkowe właściwości, takie jak m.in. duża trwałość wiązania C-P i jego stabilność w warunkach biochemicznych, odporność na rozkład termiczny i fotochemiczny, a także stosunkowo niska toksyczność.[101] Właściwości te sprawiły, że kwasy aminofosfonowe i ich estry znalazły szerokie zastosowanie w syntezie związków wykazujących aktywność biologiczną.[102] Dowiedziono, że związki te mogą wykazywać szerokie spektrum działania przeciwnowotworowego, przeciwdrobnoustrojowego, przeciwwirusowego oraz przeciwutleniającego.[103-104] Związki z tej grupy stosowane są też jako herbicydy (np. glifosat).[105] Ponadto, jeden z głównych mechanizmów działania tej klasy związków polega na wiązaniu się związku fosforoorganicznego z centrum aktywnym enzymu i w konsekwencji hamowaniu jego aktywności. Tetraedryczna geometria podstawników wokół atomu fosforu przypomina analogi stanu przejściowego przyjmowanego podczas enzymatycznej hydrolizy wiązania peptydowego, co stanowi uzasadnienie licznych badań nad ich zastosowaniem w regulacji aktywności proteaz.[106] Podejście to okazało się najbardziej skuteczne w przypadku metaloproteaz, które w swoich miejscach aktywnych mają ugrupowanie zdolne do chelatacji jonów metali. Należy mieć jednak na uwadze, że podejmowany temat jest niezwykle obszerny i wielokrotnie był omawiany w pracach przeglądowych, a niniejszy rozdział stanowi jedynie zbiór przykładów ilustrujących szerokie spektrum działania biologicznego kwasów aminofosfonowych i ich pochodnych z naciskiem na związki podstawione atomami halogenów.

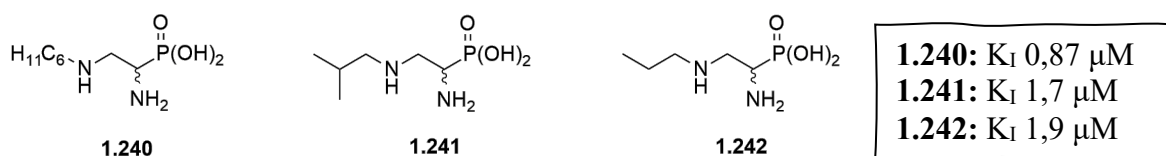
Jedne z pierwszych prac wskazują na wykorzystanie prostych analogów aminokwasów (Phe, Val, Leu) w postaci kwasów fosfonowych jako inhibitorów enzymów z grupy aminopeptydaz. Analogi *L*-fenyloalaniny (**1.237**), *L*-waliny (**1.238**) i *L* oraz *D*-leucyny (**1.239a** i **1.239b**) okazały się być silnymi inhibitorami leucyloaminopeptydazy (LAP), przy jednocześnie słabej

aktywności wobec aminopeptydazy M (Rysunek 1.2).[107] Badania aktywności hamującej LAP uwidoczniły silną preferencję stereochemiczną enzymu i znaczące różnice inhibicji pomiędzy izomerami *L* i *D* pochodnych aminokwasów – np. **1.239a** izomer *L*: 0,23 μM , **1.239b** izomer *D*: 220 μM .



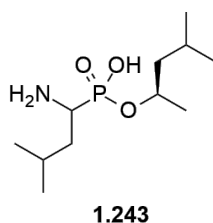
Rysunek 1.2. Kwasy fosfonowe fenyloalaniny **1.237**, waliny **1.238** oraz leucyny **1.239a** i **1.239b** – inhibitory LAP.

Zupełnie odmienną tendencję obserwowano w przypadku kwasów [1-amino-2-(*N*-alkiloamino)etylo]fosfonowych **1.240–1.242** (Rysunek 1.3) wykazujących bardzo dobre właściwości inhibitujące wobec aminopeptydazy M (AP-M). Jednocześnie związki te były praktycznie nieaktywne wobec LAP. Uzyskane wartości stałej inhibicji K_I niepeptydowych inhibitorów enzymu AP-M, były porównywalne z wartościami uzyskanymi dla bestatyny, leucyny i kwasów hydroksamowych – jednych z najsilniejszych inhibitorów AP-M



Rysunek 1.3. Kwasy [1-amino-2-(*N*-alkiloamino)etylo]fosfonowe **1.240–1.242** – inhibitory AP-M.

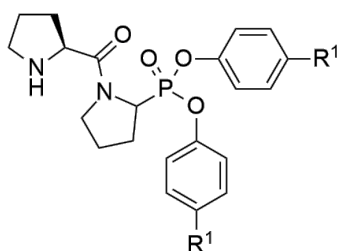
Warto również nadmienić, że późniejsze prace wykazały, iż pseudopeptydy fosforoorganiczne mogą również zostać wykorzystane jako inhibitory leucyloaminopeptydazy (Rysunek 1.4).[108] Umiarkowane właściwości hamujące względem LAP były efektem odpychania elektrostatycznego z atomem tlenu Ala113, które znacząco osłabiło dokowanie związku fosforoorganicznego **1.243** w miejscu aktywnym.



1.243: K_I 58 μ M

Rysunek 1.4. Pseudopeptyd fosfoorganiczny **1.243** – inhibitor LAP.

Znane są także przypadki trwałej, nieodwracalnej inhibicji dipeptydylopeptydazy 4 (DPP-4) przez modyfikowane pseudodipeptydy proliny i jej fosfonianowe analogi diarylowe **1.244**. [109] Związki te, zawierające podstawniki amidowe lub karboksylanowe w pozycji *para*, hamowały działanie DPP-4 w zakresie nanomolowym (IC_{50} : 23 – 400 nM), podczas, gdy niepodstawiony ester difenylowy wykazywał wyraźnie słabsze właściwości inhibicyjne (IC_{50} : 15 000 nM) (Rysunek 1.5). Przedstawione peptydomimetyki będące pochodnymi fosfonianu diarylu **1.244** charakteryzowały się trwałą i nieodwracalną inhibicją enzymu peptydazy dipeptydylowej IV.



1.244

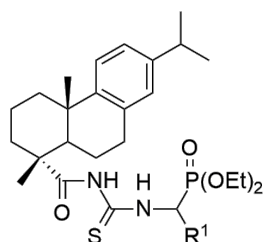
$R^1 = H$: IC_{50} 15000 nM
 $R^1 = NHCOMe$: IC_{50} 400 nM
 $R^1 = COOMe$: IC_{50} 16 nM
 $R^1 = CONHCH_2COOEt$: IC_{50} 23 nM

Rysunek 1.5. Modyfikowane pseudodipeptydy proliny i jej fosfonianowe analogi diarylowe **1.244**. – inhibitory DPP-4.

Wiele prac wskazuje, że wprowadzenie grupy aminofosfonianowej do struktury związku jest w stanie skutecznie poprawić potencjalne działanie przeciwnowotworowe. Ze względu na syntetyczne i biologiczne wartości kwasu dehydroabietynowego (DHA) i grup aminofosfonianowych zaprojektowano serię pochodnych, biologicznie czynnych α -aminofosfonianów zawierających szkielet DHA **1.245**. [110] Aktywność przeciwnowotworową zsyntetyzowanych związków przetestowano *in vitro* przeciwko liniom komórkowym NCI-H460 (ludzkie komórki raka płuc), A549 (ludzkie komórki gruczolakoraka płuc), HepG2 (komórki ludzkiego raka wątroby) i SKOV3 (komórki ludzkiego raka jajnika). Uzyskane wyniki odniesiono w stosunku do komercyjnego leku przeciwnowotworowego 5-fluorouracylu

(5-FU), stosując standardowy test do analizy aktywności metabolicznej komórki (MTT). Badanie przesiewowe aktywności przeciwnowotworowej *in vitro* pokazały, że prawie wszystkie badane związki wykazywały silniejsze działanie hamujące w porównaniu z komercyjnym lekiem przeciwnowotworowym 5-FU (Tabela 1.1).

Tabela 1.1. Porównanie aktywności przeciwnowotworowej aminofosfonianów zawierających szkielet DHA **1.245**. Zestawione wartości IC₅₀ wyrażono w skali µM.

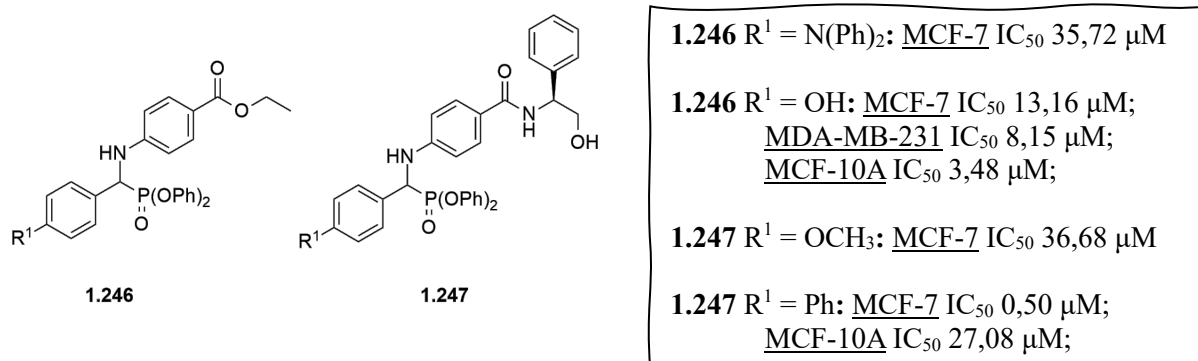


1.245

| 1.245 | <i>NCI-H460</i> | <i>A549</i> | <i>HepG2</i> | <i>SKOV3</i> |
|---|-----------------|-------------|--------------|--------------|
| R ¹ = Ph | 28,05 | 24,23 | 15,18 | 12,14 |
| R ¹ = <i>p</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄ | 25,00 | 15,35 | 32,08 | 21,35 |
| R ¹ = <i>o</i> -OCH ₃ C ₆ H ₄ | 3,33 | 18,37 | 7,70 | 18,92 |
| R ¹ = <i>m</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ | 17,82 | 18,75 | 37,30 | 16,64 |
| 5-FU | 44,04 | 34,33 | 29,98 | 24,43 |

Innymi tego typu przykładami są rozbudowane α -aminofosfoniany **1.246** i **1.247**, które testowano pod kątem określenia ich zdolności hamowania proliferacji komórek w liniach komórkowych MDA-MB-231 i MCF-7 (komórki nowotworowe wywołujące raka piersi) oraz linii komórek nabłonkowych nienowotworowych MCF-10A.[111] Związki **1.246** (R¹ = N(Ph)₂) i **1.247** (R¹ = OCH₃), wykazały dobre działanie hamujące zdolność do rozmnażania się komórek wyłącznie w linii MCF-7 i nie wywierały wpływu na standardową linię komórkową MFC-10A (Rysunek 1.6). Dowiedziono również, że α -aminofosfonian **1.246** (R¹ = OH) był najbardziej aktywnym inhibitorem wobec MDA-MB-231, jednak równolegle wykazywał wysoką aktywność hamowania proliferacji komórek w standardowej linii komórkowej MCF-10A (IC₅₀ 3,48 µM). Z drugiej strony, najaktywniejszym badanym α -aminofosfonianem wobec linii komórkowej MCF-7 okazała się być pochodna amidowa **1.247**, podstawiona grupą fenylową R¹ = Ph (IC₅₀ 0,50 µM). Co istotne, testowany związek nie wykazywał działania cytotoksycznego w nienowotworowej linii komórkowej MCF-10A – mimo IC₅₀ wynoszącego

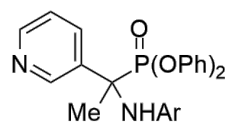
27,08 μM , konieczny byłby ponad 50-krotny nadmiar substancji, aby wykazać działanie hamujące proliferację komórek w normalnej linii komórkowej.



Rysunek 1.6. *N*-podstawione α -aminofosfoniany **1.246** oraz **1.247** wykazujące aktywność przeciwnowotworową.

Obszerne spektrum aktywności biologicznej zostało również udowodnione w przypadku 1-(aryloamino)-1-(pirydyn-3-ylo)etylofosfonianów difenyłu **1.248**. [112] Opublikowane badania, pokazują, że związki te już w niskich stężeniach (10–100 ng/ml) wyraźnie hamują wzrost bakterii gram-dodatnich: *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* i gram-ujemnych: *Escherichia coli*, a także grzybów *Candida albicans* i *Saccharomyces cerevisiae* (Tabela 1.2). Zsyntetyzowane związki **1.248** wykazywały także znaczącą cytotoksyczność i działanie przeciwnowotworowe wobec linii komórkowych raka wątroby (HepG2) i ludzkiego gruczolakoraka piersi (MCF7). Określono także dawkę śmiertelną zsyntetyzowanych związków, której wartość wskazała, że związki te były bezpieczne do zastosowania *in vivo* jako odczynniki przeciwdrobnoustrojowe i przeciwnowotworowe.

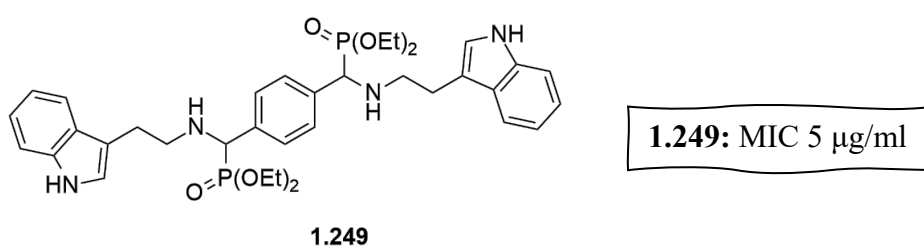
Tabela 1.2. Porównanie właściwości przeciwbakteryjnych 1-(aryloamino)-1-(pirydyn-3-ylo)etylofosfonianów difenyłu **1.248**. Zestawione wartości przedstawiają średnice strefy zahamowania wzrostu wyrażoną w mm.



1.248

| | Ar = C ₆ H ₅ | Ar = <i>p</i> -CH ₃ C ₆ H ₄ | Ar = <i>p</i> -OHC ₆ H ₄ |
|----------------------|------------------------------------|--|--|
| <i>E. Coli</i> | 13 | 22 | 20 |
| <i>S. aureus</i> | 12 | 19 | 21 |
| <i>B. subtilis</i> | 15 | 15 | 20 |
| <i>C. albicans</i> | 13 | 17 | 15 |
| <i>S. cerevisiae</i> | 14 | 16 | 16 |

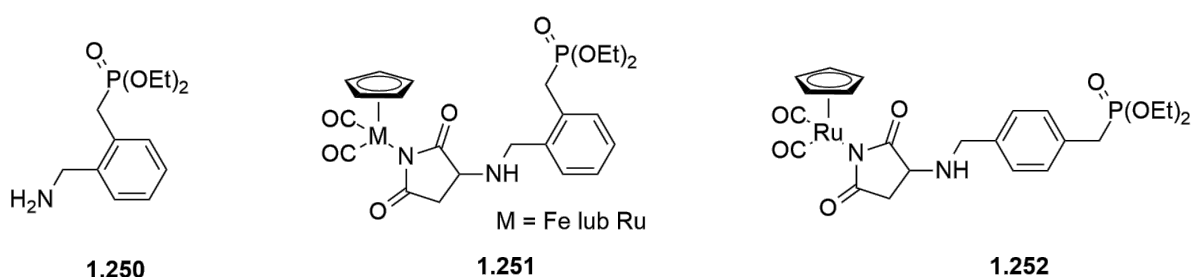
Innym przykładem związków, w tym przypadku wykazujących właściwości przeciwgrzybicze są di(α -aminofosfoniany), które skutecznie hamują wzrost grzybów *Microsporium canis*, wywołujących grzybicę skóry.[113] Dowiedziono, że posiadający układ pierścieni indolowych difosfonian **1.249**, wykazywał lepszą aktywność przeciwgrzybiczą (MIC 5 μ g/ml) niż antybiotyk referencyjny stosowany w infekcjach grzybiczych skóry – gryzeofulwina (MIC 6 μ g/ml), przy jednoczesnym posiadaniu umiarkowanej aktywności cytotoksycznej (Rysunek 1.7)



Rysunek 1.7. Di(α -aminofosfonian) hamujący wzrost grzybów *Microsporium canis*.

W jednej z najnowszych opublikowanych prac (aminometylo)benzylofosfoniany i ich kompleksy metalokarbonylowe (Fe i Ru) oceniono *in vitro* pod kątem ich działania hamującego wobec acetylocholinoesterazy (AChE) z węgorza elektrycznego oraz butyrylocholinoesterazy (BuChE) z surowicy końskiej (Rysunek 1.8).[114] Stwierdzono, że aminofosfonian **1.250** był najbardziej aktywny ze wszystkich testowanych związków wobec

AChE z wartością IC_{50} wynoszącą 1,215 μM . Ponadto, przeprowadzone badania dokowania wykazały, że kompleks **1.250**-eeAChE charakteryzował się największą liczbą utworzonych wiązań wodorowych spośród całej testowanej serii, co było dobrze skorelowane z wynikami eksperymentalnymi. Pod względem aktywności hamującej enzym BuChE najbardziej aktywnymi inhibitorami były kompleksy rutenu związków **1.251** (M= Ru) i **1.252** (odpowiednio IC_{50} 186 i 292 μM). W przypadku kompleksów żelaza, jedynie *orto*-pochodna **1.251** (M = Fe) wykazywała umiarkowaną aktywność (IC_{50} 331 μM) wobec BuChE. Testy hamowania aktywności eeAChE wykazały, że kompleks rutenu **1.251** (M= Ru) był jedynym z kompleksów metali o wyraźnym działaniu inhibicyjnym (IC_{50} = 164 μM).



AChE: **1.250** IC_{50} 1,215 μM ; **1.251** (M= Ru) IC_{50} 164 μM

BuChE: **1.251** (M= Ru) IC_{50} 186 μM ; **1.252** IC_{50} 292 μM ; **1.251** (M= Fe) IC_{50} 331 μM

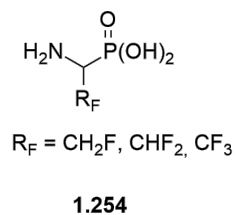
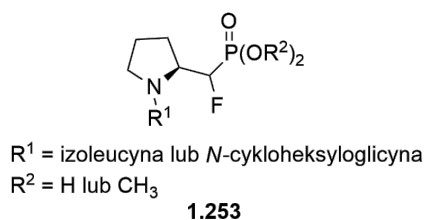
Rysunek 1.8. (Aminometylo)benzylofosfoniany **1.250** i ich kompleksy metalokarbonylowe (Fe i Ru) **1.251-1.252** wykazujące działanie hamujące wobec AChE oraz BuChE.

1.8. Aktywność biologiczna halogenopodstawionych aminofosfonianów

W ostatnich dwóch dekadach szczególne zainteresowanie poświęcono syntezie fluorowanych aminofosfonianów ze względu na ich obiecujące zastosowania aplikacyjne jako środków terapeutycznych i farmakologicznych, wykazujące m.in. działanie przeciwnowotworowe, przeciwbakteryjne i przeciwgrzybicze.[tutaj coś dać co było]

W związku ze stosunkowo niewielkim rozmiarem atomu fluoru (promień van der Waalsa: 1,47 Å), uważany jest za bioizosteryczny zamiennik atomu wodoru (promień van der Waalsa: 1,20 Å) oraz izoelektronowy zamiennik grupy hydroksylowej.[115] Włączenie atomu fluoru do struktury aminofosfonianu może wpływać na przemiany metaboliczne, lipofilowość i oddziaływania elektrostatyczne.[116] Ponadto, wiązanie C-F jest tylko nieznacznie dłuższe (1.35 Å), aniżeli wiązanie C-H (1.09 Å), co zwykle nie wprowadza dodatkowych zaburzeń sterycznych. Fluor, będący atomem o najwyższej elektroujemności (3,98 w skali Paulinga), może również wpływać na wyraźną zmianę rozkładu gęstości elektronowej w obrębie danej cząsteczki. W rezultacie często dochodzi do zauważalnej modyfikacji właściwości kwasowo-zasadowych grup funkcyjnych sąsiadujących z atomem węgla, do którego przyłączony jest atom fluoru. Efekt indukcyjny, wywołany przez atom fluoru, często prowadzi do wyraźnego wzrostu kwasowości/obniżenia zasadowości (np. kwasów i amin), co z kolei może wywierać istotny wpływ na stabilność chemiczną oraz biodostępność aminofosfonianu.[117] Z drugiej strony, wprowadzenie znacznie większych atomów chloru lub bromu wpływa na właściwości biologiczne związków poprzez elektroujemny charakter owych atomów, ale również w związku z dodatkowymi oddziaływaniami sterycznymi między cząsteczką aktywną a enzymem.

Jednym z najczęściej przytaczanych przykładów biologicznego wykorzystania fluorowanych aminofosfonianów są α -fluorowane analogi proliny **1.253**, wykazujące działanie inhibicyjne wobec dipeptydaz.[118] Przyłączony do C α atom fluoru mógł pełnić funkcję akceptora wiązania wodorowego w trakcie inhibicji selektywnych wobec proliny – aminopeptydaz serynowych. Wstępna ocena zdolności inhibicyjnych związku **1.253** w stosunku do enzymu dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV) wykazała obiecującą aktywność badanego fluorofosfonianu (R¹ = Ile, R² = H) dla którego stężenie hamujące wzrost 50% komórek (IC₅₀) wynosiło 50 μ M (Rysunek 1.9).



DPP IV: 1.253 IC_{50} 50 μM

Racemaza alaninowa:

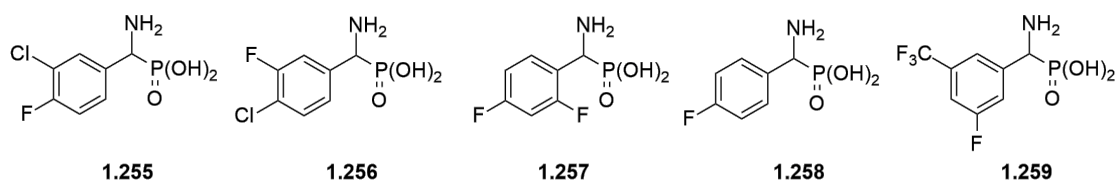
1.254 $R_F = \text{CH}_2\text{F}$ K_i 0,072 mM

Rysunek 1.9. α -Fluorowane analogi proliny **1.253** jako inhibitory dipeptydaz oraz fluorowane kwasy L - α -aminofosfonowe **1.254** o działaniu hamującym wobec racemazy alaninowej.

Ponadto, fluorowane analogi alaniny w postaci kwasów L - α -aminofosfonowych **1.254** uznano za skuteczne, zależne od czasu inhibitory racemazy alaninowej (Rysunek 1.9). [119] Zaproponowany mechanizm działania inhibitorów zakłada α , β -eliminację prowadzącą do adduktu enolanowej formy kwasu pirogronowego oraz fosforanu pirydoksalu. Reakcja inhibitora z powstałym adduktem blokuje działanie enzymu. Spośród wszystkich badanych pochodnych związku **1.254**, dowiedziono, że kwas α -monofluoro- β -aminoetanofosfonowy wykazywał najlepsze właściwości inhibicyjne.

Znane są również przykłady aktywnych biologicznie aminofosfonianów podstawionych atomem halogenu w pierścieniu aromatycznym. Ciekawym tego typu przykładem są analogi fenyloglicyny w postaci kwasów fosfonowych **1.255** – **1.259**. [120] Ich aktywność hamującą określono wobec aminopeptydazy N (aminopeptydazy alaninowej, pAPN) wyizolowanej z nerki świni, która jest dobrym modelowym enzymem dla ludzkiej aminopeptydazy alaninowej (hAPN), ze względu na to, że oba enzymy zawierają tylko jeden jon cynku w miejscu aktywnym. Aktywność badanej serii kwasów fosfonowych **1.255** – **1.259** równolegle zbadano wobec aminopeptydazy pochodzącej z nasion jęczmienia. Zgodnie z wybranymi wynikami przedstawionymi w Tabeli 1.3, wszystkie badane związki były inhibitorami kompetycyjnymi i wykazywały umiarkowaną aktywność hamującą (w skali mikromoli) wobec pAPN oraz enzymu AP wyizolowanego z jęczmienia. Należy mieć jednak na uwadze, że uzyskane wartości stałych inhibicji odnoszą się do mieszaniny enancjomerów i nie można ich przypisać konkretnemu enancjomerowi. Z drugiej strony, badania modelowe wykonane dla pAPN, wykazały, że w większości przypadków enancjomery tego samego inhibitora są wiązane w bardzo podobny sposób, co wskazuje, że ich powinowactwo do enzymu również powinno być podobne.

Tabela 1.3. Halogenowane analogi fenyloglicyny w postaci kwasów fosfonowych **1.255** – **1.259** wykazujące działanie inhibicyjne wobec aminopeptydaz.

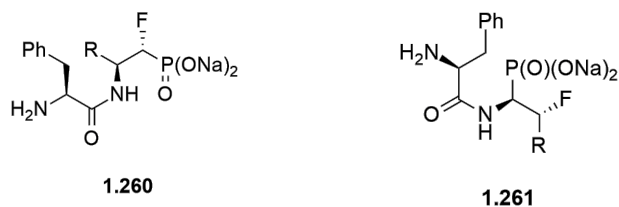


| | pAPN K_i [μ M] | AP z nasion jęczmienia K_i [μ M] |
|--------------|-----------------------|---|
| 1.255 | 45,4 | 62,1 |
| 1.256 | 69,1 | 103 |
| 1.257 | 258 | 1425 |
| 1.258 | 123 | 1105 |
| 1.259 | 164 | 1033 |

Porównanie skuteczności inhibitorów aminopeptydaz ssaków i roślin wykazało, że enzym pochodzący z jęczmienia był zdecydowanie mniej podatny na działanie testowanych aminofosfonianów **1.255** – **1.259**, przy czym tendencje dla obu enzymów były bardzo zbliżone. Związki **1.255** i **1.256** okazały się być najsilniejszymi inhibitorami i wykazywały podobną wartość inhibicji – odpowiednio 45,4 μ M oraz 69,1 μ M. Największe różnice pomiędzy dwoma enzymami uzyskano dla związków **1.257** – **1.259**, które najprawdopodobniej odzwierciedlają różnice w architekturze hydrofobowych kieszeni obu enzymów.

Jedna z najnowszych prac, opublikowana w 2023 roku, przedstawia wykorzystanie analogów dipeptydów – soli sodowych α - oraz β -fluorowanych kwasów aminofosfonowych **1.260** i **1.261** jako umiarkowanych inhibitorów enzymów z grupy katepsyn (Tabela 1.4).[121] Skuteczność otrzymanych peptydomimetyków weryfikowana była wobec bydłowej katepsyny C, która często jest wykorzystywana w badaniach jako odpowiednik dla ludzkiej katepsyny C. Badania kinetyczne monitorowane spektrofotometrycznie przy $\lambda = 405$ nm wykazały nieznacznie lepsze właściwości inhibicyjne α -fluorowanych kwasów aminofosfonowych **1.260**, aniżeli ich β -analogów **1.261** (np. K_i dla Phe-Ala **1.260**: 0,603 mM; **1.261**: 0,733 mM). Spośród wszystkich testowanych związków, analog dipeptydu Phe-Val **1.260** wykazywał najwyższą wartość inhibicji (K_i 0,0951 mM) względem badanego enzymu katepsyny C.

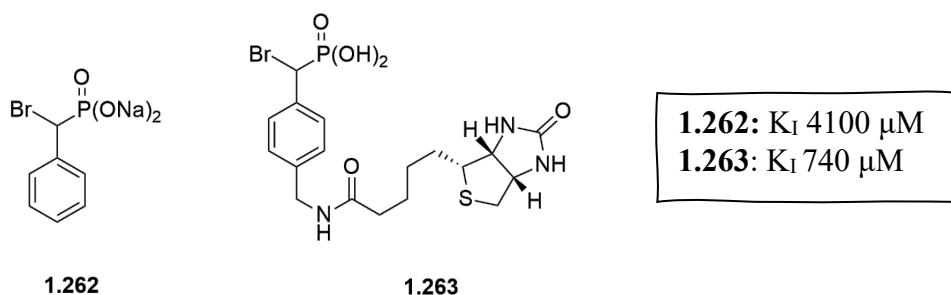
Tabela 1.4. Porównanie właściwości inhibicyjnych analogów dipeptydów w postaci soli sodowych α - oraz β -fluorowanych kwasów aminofosfonowych **1.260** i **1.261** wobec katepsyny C.



| | 1.260 K_I [mM] | 1.261 K_I [mM] |
|--|---------------------------------|---------------------------------|
| Phe-Ala, R = CH ₃ | 0,603 | 0,733 |
| Phe-Val, R = CH(CH ₃) ₂ | 0,0951 | 1,869 |
| Phe-Leu, R = CH ₂ CH(CH ₃) ₂ | 0,309 | 0,847 |
| Phe-Ile, R = CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃ | 0,273 | X ^a |
| Phe-Phe, R = CH ₂ Ph | X ^a | X ^a |

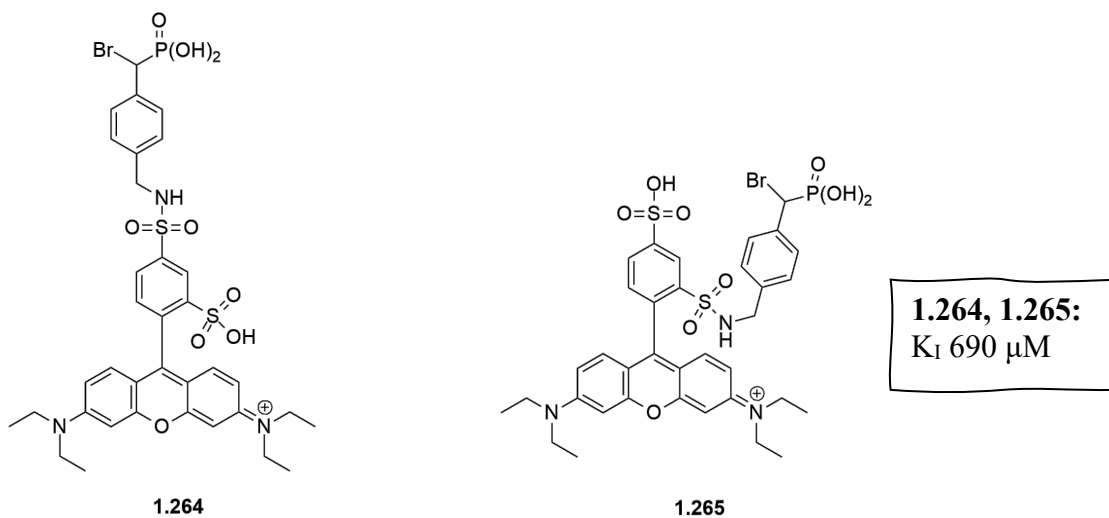
^aX – obserwowano wytrącenie badanego związku z w roztworze buforu

Wykazano również, że kwasy α -bromobenzylfosfonowe (α -BBP) i ich sole sodowe **1.262** i **1.263**, mogą pełnić rolę dezaktywatorów białkowych fosfataz tyrozynowych (ang. *Protein-Tyrosine-Phosphatase*, PTP), które hydrolizują reszty fosforanowe od grupy hydroksylowej przyłączonej do pierścienia reszty tyrozyny (Rysunek 1.10).[122-123] Związki te dezaktywują działanie gram-ujemnych bakterii *Yersinia enterocolitica* (Yop51) należących do rodziny *Yersiniaceae*, które wywołują odzwierzęcą chorobę zakaźną układu pokarmowego – jersiniozę. W 2004 roku Zhang zaproponował rozbudowanie prostego α -bromobenzylfosfonianu **1.262** włączając do struktury biotynę, połączoną poprzez łącznik w pozycję *para* pierścienia aromatycznego **1.263**. Badania aktywności biologicznej związku **1.262** jako inhibitora YopH (Yop51), wykazały jego nieodwracalną inhibicję oraz zbliżoną wartość stałej szybkości pierwszego rzędu do związku **1.263**, która określa maksymalną szybkość inaktywacji enzymu (**1.262**: 0,11 min⁻¹; **1.263**: 0,17 min⁻¹). Pomimo tego, uzyskana wartość K_I wskazują na ponad 5-krotnie lepszą aktywność związku **1.263** w stosunku do **1.262**. Ponadto, warto nadmienić, że przedstawione na Rysunku 9 α -bromobenzylfosfoniany **1.262** i **1.263** są wysoce specyficzne w stosunku do PTP, pozostając jednocześnie obojętnymi w kontakcie z innymi białkami, w tym całego proteomu z *Escherichia coli*.



Rysunek 1.10. Kwasy α -bromobenzylfosfonowe **1.262** i **1.263** - dezaktywatory białkowych fosfataz tyrozynowych.

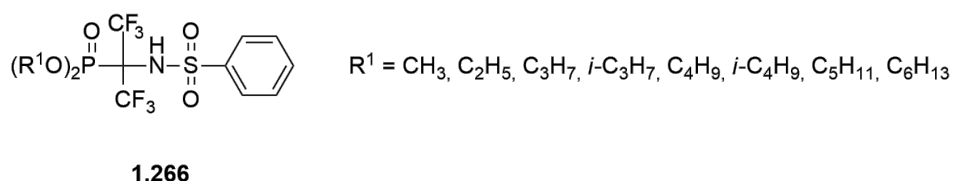
Innym przykładem jest wykorzystanie znaczników fluorescencyjnych, które zostały włączone w strukturę α -BBP. Opartą na szkieletcie rodaminę mieszaninę regioizomerów α -BBP **1.264** i **1.265** testowano umożliwiając wykrycie PTP w liniach komórkowych raka piersi, płuc, wątroby, jajnika i szyjki macicy.[124] Linie komórkowe można było specyficznie oznaczyć przy użyciu przedstawionych sond fluorescencyjnych w stężeniu 1 mM. Dla związków **1.264** i **1.265** wyznaczono wartości K_i porównywalne z wartościami K_i dla związku **1.263**, jednak zapewniały 1000-krotnie większą czułość wykrywania znakowanego enzymu (Rysunek 1.11).



Rysunek 1.11. Kwasy α -bromobenzylfosfonowe **1.264** i **1.265** oparte na szkieletcie rodaminę – znaczniki fluorescencyjne umożliwiające wykrycie komórek nowotworowych.

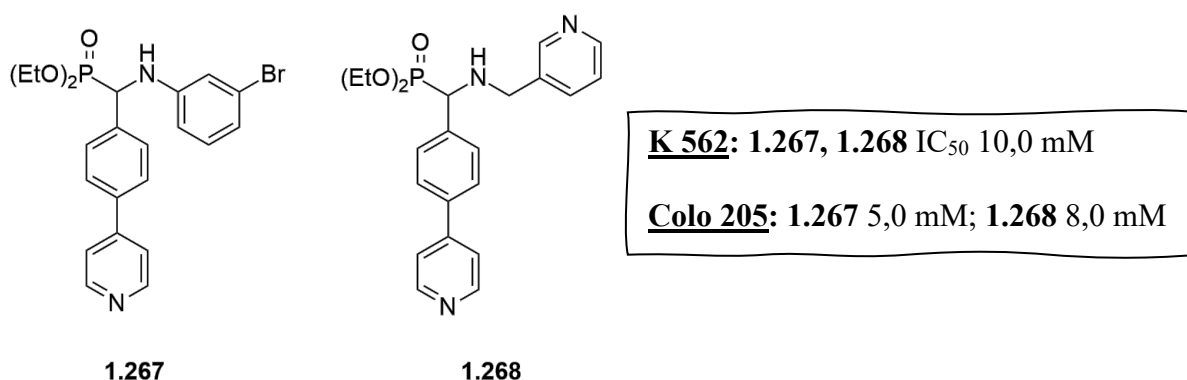
Fluorowane α -aminofosfoniany (FAPs) znalazły również zastosowanie jako inhibitory hydrolaz serynowych. Charakterystyczną cechą opracowanych FAPs **1.266** był brak typowej grupy

opuszczającej (F, SR, OAr, etc.), jak w klasycznych związkach fosforoorganicznych wykazujących działanie *anty-ChE* (Rysunek 1.12).[125] Do analizy właściwości inhibitujących związków **1.266** użyto wyizolowaną acetylocholinesterazę *AChE* z ludzkich erytrocytów, butyrylocholinoesterazę *BChE* z końskiej surowicy i cholinesterazę *CaE* ze świńskiej wątroby. Badania kinetyczne wykazały, że FAP **1.266** są nieodwracalnymi progresywnymi inhibitorami dla wszystkich rozpatrywanych esteraz.



Rysunek 1.12. Fluorowane α -aminofosfoniany **1.266** – inhibitory hydrolaz serynowych.

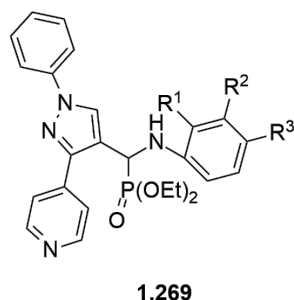
Innym przykładem związków o działaniu biologicznym są proste α -aminofosfoniany z grupą 4-(pirydyn-4-ylo)fenylową przyłączoną do atomu $C\alpha$ (Rysunek 1.13).[126] Cytotoksyczność zsyntetyzowanych związków **1.267** i **1.268** oceniono *in vitro* wobec ludzkich komórek przewlekłej białaczki szpikowej (K 562) i ludzkich komórek raka okrężnicy (Colo 205) po 24 godzinnej ekspozycji, a ich wartości IC_{50} określono na podstawie wykresu żywotności komórek mierzonych w zakresie stężenia od 1 do 100 mM. Najwyższą aktywność cytotoksyczną zarówno przeciwko liniom komórkowym K 562 (IC_{50} 10,0 mM) jak i Colo 205 (IC_{50} odpowiednio 5,0 i 8,0 mM) uzyskano dla związków **1.267** i **1.268** z ugrupowaniami 3-bromoaniliny i 3-aminometylopirydyny przy atomie węgla α .



Rysunek 1.13. α -Aminofosfoniany z grupą 4-(pirydyn-4-ylo)fenylową **1.267** i **1.268** – cytotoksyczne wobec K 562 oraz Colo 205.

Działanie przeciwbakteryjne zostało również udowodnione w przypadku α -aminofosfonianów z pierścieniem tiazolidynowym **1.269**. [127] Zsyntetyzowane α -aminofosfoniany zostały przebadane pod kątem ich działania przeciwko bakteriom gram-dodatnim *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* i gram-ujemnym *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa*. Aktywność przeciwbakteryjną określono poprzez pomiar średnicy stref zahamowania wzrostu oraz badając minimalne stężenie hamujące (MIC), odnosząc uzyskane wartości w stosunku do komercyjnego antybiotyku – streptomycyny (Tabela 1.5). Wykazano, że związki **1.269** dla $R^1 = H$, $R^2 = F$, $R^3 = F$ oraz **1.269** dla $R^1 = F$, $R^2 = F$, $R^3 = F$, wykazywały znaczną aktywność przeciwbakteryjną wobec bakterii G⁺, natomiast, związek **1.269** dla $R^1 = H$, $R^2 = H$, $R^3 = OCH_3$ wobec szczepów bakterii G⁻.

Tabela 1.5. Porównanie właściwości przeciwbakteryjnych α -aminofosfonianów z pierścieniem tiazolidynowym **1.269**. ZI to średnica strefy zahamowania wzrostu bakterii wyrażona w mm, natomiast wartości MIC zostały wyrażone w $\mu\text{g/mL}$.



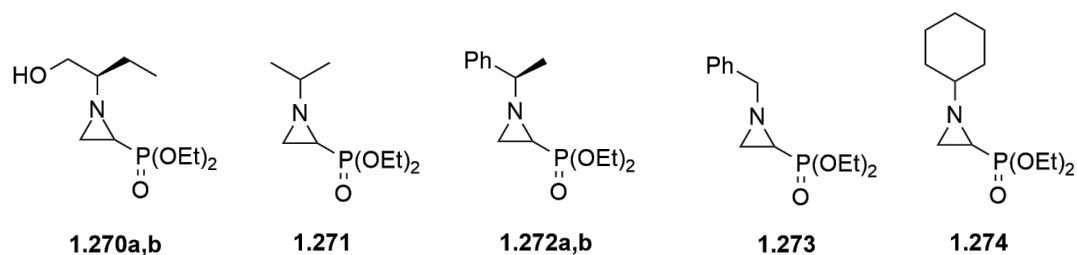
| 1.269 | <i>B. subtilis</i> ZI (MIC) | <i>S. aureus</i> ZI (MIC) | <i>S. typhi</i> ZI (MIC) | <i>P. aeruginosa</i> ZI (MIC) |
|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| $R^1=H, R^2=F, R^3=F$ | 18(10) | 16(15) | 17(15) | 15(15) |
| $R^1=F, R^2=F, R^3=F$ | 19(10) | 18(15) | 14(15) | 13(15) |
| $R^1=H, R^2=H, R^3=OCH_3$ | 17(15) | 19(15) | 18(10) | 16(15) |
| Streptomycyna | 22(10) | 24(10) | 20(10) | 19(10) |

1.9. Aktywność biologiczna azyrydynofosfonianów

Fosfonoazyrydyny mogą być prekursorami α -aminofosfonianów, które znajdują zastosowanie m.in. jako inhibitory enzymów, środki przeciwbakteryjne, przeciwnowotworowe oraz herbicydy. Chociaż przeprowadzono wiele badań dotyczących syntezy i wykorzystania estrów azyrydino-2-karboksyłanowych, istnieje jedynie ograniczona liczba doniesień literaturowych dotyczących aktywności ich fosforowych odpowiedników tj. azyrydino-2-fosfonianów.

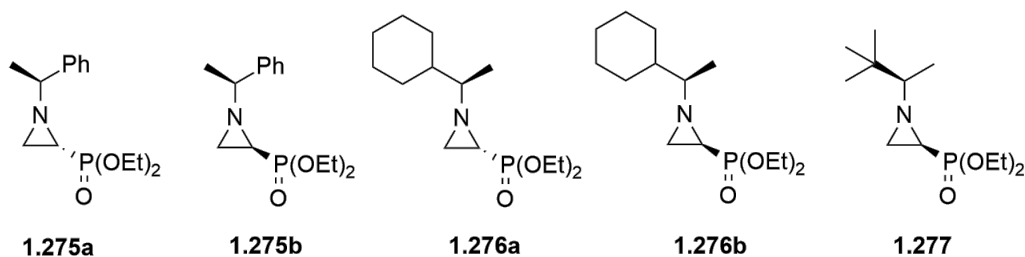
Badania właściwości biologicznych fosfonoazyrydyn w dużej mierze dotyczą ich aktywności hamującej wobec określonych szczepów bakterii. W jednej z prac tureckich naukowców, wykazano działanie przeciwbakteryjne serii *N*-podstawionych azyrydino-2-fosfonianów **1.270** – **1.274** w oparciu o metodę dyfuzyjno-krażkową, porównując średnice stref zahamowania wzrostu drobnoustrojów wyrażoną w mm (Tabela 1.6).[84] Przeprowadzone testy przesiewowe wykazały, że wpływ na aktywność przeciwbakteryjną fosfonoazyrydyn **1.270** – **1.274** miał rodzaj grupy ochronnej przyłączonej do atomu azotu. Dowiedziono, że podstawnik z grupą *N*-izopropylową **1.271** wykazywał lepszą aktywność przeciwko *Bacillus subtilis*, aniżeli antybiotyki referencyjne – ampicylina (17.33 mm) oraz streptomycyna (14 mm). Ponadto odnotowano różnice w aktywności poszczególnych izomerów azyrydyny wobec badanych bakterii (np. **1.270a,b** wobec *Escherichia coli*, odpowiednio 10,66 mm oraz 20 mm). Z drugiej strony, diastereoizomer **1.270a** (którego stereochemia nie została określona), spośród wszystkich testowanych azyrydino-2-fosfonianów wykazywał najwyższą aktywność przeciwbakteryjną wobec *Kocuria spp* Fs24. Podobną prawidłowość w różnicach aktywności obserwowano również dla diastereoizomerów *N*-(*S*)-metylobenzylo fosfonoazyrydyn **1.272a,b** przeciw *Kocuria spp* Fs24 (**1.272a,b** odpowiednio 12 mm i 19 mm). W przypadku bakterii *Brevundimonas spp* Fs30 wszystkie testowane azyrydyny **1.270** – **1.274** charakteryzowały się lepszą aktywnością hamującą wzrost bakterii (13-20 mm) niż antybiotyk referencyjny (ampicylina 10,67 mm).

Tabela 1.6. Porównanie aktywności przeciwbakteryjnej *N*-podstawionych azyrydino-2-fosfonianów **1.270** – **1.274**. Wartości zamieszczone w tabeli przedstawiają średnice stref zahamowania wzrostu drobnoustrojów wyrażoną w mm.



| | <i>B. subtilis</i> | <i>E. coli</i> | <i>Brevundimonas spp</i> | <i>Kocuria spp</i> |
|----------------------|--------------------|----------------|--------------------------|--------------------|
| 1.270a | 11 | 10,66 | 20 | 25 |
| 1.270b | 17 | 20 | 13 | 18,66 |
| 1.271 | 19,33 | 9 | 16 | 19 |
| 1.272a | 10 | 13 | 13,66 | 12 |
| 1.272b | 11,66 | 12 | 13,33 | 19 |
| 1.273 | 10 | 8 | 13,66 | 18 |
| 1.274 | 9,66 | 10 | 14,33 | 18,33 |
| ampicylina | 17,33 | 16,67 | 10,67 | 47,67 |
| streptomycyna | 14 | 19,67 | 29,33 | 26 |

Powyżej opisane badania dotyczące w dużej mierze racemicznych azyrydno-2-fosfonianów, stały się podstawą do rozszerzenia badań aktywności przeciwbakteryjnej do nowych pochodnych fosfonoazyrydyn z uwzględnieniem stereochemii poszczególnych diastereoizomerów.[128] Dowiedziono, że związki **1.275a,b** i **1.276a** wykazywały stosunkowo niską aktywność przeciwbakteryjną wobec *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* i *Bacillus subtilis* (Rysunek 1.14). Ponadto, azyrydyny **1.276b** i **1.277** w umiarkowanym stopniu hamowały wzrost grzybów *Candida albicans* z wartościami MIC wynoszącymi odpowiednio 12,5 µg/ml i 50 µg/ml.



E. Coli, P. aeruginosa, B. subtilis:

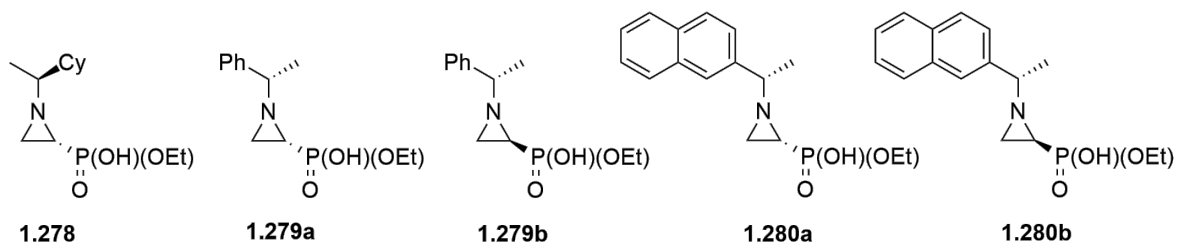
1.275a,b; 1.276a MIC 100 µg/ml

Candida albicans:

1.276b: MIC 12,5 µg/ml; **1.277** MIC 50 µg/ml

Rysunek 1.14. Chiralne *N*-podstawione azyrydino-2-fosfoniany o słabym działaniu przeciwbakteryjnym **1.275a,b; 1.276a** oraz umiarkowanej aktywności hamującej wzrost grzybów *Candida albicans* **1.276b – 1.277**.

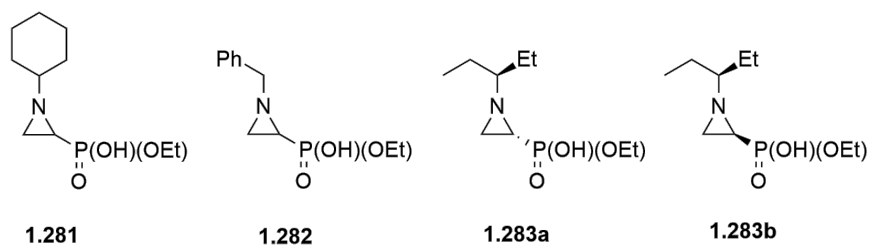
Analogiczne badania zdolności przeciwbakteryjnych zostały również przeprowadzone dla serii dwunastu kwasów azyrydino-2-fosfonowych.[129] Wykazano, że wszystkie testowane związki posiadały umiarkowane właściwości hamujące rozwój bakterii *E. coli*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* oraz *Enterobacter aerogenes* (Rysunek 1.15). Uzyskane wartości MIC wynosiły na ogół 250 µg/ml w stosunku do większości testowanych szczepów. Warto zaznaczyć, że wszystkie z badanych kwasów fosfonowych **1.278 – 1.280** wykazywały taką samą aktywność wobec *Pseudomonas aeruginosa*, jak referencyjny antybiotyk chloramfenikol (250 µg/ml). W przypadku bakterii *Acetobacter baumannii* jedynie związek **1.278** charakteryzował się identyczną skutecznością jak chloramfenikol (125 µg/ml), pozostałe związki były mniej aktywne (250 µg/ml). Na podstawie wcześniejszych testów azyrydino-2-fosfonianów przeprowadzonych metodą dyfuzji krążkowej, można zauważyć, że fosfonoazyrydiny w postaci diestrów wykazywały lepsze właściwości przeciwbakteryjne, niż ich odpowiednie monoestry.



Rysunek 1.15. Kwasy azyrydino-2-fosfonowe **1.278** – **1.280** o działaniu przeciwbakteryjnym.

Zsyntetyzowane kwasy azyrydynofosfonowe zostały również przebadane jako związki zdolne do hamowania namnażania się komórek nowotworowych.[130] Cytotoksyczność komórkową związków **1.281** – **1.283** badano w stosunku do linii komórkowych raka jelita grubego HCT-116 i linii prawidłowych fibroblastów okrężnicy CCD-18Co (Tabela 1.7). Do tego celu zastosowano test do analizy aktywności metabolicznej komórki (MTT). Trzy z syntetyzowanych pochodnych kwasu fosfonowego **1.280b**, **1.281** i **1.282** wykazały wyższą cytotoksyczność wobec komórek HCT-116 niż referencyjny lek stosowany w chemioterapii nowotworów – etopozyd (26,14 μM). Śmierć komórek nowotworowych następowała poprzez silną indukcję apoptozy. Przeprowadzone badania, wykazały, że diastereoizomery **1.283a,b**, mające przeciwną konfigurację centrum stereogenicznego przy atomie C-2, nie wykazywały znaczącej różnicy w cytotoksyczności. Ponadto, nie odnotowano wyraźnych zmian w aktywności pomiędzy fosfonoazyrydynami w formie estrów i kwasów fosfonowych (**1.273**: IC_{50} 12,85 μM ; **1.282**: IC_{50} 7,79 μM). Związki **1.280b**, **1.281** i **1.282** zostały również przebadane pod kątem ich wpływu na proliferację standardowej linii komórkowej fibroblastów okrężnicy CCD-18Co, w wyniku czego wyznaczono wartości IC_{50} w zakresie od 4 do 10 μM wobec związku referencyjnego – kamptotecyny (IC_{50} 0,065 nM).

Tabela 1.7. Porównanie aktywności kwasów azyrydyno-2-fosfonowych **1.281** – **1.283** wobec lini komórkowych HCT-116 oraz CCD-18Co.



| | HCT-116 IC ₅₀ [μM] | CCD-18Co IC ₅₀ [μM] |
|---------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 1.280b | 12,30 | 5,44 |
| 1.281 | 16,07 | 9,71 |
| 1.282 | 7,79 | 3,68 |
| 1.283a | 102,42 | - |
| 1.284b | 79,62 | - |
| 1.273 | 12,85 | - |
| etopozyd | 26,14 | - |
| kamptotecyna | 0,021 | 0,065 |

2. CELE PRACY, DYSKUSJA I OMÓWIENIE WYNIKÓW

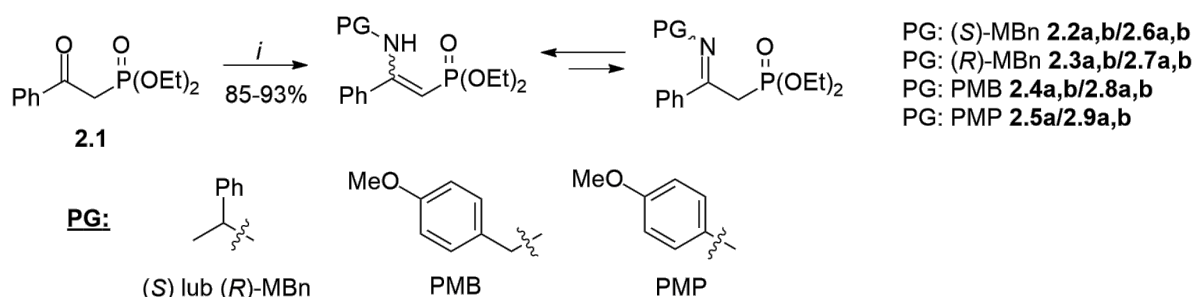
2.1. Cele pracy:

1. Synteza serii β -enaminofosfonianów/ β -iminofosfonianów na drodze reakcji 2-okso-2-fenyloetylofosfonianu dietylu z pierwszorzędowymi aminami.
2. Opracowanie metody halofluorowania mieszaniny tautomerów β -enaminofosfonianów/ β -iminofosfonianów w celu uzyskania α,α -halofluorowanych- β -iminofosfonianów – wyjściowych substratów do dalszych transformacji. Dodatkowo celem pracy było wykonanie pełnej charakterystyki spektroskopowej uzyskanych imin wraz z określeniem geometrii wiązania C=N.
3. Redukcja α,α -halofluorowanych- β -iminofosfonianów z wykorzystaniem różnych odczynników redukujących oraz aktywatorów wiązania C=N. Ponadto, za cel postawiono sobie zbadanie wpływu sąsiadującego centrum stereogenicznego na diastereoselektywność reakcji redukcji oraz charakterystykę spektroskopową α,α -halofluorowanych- β -aminofosfonianów.
4. Analiza konformacyjna zsyntetyzowanych α,α -halofluorowanych- β -aminofosfonianów w oparciu o obliczenia teoretyczne, a także zbadanie wpływu wiązań wodorowych P=O---H-N oraz oddziaływań elektrostatycznych C-F lub C-Br i NH na energię potencjalną danej grupy konformerów β -aminofosfonianu.
5. Synteza 2-fluorowanych azyrydino-2-fosfonianów na drodze wewnątrzcząsteczkowej substytucji α,α -halofluorowanych- β -aminofosfonianów. Do celu pracy należy także określenie izomerii *cis/trans* azyrydyn, ich izolacja oraz pełna charakterystyka spektroskopowa.
6. Wyznaczenie barier energetycznych prowadzących do poszczególnych izomerów azyrydino-2-fosfonianów, poprzez obliczenia teoretyczne stanów przejściowych prowadzących do produktów cyklizacji.
7. Zbadanie możliwości transformacji uzyskanych azyrydino-2-fosfonianów, m. in. w reakcji otwarcia pierścienia azyrydiny oraz sprawdzenie regio- oraz diastereoselektywności reakcji w oparciu o analizę NMR.

8. Opracowanie metody syntezy α,α -dibromowanych β -iminofosfonianów i ich redukcja do α,α -dibromowanych β -aminofosfonianów. Dodatkowo celem pracy było porównanie diastereoselektywności reakcji w stosunku do analogicznej reakcji redukcji bromofluorowanych pochodnych oraz analiza spektroskopowa uzyskanych produktów reakcji.
9. Opracowanie efektywnej ścieżki syntezy niehalogenowanych azyrydino-2-fosfonianów poprzez przekształcenia α,α -dibromowanych- β -imino oraz β -aminofosfonianów, ich izolacja oraz analiza spektroskopowa.
10. Sprawdzenie możliwości dalszych transformacji α,α -halofluorowanych- β -imino oraz β -aminofosfonianów, np. poprzez reakcję substytucji atomu Br lub Cl w reakcji z nukleofilami (np. NaN_3 , NaCN).
11. Znalezienie skutecznej metody usunięcia grup ochronnych [(*S*)- oraz (*R*)-MBn, PMB i PMP] z α,α -halofluorowanych- β -aminofosfonianów oraz wykorzystanie *N*-niepodstawionego α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu w reakcji sprzęgania z *N*-Boc aminokwasami do odpowiednich peptydomimetyków.
12. Hydroliza ugrupowania fosfodiastrowego w α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianach do odpowiedniego monoestru.

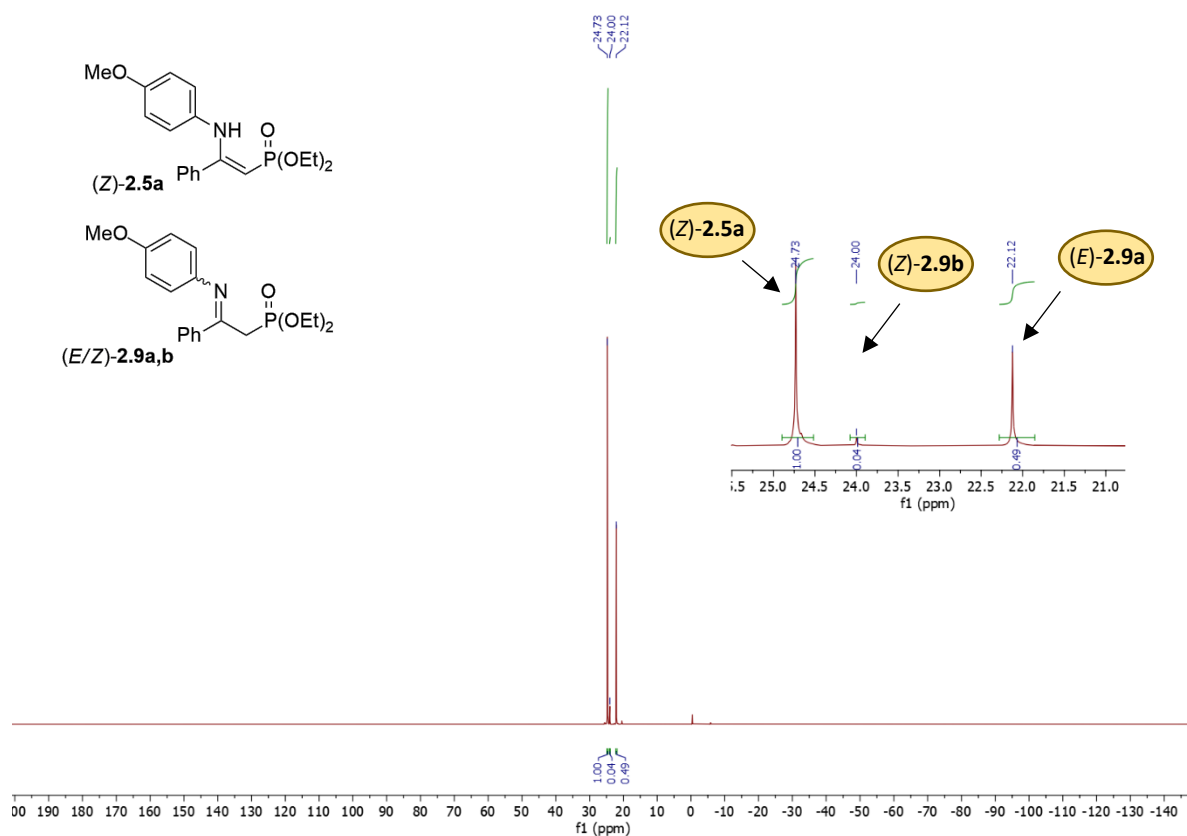
2.2. Synteza α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianów na drodze halofluorowania mieszaniny tautomerycznej β -imino/ β -enaminofosfonianów

Ścieżkę syntetyczną rozpoczęto od poznanej już reakcji kondensacji β -ketofosfonianu dietylu **2.1** z pierwszorzędowymi aminami PG-NH₂, zarówno optycznie czynnymi: (*S*)- i (*R*)- α -metylobenzyloaminą (MBn-NH₂), jak również achiralnymi: *p*-metoksybenzyloaminą (PMB-NH₂) oraz *p*-metoksyfenyloaminą (PMP-NH₂) (Schemat 2.1).[131]



Schemat 2.1. Synteza β -enamino **2.2-2.5**/ β -iminofosfonianów **2.6-2.9**. *Warunki reakcji:* *i.* **2.1** (0.5 mmol), PG-NH₂ (0.5 mmol), MgSO₄, toluen, temp. wrzenia, 24 godz, Dean-Stark.

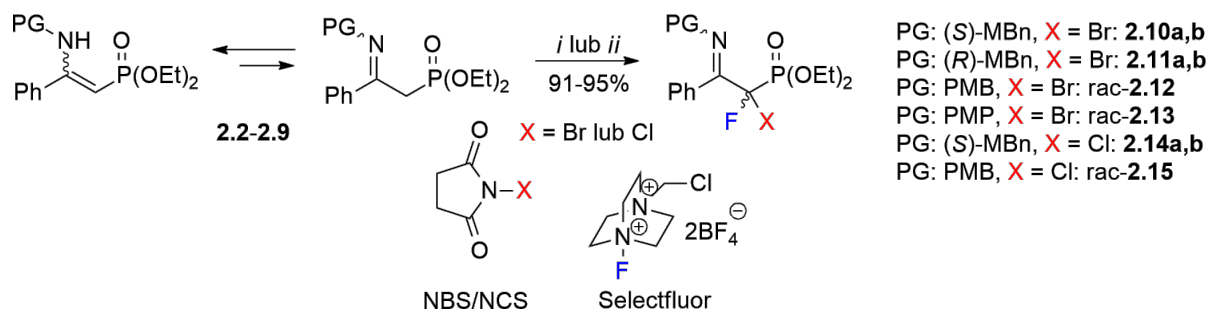
Reakcja prowadzona była z użyciem nasadki Deana-Starka która posłużyła do azeotropowego odprowadzania cząsteczek wody powstałych w trakcie reakcji kondensacji. Analiza spektroskopowa surowej mieszaniny poreakcyjnej potwierdziła otrzymanie mieszaniny tautomerów składającej się z β -enaminofosfonianów **2.2-2.5a,b** oraz β -iminofosfonianów **2.6-2.9a,b** z równowagą tautomeryczną wyraźnie przesuniętą w kierunku tworzenia pochodnych enaminowych. W przypadku związków **2.2-2.4a,b** oraz **2.6-2.8a,b** otrzymane widma ¹H oraz ³¹P NMR były w pełni zgodne z uprzednimi doniesieniami literaturowymi, wobec czego pominięto ich charakterystykę spektralną w niniejszej rozprawie doktorskiej. W oparciu o analizę spektroskopową (³¹P NMR), analogiczne obserwacje względem opisanych już związków, zanotowano również dla reakcji kondensacji β -ketofosfonianu dietylu **2.1** z *p*-metoksyfenyloaminą (PMP-NH₂), zgodnie z którymi dominującym produktem był izomer *Z* enaminy (enaminy (*Z*-**2.5a**)/imina (*E*-**2.9a**:*Z*-**2.9b**) 1/0,53(1:0,1)) (Rysunek 2.1).



Rysunek 2.1. Widmo ^{31}P NMR (CDCl_3) mieszaniny tautomerów **2.5a/2.9a,b**.

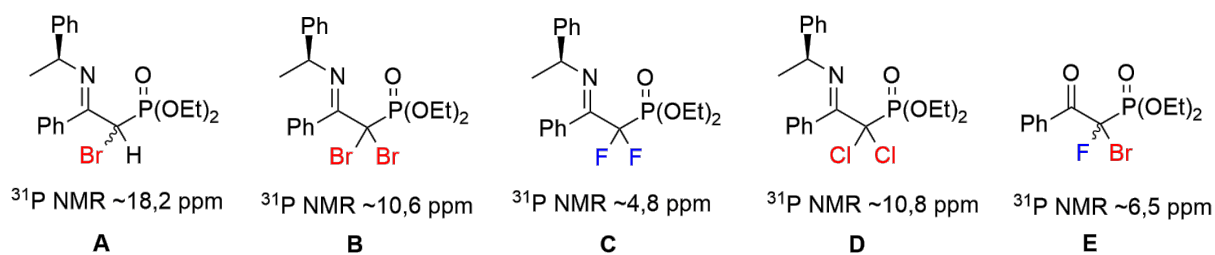
Geometria wiązania enaminowego $\text{N}=\text{C}=\text{C}$ związku **2.5a** została określona na podstawie wartości przesunięć chemicznych (^{13}C NMR) oraz wartości stałych sprzężeń J_{CP} sygnałów pochodzących od $\text{C}(\beta)$ oraz $\text{C}(\alpha)$: (odpowiednio δ : 161,63; $^2J_{\text{CP}}$ 6,0 Hz i δ : 82,17; $^1J_{\text{CP}}$ 188,1 Hz). Dodatkowo, sygnał pochodzący od protonu winylowego $\text{C}=\text{CHP}$, wyraźnie przesunięty w kierunku wyższych wartości pola, przy δ : 4,23 ppm ze stałą sprzężenia $^2J_{\text{HP}}$ 12,4 Hz jednoznacznie dowodził o utworzeniu izomeru *Z* β -enaminy **2.5a**. Obserwacje te są zgodne z danymi literaturowymi, zgodnie z którymi sygnał od atomu $\text{C}(\alpha)$ (*Z*-enaminy ($^1J_{\text{CP}}$ 188,5 Hz) charakteryzował się zdecydowanie niższą stałą sprzężenia od (*E*)-izomeru ($^1J_{\text{CP}}$ 217,4 Hz). Ponadto, w widmie ^{13}C NMR zaobserwowano charakterystyczne sygnały pochodzące od ugrupowania iminowego $\text{C}=\text{N}$ oraz atomu węgla *ipso* (przyłączonego do wiązania podwójnego $\text{C}=\text{N}$), odpowiednio δ : 160,07; $^2J_{\text{CP}}$ 7,8 Hz i δ : 143,97; $^3J_{\text{CP}}$ 2,3 Hz, które wskazywały na konfigurację *E* iminy **2.9a**. [131-132] Potwierdzenie obecności głównego izomeru iminy o konfiguracji *E* odnaleziono również w widmie ^1H NMR w postaci sygnału od protonów metylenowych CH_2P przy δ : 3,39 ppm, o stałej sprzężenia $^2J_{\text{HP}}$ 23,3 Hz. Masa cząsteczkowa oczyszczonej mieszaniny tautomerów została potwierdzona przy pomocy analizy EI-MS.

W kolejnym kroku, opracowano wydajną i jednoetapową (z ang. „one pot”) metodę *gem*-halofluorowania zsyntetyzowanych β -enamino/ β -iminofosfonianów **2.2-2.9**. W tym celu wykorzystano elektrofilowy odczynnik fluorujący: Selectfluor oraz *N*-bromo lub *N*-chloroimid kwasu bursztynowego jako źródło odpowiednio bromu lub chloru. Podejście to pozwoliło na otrzymanie α,α -bromofluoro lub α,α -chlorofluoro- β -iminofosfonianów posiadających chiralną **2.10-2.11,2.14a,b** lub achiralną grupę zabezpieczającą rac-**2.12-2.13,2.15** (Schemat 2.2).



Schemat 2.2. Synteza α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianów. *Warunki reakcji:* i. NBS (0.5 mmol), Selectfluor (0.9 mmol), CH₃CN, temp. pok., 15 min lub ii. NCS (0.5 mmol), Selectfluor (0.67 mmol), CH₃CN, temp. pok., 15 min.

Optymalizację reakcji *gem*-bromofluorowania przeprowadzono z użyciem mieszaniny związków **2.2a,b/2.6a,b** stosując acetonitryl jako rozpuszczalnik i badając wpływ temperatury, czasu oraz stosunku reagentów na wydajność produktu **2.10a,b** (Tabela 2.1). Przebieg reakcji monitorowano za pomocą ¹⁹F NMR oraz ³¹P NMR, analizując sygnały pochodzące od dwóch diastereoizomerów **2.10a,b**, odpowiednio przy δ : -128.65 i -129,08 ppm (¹⁹F NMR) oraz δ : 7,93 i 7,37 ppm (³¹P NMR), w obu przypadkach w postaci dwóch dubletów. Użycie równomolowej mieszaniny odczynników halogenujących prowadziło do otrzymania produktu **2.10a,b** z wydajnością 64%, przy jednoczesnym tworzeniu produktu ubocznego – monobromowanej iminy **A** (Rysunek 2.2)



Rysunek 2.2. Produkty uboczne **A – E** powstałe podczas halofluorowania mieszaniny **2.2a,b/2.6a**.

W przypadku zastosowania dwukrotnego nadmiaru NBS głównym obserwowanym produktem była dibromowana pochodna iminowa **B** (Rysunek 2.2). W toku prowadzonych badań wykazano, że konieczny był nadmiar odczynnika fluorującego, który sprzyjał wydajnemu tworzeniu bromofluorowanej pochodnej **2.10a,b** (Selectfluor/NBS 1:1 – 64% **2.10a,b**, Selectfluor/NBS 2:1 – 92% **2.10a,b**). Mając powyższe na uwadze, najbardziej korzystnym układem okazało się być zastosowanie dwukrotnego nadmiaru Selectfluoru w stosunku do odczynnika bromującego, co zapewniło pożądany produkt z 92% wydajnością. Trójkrotny nadmiar Selectfluoru spowodował nieznaczne obniżenie wydajności związku **2.10a,b** do 84%. Ponadto, zaobserwowano, że wzrost temperatury reakcji do 60 °C, pomimo zastosowanego nadmiaru Selectfluoru, wpływał na wyraźne obniżenie wydajności produktu **2.10a,b** (51%) na skutek hydrolizy wiązania iminowego i tworzenia *gem*-dihalogenowanych β -ketofosfonianów **E** (Rysunek 2.2).

Tabela 1.1. Optymalizacja warunków reakcji bromofluorowania mieszaniny **2.2a,b/2.6a**.

| Selectfluor [eq.] | NBS [eq.] | Temp. [°C] | Czas [min] | Wyd. 2.10a,b [%] ^a |
|-------------------|-----------|------------|------------|--------------------------------------|
| 1 | 1 | temp.pok. | 30 | 64 |
| 1 | 2 | temp.pok. | 30 | 26 |
| 2 | 1 | temp.pok. | 30 | 89 |
| 2 | 1 | temp.pok. | 15 | 92 |
| 3 | 1 | temp.pok. | 30 | 84 |
| 1 | 1 | 60 | 20 | 39 |
| 2 | 1 | 60 | 20 | 51 |

^a *dr* 1:1. Wydajności reakcji oraz *dr* określono za pomocą ¹⁹F oraz ³¹P NMR.

Na podstawie powyższych danych, analogiczny proces optymalizacji przeprowadzono dla reakcji chlorofluorowania, dla której obserwowano zbliżone zależności jak w przypadku bromofluorowanych pochodnych. Przeprowadzone eksperymenty wykazały, że optymalnymi warunkami do otrzymania α,α -chlorofluoro- β -iminofosfonianów **2.14a,b** oraz rac-**2.15** (>90% wyd.) jest użycie 1,35 nadmiaru Selectfluoru w stosunku do NCS (1 ekw.) w reakcji prowadzonej w acetonitrylu przez 15 min w temperaturze pokojowej. Ponadto warto zauważyć, że podczas reakcji halofluorowania powstawały również difluorowane **C** i dibromowane **B** lub dichlorowane pochodne **D** (<10%), które można rozdzielić metodą chromatografii kolumnowej (Rysunek 2.2). W związku ze stosunkowo małą rozpuszczalnością Selectfluoru w acetonitrylu w temperaturze pokojowej oraz krótkim czasem reakcji halogenowania, niezbędne było wcześniejsze przygotowanie 0,1 M roztworu Selectfluor w CH₃CN. Ze względu na problematyczne zanieczyszczenia powstałe w kolejnych etapach syntezy, do reakcji bromofluorowania wykorzystano oczyszczoną wcześniej mieszaninę tautomerów **2.5a/b/2.9a,b**. W przypadku pozostałych enamin **2.2-2.4a,b/imin 2.6-2.8a,b**, do reakcji halogenowania użyto surowe mieszaniny reakcyjne, z pominięciem procesu oczyszczania.

Konkludując, opracowana metoda *gem*-halofluorowania została z powodzeniem zoptymalizowana do procesu jednoetapowego, w którym możliwe było równoczesne wprowadzenie atomu fluoru oraz bromu lub chloru z bardzo dobrymi wydajnościami. Zoptymalizowane warunki reakcji zastosowano dla pozostałych pochodnych **2.3a,b-2.5a,b/2.7a,b-2.9a,b**, a szczegółowe wyniki zestawiono w Tabeli 2.2. Otrzymano szereg α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianów **2.10-2.11**, **2.14a,b** oraz rac-**2.12-2.13**, **2.15** z wydajnościami od 87% dla rac-**2.12** do 95% dla **2.11a,b** (Tabela 2.2).

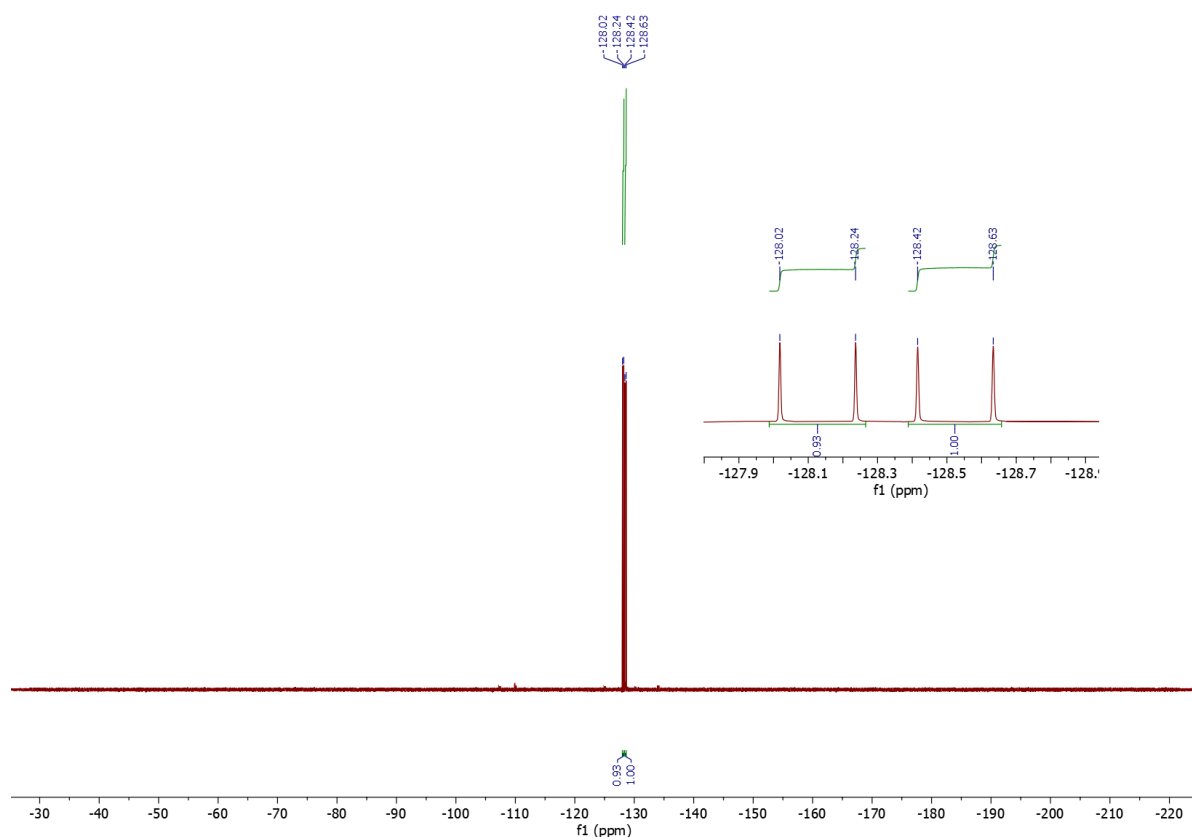
Tabela 2.2. Podsumowanie uzyskanych wydajności reakcji kondensacji β -ketofosfonianu dietylu **2.1** z aminami oraz halofluorowania mieszaniny tautomerów **2.2-2.5/2.6-2.9**.

| PG | Enamina/Imina | Wyd. [%] | Imina | X | Wyd. [%] |
|------------------|----------------------|-----------------|------------------|----|-----------------|
| (<i>S</i>)-MBn | 2.2a,b/2.6a,b | 93 ^a | 2.10a,b | Br | 92 ^c |
| (<i>R</i>)-MBn | 2.3a,b/2.7a,b | 91 ^a | 2.11a,b | Br | 95 ^c |
| PMB | 2.4a,b/2.8a,b | 85 ^a | rac- 2.12 | Br | 94 |
| PMP | 2.5a/2.9a,b | 93 ^b | rac- 2.13 | Br | 87 |
| (<i>S</i>)-MBn | 2.2a,b/2.6a,b | 93 ^a | 2.14a,b | Cl | 94 ^c |
| PMB | 2.4a,b/2.8a,b | 85 ^a | rac- 2.15 | Cl | 91 |

^a lit. [131], ^b enamina (*Z*)/imina (*E:Z*) 1/0.53 (1:0.1) ^c *dr* 1:1. Wydajności reakcji (po izolacji) oraz *dr* określono za pomocą ¹⁹F oraz ³¹P NMR.

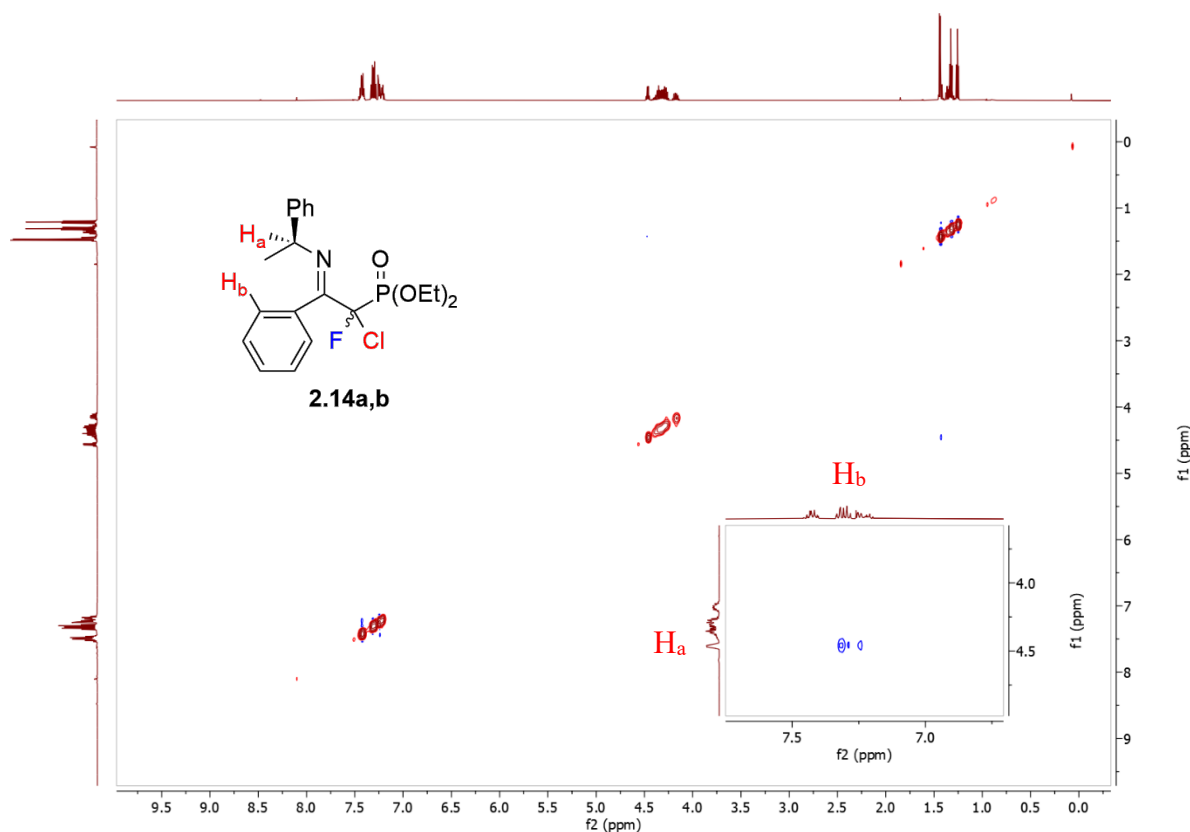
Podążając za coraz to bardziej popularnymi metodami reakcji, wpisującymi się w założenia Zielonej Chemii, w dalszym kroku, przeprowadzono testową reakcję halofluorowania mieszaniny **2.2a,b/2.6a,b** w układzie micelarnym. W tym celu zastąpiono tradycyjny rozpuszczalnik organiczny – acetonitryl, roztworem surfaktantu anionowego – laurylosiarczanu sodu (SDS) (równomolowy stosunek **2.2a,b/2.6a,b/SDS**) w wodzie. Po 15 minutach prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej, produkty reakcji ekstrahowano z micelarnej zawiesiny przy pomocy dichlorometanu. Analiza NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej wykazała całkowitą konwersję substratu **2.2a,b/2.6a,b** i utworzenie bromofluorowanego produktu **2.10a,b** z 75% wydajnością oraz widocznym nadmiarem jednego z diastereoizomerów (*dr* 1:0.75). W związku z wodnym środowiskiem reakcyjnym, obserwowano także uboczny produkt hydrolizy iminy (około 20%). Niewątpliwie reakcja wymaga dalszej optymalizacji, natomiast wynik ten stanowi doskonały materiał wyjściowy do kolejnych testów ze stopniową eliminacją toksycznych rozpuszczalników. System micelarny na bazie SDS-u został już z powodzeniem wykorzystany w reakcji regioselektywnego fluorowania zarówno cyklicznych, jak i acyklicznych ketonów do α -fluoroketonów.[133] Stwierdzono wówczas, że niedrogi, amfifilowy dodecylosiarczan sodu (SDS) był obiecującym promotorem fluorofunkcjonalizacji ketonów, bez konieczności uprzedniej aktywacji i użycia kwasowych katalizatorów.

Analiza spektroskopowa widm ^{19}F NMR związku **2.10a,b**, posiadającego chiralną grupę ochronną ((*S*)-MBn), wykazała obecność dwóch sygnałów w postaci dubletów pochodzących od diastereoizomerów (*dr* 1:1), obserwowanych przy wartości δ : $-129,08$ ppm i $-128,65$ ppm ($^2J_{\text{FP}}$ 82,2 Hz) (Rysunek 2.3). Analogiczne obserwacje odnotowano na widmie ^{31}P NMR przypisując dwa sygnały diastereoizomerów od α,α -brofluorowanego β -iminofosfonianu **2.10a,b** znajdujące się przy δ : 7,37 ppm i 7,93 ppm. Podobne sygnały przypisano dla pochodnej chlorofluorowanej (**2.14a,b**, *dr* 1:1), odpowiednio na ^{19}F NMR δ : $-125,59$ i $-125,39$ (d, $^2J_{\text{F-P}}$ 86/87 Hz) oraz ^{31}P NMR δ : 7,54 ppm i 8,02 ppm. Tendencja ta była zgodna z różnicami w przesunięciach chemicznych między bromowanymi lub chlorowanymi związkami fluoroorganicznymi.



Rysunek 2.3. Widmo ^{19}F NMR (CDCl_3) α,α -brofluorowanego β -iminofosfonianu **2.10a,b**.

Tworzenie β -iminofosfonianów zostało potwierdzone przy pomocy spektroskopii NMR, jak również spektroskopii w podczerwieni (IR). W widmie ^{13}C NMR związku **2.10a,b**, zaobserwowano charakterystyczny sygnał pochodzący od ugrupowania iminowego przy δ : 164,44 ppm/164,64 ppm jako dublet dubletów ($^2J_{\text{CF}}$ 27/28 Hz, $^2J_{\text{C-P}}$ 6 Hz). Dodatkowo pasmo pochodzące od drgań rozciągających przy częstotliwości 1648 cm^{-1} w widmie IR, świadczyło o obecności wiązania C=N. Warto w tym miejscu podkreślić, że analiza NMR wykazała obecność tylko jednego izomeru geometrycznego iminy. W celu określenia konfiguracji *E/Z* β -iminofosfonianów, dla związku **2.14a** wykonano eksperymenty 2D NOESY NMR oraz HSQC oraz HMBC na podstawie których przypisano protony do odpowiednich atomów węgla. Kluczowa okazała się być korelacja między protonem $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{CH}_3)\text{Ph}$ z grupy (*S*)-MBn a *ortho*-protonem z pierścienia fenylowego zlokalizowanego przy atomie węgla iminowym -NC(*Ph*)CFP przedstawiona na Rysunku 2.4.



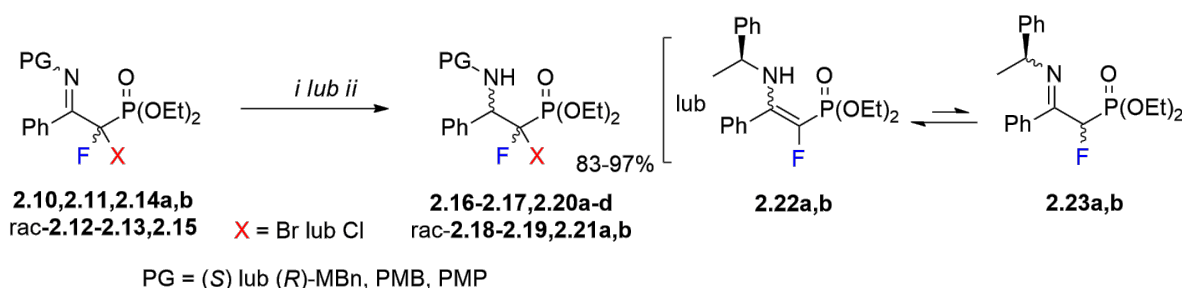
Rysunek 2.4. Widmo 2D NOESY (CDCl_3) związku **2.14a,b**.

Wyjaśnieniem tworzenia *E*-izomeru może być duża zawada steryczna między PG, ugrupowaniem fosfonianowym i atomem bromu lub chloru. Przeciwnie, w przypadku α,α -difluorowanych analogów β -iminofosfonianowych, oddziaływania przestrzenne protonów PG (benzylowych) i jednego z atomów fluoru wskazywały na tworzenie stereoizomeru *Z*.

Wewnątrzcząsteczkowe, niewiążące oddziaływania F-H dalekiego zasięgu obserwowano również w przypadku pochodnych (*Z*)-*N*-tetrafluoropropenylo-uracylu/tyminy oraz α -fluorowanych imin. [134]

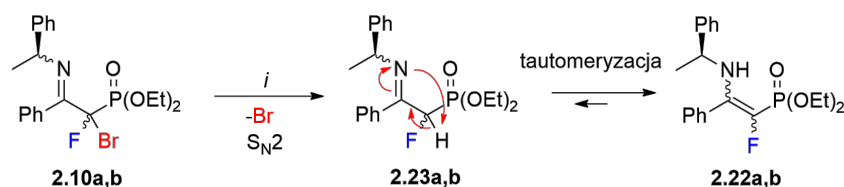
2.3. Synteza α,α -halofluorowanych β -aminofosfonianów na drodze redukcji α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianów

Otrzymane i scharakteryzowane α,α -halofluorowane β -iminofosfoniany wykorzystano następnie jako prekursory odpowiednich β -aminofosfonianów (Schemat 2.3). Aktywacja wiązania iminowego za pomocą lodowatego CH_3COOH i zastosowanie czynnika redukującego – NaBH_3CN pozwoliły na otrzymanie amin **2.16-2.17**, **2.20a-d** oraz rac-**2.18-2.19**, **2.21a,b** jako mieszaniny diastereoizomerów z wydajnościami w przedziale 91-97%.



Schemat 2.3. Redukcja α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianów **2.10-2.11**, **2.14a,b**, rac-**2.12-2.13,2.15** (Tabela 2.3). *Warunki reakcji:* *i.* imina (0.5 mmol), NaBH_3CN (3 mmol), lodowaty CH_3COOH (3 mmol), MeOH, temp. pok., 40 min. *ii.* **2.10a,b** (0.5 mmol), LiAlH_4 (1eq.), THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow$ temp.pok., 60 min.

Co interesujące, użycie LiAlH_4 (LAH) do redukcji **2.10a,b** doprowadziło do powstania monofluorowanej mieszaniny tautomerycznej enaminy **2.22a,b**/iminu **2.23a,b** z 83% wydajnością (*E*-**2.22a**/*Z*-**2.22b** 0,3:1; **2.22a,b**/**2.23a,b** 1:0,05), na skutek podstawienia atomu bromu w iminie **2.10a,b** i późniejszej tautomeryzacji do enaminy **2.22a,b**/iminu **2.23a,b** (Schemat 2.4). Z drugiej strony, De Kimpe i współpracownicy donieśli, że zastosowanie LAH w redukcji fluoropodstawionych imin skutkowało reduktywną cyklizacją i utworzeniem pierścienia azyrydynowego.[26]

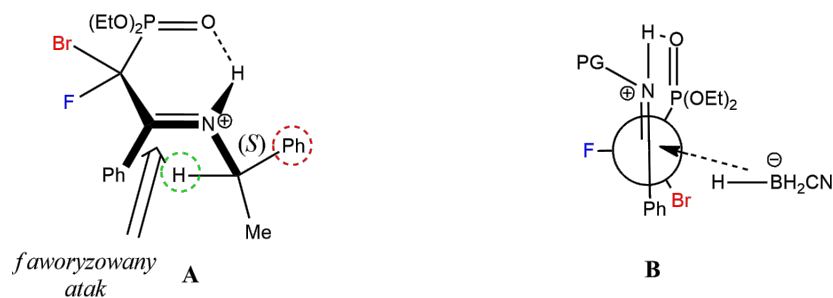


Schemat 2.4. Prawdopodobny mechanizm transformacji **2.10a,b** do monofluorowanej mieszaniny tautomerycznej enaminy **2.22a,b**/iminu **2.23a,b**. *Warunki reakcji:* *i.* **2.10a,b** (0.5 mmol), LiAlH_4 (1eq.), THF, $0^\circ\text{C} \rightarrow$ temp.pok., 60 min.

Co więcej, zauważono, że redukcja związków **2.10-2.11**, **2.14a,b** posiadających chiralną grupę ochronną (*R*) lub (*S*)-metylobenzylową, w związku z możliwością asymetrycznej indukcji, prowadziła do aminofosfonianów **2.16**, **2.17**, **2.20a-d** z bardzo wysoką diastereoselektywnością. Konfiguracja nowego centrum stereogenicznego (na atomie C-2) jest silnie zależna od chiralnej grupy zabezpieczającej (C-1'). Dzięki obecności optycznie czynnego podstawnika (*R*) lub (*S*)- α -metylobenzylaminowego, można w dowolny sposób sterować utworzeniem nowo powstałego centrum stereogenicznego o zdefiniowanej konfiguracji absolutnej. Rozważając najbardziej prawdopodobną stereochemię reakcji redukcji, wydaje się, że atak anionu wodorowego następuje od strony z najmniejszą zawadą przestrzenną i można go wyjaśnić za pomocą modelu Houka, usztywnionego dodatkowo wiązaniem wodorowym (Rysunek 2.5A). β -Aminofosfoniany i ich kwasy mogą, podobnie jak β -hydroksyfosfoniany, [135] występować w CDCl₃ w głównej „zamrożonej” konformacji i tworzyć wewnątrzcząsteczkowe wiązania wodorowe między grupą aminową (lub OH) a tlenem z ugrupowania fosfonianowego [N–H...O=P(OEt)₂]. Właściwość ta, pozwala na utworzenie trwałego sześcioczłonowego pierścienia w konformacji krzesła i zwiększenie stabilności produktu.

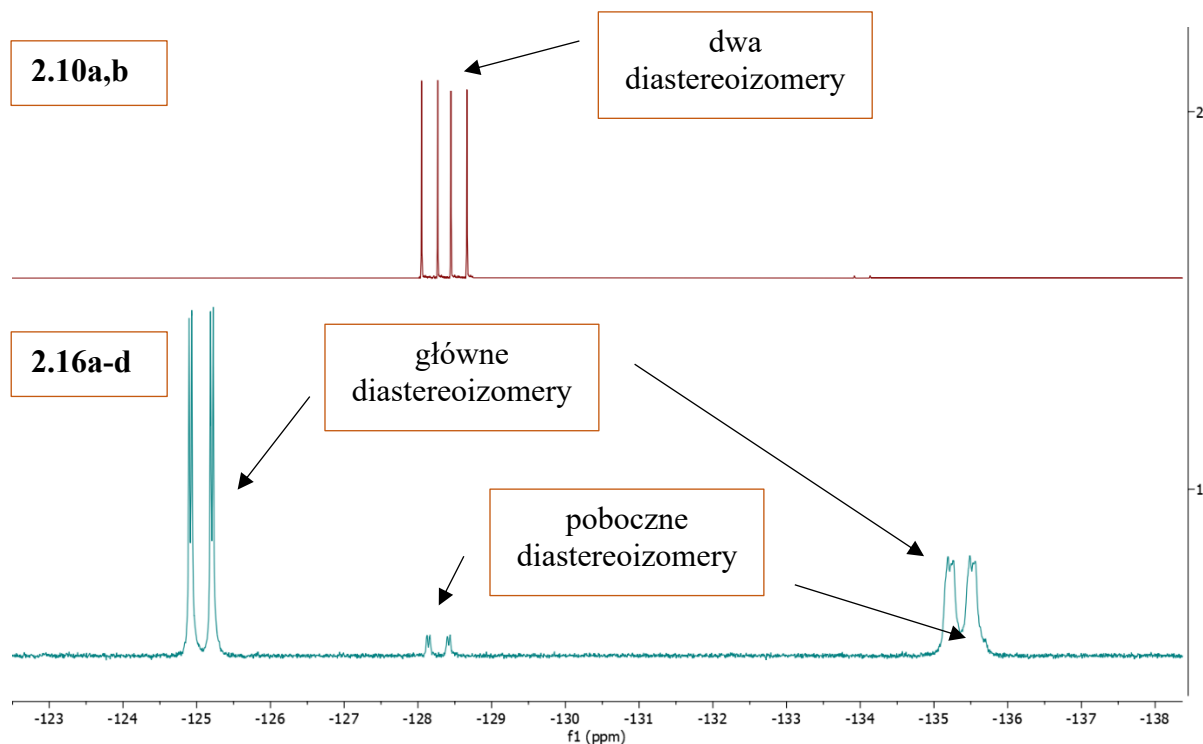
W wyniku addycji H⁻ do **2.10a,b** (*dr* 1:1) otrzymano związek **2.16a-d** jako mieszaninę diastereoizomerów w stosunku 1:1:0,1:0,07, zawierającą preferencyjnie dwa główne (przypuszczalnie 1'*S*, 1*R*, 2*R* i 1'*S*, 1*S*, 2*R*) oraz dwa mniejszościowe diastereoizomery (1'*S*, 1*S*, 2*S* i 1'*S*, 1*R*, 2*S*). Prawdopodobnie, redukcja *E*-iminy zależna była od czynników sterycznych między ugrupowaniem C-H „zasłaniającym” podwójne wiązanie iminy C=N, a grupą metylową i pierścieniem fenylowym pochodzącym z PG (*S*)-MBn. Transformacje imin zawierających tę konkretną grupę zabezpieczającą w wielu przypadkach prowadziły do asymetrycznej indukcji w różnych typach addycji nukleofilowej do wiązania C=N. Dla porównania, redukcja *rac*-**2.12-2.13**, **2.15** posiadających achiralne grupy zabezpieczające (PMB lub PMP) doprowadziły do aminofosfonianów *rac*-**2.18-2.19**, **2.21a,b** jako mieszaniny odpowiednio dwóch diastereoizomerów, z niewielką preferencją dla jednego izomeru i stosunku *dr* od 1:0,7 dla *rac*-**2.18**, **2.21a,b** do 1:0,88 dla *rac*-**2.19a,b**. W przypadku głównego diastereoizomeru addycja wodoru do C=N zachodziła od najmniej stłoczonej strony, z najbardziej elektroujemnym podstawnikiem (atorem F) ułożonym prostopadle do wiązania iminowego (Rysunek 2.5B) i układem usztywnionym przez wewnątrzcząsteczkowe wiązanie wodorowe. Analogiczną diastereoselektywność zaobserwowano również podczas syntezy fluorowanych epoksyalkilofosfonianów z α -fluoro- β -ketoalkilofosfonianów.[136] Na podstawie tych danych,

ustalono stereochemię głównych diastereoizomerów **2.18-2.19**, **2.21a** jako rac *1R, 2R* i pobocznych diastereoizomerów **2.18-2.19**, **2.21b** jako rac *1R,2S* (tzn. *1R,2S/1S,2R*). Stereochemiczny „atak” wodorków do wiązania C=N iminy, oparty na modelu Houka (A) dla **2.10a,b** i modelu Felkina-Anha (B) dla rac-**2.12**, **2.13**, prowadzący do głównych diastereoizomerów została przedstawiony na Rysunku 2.5.



Rysunek 2.5. Diastereoselektywna redukcja iminy w oparciu o: **A** – model Houka; **B** – model Felkina-Anha, PG: PMB lub PMP.

Aby zoptymalizować warunki redukcji **2.10**, **2.11**, **2.14a,b** oraz rac-**2.12-2.13**, **2.15** i uzyskać wydajnie **2.16**, **2.17**, **2.20a-d** i rac-**2.18-2.19**, **2.21a,b**, przetestowano różne rodzaje aktywacji wiązania C=N: prosty kwas organiczny (lodowaty CH₃COOH; HOAc), kwas Lewisa (bezwodny CeCl₃) oraz chiralny kwas organiczny [(1*S*)-(+)-kamforosulfonowy (CSA)]. Wydajności reakcji oraz stosunki diastereoizomerów **2.16-2.17**, **2.20a-d**, rac-**2.18-2.19**, **2.21a,b**, określone na podstawie analizy ¹⁹F i ³¹P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej, zestawiono w Tabeli 2.3, natomiast na Rysunku 2.6 zestawiono widma ¹⁹F NMR substratu **2.10a,b** oraz produktu redukcji **2.16a-d**.



Rysunek 2.6. Porównanie widm ^{19}F NMR (CDCl_3) α,α -halofluorowanego β -imino- **2.10a,b** oraz β -aminofosfonianu **2.16a-d**.

Zastosowanie cyjanotrihydroboranu sodu i lodowatego kwasu octowego podczas redukcji iminy (**2.10a,b**, *dr* 1:1) pozwoliło na otrzymanie **2.16a-d**, (*dr* 1:1:0,1:0,07) z najwyższą wydajnością (97%). Natomiast w przypadku użycia adduktu BH_3xTHF obserwowana diastereoselektywność była najwyższa, *dr* 1:0,25:ca.0:ca.0, z równie wysoką wydajnością – 91%. Zmiana boranu na $\text{BH}_3\text{xS}(\text{CH}_3)_2$ spowodowała drastyczny spadek wydajności produktu **2.10a,b** do 47%, *dr* 1:0,20:ca.0:ca.0. Z drugiej strony, reakcja rac-**2.12** z $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{HOAc}$ prowadziła do rac-**2.18a,b** z przewagą jednego z diastereoizomerów (*dr* 1:0,7, wydajność 97%). Analogiczna reakcja z aktywacją chiralnym kwasem organicznym (1*S*)-(+)*CSA* spowodowała spadek wydajności produktu rac-**2.18a,b** (83%, *dr* 1:0,74). Reakcja z kwasem Lewisa CeCl_3 i NaBH_3CN wpłynęła na wyższą diastereoselektywność *dr* 1:0,5 i tworzenie rac-**2.18a,b** z 85% wydajnością. Jak wcześniej stwierdzono, diastereoselektywność redukcji *E*-iminy była powiązana z rodzajem achiralnej grupy zabezpieczającej atom azotu. Podczas gdy addycja anionu wodorokowego do rac-**2.13** (PG= 4-metoksyfenyl) skutkowała utworzeniem mieszaniny rac-**2.19a,b** z *dr* 1:0,88, stwierdzono wyższą diastereoselektywność z grupą 4-metoksybenzylową (PMB), prowadzącą do rac-**2.18a,b** (*dr* 1:0,70). Analogiczne wyniki

obserwowano w przypadku chloropodstawionych analogów **2.14a,b**, **rac-2.15**, uzyskując bardzo podobne wartości wydajności, jak i *dr*.

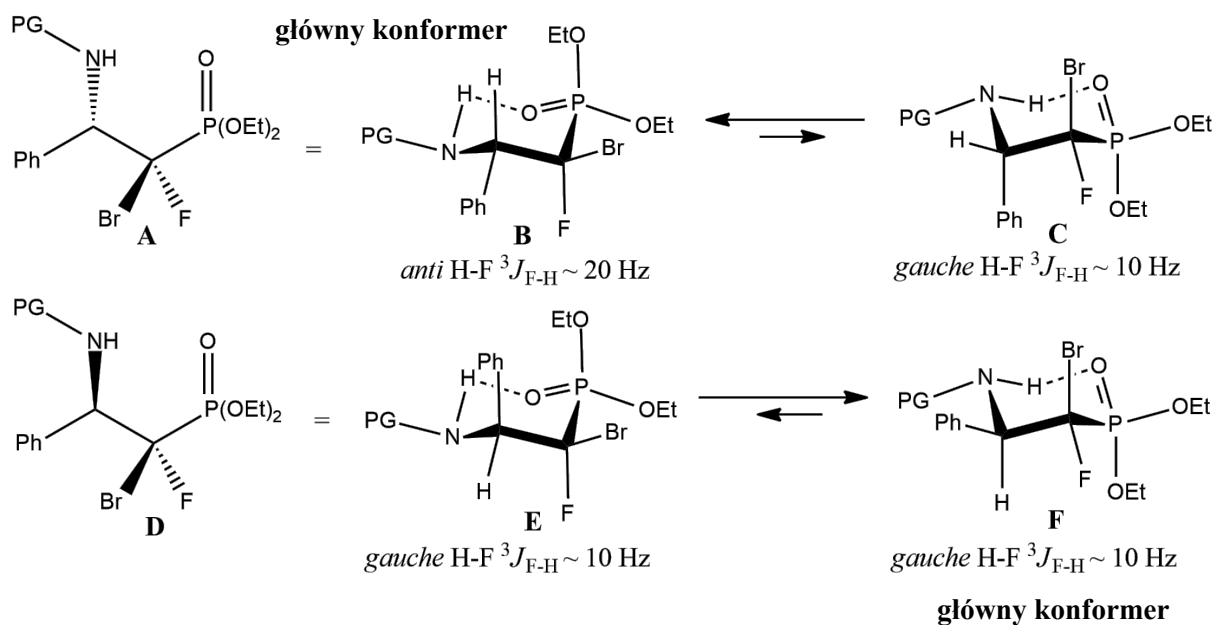
Tabela 2.3. Redukcja α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianów **2.10**, **2.11**, **2.14a,b** oraz **rac-2.12-2.13**, **2.15**.

| X | PG | Imina | Reduktor | Wyd. [%] | Amina | <i>dr</i> |
|----|------------------|----------------------------|---|----------|--------------------|-----------------|
| Br | (<i>S</i>)-MBn | 2.10a,b^a | NaBH ₃ CN/HOAc | 97 | 2.16a-d | 1:1:0.1:0.07 |
| Br | (<i>S</i>)-MBn | 2.10a,b^a | NaBH ₃ CN/CeCl ₃ | 89 | 2.16a-d | 1:0.98:0.1:0.06 |
| Br | (<i>S</i>)-MBn | 2.10a,b^a | NaBH ₃ CN/(1 <i>S</i>)-(+) <i>CSA</i> | 86 | 2.16a-d | 1:1.06:0.1:0.06 |
| Br | (<i>S</i>)-MBn | 2.10a,b^a | BH ₃ xTHF | 91 | 2.16a-d | 1:0.25:0:0 |
| Br | (<i>S</i>)-MBn | 2.10a,b^a | BH ₃ xS(CH ₃) ₂ | 47 | 2.16a-d | 1:0.20:0:0 |
| Br | (<i>S</i>)-MBn | 2.10a,b^a | NaBH ₃ CN | 0 | 2.16a-d | - |
| Br | (<i>R</i>)-MBn | 2.11a,b^a | NaBH ₃ CN/HOAc | 95 | 2.17a-d | 1:1:0.1:0.07 |
| Br | PMB | 2.12 | NaBH ₃ CN/HOAc | 97 | rac-2.18a,b | 1:0.70 |
| Br | PMB | 2.12 | NaBH ₃ CN/CeCl ₃ | 85 | rac-2.18a,b | 1:0.50 |
| Br | PMB | 2.12 | NaBH ₃ CN/(1 <i>S</i>)-(+) <i>CSA</i> | 83 | rac-2.18a,b | 1:0.74 |
| Br | PMP | 2.13 | NaBH ₃ CN/HOAc | 91 | rac-2.19a,b | 1:0.88 |
| Cl | (<i>S</i>)-MBn | 2.14a,b^a | NaBH ₃ CN/HOAc | 95 | 2.20a-d | 1:1:0.1:0.07 |
| Cl | PMB | 2.15 | NaBH ₃ CN/HOAc | 96 | rac-2.21a,b | 1:0.70 |

^a *dr* 1:1

Otrzymane diastereoizomery β -aminofosfonianów **2.16-2.17**, **2.20a-d**, **rac-2.18-2.19**, **2.21a,b** mogły zostać łatwo rozróżnione, dzięki wartościom wicynalnych stałych sprzężenia H-F $^3J_{F-H}$, zależnych od kąta dwuściennego Karplusa. W przypadku jednego z diastereoizomerów wartość stałej sprzężenia $^3J_{F-H}$ wynosiła w przybliżeniu 10 Hz, co sugeruje konformację *gauche* H-F, podczas gdy dla drugiego, obserwowano wartość $^3J_{F-H}$ ok. 20 Hz wskazującą na układ *anti* HF.

Wobec powyższego, izomer o wzorze ogólnym A (Rysunek 2.7) mógł występować w postaci dwóch możliwych konformacji (*anti* HF: $^3J_{F-H}$ ok. 20 Hz, Rysunek 2.7B oraz *gauche* HF: $^3J_{F-H}$ ok. 10 Hz, Rysunek 2.7C), z których bardziej stabilny posiadał antyperiplanarny układ HF. Natomiast w przypadku izomeru D, występowały jedynie konformacje z ułożeniem *gauche* HF (Rysunek 2.7E-F). Mając na uwadze dużą objętość grup fenylovej i fosfonianowej (obie prawdopodobnie w pozycji *anti*), przyjęto konfigurację: **2.16a** jako 1'*S*, 1*R*, 2*R* oraz **2.16b** jako 1'*S*, 1*S*, 2*R*, podczas, gdy **rac-1*R*, 2*R*** oraz **rac-1*R*, 2*S*** dopasowano odpowiednio do głównego i mniejszościowego diastereoizomeru **rac-2.18-2.19**.

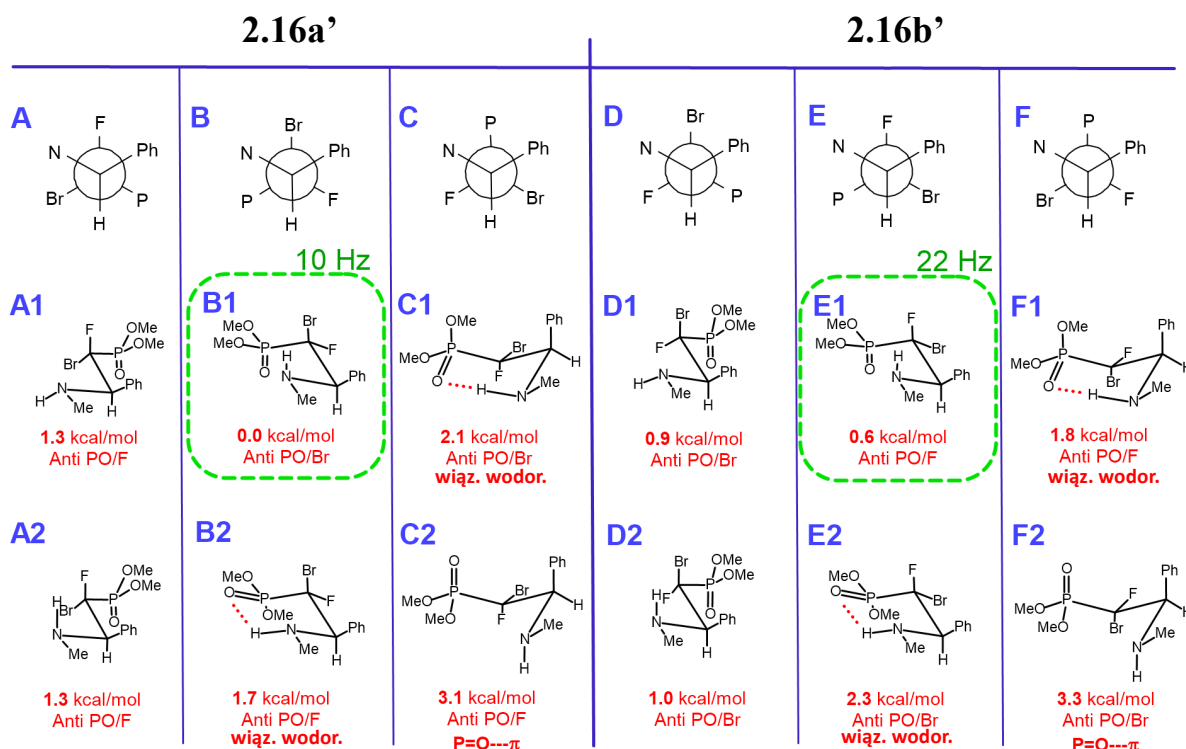


Rysunek 2.7. Konformacje krzesłowe reprezentujące możliwe diastereoizomery β -aminofosfonianów rac-**2.18-2.19**, **2.21a,b**; PG = PMB, PMP.

Oprócz wartości wicynalnych stałych sprzężenia H-F między jądrami fluoru i wodoru oraz wiązaniami wodorowymi [N-H...O=P(OEt)₂], należało uwzględnić oddziaływania elektrostatyczne między C-F i N-H w stosunku do każdej konformacji, co zostało omówione w kolejnym podrozdziale.

2.4. Analiza konformacyjna α,α -halofluorowanych β -aminofosfonianów za pomocą obliczeń DFT

Aby wyjaśnić obserwowane różnice w stałych sprzężenia HF (*gauche* $^3J_{F-H}$ 10 Hz vs *anti* $^3J_{F-H}$ 20 Hz) obu głównych diastereoizomerów β -aminofosfonianów **2.16a** i **2.16b**, przeprowadzono analizę konformacyjną w oparciu o model polaryzowalnego kontinuum PCM (ang. Polarizable Continuum Model). W trakcie obliczeń korzystano z funkcjonału ω B97X-D oraz bazy def2-TZVPD, dobrze odwzorowujących oddziaływania niekowalencyjne. Aby uprościć obliczenia, grupy etoksylowe w ugrupowaniu fosfodiestrowym zastąpiono grupami metoksyłowymi, a grupę (*S*)- α -metylobenzylową (PG) zastąpiono grupą metylową (związki modelowe) (Rysunek 2.8 A-F 1-2). Możliwe „gatunki” konformacyjne dla obu diastereoizomerów **2.16a'** oraz **2.16b'** zostały podzielone na trzy grupy odpowiadające trzem układom konformacyjnym wiązania pojedynczego C(β)H–C(α)F: **A**, **B**, i **C** dla **2.16a'**, oraz **D**, **E** i **F** dla **2.16b'** (Rysunek 2.8). Analizowane struktury zostały przedstawione w konformacji krzesłowej, aby uwzględnić wszystkie znaczące oddziaływania pomiędzy podstawnikami. Najbardziej stabilne konformacje w każdej grupie oznaczono numerem **1** (**A1** – **F1**). Do celów porównawczych wybrano geometrie oznaczone numerem **2** (**A2** – **F2**), a wszystkie przedstawione energie potencjalne zostały obliczone w odniesieniu do najbardziej stabilnego konformeru **B1** posiadającego najniższą energię.



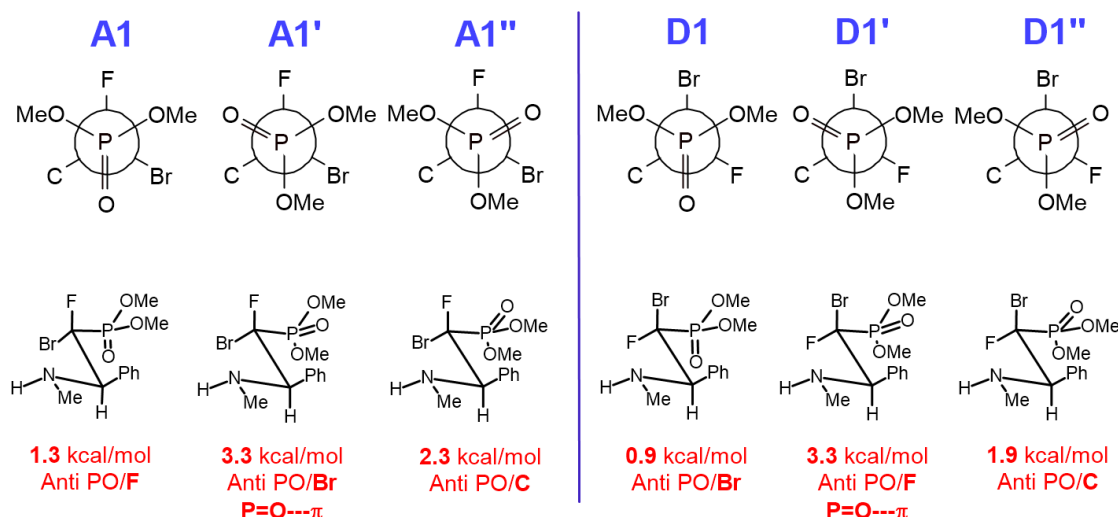
Rysunek 2.8. Analiza konformacyjna β -aminofosfonianów **2.16a'** i **2.16b'** oraz ich względne wartości energii potencjalnej [kcal/mol] w oparciu o analizę DFT.

Na podstawie powyżej umieszczonych wartości, najbardziej stabilną konformacją izomeru **2.16a'** okazała się być geometria **B1** z atomami H-F z C(β)H –C(α)F w pozycji *gauche*, natomiast dla **2.16b'** geometria **E1** (+0,6 kcal/mol), mająca sąsiadujące atomy H-F w układzie *anti*. Uzyskane wyniki były w pełni zgodne z eksperymentalnie zmierzonymi stałymi sprzężenia: $^3J_{F-H} \sim 10$ Hz oraz $^3J_{F-H} \sim 22$ Hz odpowiednio dla **2.16a'** i **2.16b'**.

Porównanie względnych energii potencjalnych dla konformerów przedstawionych na Rysunku 2.8, wykazało, że stabilizujący efekt oddziaływania elektrostatycznego między N-H i C-Br lub C-F (obecny w konformerach **A1**, **A2**, **B1**, **C2**, **D1**, **D2**, **E1**, **F2**) był prawdopodobnie bardziej znaczący, aniżeli stabilizacja poprzez wiązanie wodorowe P=O---H-N (obecne w **B2**, **C1**, **E2**, **F1**). Jednak w przypadku konformacji **C** i **F** (z grupą fosfonianową oraz atomem H przy C(β) w położeniu *anti*) preferencja była odwrotna: konformacje z wiązaniem wodorowym P=O---H-N (**C1** i **F1**) były bardziej stabilne. Zjawisko to jest prawdopodobnie wynikiem odpychającego oddziaływania fosfonian-fenyl (P=O--- π), które destabilizowało konformery **C2** i **F2**. Taka interakcja była również powodem, dla którego w przypadku konformerów **A** (**A1** i **A2**) najbardziej stabilne były układy *anti* P=O/C-F, podczas gdy w przypadku konformerów **D** (**D1**

i **D2**) najbardziej korzystne energetycznie były geometrie z układem *anti* P=O/C-Br (Rysunek 2.8).

Jak pokazano na Rysunku 2.9, w przypadku konformerów **A**, układ *anti* P=O/C-Br (**A1'**) powodował odpychające (destabilizujące) oddziaływanie grupy fosfonianowej z pierścieniem aromatycznym (P=O--- π) (wzrost energii +3,3 kcal/mol). Analogiczny efekt można było zaobserwować dla konformacji **D**, w którym układ *anti* P=O/C-F (**D1'**) powodował interakcję P=O--- π . Konformacje **A1''** i **D1''** (oba mające układ *anti* P=O/C-C) nie były preferowane ze względu na niekorzystne oddziaływania dipol-dipol pomiędzy P=O i C-F/C-Br zajmującymi pozycję *gauche* (Rysunek 2.9).

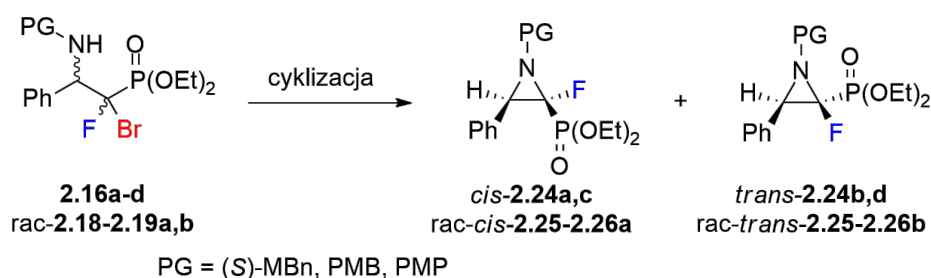


Rysunek 2.9. Wybrane konformery i ich względne energie potencjalne [kcal/mol] z uwzględnieniem rotacji ugrupowania fosfonianowego dla **2.16a'** (**A**) oraz **2.16b'** (**D**).

Ponadto porównanie energii **A1** i **A2** (lub **D1** i **D2**) wskazywało na równoważność oddziaływania elektrostatycznego między NH i CF vs NH i CBr. Ten sam wniosek nasuwał się z porównania geometrii, które różniły się wyłącznie w jednym aspekcie: podstawniki -F i -Br były zamienione miejscami. Tymi parami o podobnej geometrii były: **A1** i **D1**; **A1'** i **D1'**; **A1''** i **D1''**; **A2** i **D2**; **B1** i **E1**; **B2** i **E2**; **C1** i **F1**; **C2** i **F2** (Rysunki 2.8 i 2.9). Niewielkie różnice w stabilności pomiędzy tymi strukturami (maksymalnie 0,6 kcal/mol) wskazywały na podobny wpływ C-Br i C-F na energię całkowitą cząsteczki. Reasumując, powyższa analiza konformacyjna pozwoliła na stwierdzenie, że stabilność wiązań wodorowych P=O---H-N była do przewyższenia poprzez oddziaływanie elektrostatyczne między C-F (C-Br) i NH, z wykluczeniem destabilizującego oddziaływania fosfonian-fenyl (P = O--- π).

2.5. Synteza 2-fluorowanych azyrydino-2-fosfonianów na drodze wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji α,α -halofluorowanych β -aminofosfonianów

Zaproponowana strategia syntezy azyrydynofosfonianów opierała się na wewnątrzcząsteczkowej reakcji substytucji nukleofilowej S_N2 atomu bromu przez wicynalnie położone ugrupowanie aminowe w α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianach, prowadzące do 2-fluoroazyrydino-2-fosfonianów. Zauważono, że bromofluorowane aminofosfoniany pozostawione w temperaturze pokojowej mogą ulegać samorzutnej przemianie w azyrydyny (~50% konwersji substratu w ciągu 1 miesiąca). Proces ten, był jednak dość powolny i w przypadku aminy **2.16a-d** tylko para izomerów **2.16b,d** cyklizowała w kierunku azyrydyny *trans*-**2.24b,d**. Jednakże, w obecności trietyloaminy, reakcja odpowiednich β -aminofosfonianów **2.16a-d**, *rac*-**2.18-2.19a,b** w DMF przez okres 4 godzin, zapewniła mieszaninę diastereoizomerów fosfonoazyrydyn posiadających atom fluoru **2.24a-d**, *rac*-**2.25-2.26a,b** z wydajnością od 48% do 82% (Schemat 2.5).



Schemat 2.5. Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianów **2.16a-d**, *rac*-**2.18-2.19a,b** do 2-fluoroazyrydino-2-fosfonianów **2.24a-d**, *rac*-**2.25-2.26a,b**. PG = (S)-MBn, PMB, PMP. *Warunki reakcji:* i. amina **2.16a-d**, *rac*-**2.18-2.19a,b** (0.2 mmol), TEA (0.3 mmol), DMF, 70 °C, 4 godz., naczynie Schlenka, gaz obojętny (N₂ lub Ar). *Uwaga:* W celu uproszczenia, dla związku **2.24a-d** przedstawiono stereochemię tylko głównych izomerów **2.24a,b**.

W celu wydajnego uzyskania obu stereoizomerów azyrydyny, jak i zwiększenia szybkości reakcji cyklizacji, przeprowadzono optymalizację warunków reakcji, sprawdzając rozpuszczalnik, zasadę oraz czas i temperaturę (od temp. pok. do 70 °C). Wyniki doboru odpowiedniego medium reakcyjnego zestawiono w Tabeli 2.4.

Tabela 2.4. Optymalizacja wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji – dobór rozpuszczalnika.

| Substrat | PG | Rozp. | Czas [godz.] | Azyrydyna | Wyd. [%] ^a | <i>cis/trans</i> ^a |
|---------------------------------|------------------|---------------------------------|--------------|---------------------|-----------------------|------------------------------------|
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | DMF | 4 | 2.24a-d | 82 | 0.78 ^f : 1 ^g |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | CH ₃ CN | 12 | 2.24a-d | 70 | 0.68 ^f : 1 ^g |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | PhCH ₃ | 24 | 2.24a-d | <i>ślady</i> | - |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | CH ₂ Cl ₂ | 24 | 2.24a-d | <i>ślady</i> | - |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | THF | 24 | 2.24a-d | 15 | ca.0 : 1 |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | DMC | 8 | 2.24a-d | 32 | ca.0 : 1 |
| rac- 2.18a,b^c | PMB | DMF | 4 | rac- 2.25a,b | 79 | 0.68 : 1 |
| rac- 2.19a,b^d | PMP | DMF | 4 | rac- 2.26a,b | 48 | 0.09 : 1 |
| 2.20a-d^e | (<i>S</i>)-MBn | DMF | 18 | 2.24a-d | <i>ślady</i> | - |

Warunki reakcji: *i.* amina (0.2 mmol), TEA (0.3 mmol), rozpuszczalnik, 70 °C, 4 – 24 godz., naczynie Schlenka, gaz obojętny (N₂ lub Ar). ^a określone na podstawie ¹⁹F oraz/lub ³¹P NMR z surowej mieszaniny reakcyjnej; ^b *dr* 1:1:0.1:0.07; ^c *dr* 1:0.72; ^d *dr* 1:0.88; ^e *dr* 1:1:0.1:0.07; ^f *dr* 1:0.13; ^g *dr* 1:0.08.

Analiza produktów reakcji podczas optymalizacji wykazała, że reakcję cyklizacji w obecności trietyloaminy (TEA) w *N,N*-dimetyloformamidzie, jak również w acetonitrylu, były najefektywniejsze, prowadząc do uzyskania **2.24a-d** z wydajnością odpowiednio 82% i 70%. Za trzy najmniej efektywne rozpuszczalniki uznano toluen, dichlorometan i tetrahydrofuran. Nieco lepszą, ale wciąż niezadowalającą wartość wydajności (32%), odnotowano w reakcji prowadzonej w węglanie dimetylu (DMC). Warto w tym miejscu wspomnieć, że w analogicznej reakcji cyklizacji, ale prowadzonej z udziałem chlorofluorowanej pochodnej **2.20a-d**, w widmach ¹⁹F oraz ³¹P NMR nie obserwowano konwersji substratu.

Jednak, co istotne, zauważono, że tylko dwa z czterech diastereoizomerów aminy z chiralną grupą zabezpieczającą **2.16b,d** oraz jeden w przypadku achiralnych grup blokujących rac-**2.18-2.19b** łatwo przekształcały się w *trans*-azyrydynę **2.24b,d**, rac-**2.25-2.26b**. Pozostałe diastereoizomery **2.16a,c** oraz rac-**2.18-2.19a** zdecydowanie trudniej cyklizowały do *cis*-azyrydyny **2.24a,c**, rac-**2.25-2.26a**. Ponadto należy zaznaczyć, że podczas syntezy azyrydyny nie dochodziło do racemizacji. Z obserwacji opartych na analizie NMR wynikało, że część *cis*-azyrydyny ulegała degradacji do kilku innych, niezidentyfikowanych produktów, co mogłoby

tłumaczyć różnice w uzyskanych stosunkach diastereoizomerów. Krótszy czas reakcji cyklizacji skutkował niecałkowitą konwersją substratu, natomiast wydłużenie czasu reakcji wpływało na powstawanie dodatkowych produktów ubocznych. We wszystkich badanych przypadkach cyklizacji dominował izomer *trans*-azyrydyny. Ponadto, zauważono szczególnie niską stabilność izomeru *cis* dla *rac*-**2.26a**, co można tłumaczyć czynnikami sterycznymi – dużym stłoczeniem dwóch pierścieni aromatycznych oraz grupy fosfonianowej.

W kolejnym kroku zbadano wpływ zastosowanej zasady na stosunek oraz wydajność reakcji tworzenia azyrydyny. W tym celu przeprowadzono wewnątrzcząsteczkową cyklizację związków **2.16a-d** lub *rac*-**2.18a,b** do odpowiednio **2.24a-d** lub *rac*-**2.25a,b** (Tabela 2.5). Reakcja związku **2.16a-d** (*dr* 1:1:0,1:0,07) z TEA w DMF (w 70 °C) prowadziła do azyrydyny **2.24a-d** ze stosunkiem izomerów *cis/trans* 0,78:1. Próba wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji związku **2.16a-d** bez udziału zasady, w temperaturze 70 °C w DMF, skutkowała otrzymaniem związku **2.24a-d** z niską wydajnością (38%), w wyniku częściowego rozkładu materiału wyjściowego. W tych samych warunkach w obecności zasady nieorganicznej – NaH, wykryto (¹⁹F NMR) śladowe ilości pożądanego produktu **2.24a-d** w surowej mieszaninie poreakcyjnej (wydajność <10%). Użycie chininy jako zasady skutkowało najlepszym rezultatem – 84% wydajności **2.24a-d**. Cyklizacja z zastosowaniem DBU, doprowadziła w głównym stopniu do powstania monofluorowanej enaminy (*Z*-**2.22a**/*E*-**2.22b** 0,31:1) oraz iminy (**2.23a,b**) (**2.22a,b**/**2.23a**, stosunek 1:0,05) z 21% wydajnością, podczas gdy, użycie DIPEA prowadziło do azyrydyny **2.24a-d** z 70% wydajnością i stosunkiem *cis/trans* 0,67:1. Nieoczekiwanie, transformacja związku **2.16a-d** przeprowadzona przy udziale *L*-proliny zapewniła produkt **2.24a-d** z 77% wydajnością (*cis/trans* 0,69:1). Wybrane zasady (TEA, chinina i prolina) zostały również wykorzystane w reakcji z aminą *rac*-**2.18a,b** z achiralną PG, a analiza NMR nie uwidoczniła żadnych istotnych różnic w porównaniu z cyklizacją **2.16a-d** (Tabela 2.5).

Tabela 2.5. Optymalizacja wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji – dobór zasady.

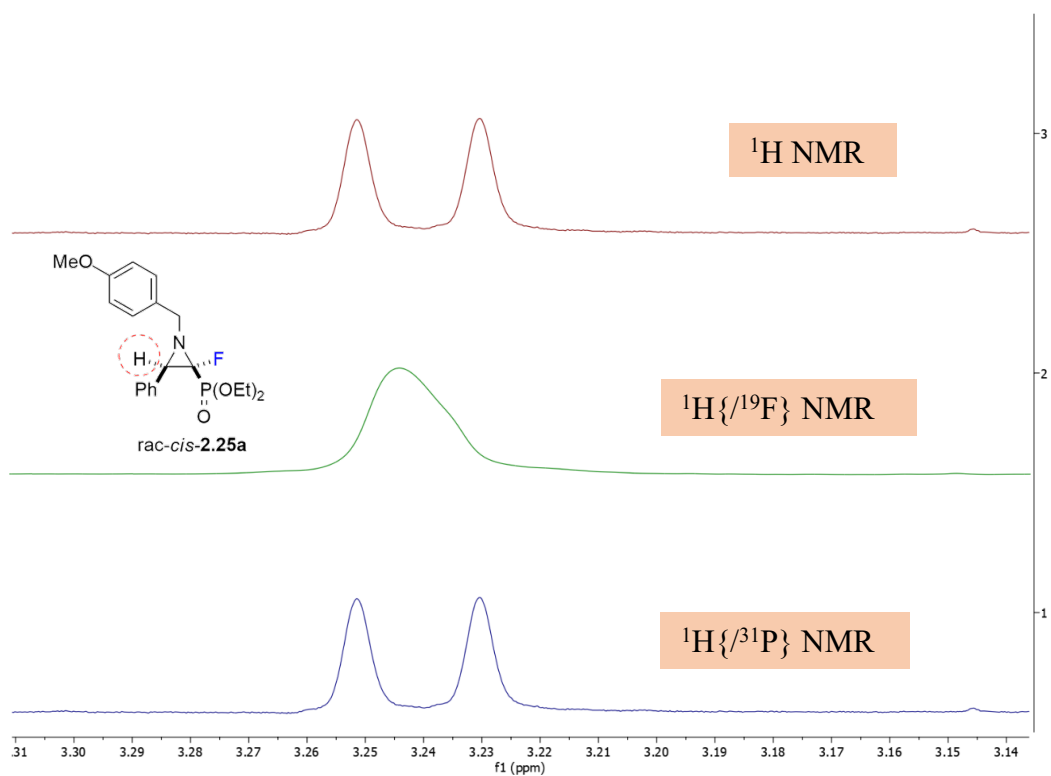
| Substrat | PG | Zasada | Wyd. [%] ^a | Azyrydyna | <i>cis/trans</i> ^a |
|---------------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|------------------------------------|
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | TEA | 82 | 2.24a-d | 0.78 ^e : 1 ^f |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | Chinina | 84 | 2.24a-d | 0.86 ^e : 1 ^f |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | <i>L</i> -Prolina | 77 | 2.24a-d | 0.69 ^e : 1 ^f |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | DBU | 21 ^d | 2.24a-d | 0.18 ^e : 1 ^f |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | DIPEA | 70 | 2.24a-d | 0.67 ^e : 1 ^f |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | NaH | <10 | 2.24a-d | - |
| 2.16a-d^b | (<i>S</i>)-MBn | - | 38 | 2.24a-d | 0.38 ^g : 1 ^h |
| rac- 2.18a,b^c | PMB | TEA | 79 | rac- 2.25a,b | 0.68 : 1 |
| rac- 2.18a,b^c | PMB | Chinina | 87 | rac- 2.25a,b | 0.92 : 1 |
| rac- 2.18a,b^c | PMB | <i>L</i> -Prolina | 69 | rac- 2.25a,b | 0.61 : 1 |

Warunki reakcji: amina (0.2 mmol), zasada (0.3 mmol), DMF, 70 °C, 4 h, naczynie Schlenka, gaz obojętny (N₂ lub Ar). ^a określone na podstawie ¹⁹F oraz/lub ³¹P NMR z surowej mieszaniny reakcyjnej; ^b *dr* 1:1:0.1:0.07; ^c *dr* 1:0.72; ^d główny produkt: **2.22-2.23a,b** (*Z*-**2.22a**/*E*-**2.22b** 1:0.31; **2.22a,b**/**2.23a,b** 1:0.05); ^e *dr* 1:0.13; ^f *dr* 1:0.08; ^g 1:0.06; ^h *dr* 1:0.03.

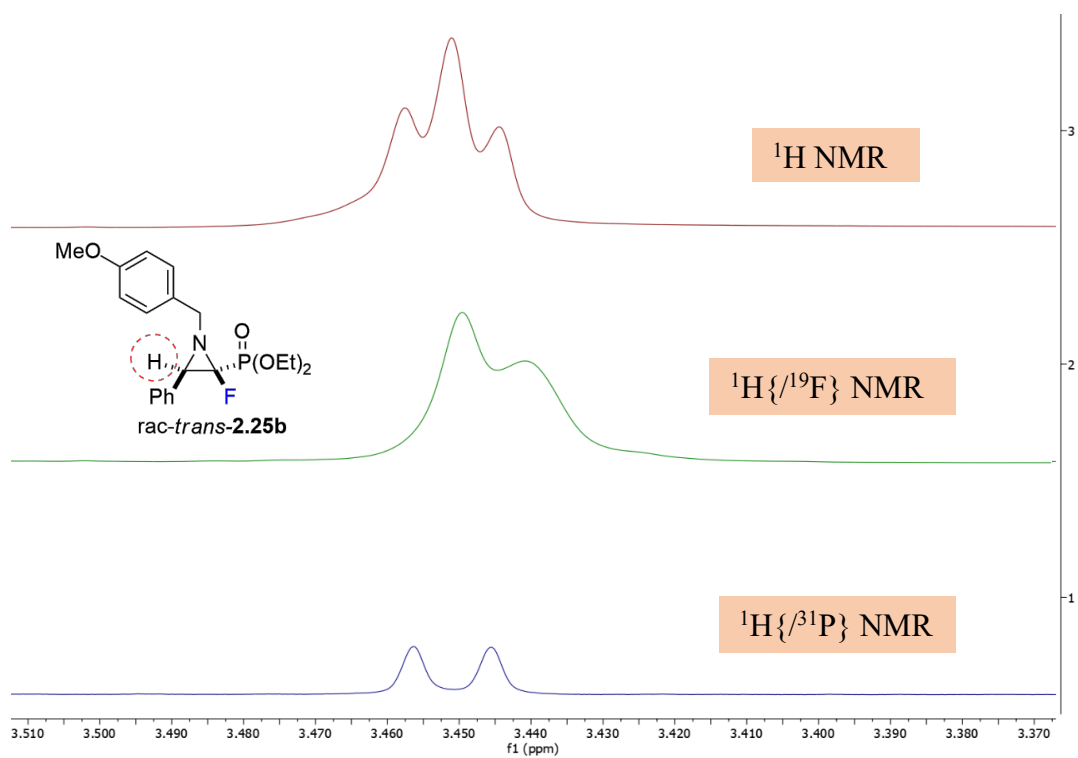
Na podstawie analizy ³¹P NMR zaobserwowano, że otrzymane azyrydyny (**2.24a-d** i rac-**2.25-2.26a,b**) są stabilne w kontakcie z powietrzem i mogą być przechowywane przez kilka miesięcy bez oznak rozkładu. Ponadto, nie odnotowano spontanicznej migracji atomu fluoru jak miało to miejsce w przypadku difluorowanych azyrydyn, co zostało opisane w części literaturowej dotyczącej halogenowanych azyrydyn. Warto jednak zauważyć, że podczas procesu oczyszczania metodą chromatografii kolumnowej, wymagana była uprzednia deaktywacja żelu krzemionkowego (za pomocą 1% roztworu trietyloaminy w heksanie), ze względu na silne powinowactwo fluorowanych azyrydynofosfonianów do fazy stacjonarnej (wydajność izolacyjna: na żelu krzemionkowym ~20-30 %, na deaktywowanym żelu krzemionkowym ~50-60%).

2.6. Określenie geometrii *cis/trans* otrzymanych 2-fluorowanych azyrydino-2-fosfonianów na podstawie analizy spektroskopowej NMR

Określenie stereochemii azyrydyn oparto na eksperymentach NMR przeprowadzonych dla rac-**2.25a,b**. Sygnał głównego izomeru *trans* rac-**2.25b** w ^{19}F NMR występował przy wartości δ : $-170,98$ ppm, jako dublet kwartetów z wyraźnym sprzężeniem fluoru z fosforem ($^2J_{\text{FP}}$ 111,7 Hz), protonem przy C-2 $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Ph})\text{CF}$ ($^3J_{\text{FH}}$ 4,3 Hz), a także z dwoma protonami benzyłowymi PG ($^4J_{\text{FH}}$ 5,1 Hz) poprzez sprzężenie dalekiego zasięgu. Analiza widma ^{31}P NMR potwierdziła obecność sygnału pochodzącego od rac-*trans*-**2.25b** przy δ : 10,95 ppm w postaci dubletu, podczas gdy sygnał pochodzący z *cis*-izomeru rac-**2.25a** obserwowano przy δ : 9,97 ppm (d, $^2J_{\text{FP}}$ 116,9 Hz). Wyraźną różnicę w przesunięciu sygnałów zauważono również w widmie ^{19}F NMR na którym sygnał od rac-*cis*-**2.25a**, znajdował się przy wartości δ : $-180,27$ ppm (dd, $^2J_{\text{FP}}$ 116,7 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ 8,4 Hz). Warto zaznaczyć, że dla izomeru *cis* rac-**2.25a** nie obserwowano sprzężenia między atomem fluoru, a protonami benzyłowymi z grupy ochronnej PMB. Dodatkowo, w związku z nierównoważnością magnetyczną protonów benzyłowych z PG,[137] analiza ^1H NMR wykazała obecność dwóch oddzielnych sygnałów w postaci d lub dd (rac-**2.25a**: 2x br d przy δ : 4,01 ppm i 4,15 ppm, $^2J_{\text{HH}}$ 13,6 Hz; rac-**2.25b**: 2x dd przy δ : 4,08 ppm, $^2J_{\text{HH}}$ 13,6, $^4J_{\text{HF}}$ 5,1 Hz oraz 4,46 ppm, $^2J_{\text{HH}}$ 13,6, $^4J_{\text{HF}}$ 2,8 Hz). Kluczowy sygnał pochodzący od protonu przyłączonego bezpośrednio do pierścienia azyrydiny $-\underline{\text{C}}\text{H}(\text{Ph})\text{CF}$ obserwowano przy δ : 3,45 ppm (t, $^3J_{\text{HF/P}}$ 4,1 Hz) dla izomeru *trans* rac-**2.25b** oraz δ : 3,26 ppm (d, $^3J_{\text{HF}}$ 8,5 Hz), dla izomeru *cis* rac-**2.25a**. Analiza widma protonowego NMR z odsprężeniem fluoru $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR uprościła oba sygnały do szerokiego, nieco zdeformowanego dubletu, odpowiednio przy wartości δ : 3,45 ppm ($^3J_{\text{HP}}$ 4,1 Hz) i szerokiego singletu przy δ : 3,25 ppm, podczas gdy odsprężanie fosforu $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR uprościło wyłącznie sygnał pochodzący od rac-**2.25b** (d, $^3J_{\text{HF}}$ 4,3 Hz) (Rysunki 2.10 i 2.11). Dane te wskazywały, że proton pochodzący od azyrydiny, w obu izomerach oddziaływał z atomem fluoru, natomiast tylko w przypadku *trans*-azyrydiny rac-**2.25b** obserwowano sprzężenie z atomem fosforu. Na podstawie powyższych eksperymentów NMR oraz danych literaturowych określono przypuszczalną geometrię otrzymanych 2-fluoro azyrydino-2-fosfonianów. Ponadto heteroatomy „wyciągające elektrony” (P i F) wpłynęły na zmniejszenie wartości stałych sprzężeń $^3J_{\text{HF}}$ $^3J_{\text{HP}}$.



Rysunek 2.10. Odsprężone widma protonowe (CDCl₃) dla związku *rac-cis*-2.25a.



Rysunek 2.11. Odsprężone widma protonowe (CDCl₃) dla związku *rac-trans*-2.25b.

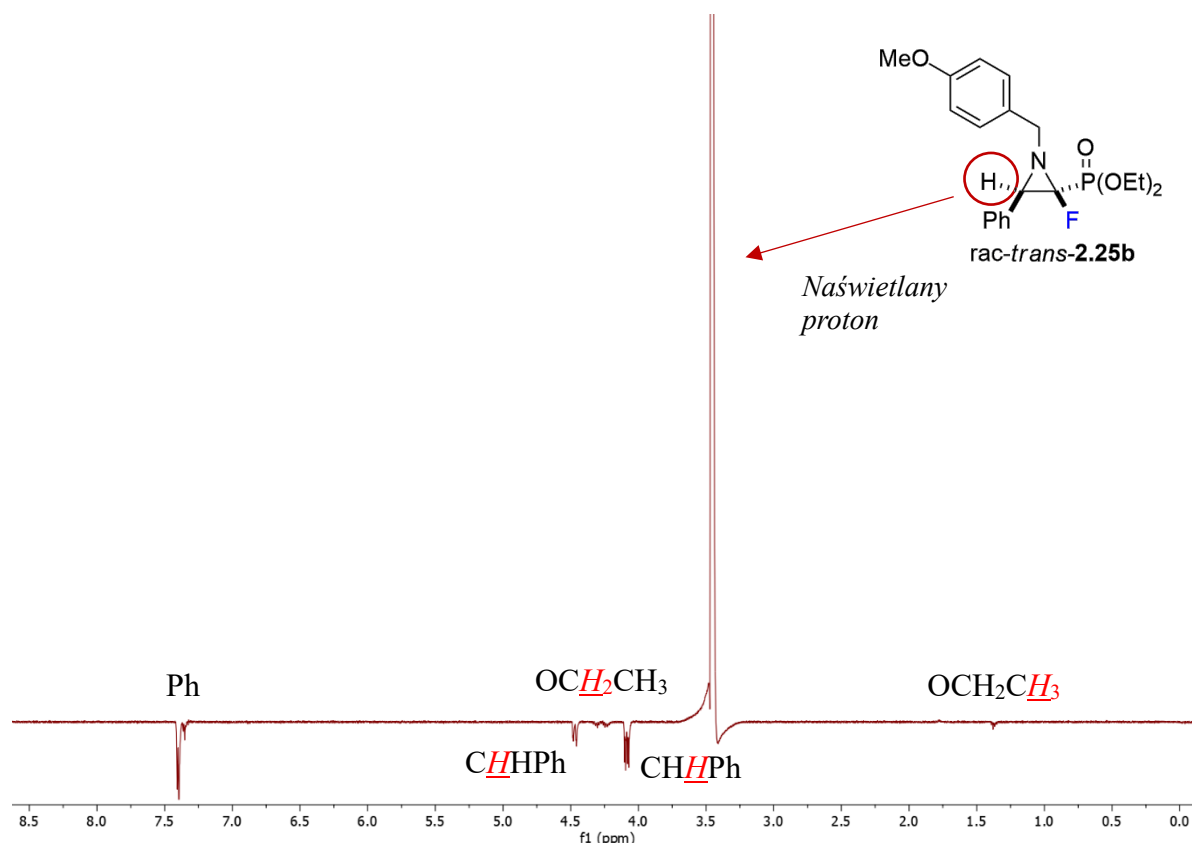
W oparciu o dostępną literaturę, dla podstawionych fluorowanych azyrydyn można było oszacować zakres stałych sprzężenia w zależności od przestrzennego ułożenia atomów protonu i fluoru: H-F_{trans}: 2-5 Hz, H-F_{cis}: 7-9 Hz.[51, 67] W związku z powyższym, przypisano wyższą obserwowaną wartość $^3J_{\text{H-F}}$ 8,4 Hz dla H-F w relacji *cis* (rac-**2.25a**) i niższą $^3J_{\text{H-F}}$ 4,3 Hz dla *trans* ułożenia H-F w rac-**2.25b**. Ponadto, literatura wskazuje, że dla orientacji *trans* H-P kąt dwuścienny CHCP jest bliski $\sim 180^\circ$, a w rezultacie stała sprzężenia wicynalnego $^3J_{\text{H-P}}$ powinna wynosić około 0-1 Hz. Wnioski te były w pełni zgodne z danymi eksperymentalnymi uzyskanymi dla rac-**2.25a** dla którego $^3J_{\text{H-P}}$ wynosiła 0 Hz. Podobną obserwację odnotowano w przypadku trifluorometylowanych cyklopropylofosfonianów ($^3J_{\text{H-P}} \sim 1$ Hz).[138] Strukturę otrzymanych azyrydynofosfonianów potwierdzono przy pomocy analizy ^{13}C NMR obserwując charakterystyczne sygnały ze stałymi sprzężeniami typowymi dla α -podstawionych fosfonianów azyrydiny, zlokalizowanymi dla C-2 przy δ : 83,95 ppm (dd, $^2J_{\text{CF/P}}$ 259,6; 231,6 Hz) oraz 86,67 (dd, $^2J_{\text{CF/P}}$ 274,0; 272,5 Hz), odpowiednio dla *trans*- i *cis*-azyrydiny. Najbardziej znaczące wartości przesunięć oraz stałych sprzężenia dla rac-**2.25a,b** przedstawiono w Tabeli 2.6. Analogiczne zależności obserwowano również w przypadku związków **2.24a-d**, rac-**2.26a,b**.

Tabela 2.6. Charakterystyczne wartości przesunięć oraz stałych sprzężeń na podstawie analizy NMR związku rac-**2.25a,b**.

| | rac-cis-2.25a | rac-trans-2.25b |
|--------------------------------------|---|---|
| ^{19}F NMR | -180,27 ppm (dd, $^2J_{\text{FP}}$ 116,9, $^3J_{\text{FH}}$ 8,4 Hz) | -170,98 (dq, $^2J_{\text{FP}}$ 111,7; $^3J_{\text{FH}}$ 4,3 Hz) |
| ^{31}P { ^1H } NMR | 9,97 ppm (d, $^2J_{\text{PF}}$ 116,9 Hz) | 10,95 (d, $^2J_{\text{PF}}$ 111,6 Hz) |
| NCHCFP | 3,26 (d, $^3J_{\text{HF}}$ 8,5 Hz) | 3,45 (t, $^3J_{\text{HF/P}}$ 4,1 Hz) |
| <u>C</u> FP | 86,67 (dd, $^1J_{\text{CF/P}}$ 274,0, 272,5 Hz) | 83,95 (dd, $^1J_{\text{CF/P}}$ 259,6; 231,6 Hz) |
| <u>CH</u> (Ph)CFP | 49,08 (dd, $^2J_{\text{CF/P}}$ 19,2; 1,3 Hz) | 48,43 (dd, $^2J_{\text{CF/P}}$ 12,9, 6,0 Hz) |
| <u>C</u> _{ipso} | 133,44-133,38 (m) | 133,58 (br d, $^3J_{\text{CF/P}}$ 5,2 Hz) |

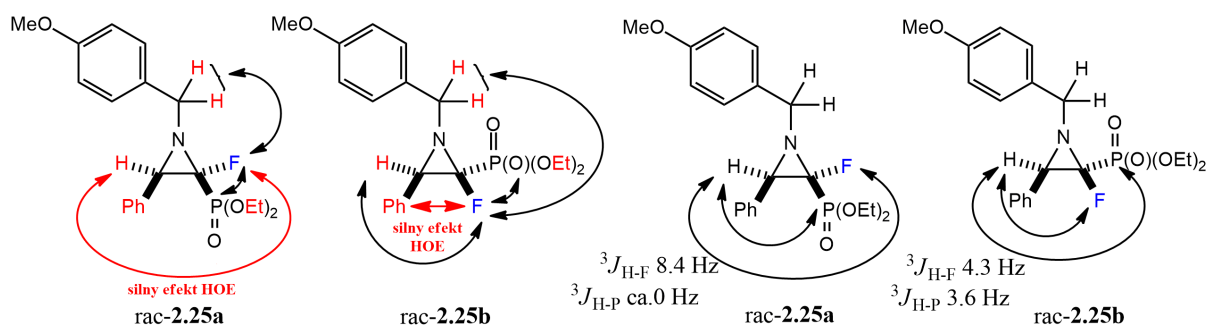
W celu potwierdzenia powyższych wniosków dotyczących geometrii uzyskanych azyrydyn, przeprowadzono dodatkowe eksperymenty NMR: 1D ^1H - ^1H (Jądrowy Efekt Overhausera, NOE, z ang. *Nuclear Overhauser Effect*), jak również 1D heterojądrowe NOE ^{19}F - ^1H (HOE NMR) dla obu izomerów rac-**2.25a,b**. W widmie 1D NOE odnaleziono analogiczne korelacje dla obu izomerów, występujące pomiędzy protonem azyrydiny NCHCFP a diastereotopowymi

protonami benzyłowymi - $\underline{CHH}Ar$. Co więcej, jako kluczowe, wykryto słabe korelacje między protonem azyrydyny $N\underline{CH}CFP$ (t , δ : 3,45), a protonami grupy fosfodiesterowej - $P(O)(O\underline{CH}_2\underline{CH}_3)_2$ tylko dla izomeru *trans* (**rac-2.25b**), co wskazuje, na umieszczenie tych podstawników po tej samej stronie pierścienia (Rysunek 2.12).



Rysunek 2.12. Widmo 1D 1H - 1H NOE NMR ($CDCl_3$) związku **rac-trans-2.25b**.

Ponadto, widmo 1D HOE NMR dla izomeru *trans* (**rac-2.25b**) ujawniło silne korelacje między atomem fluoru, a blisko położonymi protonami z pierścienia fenyłowego $NCH(\underline{Ph})CFP$. Jednocześnie analogiczną korelację zaobserwowano dla **rac-2.25a**, ale ze zdecydowanie słabszym efektem HOE. Na tej podstawie założono, że intensywność korelacji może wskazywać na relację *cis* atomu halogenu oraz pierścienia fenyłowego dla **rac-2.25b**. Z kolei, w przypadku **rac-2.25a** najbardziej intensywne korelacje HOE wykryto dla protonu $N\underline{CH}CFP$ z atomem fluoru (Rysunek 2.13).

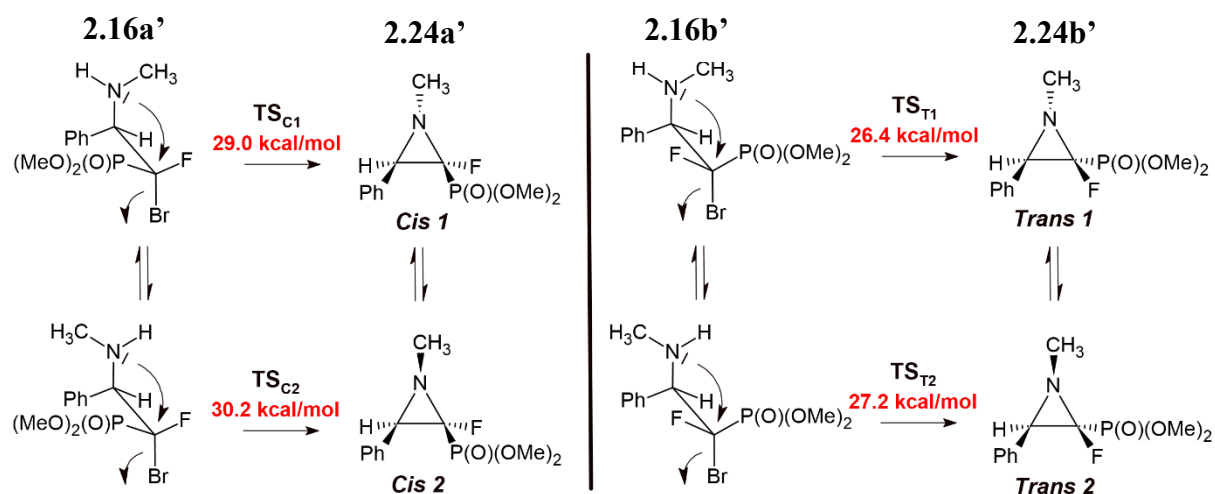


Rysunek 2.13. Korelacje F - H oraz sprzężenia H - F , H - P dla rac -**25a,b** na podstawie 1H - ^{19}F HOE oraz 1H , $^1H\{^{19}F\}$, $^1H\{^{31}P\}$ NMR.

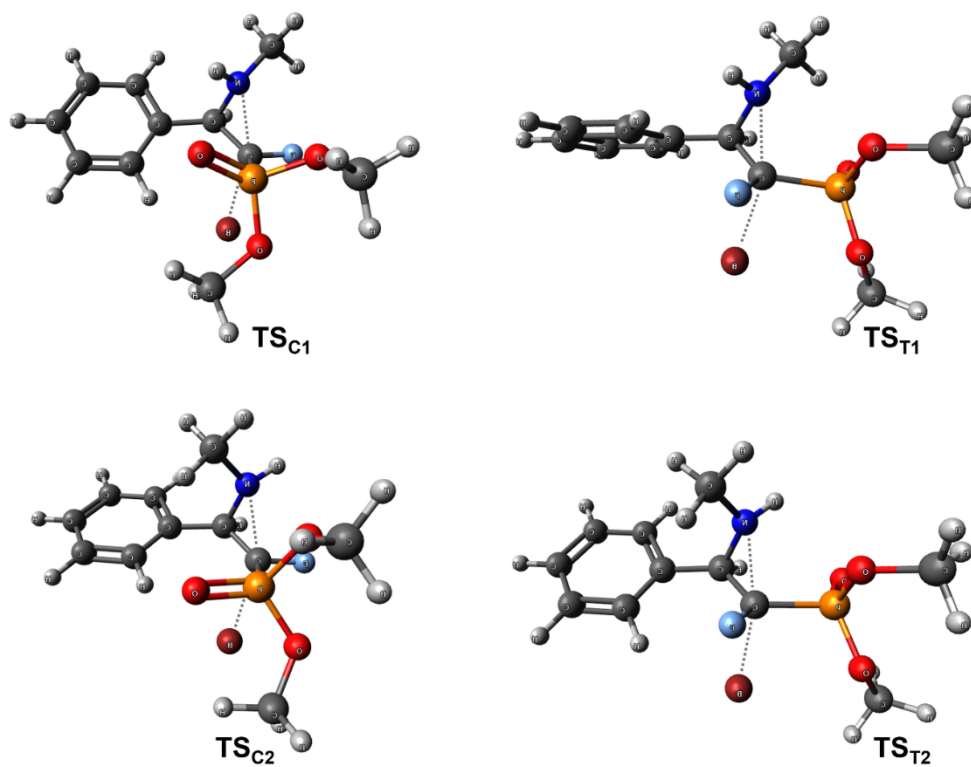
Mając możliwość syntezy obu izomerów azyrydyny, w kolejnym kroku postanowiono otrzymać optycznie czysty diastereoizomer azyrydynofosfonianu. Biorąc pod uwagę fakt, że jeden z diastereoizomerów bromofluorowanych aminofosfonianów mógł ulegać swobodnej cyklizacji już w temperaturze pokojowej, podczas gdy drugi pozostawał nienaruszony w mieszaninie reakcyjnej, zdecydowano się otrzymać tą metodologią pojedynczy izomer azyrydyny. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że szczególne zainteresowanie chiralnymi aminofosfonianami (azyrydynofosfonianami) wynika z ich potencjalnego zastosowania jako związków przeciwbakteryjnych lub inhibitorów enzymów, co zostało szczegółowo omówione w części literaturowej. Pomimo wielu prób, wszystkie próby oddzielenia aminy i azyrydyny na tym etapie nie powiodły się.

2.7. Analiza wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji α,α -halofluorowanych β -aminofosfonianów w oparciu o obliczenia DFT

Aby wyjaśnić zaobserwowane różnice w tendencjach do cyklizacji par diastereoizomerów α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianów np. **2.16a,c** oraz **2.16b,d**, wykonano obliczenia DFT w celu wyznaczenia barier energetycznych dla szlaków reakcji prowadzących do wszystkich możliwych azyrydyn (z ułożeniem *cis* lub *trans* grupy fenylovej i fosfonianowej). Wobec powyższego, przedstawione wcześniej związki modelowe **2.16a'** i **2.16b'** przypisano jako substraty, podczas gdy **2.24a'** (Cis 1, Cis 2) oraz **2.24b'** (Trans 1, Trans 2) służyły odpowiednio jako pary diastereoizomerów azyrydyny (Rysunek 2.14). Wyliczone wartości energii potencjalnej wykazały, że w związku z dużym stłoczeniem sterycznym pomiędzy grupą fenyłową i fosfonianową, stany przejściowe (TS_{C1} , TS_{C2}) prowadzące do *cis*-azyrydyny (**2.24a'**) posiadają wyższą energię (około 3 kcal/mol) niż stany przejściowe prowadzące do *trans*-azyrydyny tj. TS_{T1} , TS_{T2} (**2.24a'**) (Rysunek 2.14). Zoptymalizowane struktury stanów przejściowych prowadzących do powstania obu azyrydyn przedstawiono na Rysunku 2.15. Uzyskane wyniki, z których wynikało, że związek **2.16b'** łatwiej ulegał reakcji cyklizacji, były zgodne z danymi eksperymentalnymi. Ponadto warto zauważyć, że zgodnie z obliczeniami DFT, najbardziej stabilnym konformerem **2.16b'** był **E1** – gotowy do reakcji cyklizacji S_N2 , z ułożeniem *anti* C-N/C-Br. Konkludując, badania teoretyczne wyjaśniły uzyskane eksperymentalnie różnice w łatwości cyklizacji pojedynczych diastereoizomerów aminy.



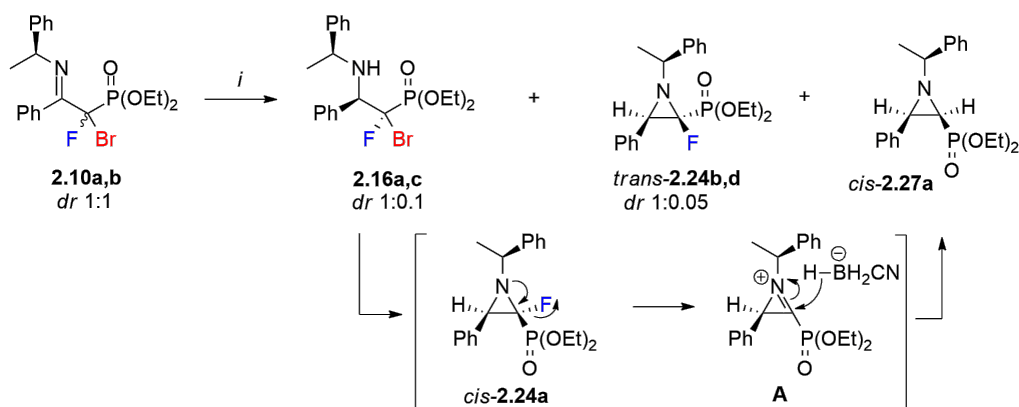
Rysunek 2.14. Proponowany mechanizm tworzenia azyrydyn **2.24a,b'** z **2.16a,b'** oraz ich względne wartości barier energetycznych.



Rysunek 2.15. Zoptymalizowane struktury stanów przejściowych prowadzące do utworzenia azyrydyn przedstawionych na Rysunku 2.14.

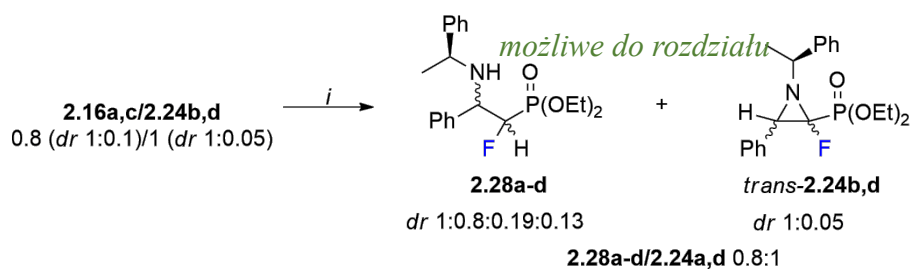
2.8. Izolacja chiralnej *trans*-azyrydyny **2.24b,d** i niefluorowanej *cis*-azyrydyny **2.27a**

W związku z brakiem możliwości rozdziału izomerów *cis/trans* fluorowanych azyrydyn, opracowano nowe podejście syntetyczne prowadzące do uzyskania *trans*-azyrydyny (*trans*-**2.24b,d**) z wysoką diastereoselektywnością, które opierało się na jednoetapowej (ang. *one-pot*) reduktywnej cyklizacji pary diastereoizomerów aminy. W tym celu przeprowadzono reakcję związku **2.10a,b** z cyjanotrihydroboranem sodu i lodowatym kwasem octowym w temperaturze 70 °C przez okres 3 godzin (Schemat 2.6). Zastosowane warunki reakcyjne skutkowały diastereoselektywną redukcją iminy, a ponadto dwa z czterech diastereoizomerów aminofosfonianu **2.16b,d** zostały przekształcone w jednym etapie do *trans*-azyrydyny (*trans*-**2.24b,d** *dr* 1:0,05). Analiza ³¹P NMR wykazała również niewielką ilość niefluorowanej azyrydyny *cis*-**2.27a** (stosunek produktów po 3 godzinach: **2.16a,c/trans-2.24b,d/cis-2.27a**: 0,8:1:0,2). Wydłużenie czasu reakcji sprzyjało konwersji **2.16a,c** do *cis*-**2.27a** (stosunek produktów po 7 godzinach: **2.16a,c/trans-2.24b,d/cis-2.27a** 0,3:1:0,7). Warto jednak mieć na uwadze, że dłuższy czas reakcji powodował równoczesne tworzenie kilku niezidentyfikowanych produktów ubocznych. Na podstawie powyższych obserwacji, wysunięto hipotezę, że diastereoizomery **2.16a,c** mogły ulegać powolnej cyklizacji do *cis*-azyrydyny **2.24a,c**, a następnie w wyniku odejścia atomu fluoru i utworzenia azyryny (Schemat 2.6) zachodziła addycja anionu wodorkowego od strony przeciwnej **A** w stosunku do grupy arylovej i stereospecyficzne tworzenie *cis*-azyrydyny *cis*-**2.27a**. Stereochemię *cis*-**2.27a** wydedukowano na podstawie stałej sprzężenia ³J_{HH} 6,7 Hz, która była typowa dla ułożenia *cis* H-H i zgodna z danymi zawartymi w literaturze. Do podobnych wniosków doszli De Kimpe i współprac., podczas badania reduktywnej cyklizacji dichloroimin z wytworzeniem *N*-podstawionych *cis*-2-arylo-3-alkiloazyrydyn.[38]



Schemat 2.6. Redukcja **2.10a,b** w podwyższonej temperaturze. *Warunki reakcji:* *i.* **2.10a,b** (0.2 mmol), NaBH₃CN (1.4 mmol), CH₃COOH (0.4 mmol), MeOH, 70 °C, 3 – 7 godz. Uwaga: W celu uproszczenia, dla związków **2.16a,c** oraz **2.24b,d** przedstawiono stereochemię tylko głównych izomerów (**2.16a** oraz **2.24b**).

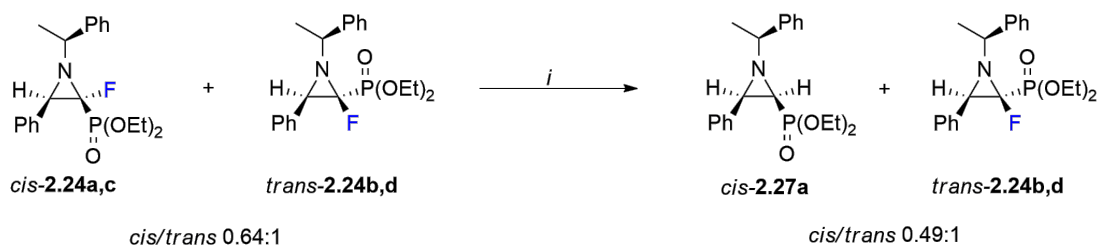
Spośród mieszaniny trzech związków **2.16a,c**, **2.24b,d** oraz *cis*-**2.27a**, tylko niefluorowaną *cis*-azyrydynę *cis*-**2.27a**, która była zdecydowanie bardziej polarna w porównaniu z fluorowanym analogiem (R_F dla **2.16a,c** i *trans*-**2.24b,d**: 0,75, R_F dla *cis*-**2.27a**: 0,3, heksan/AcOEt 3/7, *v:v*) można było oddzielić za pomocą chromatografii kolumnowej (wyd. 32%). Celem wyizolowania *trans*-azyrydyny **2.24b,d**, do mieszaniny **2.16a,c/trans-2.24b,d** dodano tetrahydroboran sodu i katalityczną ilość Pd/C (10% molowych). Po 20 minutach reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej, zaobserwowano jedynie konwersję związku **2.16a,c** do **2.28a-d** (Schemat 2.7). Co interesujące, obecność palladu sprzyjała racemizacji **2.16a,c** na dwóch centrach stereogenicznych (C-1 oraz C-2), w wyniku czego z **2.16a,c** (*dr* 1: 0,1) otrzymano monofluorowaną aminę **2.28a-d** jako mieszaninę czterech diastereoizomerów (*dr* 1:0,8:0,19:0,13). Podejście to, monitorowane za pomocą TLC, doprowadziło do wyraźnego rozdzielania dwóch „spotów” na TLC (R_F dla *trans*-**2.24b,d**: 0,75, R_F dla **2.28a-d**: 0,65; heksan/AcOEt 3/7, *v:v*), co w efekcie skutkowało możliwością wyizolowania *trans*-azyrydyny **2.24b,d** z wydajnością 65% i bardzo wysoką diastereoselektywnością (*dr* 1:0,06).



Schemat 2.7. Syntetyczne podejście do oddzielenia *trans*-azyrydyny **2.24b,d** z mieszaniny reakcyjnej z udziałem **2.16a,c/ trans-2.24b,d**. Warunki reakcji: *i*. **2.16a,c/trans-2.24b,d** (0.2 mmol)*, NaBH₄ (0.6 mmol), Pd/C (10 % mol.), MeOH, temp. pok., 20 min. * ilości przeliczone na **2.16a,c**.

2.9. Transformacje 2-fluoro azyrydino-2-fosfonianów

Bazując na powyżej opisanej strategii, mieszaninę izomerów azyrydiny **2.24a-d** *cis/trans* (*dr*) 0,64(*dr* 1:0,07)/1(*dr* 1:0,09) potraktowano tetrahydroboranem sodu w celu otrzymania niefluorowanej, optycznie czynnej azyrydiny *cis*-**2.27a** (Schemat 2.8). Reakcja, analogicznie jak w poprzednim przypadku zachodziła poprzez utworzenie produktu przejściowego – azyryny, do której przyłączył się anion wodorkowy, prowadząc ostatecznie do związku *cis*-**2.27a** z 39% wydajnością.

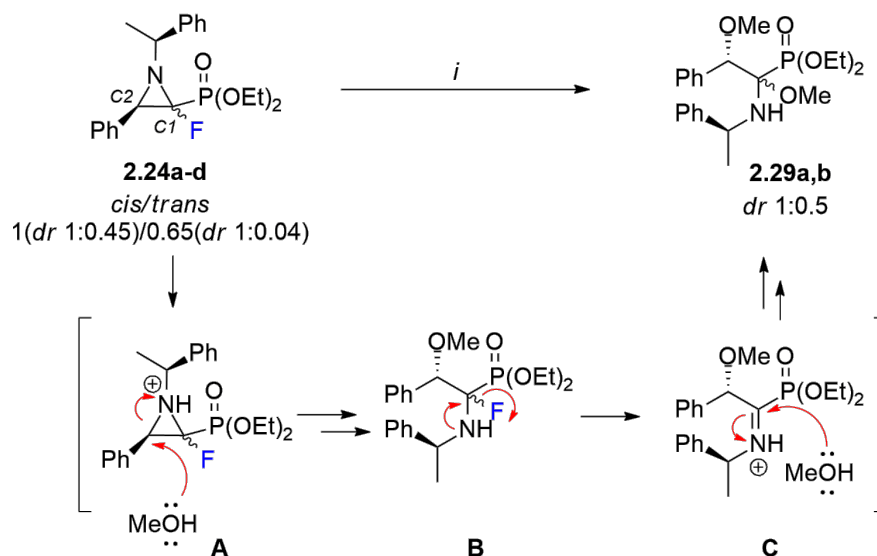


Schemat 2.8. Transformacja azyrydiny **2.24a-d** w reakcji z NaBH₄. *Warunki reakcji:* i. **2.24a-d** (0,2 mmol), NaBH₄ (0,4 mmol), MeOH, 70 °C, 3 godz. *Uwaga:* W celu uproszczenia, przedstawiono stereochemię tylko głównych izomerów (**2.24a,b**).

Analogicznie, jak przedstawiono na Schemacie 2.6, w reakcji uczestniczyła tylko jedna para diastereoizomerów (*cis*-azyrydiny), podczas gdy pozostałe dwa diastereoizomery (*trans*-azyrydiny) pozostały nieprzereagowane w mieszaninie reakcyjnej. Dzięki opracowaniu tej metodologii możliwe było wyizolowanie chiralnych azyrydyn, zarówno fluorowanych, jak i tych niezawierających atomu fluoru.

Ponadto, reaktywność fluorowanych azyrydino-2-fosfonianów zbadano poprzez regioselektywne otwarcie pierścienia **2.24a-d** – innej frakcji niż powyżej: (*cis/trans* 1(*dr* 1:0,45)/0,65(*dr* 1:0,04)). Ze względu na obecność grupy ochronnej (*S*)-MBn, wymagana była wcześniejsza *N*-aktywacja azyrydiny **2.24a-d**. W przypadku fluorowanych azyrydino-2-fosfonianów, kwasy Lewisa (np. Yb(OTf)₃, CeCl₃) okazały się być nieskuteczne. Podobna obserwacja została opisana przez Beksultanovą, podczas próby otwarcia pierścienia azyrydino-2-fosfonianów katalizowanej łagodnym kwasem Lewisa – BF₃xOEt₂.^[94] Właściwość ta mogła wynikać z efektu indukcyjnego podstawników elektroujemnych, zwłaszcza atomu fluoru, który powoduje zmniejszenie charakteru zasadowego atomu azotu. Finalnie, reakcja **2.24a-d**

(*cis/trans* 1(*dr* 1:0,45)/0,65(*dr* 1:0,04) z metanolem jako czynnikiem nukleofilowym i kwasem siarkowym (VI) użytym do aktywacji azyrydyny, doprowadziła do otrzymania α , β -dimetoksy podstawionego α -aminofosfonianu **2.29a,b** z wydajnością 86% i *dr* 1:0,5. Na podstawie analizy widm NMR i HRMS potwierdzono strukturę produktu otwarcia pierścienia i zaproponowano możliwy mechanizm reakcji (Schemat 2.9).



Schemat 2.9. Katalizowana kwasem reakcja otwarcia pierścienia związku **2.24a-d**. *Warunki reakcji i.* **2.24a-d** (0.5 mmol), H₂SO₄ 98% (~ 0,5 mmol), MeOH, 60 °C, 3 godz. Uwaga: W celu uproszczenia, dla atomu C-2 **2.24a-d** przedstawiono konfigurację wyłącznie głównych izomerów.

Rozważając aspekt mechanistyczny, w pierwszym etapie cząsteczka MeOH zaatakowała aktywowaną kwasem azyrydynę **A** (Schemat 2.9) od strony z mniejszą zawadą przestrzenną, co prowadziło do α -fluoro- α -aminofosfonianu **B**. Reakcja zachodziła z inwersją konfiguracji na atomie C-2. Po przyłączeniu pierwszej cząsteczki metanolu, wolna para elektronowa z atomu azotu utworzyła wiązanie podwójne C=N, powodując jednocześnie odejście anionu fluorkowego. Reaktywny produkt pośredni **C** wykazywał dużą podatność na atak kolejnej cząsteczki MeOH, prowadząc finalnie do powstania związku **2.29a,b** (*dr* 1:0,5). Biorąc pod uwagę czynniki steryczne oraz efekt indukcji chiralnej grupy zabezpieczającej, założono, że to ostatni etap był odpowiedzialny za różnice *dr* produktu w stosunku do substratu **2.24a-d**. W porównaniu z redukcją imin **2.10-2.11**, **2.14a,b**, również w dyskutowanym przypadku wpływ „chiralnego pomocnika” był zauważalny (substrat **2.24a-d** *cis/trans* 1(*dr* 1:0,45)/ 0,65(*dr*

1:0,04); produkt **2.29a,b** *dr* 1:0,5). Bazując na modelu Houka, podobnie jak pokazano to na Rysunku 2.5, przyjęto względną stereochemię związku **2.29a,b** jako odpowiednio 1'*S*, 1*R*, 2*S* i 1'*S*, 1*S*, 2*S*. Przeprowadzono również reakcję związku **2.24a-d** z lodowatym kwasem octowym, zgodnie z protokołem zaproponowanym przez Wróblewskiego i współprac.,[79] jednak na podstawie analizy widma ³¹P NMR mieszaniny poreakcyjnej, nie stwierdzono jakiegokolwiek konwersji związku **2.24a-d**.

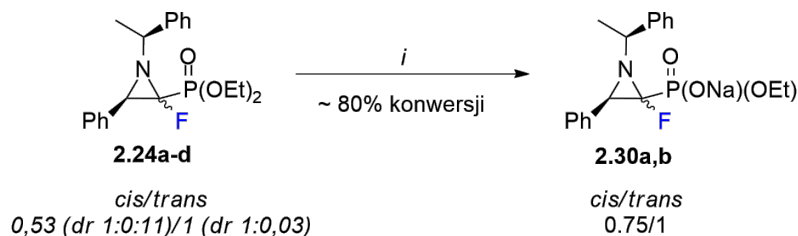
Analiza spektroskopowa produktu otwarcia pierścienia **2.29a,b** wykazała występowanie dwóch sygnałów w postaci singletów na widmie ³¹P NMR przy δ : 17,32 ppm i 18,20 ppm wskazując na utworzenie diastereoizomerów w stosunku *dr* 0,78:1. Dodatkowo w widmie ¹³C NMR zaobserwowano sygnał pochodzący od C- α i znajdujący się odpowiednio przy δ : 103,89 ppm i 104,47 ppm jako dublet o dużej stałej sprzężenia ¹J_{CP} 196,3 Hz, który jest charakterystycznych dla α -podstawionych α -aminofosfonianów. Dla porównania, sygnał pochodzący od atomu węgla C- β odnaleziono przy δ : 62,24 ppm (d, ²J_{CP} 7,2 Hz) i 63,38 ppm (d, ²J_{CP} 14,7 Hz). Powyższe dane jednoznacznie potwierdziły strukturę związku **2.29a,b**.

2.10. Wstępna ocena potencjalnych właściwości biologicznych zsyntetyzowanych 2-fluoroazyrydino-2-fosfonianów

Opierając się na obiecujących wynikach tureckich naukowców, którzy wykazali właściwości przeciwbakteryjne azyrydino-2-fosfonianów (zarówno w formie di- jak i monoestrów), [128-130] postanowiono we współpracy z Wydziałem Biologii UAM (dr Jakub Baranek), zweryfikować zdolność przeciwbakteryjną związków **2.24a-d** oraz **2.25a,b**. W tym celu wybrano 5 szczepów bakteryjnych (Gram-dodatnie G+: *Staphylococcus aureus* – gronkowiec złocisty, *Bacillus cereus* – laseczka woskowa oraz Gram-ujemne G-: *Escherichia coli* – pałeczka okrężnicy, *Pseudomonas aeruginosa* – pałeczka ropy błękitnej, *Salmonella enterica* – pałeczka paraduru) i wykonano serię analogicznych testów biologicznych metodą krążkowo – dyfuzyjną (ang. *disc-diffusion*). Pomimo wielu prób, wykazano brak aktywności przeciwdrobnoustrojowej związków **2.24a-d** oraz **2.25a,b**. Szczegółowa analiza pokazała, że wzrost bakterii następował już przy samych krążkach antybiotykowych, jednak w kilku przypadkach zauważono, że wzrost ten był nieco inny niż w dalszej części płytki (ale nie bakteriostatyczny). Równolegle, dla wszystkich pięciu gatunków bakterii przeprowadzono próbę wyznaczenia krzywej wzrostu bakterii oraz wartości MIC (ang. *Minimum Inhibitory Concentration*) w obecności związków **2.24a-d** oraz **2.25a,b**. We wszystkich testowanych przypadkach, krzywa wzrostu, nawet po podaniu dawki 1000 µg/ml **2.24a-d** lub **2.25a,b** nie różniła się w znaczący sposób od próby kontrolnej (20% DMSO w H₂O – odpowiadające stężeniu w badanych próbkach). Obserwacja ta, jednoznacznie wskazywała, że wartość MIC obu badanych związków **2.24a-d** oraz **2.25a,b** wynosiła powyżej 1000 µg/ml, a co za tym idzie, związki te nie wykazywały spodziewanego działania bakteriobójczego. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że niezadowalające wyniki biologiczne mogły być spowodowane trudnością w rozpuszczeniu azyrydyn w 20% roztworze DMSO w H₂O, który był konieczny do przeprowadzenia badań biologicznych. Z drugiej strony, wykazano, że sam roztwór DMSO o stężeniu powyżej 20% (bez rozpuszczonego związku) działał już bakteriobójczo wobec badanych bakterii. Fakt ten, może zachęcać do próby syntezy monoestrów fosfonianowych – docelowo w postaci soli sodowych, które najprawdopodobniej wykazywałyby lepszą rozpuszczalność w układach wodnych i być może wpływałoby to na wzrost aktywności biologicznej. W związku z ograniczeniami czasowymi, wspomniane testy biologiczne dla monoestrów zostaną przeprowadzone w najbliższej przyszłości.

2.11. Wstępna optymalizacja reakcji monohydrolizy grupy fosfodiesterowej w azyrydino-2-fosfonianach

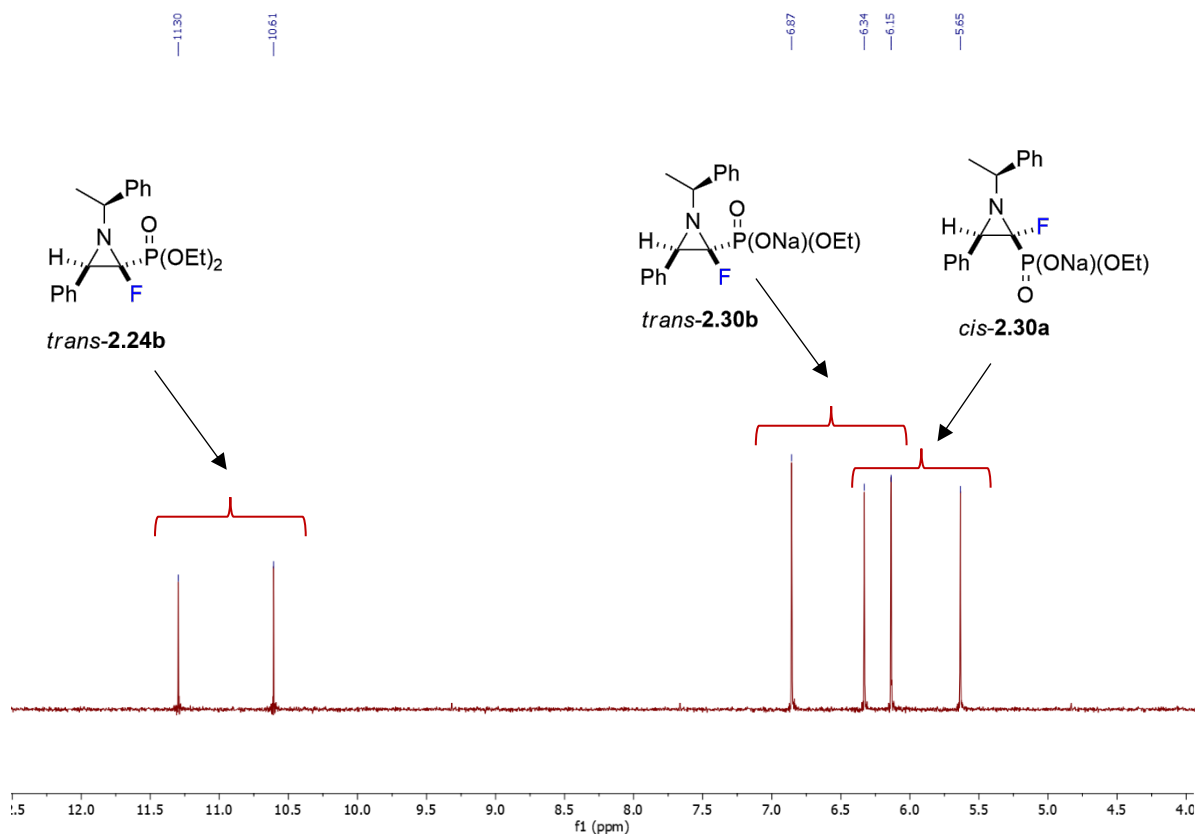
Mając powyższe na uwadze, podjęto wstępne próby hydrolizy jednej z grup etoksyłowych związku **2.24a-d** do odpowiedniego monoestru fosfonianu (Schemat 2.10).



Schemat 2.10. Hydroliza azyrydino-2-fosfonianu **2.24a-d** do odpowiedniej soli sodowej monoestru fosfonoazyrydiny **2.30a,b**. *Warunki reakcji i.* **2.24a,b** (0,1 mmol), NaI (0,2 mmol), aceton, temp. wrzenia, 2 dni.

W tym celu, w oparciu o dostępną literaturę, przetestowano kilka układów reakcyjnych, rozpoczynając od jednego z najbardziej popularnych odczynników używanych do hydrolizy fosfonianów – bromku trimetylosililu (TMSBr, 1 ekw.).[139] Pomimo wstępnej optymalizacji reakcji i sprawdzenia kilku różnych warunków reakcyjnych, analiza NMR surowej mieszaniny preakcyjnej, wykazała prawdopodobny rozpad związku heterocyklicznego **2.24a-d** i utworzenie wielu niezidentyfikowanych produktów, w większości pozbawionych atomu fluoru. Podobne obserwację odnotowano w przypadku hydrolizy związku **2.24a-d** z użyciem wodorotlenku sodu w obecności promieniowania mikrofalowego (5 min, 120 °C).[140] Z drugiej strony, zastosowanie wodorotlenku litu w mieszaninie rozpuszczalników THF/H₂O/MeOH (3:1:1, v:v), przez okres 4 godzin w temperaturze 60 °C, nie powodowało konwersji substratu **2.24a-d**. [129] Efektywnym układem reakcyjnym był dwukrotny nadmiar jodku sodu w acetonie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika.[141] Analiza spektroskopowa sygnałów diagnostycznych z surowej mieszaniny reakcyjnej (monitorowana za pomocą ³¹P NMR przy pomocy sondy DMSO-d₆), wykazała 80% konwersji związku **2.24a-d** (*cis/trans* 0,53:1) po dwóch dniach reakcji. W widmie ³¹P NMR zaobserwowano obecność dwóch nowych sygnałów w postaci dubletów przy δ: 6,51 ppm (³J_{PF} 107,9 Hz) oraz 5,99 ppm (³J_{PF} 101,4 Hz) sugerujących powstanie prawdopodobnie *trans* oraz *cis*-azyrydiny (*trans/cis* 1: 0,75) w formie soli sodowej monoestru kwasu fosfonowego **2.30a,b**, podczas gdy sygnały odpowiadające pozostałym dwóm diastereoizomerom były niewidoczne (Rysunek 2.16).

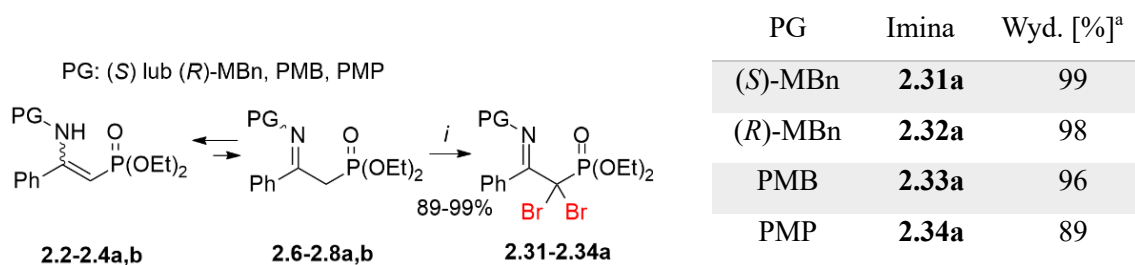
Rozbieżności w stosunkach *dr* pomiędzy substratem, a produktem, były wynikiem niecałkowitej konwersji *trans*-fosfonoazyrydyny **2.24b**, która zdecydowanie wolniej ulegała reakcji hydrolizy. Co istotne, nie zaobserwowano tworzenia dodatkowych produktów ubocznych, a analiza TLC jednoznacznie wskazywała na utworzenie soli.



Rysunek 2.16. Widmo ^{31}P NMR (DMSO- d_6) surowej mieszaniny po reakcji hydrolizy **2.24a,b** z jodkiem sodu w acetonie.

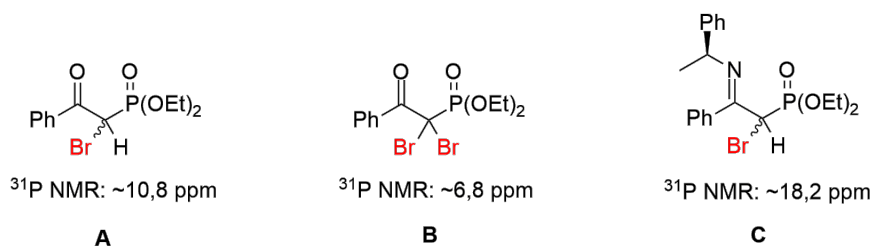
2.12. Diastereoselektywna synteza α,α -bromowanych β -aminofosfonianów

Kontynuując tematykę syntezy trójczłonowych związków heterocyklicznych, w kolejnym kroku zdecydowano poszerzyć bibliotekę niefluorowanych azyrydino-2-fosfonianów. Na podstawie wcześniej opracowanej metody syntezy α,α -halofluorowanych β -aminofosfonianów, zastosowano analogiczną ścieżkę syntetyczną, celem uzyskania α,α -dibromowanych β -aminofosfonianów. W tym celu, do mieszaniny tautomerów β -enaminofosfonianów **2.2-2.5a,b** oraz β -iminofosfonianów **2.6-2.9a,b** zarówno z czynnymi optycznie PG: (*S*) oraz (*R*)-MBn **2.2-2.3a,b/2.6-2.7a,b** jak i z achiralnymi – PMB i PMP **2.4-2.5a,b/2.8-2.9a,b** grupami ochronnymi (omówionymi w podrozdziale 2.2), wprowadzono dwukrotny nadmiar *N*-bromoimidu kwasu bursztynowego. Reakcja halogenowania, prowadzona w temperaturze pokojowej przez okres 20 minut, prowadziła do otrzymania α,α -bromowanych β -iminofosfonianów **2.31-2.34a** z wydajnościami od 89% dla **2.34a** (PG = PMP) do 99% dla **2.31a** (PG = (*S*)-MBn) (Schemat 2.11).



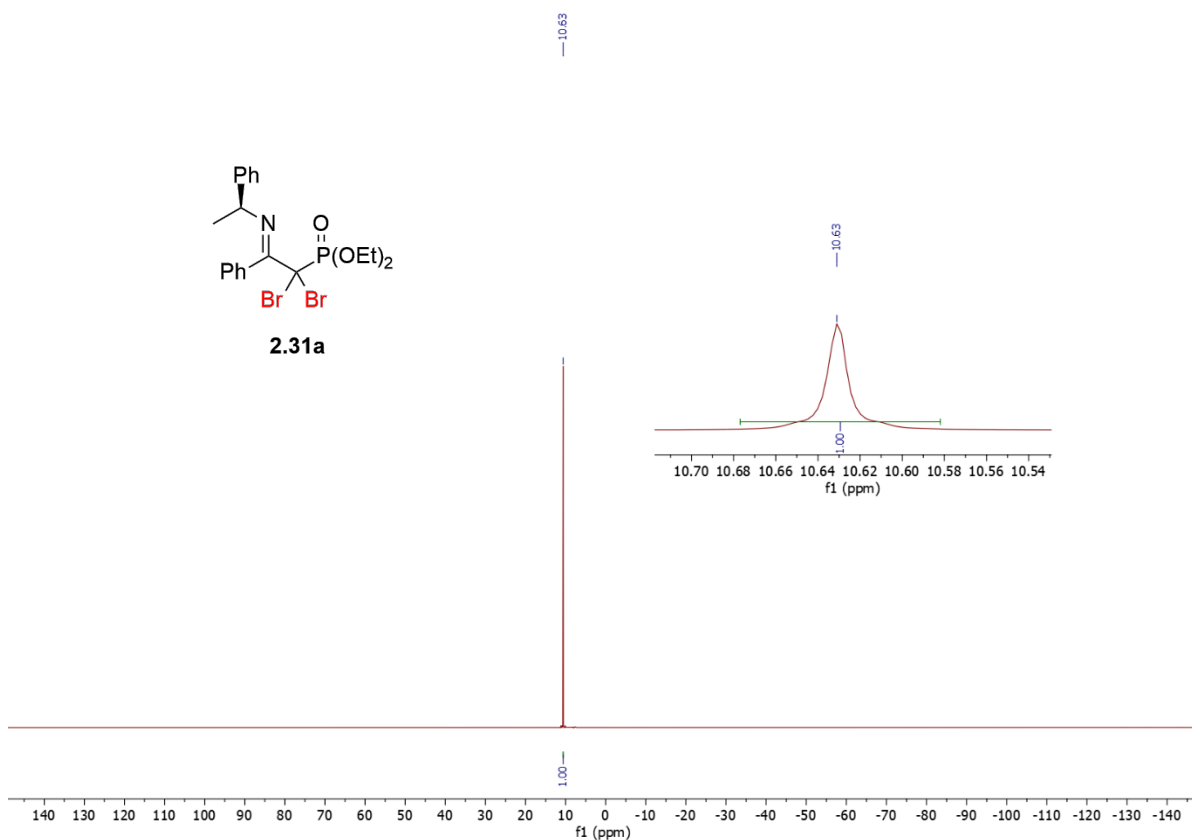
Schemat 2.11. Synteza α,α -dibromowanych β -iminofosfonianów **2.31-2.34a**. *Warunki reakcji:* *i.* **2.2-2.5a,b/2.6-2.9a,b** (0.5 mmol), NBS (1.1 mmol), CH₃CN, temp. pok., 20 min. ^a wyd. po izolacji.

Należy jednak zaznaczyć, że dobór warunków reakcji dibromowania prowadzony był na 100-150 miligramowej ilości substratu, a próby zwiększenia skali powodowały wyraźny spadek wydajności dibromowanych imin, na skutek tworzenia produktów ubocznych widocznych na Rysunku 2.17. Zbliżone przesunięcia sygnałów zostały opisane w literaturze dla fluorowanych pochodnych – α -mono i α -difluorowanego ketonu (odpowiednio δ : ~10,5 ppm i ~3,5 ppm) oraz α -monofluoro β -iminofosfonianu (δ : ~13 ppm).[142]



Rysunek 2.17. Produkty uboczne **A – C** powstałe podczas dibromowania mieszaniny **2.2a,b/2.6a,b** określone na podstawie sygnałów diagnostycznych (^{31}P NMR).

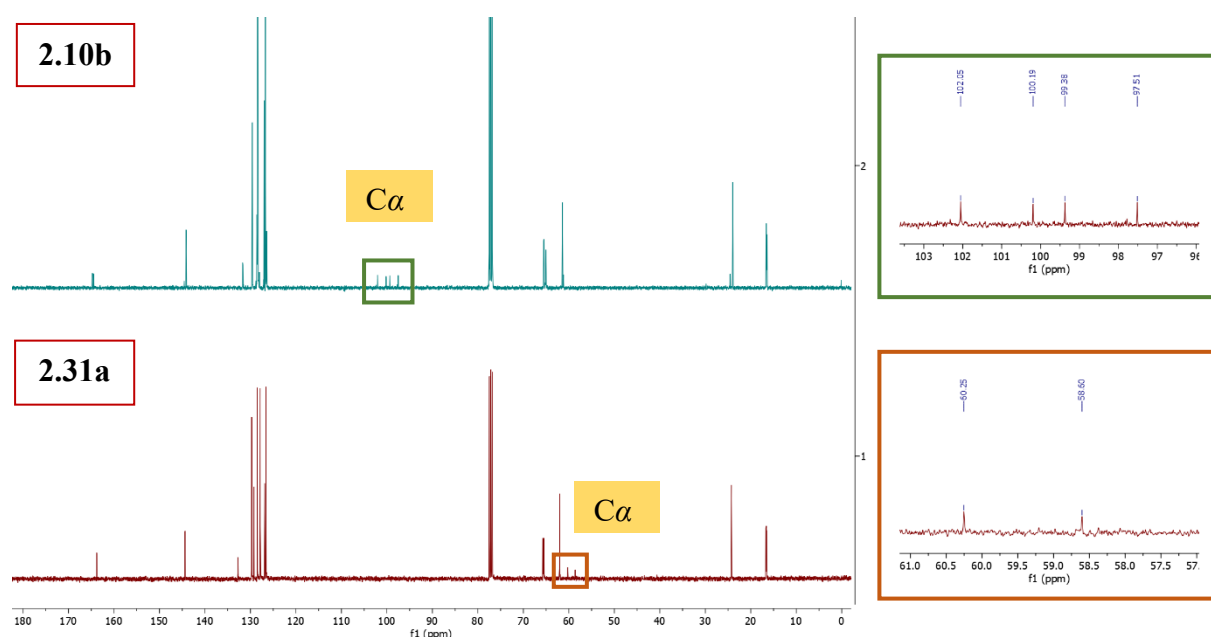
Struktury otrzymanych związków **2.31-2.34a**, podobnie jak w przypadku bromofluorowanych analogów, zostały potwierdzone przy pomocy spektroskopii NMR oraz IR. W widmie ^{31}P NMR związku **2.31a**, obserwowano jeden widoczny sygnał w postaci singletu, przy wartości δ : 10.63, świadczący o utworzeniu prawdopodobnie tylko jednego izomeru geometrycznego iminy (Rysunek 2.18).



Rysunek 2.18. Widmo ^{31}P NMR (CDCl_3) związku **2.31a**.

Analogiczne spostrzeżenia opisano w przypadku bromofluorowanych imin **2.10-2.11**, **2.14a,b** oraz **rac-2.12-2.13**, **2.15**, dla których na podstawie widma 2D COSY stwierdzono utworzenie izomeru *E* iminy. Mając na uwadze dużą analogię strukturalną pomiędzy bromofluorowanymi

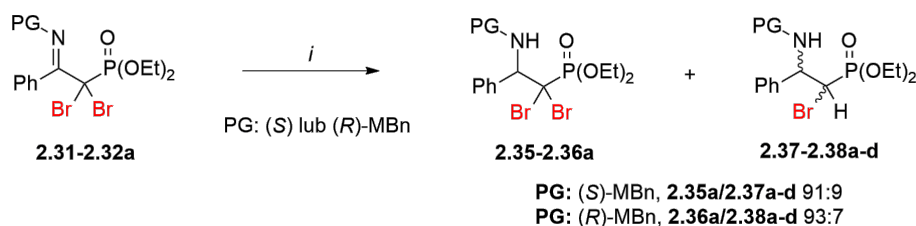
2.10-2.11, 2.14a,b i *rac*-**2.12-2.13, 2.15**, a dibromowanymi pochodnymi **2.31-2.34a**, oraz fakt zastąpienia atomu fluoru, dodatkowym, zdecydowanie większym sterycznie, atomem bromu, przyjęto geometrię *E* imin **2.31-2.34a**. Wskazywała na to również obecność sygnału pochodzącego od atomu węgla *ipso*-węgla w postaci dubletu (δ : 132,60 ppm, J 6,7 Hz). Podobnie jak wskazano powyżej, potwierdzeniem tworzenia iminofosfonianu **2.31a** był charakterystyczny sygnał znajdujący się w widmie ^{13}C NMR przy δ : 163,63 ppm (s), przypisany do wiązania iminowego C=N. Dodatkowo, analiza IR wykazała obecność pasma przy częstotliwości 1639 cm^{-1} świadczącego o występowaniu drgań rozciągających $\nu_{\text{C=N}}$. Co interesujące, zauważono, że zastąpienie silnie elektroujemnego atomu fluoru, drugim atomem bromu wpłynęło na wyraźne przesunięcie sygnału pochodzącego od $\text{C}\alpha$, w widmie ^{13}C NMR, w kierunku mniejszych wartości: α,α -bromofluorowany β -iminofosfonian wyizolowany pojedynczy diastereoizomer **2.10b** δ : 99,8 ppm (dd, $^1J_{\text{CF}}$ 269 Hz; $^1J_{\text{CP}}$ 187 Hz), α,α -bromowany β -iminofosfonian **2.31a** δ : 62,41 ppm (d, $^1J_{\text{CP}}$ 160,1 Hz) (Rysunek 2.19). Obserwacje te, były zgodne z danymi zawartymi w literaturze, dotyczącymi α,α -difluorowanych β -iminofosfonianów, dla których przesunięcie sygnału $\text{C}\alpha$ było jeszcze wyraźniejsze: δ : 116,4 ppm (td, $^1J_{\text{CF}}$ 265,5 Hz, $^1J_{\text{CP}}$ 212,4 Hz).



Rysunek 2.19. Porównanie widm ^{13}C NMR (CDCl_3) α,α -bromofluorowanego β -iminofosfonianu **2.10b** oraz α,α -dibromowanego β -iminofosfonianu **2.31a**.

2.13. Synteza azyrydino-2-fosfonianów z α,α -dibromowanymi β -iminofosfonianami – podejście I

W celu dobrania odpowiedniej ścieżki syntetycznej prowadzącej do niefluorowanych azyrydino-2-fosfonianów, przeprowadzono testową reakcję redukcji prekursorów iminowych **2.31-2.32a** (PG = (*S*) lub (*R*)-MBn), stosując standardowe warunki redukcji wiązania C=N, które opisano w podrozdziale 2.3 dla bromofluorowanych analogów (NaBH₃CN/AcOH) (Schemat 2.12). Chiralna grupa ochronna: ((*S*) lub (*R*)-MBn), pozwoliła na porównanie wpływu rodzaju drugiego halogenu (Br lub F) na diastereoselektywność reakcji redukcji w odniesieniu do analogicznej redukcji α,α -bromofluorowanych β -iminofosfonianów (**2.10-2.11**, **2.14a,b** oraz **rac-2.12-2.13**, **2.15**). Obecność centrum stereogenicznego w PG (tzw. „chiralnego pomocnika”), czyni potencjalne produkty bardziej atrakcyjne, za sprawą możliwości diastereoselektywnej syntezy, co miało główny wpływ przy wyborze modelowego substratu.

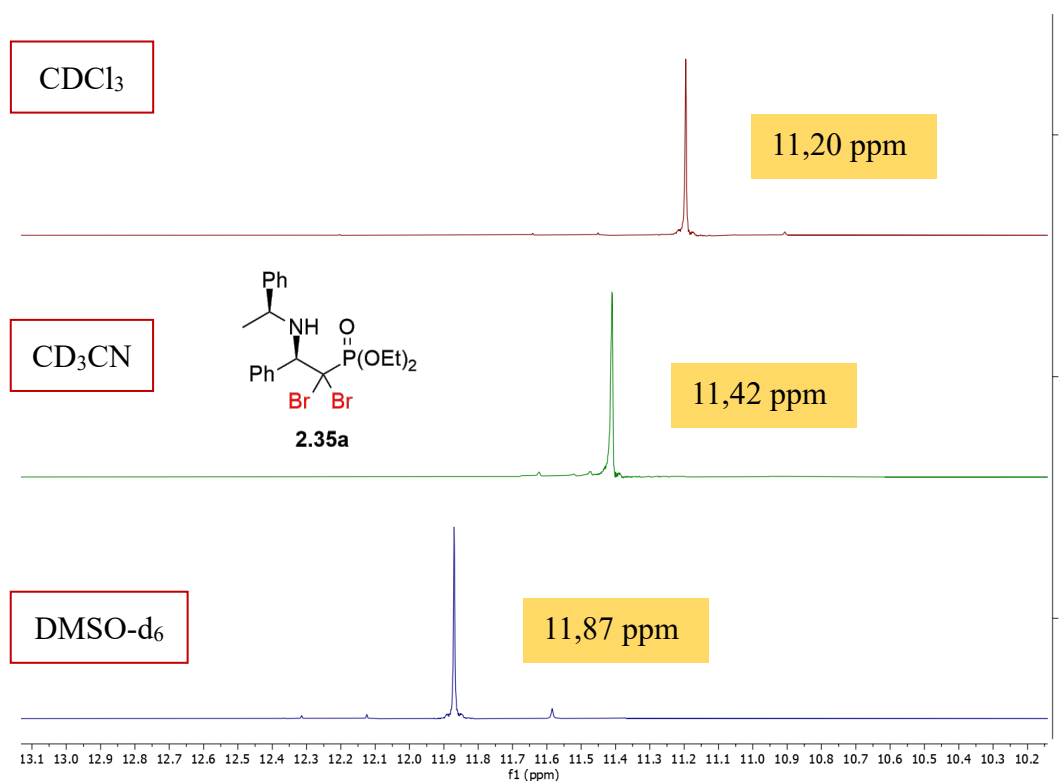


Schemat 2.12. Redukcja α,α -dibromowanymi β -iminofosfonianami **2.31-2.32a**. *Warunki reakcji:* *i.* **2.31-2.32a**, (0.5 mmol), NaBH₃CN (3 mmol), CH₃COOH (3 mmol), MeOH, temp. pok., 30 min, N₂ lub Ar.

Analiza NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej dowiodła utworzenie prawdopodobnie tylko jednego diastereoizomeru α,α -dibromo β -aminofosfonianów **2.35-2.36a** z wydajnościami w zakresie 91-94%. Obserwacja ta, może być dowodem na dominujący wpływ chiralnej grupy ochronnej (*S*) lub (*R*)- α -metylobenzylowej, determinującej stereochemię nowego centrum stereogenicznego na atomie węgla C-2 (podobnie jak w przypadku redukcji bromofluorowanych imin z chiralną grupą ochronną: podrozdział 2.3). Równolegle obserwowano tworzenie niewielkich ilości (<10%) monobromowanej aminy **2.37-2.38a-d** w postaci czterech diastereoizomerów. Fakt ten może świadczyć o tym, że pewna część substratu **2.31a** oraz **2.32a** ulegała w pierwszym kroku podstawieniu jednego atomu bromu przez jon

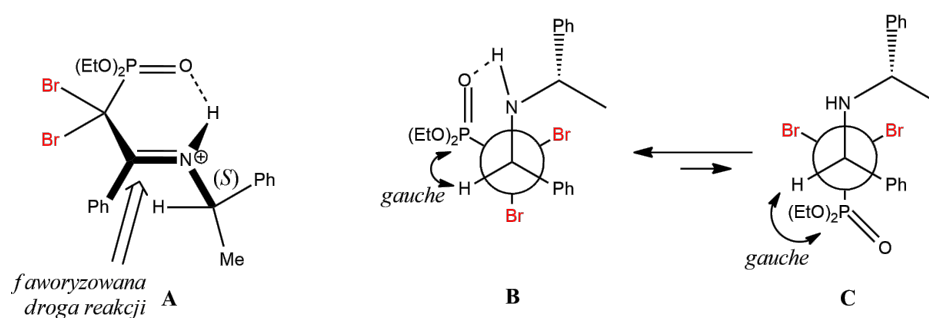
wodorkowy do odpowiednich α -monobromo β -iminofosfonianów, dla których redukcja wiązania C=N nie zachodziła z tak dużą diastereoselektywnością jak w przypadku dibromowanych pochodnych.

Warto nadmienić, że będące enancjomerami produkty redukcji **2.35-2.36a** odpowiednich α,α -dibromo β -iminofosfonianów **2.31-2.32a** wykazują niewielką różnicę (0,57 ppm) przesunięcia sygnału (^{31}P NMR) w stosunku do materiału wyjściowego (**2.31a** δ : 10,63 ppm; **2.35a** δ : 11,20 ppm). Inaczej miało to miejsce w przypadku bromofluorowanych pochodnych – imina **2.10a** δ : 7,37 ppm; amina **2.16a** δ : 9,77 ppm), w których różnica przesunięć była zdecydowanie bardziej zauważalna (2,4 ppm). W celu wyeliminowania potencjalnego wpływu nakładania się dwóch sygnałów (od dwóch izomerów) wykonano analizę ^{31}P NMR rejestrując widma w CDCl_3 , CD_3CN oraz DMSO-d_6 , stosując sondę z kwasem fosforowym jako wzorzec. Zmiana rozpuszczalnika deuterowanego, nie wykazała obecności ukrytego sygnału, pochodzącego od drugiego diastereoizomeru. Przesunięcia sygnału pochodzącego od związku **2.35a** we wszystkich trzech rozpuszczalnikach deuterowanych były bardzo zbliżone, a różnica pomiędzy nimi nie przekroczyła 1 ppm – $\delta(\text{CDCl}_3)$: 11,20 ppm; $\delta(\text{CD}_3\text{CN})$: 11,42 ppm; $\delta(\text{DMSO-d}_6)$: 11,87 ppm. (Rysunek 2.20).



Rysunek 2.20. Widma ^{31}P NMR związku **2.35a** zarejestrowane w CDCl_3 , CD_3CN oraz DMSO-d_6 .

Podobny efekt asymetrycznej indukcji odnotowano również w czasie redukcji bromofluorowanych iminofosfonianów z chiralną grupą ochronną (**2.10-2.11,2.14a,b**) w której dominowały dwa z czterech możliwych diastereoizomerów. Warto zauważyć, że w przypadku związków **2.35-2.36a** nadmiar diastereoizomeryczny wynosił blisko 100%, prawdopodobnie za sprawą dodatkowego, dużego objętościowo, atomu bromu w miejsce atomu fluoru. Na podstawie schematu redukcji i w oparciu o model Houka (**A**, Rysunek 2.21), jak i redukcji **2.10a,b** opisanej w podrozdziale 2.3, określono przypuszczalną konfigurację związku **2.35a** jako $1'S, 2R$ oraz $1'R, 2S$ dla **2.36a**. Dodatkowo, stała sprzężenia $^3J_{HP}$ 6,7 Hz, jednoznacznie wskazywała na ułożenie H–P w pozycji *gauche* w dominującej konformacji. Na podstawie powyższej argumentacji, na Rysunku **2.21** (**B** i **C**) przedstawiono dwie z możliwych konformacji aminy **2.35a**. W związku z możliwością usztywnienia struktury na skutek wewnątrzcząsteczkowego oddziaływania wodorowego N–H···O=P, założono, że równowaga konformacyjna może być przesunięta w kierunku konformacji **B**.

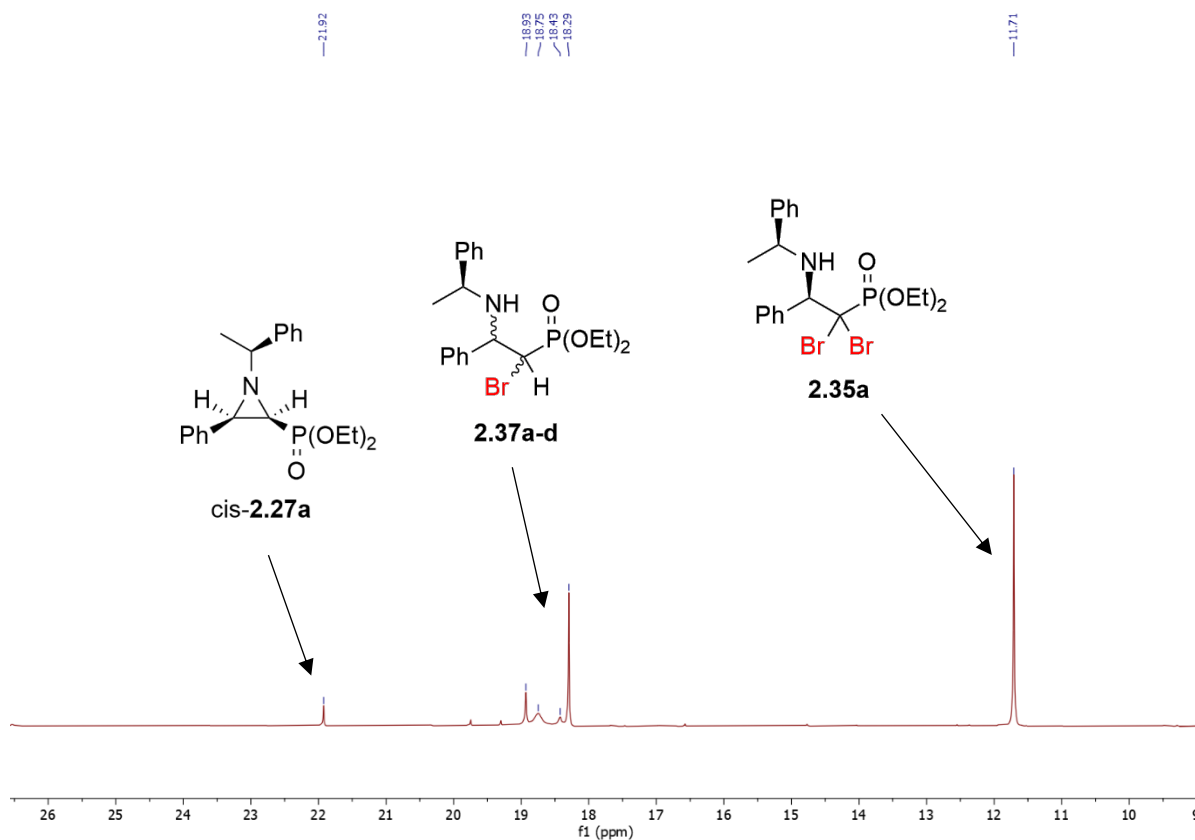


Rysunek 2.21. Diastereoselektywna redukcja α,α -dibromo β -iminofosfonianu **2.31a** (**A**) oraz dwie z możliwych konformacji α,α -dibromo β -aminofosfonianu **2.35a** (**B** i **C**).

Niewątpliwie, w celu potwierdzenia dokładnych zależności strukturalnych, niezbędna byłaby analiza konformacyjna w oparciu o badania DFT lub analiza rentgenograficzna struktury krystalicznej, natomiast ze względu na ograniczenia czasowe, bazowano na wynikach obliczeniowych dla analogicznych α,α -bromofluoro β -aminofosfonianów.

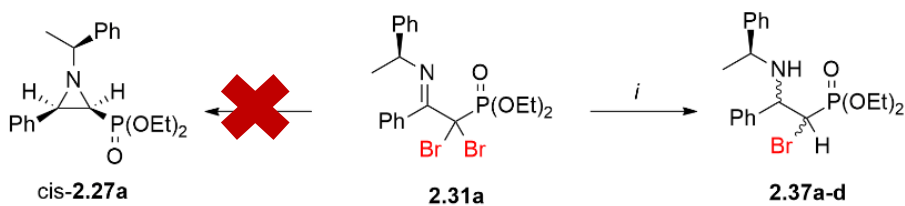
Warto w tym miejscu zaznaczyć, że synteza α,α -dibromo β -aminofosfonianów **2.35-2.36a** była możliwa jedynie przy użyciu osuszonych reagentów oraz bezwodnego rozpuszczalnika (MeOH przechowywany nad sitami molekularnymi). Ślady wilgoci obecne w układzie reakcyjnym powodowały drastyczny spadek wydajności α,α -dibromo β -aminofosfonianu **2.35a** (<20 %) na

skutek uzyskania mieszaniny trzech produktów: monobromo- **2.37a-d** oraz dibromowanych **2.35a** aminofosfonianów, a także *cis*-fosfonoazyrydyny *cis*-**2.27** w stosunku **2.37a-d/2.35a/cis-2.27** 1:0,80:0,06 (Rysunek 2.22).



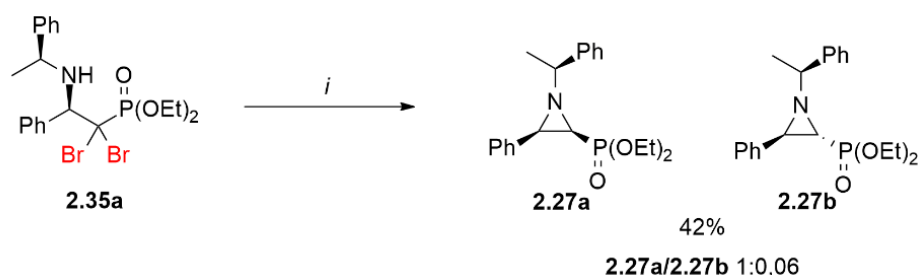
Rysunek 2.22. Widmo ^{31}P NMR (CDCl_3) surowej mieszaniny po redukcji α,α -dibromo β -iminofosfonianu **2.31a** (bez zachowania warunków bezwodnych).

W oparciu o przedstawioną przez De Kimpe reduktywną cyklizację dichlorowanych imin omówioną w części literaturowej [38], przeprowadzono analogiczną reakcję iminy **2.31a** z LiAlH_4 . Na podstawie danych literaturowych, spodziewano się redukcji wiązania $\text{C}=\text{N}$ oraz jednoczesnej cyklizacji prowadzącej do monobromowanej azyrydyny. Obecność grupy łatwo odchodzącej (atom Br) w azyrydynie powinna sprzyjać „odejściu” jonu Br i następującej po nim, stereoselektywnej addycji H do azyryny, co finalnie powinno skutkować utworzeniem *cis*-azyrydyny *cis*-**2.27a**. Analiza NMR wykazała niską skuteczność zastosowanych warunków reakcji, które w głównym stopniu doprowadziły do substytucji jednego atomu bromu i redukcji iminy do odpowiedniego α -monobromo β -aminofosfonianu **2.37a-d**, bez śladów produktu wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji (Schemat 2.13).



Schemat 2.13. Reakcja α,α -dibromo β -iminofosfonianu **2.31a** z LiAlH₄. *Warunki reakcji: i. 2.31a* (0,2 mmol), LiAlH₄ (0,3 mmol), THF, 0 °C, 30 min.

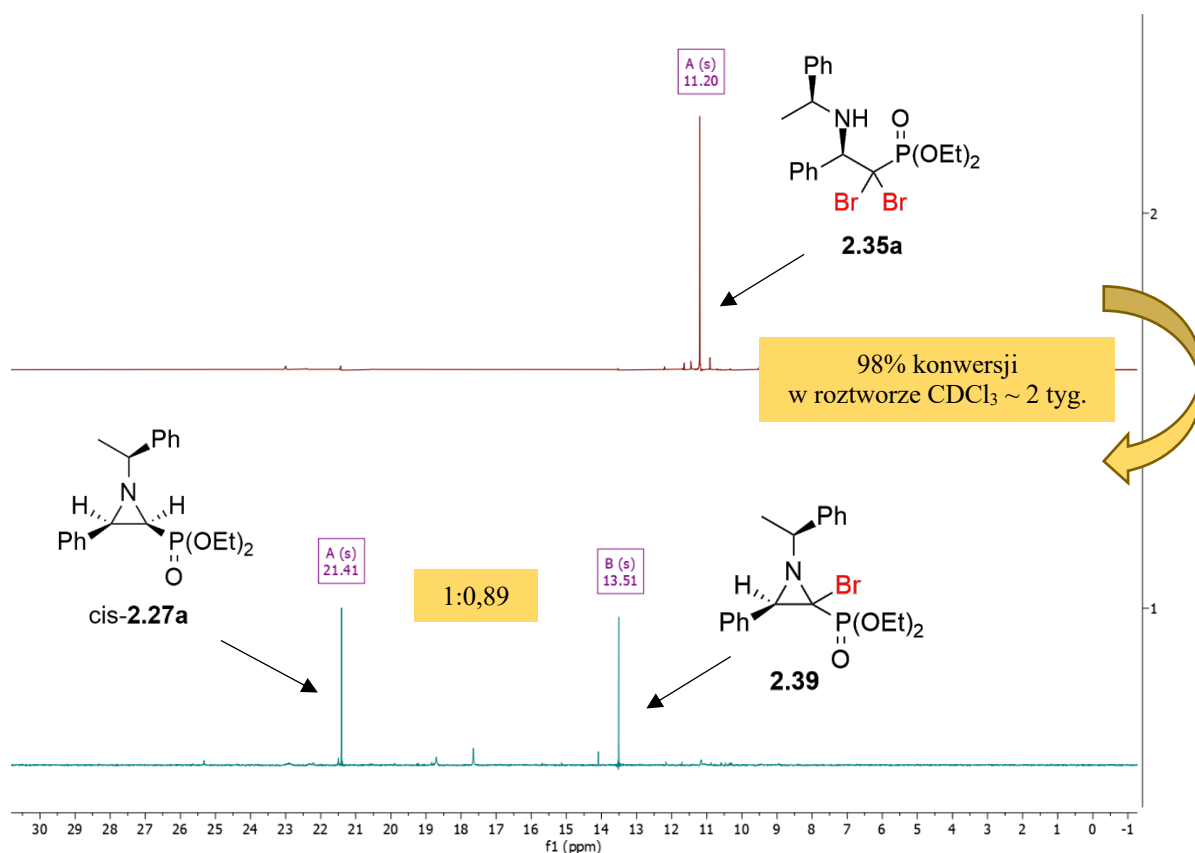
Na podstawie strategii syntezy fosfonoazyrydyn, przedstawionej w podrozdziale 2.5, w kolejnym kroku przeprowadzono próbę wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji modelowego związku **2.35a**, w obecności trietyloaminy. Pierwszy test wykonano w temperaturze pokojowej. Katalizowana przez zasadę, reakcja cyklizacji, monitorowana przy pomocy ³¹P NMR (z surowej mieszaniny reakcyjnej), nie wykazała jakiegokolwiek konwersji substratu po 24 godzinach. Z drugiej strony, zwiększenie temperatury reakcji do 60 °C w reakcji prowadzonej przez 1,5 godziny, prowadziło do całkowitej konwersji **2.35a** i utworzenie niebromowanych azyrydino-2-fosfonianów **2.27a,b** z 42% wydajnością z dużym nadmiarem izomeru *cis* (*cis/trans* 1:0.06) oraz wielu niezidentyfikowanych produktów ubocznych (Schemat 2.14).



Schemat 2.14. Wewnątrzcząsteczkowa cyklizacja α,α -dibromo β -aminofosfonianu **2.35a** w obecności trietyloaminy.

W czasie jednego z eksperymentów, zauważono, że pozostawiony w warunkach otoczenia, roztwór związku **2.35a** w CDCl₃, wykazywał tendencję do cyklizacji (98% konwersji w ciągu 3 tygodni). Wstępna analiza spektroskopowa, na podstawie sygnałów diagnostycznych w widmie ³¹P NMR, wskazywała na wewnątrzcząsteczkową cyklizację **2.35a** w kierunku azyrydino-2-fosfonianów *cis*-**2.27a** oraz **2.39**, których struktury zostały przedstawione na Rysunku 2.23. Najprawdopodobniej, oba związki *cis*-**2.27a** i **2.39** powstawały równolegle, w zależności od wewnątrzcząsteczkowej reakcji substytucji odpowiednich prochiralnych atomów

bromu i w zależności do ulegania bądź nie, dalszym reakcjom, występowały w postaci wyłącznie jednego izomeru geometrycznego.



Rysunek 2.23. Porównanie widm ^{31}P NMR (CDCl_3) związku **2.35a** bezpośrednio po izolacji oraz po okresie 2 tygodni.

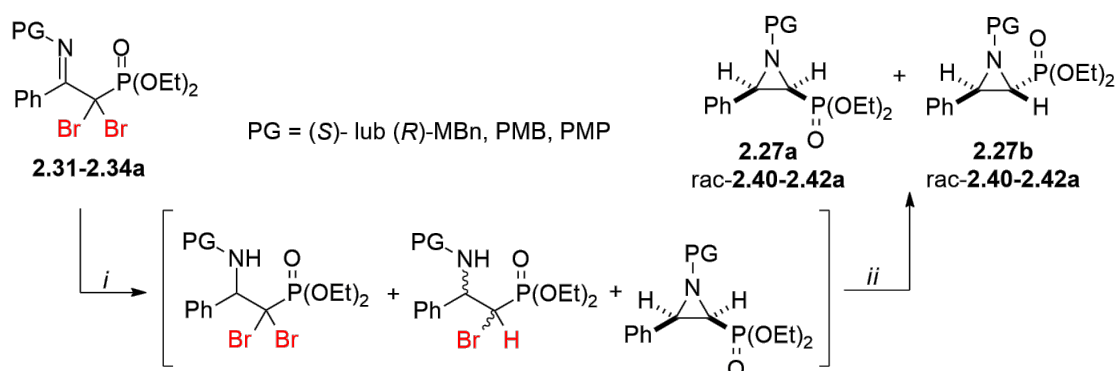
Pierwsze obserwacje wskazywały na dużą nietrwałość bromopodstawionej azyrydyny **2.39**, która w ciągu kilku kolejnych dni ulegała rozkładowi do wielu innych produktów. Podobną obserwację odnotowano w przypadku próby rozdzielania azyrydyn *cis*-**2.27a** i **2.39** metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Ponadto, warto zauważyć, że analiza NMR nie wykazała obecności azyrydyny podstawionej bromem **2.39** w czasie cyklizacji związku **2.35a** inicjowanego trietyloaminą, w której głównym produktem była azyrydyna *cis*-**2.27a** – pozbawiona atomu bromu. Fakt ten potwierdza nietrwałość bromopodstawionej fosfonoazyrydyny **2.39** (szczególnie w warunkach zasadowych), podatnej na dalsze transformacje. Obserwacja ta z całą pewnością stanowi ciekawy temat badań i skłania do przeprowadzenia kolejnych eksperymentów, dających możliwości otrzymania szerokiej klasy sfunkcjonalizowanych azyryno- oraz azyrydynofosfonianów.

Z uwagi na stosunkowo niską wydajność reakcji (~42%) cyklizacji związku **2.35a** do azyrydino-2-fosfonianów w obecności TEA, a także równoległe powstawanie wielu produktów ubocznych (w rejonie δ : 19 – 31 ppm w ^{31}P NMR), trudnych do rozdzielenia na kolumnie chromatograficznej, w dalszym etapie badań, zdecydowano się na poszukiwania innej, efektywniejszej ścieżki reakcyjnej, pozwalającej na wydajniejsze tworzenie fosfonoazyrydyn z α,α -dibromo β -iminofosfonianów.

2.14. Synteza azyrydino-2-fosfonianów z α,α -dibromowanymi β -iminofosfonianami – podejście II

Drugie podejście w syntezie azyrydino-2-fosfonianów oparto na reakcji redukcji α,α -dibromo β -iminofosfonianów za pomocą 1-molowego kompleksu BH_3xSMe_2 w CH_2Cl_2 . Reakcja związku **2.31a** z boranem doprowadziła w głównym stopniu do otrzymania monobromowanej aminy **2.37a-d** (wyd. 69 %, *dr* 1:0,50:0,45:0,21) poprzez podstawienie jednego z atomów bromu oraz redukcję wiązania C=N. Fakt otrzymania aminy **2.37a-d** w postaci czterech diastereoizomerów, związany był prawdopodobnie z użyciem Pd/C po reakcji z boranem, co mogło spowodować racemizację na atomach C-1 i C-2. Podobną obserwację dotyczącą racemizacji centrum stereogenicznego opisano w podrozdziale 2.8, w czasie syntezy monofluorowanej aminy **2.28a-d** z użyciem NaBH_4 oraz Pd/C. W widmie ^{31}P NMR odnaleziono również sygnały pochodzące od α,α -dibromo β -aminofosfonianu **2.35a** (18%, *dr* 1:0.07) oraz *cis*-fosfonoazyrydiny *cis*-**27a** (8%). W związku z otrzymaniem mieszaniny produktów trudnych do rozdzielenia przy pomocy metod chromatograficznych, pominięto proces izolacji, poddając surową mieszaninę, reakcji z trietyloaminą w DMF w temperaturze 70 °C przez 60 minut. Analiza spektroskopowa wykazała całkowitą konwersję substratów **2.35a** i **2.37a-d**, prowadząc do utworzenia niehalogenowanych azyrydino-2-fosfonianów **2.27a** i **2.27b** w postaci dwóch izomerów – *cis* oraz *trans* w stosunku 0,64:1 z wydajnością 66%. Analogiczne próby przeprowadzono dla pozostałych α,α -dibromo β -iminofosfonianów **2.32a-2.34a** uzyskując produkty reduktywnej cyklizacji z wydajnościami od 49% (*cis/trans* 0,7:1) dla **2.34a** (PG = PMP) do 58% (*cis/trans* 0,59:1) dla **2.32a** (PG = (*R*)-MBn) (Tabela 2.7).

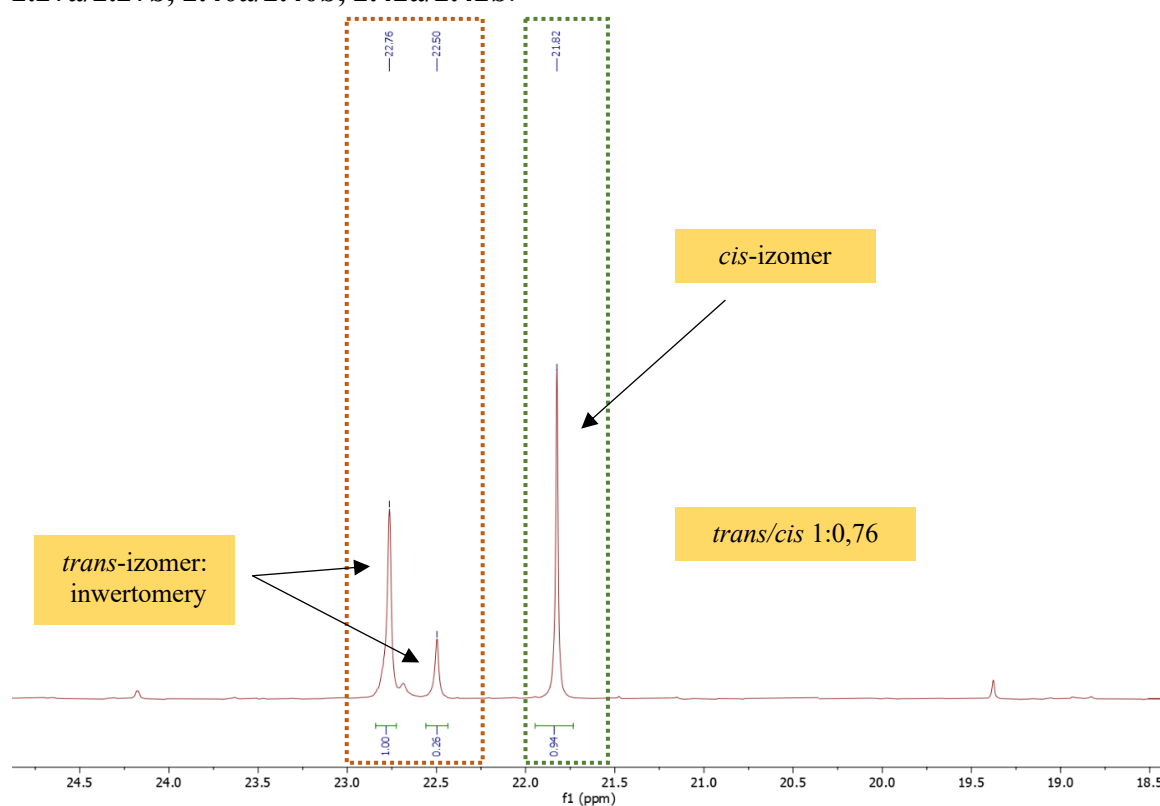
Tabela 2.7. Synteza azyrydino-2-fosfonianów **2.27a** i **2.27b** na drodze transformacji α,α -dibromo β -iminofosfonianu **2.31a-2.34a**.



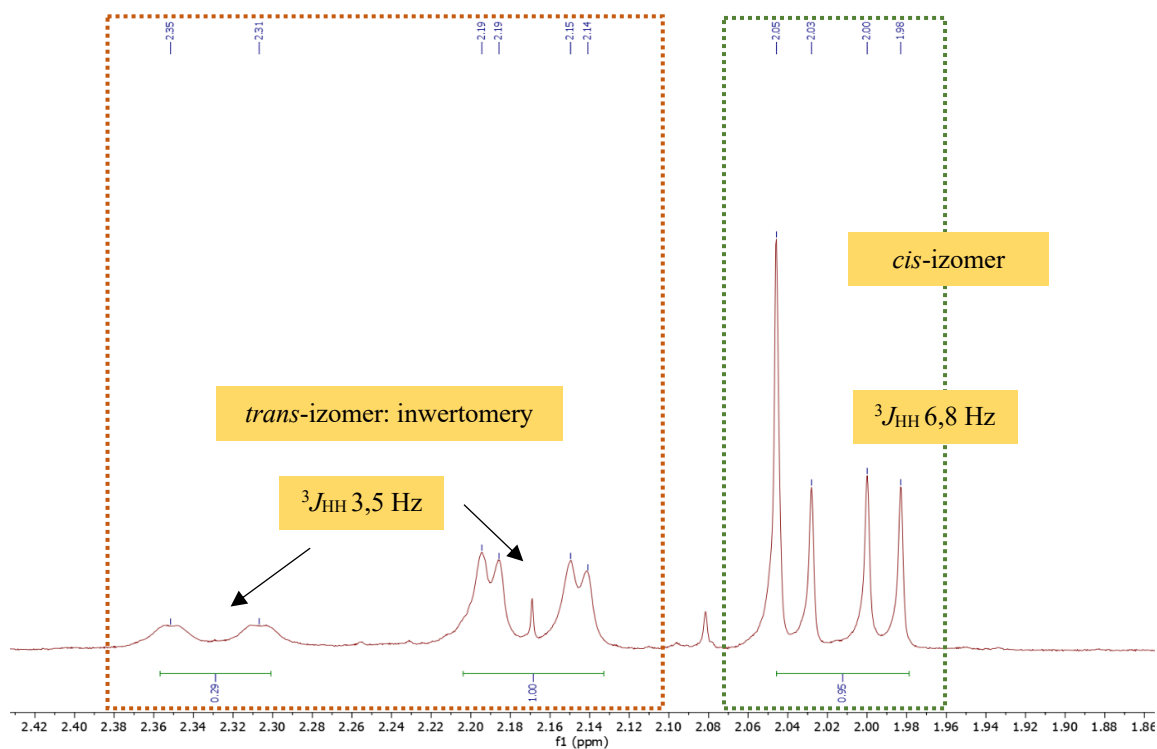
| Imina | PG | Azyrydyna | Wyd. [%] ^a | <i>cis/trans</i> |
|--------------|------------------|---------------------|-----------------------|------------------|
| 2.31a | (<i>S</i>)-MBn | 2.27a,b | 66 | 0,64/1 |
| 2.32a | (<i>R</i>)-MBn | 2.40a,b | 58 | 0,59/1 |
| 2.33a | PMB | rac- 2.41a,b | 52 | 0,76/1 |
| 2.34a | PMP | rac- 2.42a,b | 49 | 0,70/1 |

^a określone z surowej mieszaniny poreakcyjnej. *Warunki reakcji*: i. **2.31-2.34a** (0,2 mmol), TEA (0,3 mmol), 60 °C, 1 godz.

Ponadto, w widmie ³¹P NMR mieszaniny poreakcyjnej dla mieszaniny **2.41a,b** (PG = PMB), zauważono, że wyłącznie izomer *trans* azyrydyny występuje prawdopodobnie w postaci dwóch *N*-inwertomerów obserwowanych przy δ : 22,76 ppm oraz 22,50 ppm (Rysunek 2.24). W literaturze znane są liczne przypadki, występowania 1,2,3-tripodstawionych *trans*-azyrydyn jako mieszanin inwertomerów, w związku z możliwą powolną inwersją podstawnika przyłączonego do atomu azotu. Podobne spostrzeżenia zostały odnotowane dla *trans* azyrydino-2-fosfonianów z innymi grupami ochronnymi ((*S*)-MBn, (*R*)-MBn, PMP) **2.27a/2.27b**, **2.40a/2.40b**, **2.42a/2.42b**.

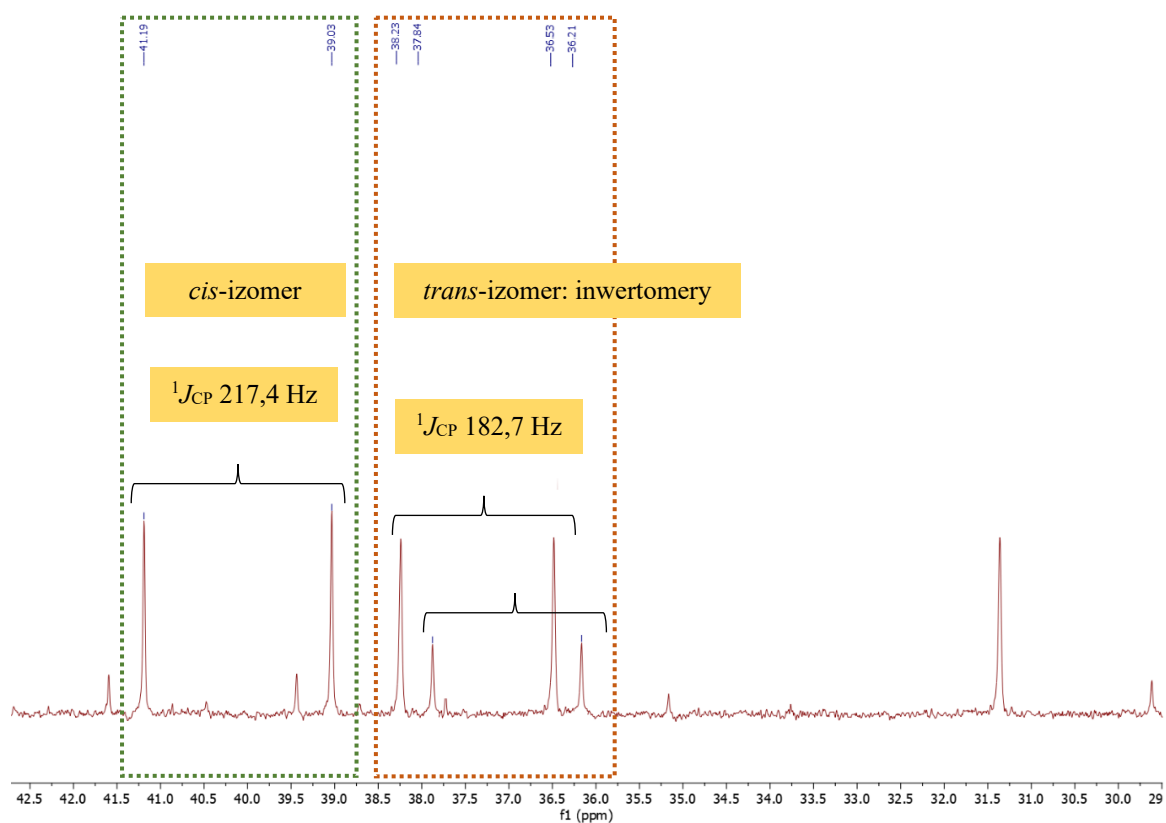


Rysunek 2.24. Sygnały na widmie ³¹P NMR (CDCl₃) pochodzące najprawdopodobniej od inwertomerów *trans*-fosfonoazyrydyny **2.41b**.



Rysunek 2.25. Sygnały na widmie ^1H NMR (CDCl_3) pochodzące najprawdopodobniej od inwertomerów *trans*-fosfonoazyrydiny **2.41b**.

Potwierdzenie obecności inwertomerów odnaleziono także w widmie ^{13}C NMR mieszaniny poreakcyjnej. Zauważono, że układ przestrzenny atomu fosforu z grupy fosfonianowej i wolnej pary atomu azotu miał silny wpływ na obserwowane wartości $^1J_{\text{CP}}$ w fosfonoazyrydynach **2.27a** i **2.27b** (Rysunek 2.26).[79]



Rysunek 2.26. Sygnały na widmie ^{13}C NMR (CDCl_3) pochodzące od inwertomerów *trans*-fosfonoazyrydyny **2.41b**.

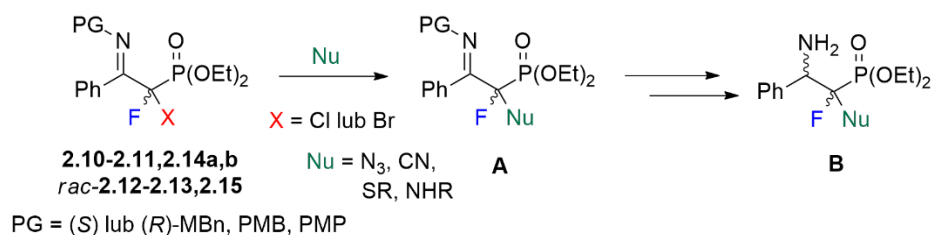
Gdy wolna para elektronowa z atomu azotu była w układzie *syn*-periplanarnym w stosunku do atomu fosforu, sygnał od atomu C-2 obserwowany był przy δ : 40,11 ppm w postaci dubletu ze stałymi sprzężenia $^1J_{\text{CP}} 217,4 \text{ Hz}$. W odwrotnym przypadku – orientacja *anti*-periplanarna wolnej pary azotu i atomu fosforu skutkowała nieznacznym przesunięciem sygnału atomu C-2 w stronę niższych wartości i multipletowością w postaci d z wyraźnie mniejszą stałą sprzężenia δ : 37,03 ppm i 37,38 ppm $^1J_{\text{CP}} 187,2 \text{ Hz}$ (Rysunek 2.26). Obserwacje te były w pełni zgodne z doniesieniami literaturowymi dotyczącymi azyrydno-2-fosfonianów opisanymi przez Wróblewskiego i współpracowników.

Ponadto, tylko w przypadku *cis*-azyrydyn możliwe było wyizolowanie produktu na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym.

2.15. Transformacje α,α -halofluoro β -iminofosfonianów – próby substytucji atomu halogenu (Br lub Cl) w reakcjach z nukleofilami

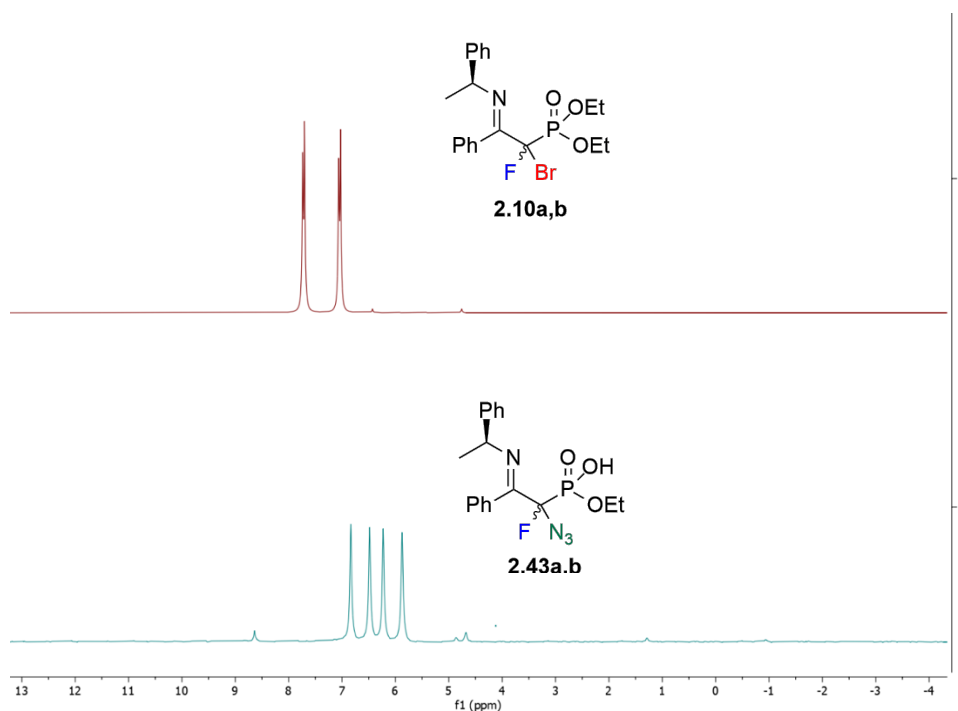
Mając na uwadze fakt wprowadzenia łatwo odchodzącej grupy do struktury β -iminofosfonianów, w tym przypadku atomu halogenu (Br lub Cl), w kolejnym kroku zdecydowano się na dalszą funkcjonalizację α,α -halofluoro β -iminofosfonianów (**2.10-2.11,2.14a,b, rac-2.12-2.13,2.15**) na drodze reakcji substytucji nukleofilowej S_N2 . Potencjalna możliwość podstawienia atomu bromu w reakcji z nukleofilem, takim jak np. N_3^- lub CN^- , oraz ich dalsza redukcja, stały się motywacją do próby syntezy szerokiej gamy funkcjonalizowanych fluoropochodnych aminofosfonianów, zgodnie ze schematem 2.15. Tego typu reakcje wykorzystywane są np. w przekształceniu α -hydroksyfosfonianów w ich fluorowane lub inne pochodne.[143]

Założenie:



Schemat 2.15. Zakładana możliwość substytucji nukleofilowej atomu halogenu (Br lub Cl) w α,α -halofluoro β -iminofosfonianach **2.10-2.11,2.14a,b, rac-2.12-2.13,2.15**.

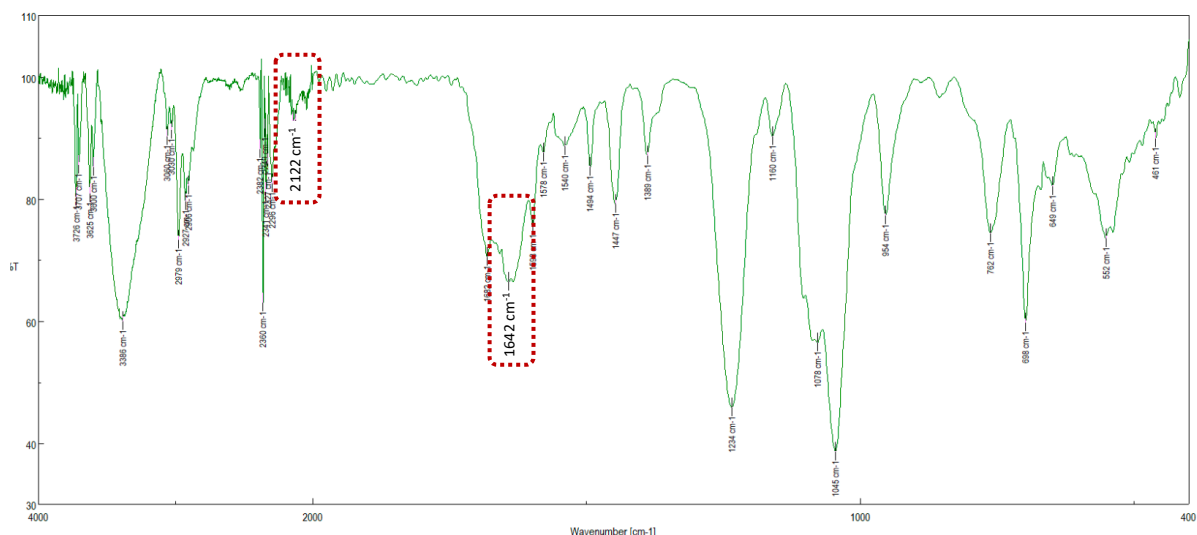
Pierwsze próby substytucji atomu halogenu przeprowadzono w reakcji α,α -bromofluoro β -iminofosfonianu **2.10a,b** z 5-krotnym nadmiarem azydki sodu (NaN_3) w DMF. Analiza ^{19}F NMR oraz ^{31}P NMR mieszaniny reakcyjnej, po upływie 24 godzin reakcji w temperaturze pokojowej, wykazała obecność wyłącznie nieprzereagowanego substratu **2.10a,b**. Podniesienie temperatury reakcji do 70°C pozwoliło na całkowitą konwersję związku **2.10a,b** (Schemat 2.16). Reakcja monitorowana przy pomocy chromatografii cienkowarstwowej TLC, wykazała zanik „spotu” pochodzącego od bromofluorowanego β -iminofosfonianu **2.10a,b** ($R_F = 0.78$; heksan/octan etylu 3:7, v:v) oraz utworzenie nowego związku **2.43a,b**, o znacznie większej polarności ($R_F = 0.1$; heksan/octan etylu 3:7, v:v) w stosunku do materiału wyjściowego. W związku z dużą polarnością zsyntetyzowanego związku **2.43a,b**, w trakcie obróbki chemicznej, pominięto proces ekstrakcji z udziałem roztworów wodnych, a izolację produktu prowadzono



Rysunek 2.27. Porównanie widm ^{31}P NMR (CDCl_3) substratu – α,α -halofluoro β -iminofosfonianu **2.10a,b** oraz jego produktu reakcji z azydkiem sodu – monoestru fosfonianu etylu **2.43a,b**.

Integracja powierzchni pod krzywą odpowiadająca poszczególnym protonom grupy ochronnej oraz grup etoksylowych w widmie ^1H NMR, potwierdziła obecność sygnałów z ugrupowania MBA (PG) oraz hydrolizę jednej grupy OEt pochodzącej od ugrupowania fosfodiesterowego w kierunku monoestru fosfonianu etylu **2.43a,b**. Również w widmie ^{13}C NMR obserwowano wyłącznie pojedyncze sygnały atomów grup etoksylowych, pochodzące tylko od jednej grupy OEt obu diastereoizomerów. Hydroliza grupy etoksylowej może być wyjaśnieniem drastycznych różnic w polarności pomiędzy substratem **2.10a,b**, a produktem reakcji **2.43a,b**.

Analiza widma IR, potwierdziła podstawienie atomu bromu przez grupę azydkową $-\text{N}_3$, obecnością charakterystycznego pasma przy częstotliwości 2122 cm^{-1} o małej intensywności, będącego wynikiem drgań rozciągających ν_{N_3} . Dodatkowo, obserwowano pasma przy częstotliwości 1642 cm^{-1} oraz 3386 cm^{-1} , świadczące odpowiednio o wiązaniu iminowym $\text{C}=\text{N}$ oraz ugrupowaniu kwasu fosfonowego (Rysunek 2.28).



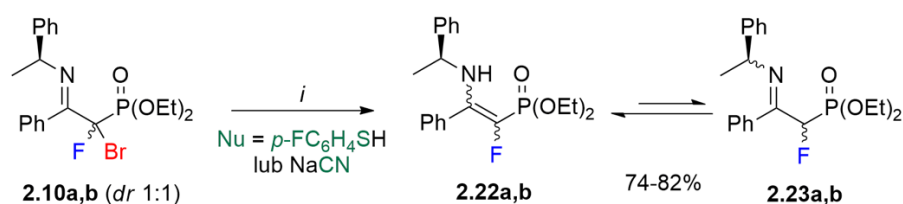
Rysunek 2.28. Widmo IR związku **2.43a,b**

Ponadto, wykonano analizę EI-MS, na której odnaleziono jon odpowiadający wartości m/z 376,2, czyli masie molekularnej związku **2.43a,b** pomniejszonej o masę jednego atomu azotu z ugrupowania N_3 . Brak jonu molekularnego spowodowany był najprawdopodobniej doborem złej metody jonizacji dla monoestrów kwasu fosfonowego, natomiast uzyskana wartość m/z jednoznacznie odpowiadała zaproponowanej strukturze związku **2.43a,b**.

Analiza spektroskopowa widm 1H oraz ^{13}C NMR pozwoliła na przypisanie wszystkich widocznych sygnałów, które zdecydowanie potwierdziły strukturę uzyskanego produktu. Kluczowe sygnały w widmie ^{13}C NMR, pochodzące od atomu węgla α związku **2.43a,b** (δ : 102,66 ppm, $^1J_{CF}$ 266,1 Hz, $^1J_{CP}$ 160,4 Hz oraz δ : 102,46 ppm, $^1J_{CF}$ 266,9 Hz, $^1J_{CP}$ 161,4 Hz), nie różniły się w znaczący sposób od analogicznych sygnałów przypisanych dla $C\alpha$ w α , α -bromofluorowanym β -iminofosfonianie **2.10a,b** (δ : 99,78 ppm, $^1J_{CF}$ 269,3 Hz, $^1J_{CP}$ 187,2 Hz oraz δ : 100,05 ppm, $^1J_{CF}$ 269,8 Hz, $^1J_{CP}$ 187,5 Hz). Warto zaznaczyć, że zmiana azydku sodu na azydek litu, nie spowodowała zauważalnych różnic w przesunięciach sygnałów jak i ich stałych sprzężenia. Wobec powyższego oraz mając na uwadze ograniczenia czasowe, zdecydowano o wyizolowaniu i opisanie wraz z pełną charakterystyką spektralną jedynie modelowego związku **2.43a,b** (część eksperymentalna).

Uzyskane rezultaty stały się podstawą do zweryfikowania dwóch kolejnych związków o charakterze nukleofilowym – *p*-fluorotiofenolu oraz cyjanku sodu. Pomimo zastosowania analogicznych warunków, jak w reakcji z azydkiem sodu, w obu przypadkach nie odnotowano

tworzenia produktu substytucji. Ponadto, integracja protonów etoksyowych nie wskazywała na hydrolizę ugrupowania fosfonianowego. Na podstawie analizy ^{19}F NMR stwierdzono, że faworyzowana ścieżka reakcyjna z udziałem zarówno tiofenolu jak i cyjanku, prowadziła do produktu eliminacji jonu Br^- i utworzenia monofluorowanego β -enamino/ β -iminoosfonianu (**2.22a,b/2.23a,b** 1:0,04; *E*-**2.22a/Z**-**2.22b** 0,35:1) z wydajnościami odpowiednio 74% dla reakcji z NaCN oraz 82% dla *p*- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{SH}$ (Schemat 2.17). Analogiczne produkty obserwowano w reakcji **2.10a,b** z LiAlH_4 , opisanej w podrozdziale 2.3.

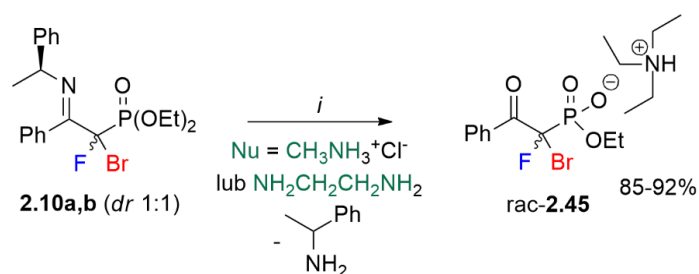


Schemat 2.17. Transformacja α,α -halofluoro β -iminofosfonianu **2.10a,b** do monofluorowanego β -enamino/ β -iminofosfonianu **2.22a,b/2.23a,b** na drodze reakcji z *p*- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{SH}$ lub NaCN. *Warunki reakcji:* *i*. **2.10a,b** (0,2 mmol), *p*- $\text{FC}_6\text{H}_4\text{SH}$ lub NaCN (0,6 mmol), DMF, 70 °C, 3 godz.

Powyższa obserwacja mogła sugerować, że substytucja atomu bromu była najprawdopodobniej zależna od rodzaju nukleofila lub możliwa dla β -iminofosfonianów posiadających już zhydrolizowaną jedną grupę etoksyową. Mając powyższe na uwadze, w jednym z kolejnych eksperymentów podjęto próbę przeprowadzenia α,α -halofluoro β -iminofosfonianu **2.10a,b** w odpowiedni monoester fosfonianu dietylu w reakcji z bromkiem trimetylosililu. Testowane różne warunki reakcyjne nie przyniosły oczekiwanych rezultatów w związku z wrażliwym na hydrolizę ugrupowaniem iminowym $\text{C}=\text{N}$. Z drugiej strony, próba hydrolizy $\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$ z jodkiem sodu w acetonie również nie zakończyła się powodzeniem na skutek prawdopodobnego podstawienia atomem jodu (niska wydajność, wiele produktów ubocznych). Pomimo tego, w literaturze znanych jest wiele przykładów przeprowadzenia grupy fosfodiesterowej do odpowiednich monoestrów z wykorzystaniem układu NaI/aceton, jak np. hydroliza grupy fosfonianowej w analogach dipeptydów 2-amino-1-hydroksyalkilofosfonianów. [141]

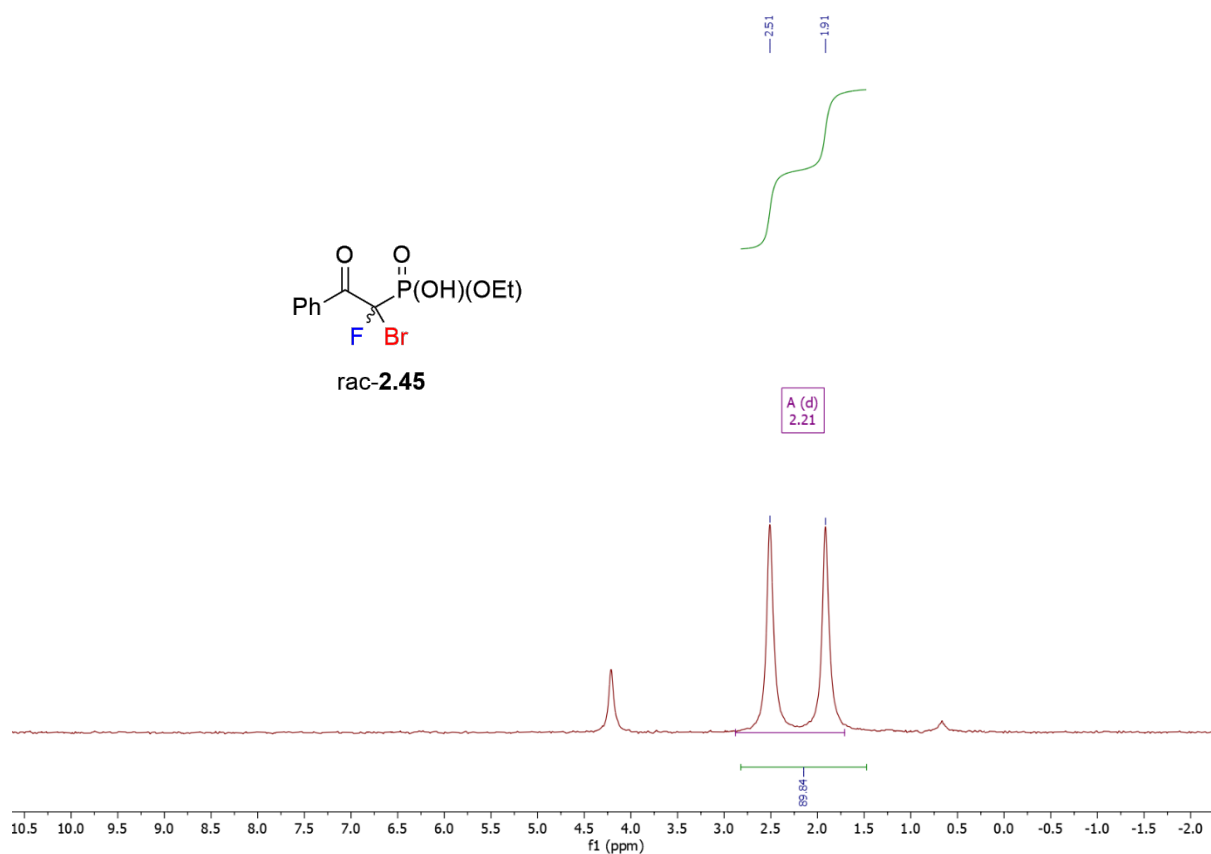
W dalszych badaniach, zdecydowano również zbadać możliwość substytucji atomu bromu w β -iminofosfonianie w reakcji pierwszorzędowych amin na związku modelowym **2.10a,b**.

Mając na uwadze czynniki steryczne, do reakcji użyto niewielką metyloaminę (w postaci chlorowodoru aminy) lub etylenodiaminę. Ze względu na powstawanie w reakcji produktu ubocznego – bromo- lub chlorowodoru, do układu reakcyjnego wprowadzono dwukrotny nadmiar trietyloaminy, mającej za zadanie neutralizację cząsteczki kwasu, tym samym przeciwdziałając hydrolizie wiązania C=N. Mimo zasadowego środowiska reakcji, analiza spektroskopowa wyizolowanego produktu reakcji rac-**2.45**, wykazała hydrolizę zarówno wiązania iminowego, jak i jednej z grup etoksyowych fosfonianu (Schemat 2.18). Ponadto, wytworzenie ugrupowania ketonowego C=O, świadczyło o wodnych warunkach reakcji i powstaniu związku rac-**2.45** w formie kwasu, na skutek oczyszczania na kolumnie z żelom krzemionkowym.



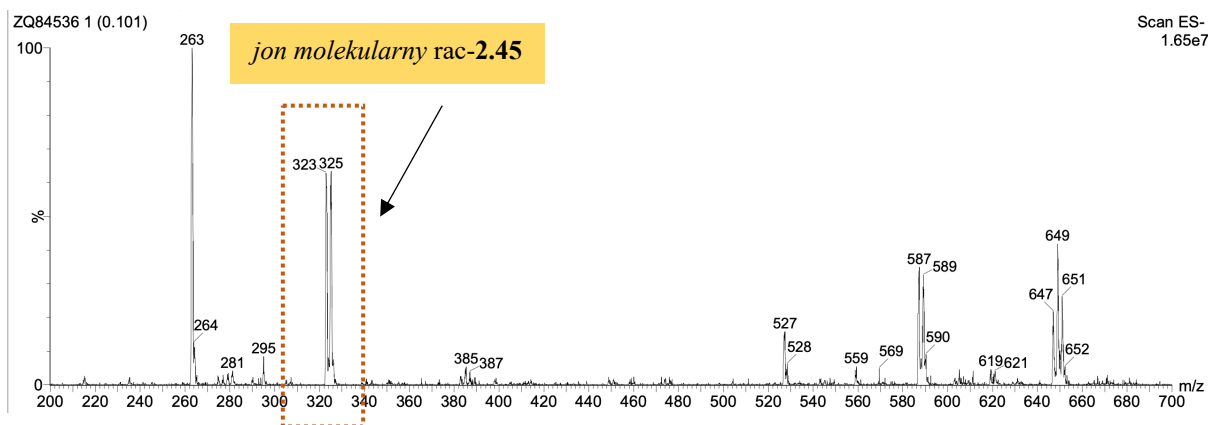
Schemat 2.18. Transformacja α,α -halofluoro β -iminofosfonianu **2.10a,b** do monoestru α,α -halofluoro β -ketofosfonianu rac-**2.45** na drodze reakcji z aminami. *Warunki reakcji:* i. **2.10a,b** (0,2 mmol), $\text{CH}_3\text{NH}_3^+\text{Cl}^-$ lub $\text{NH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ (0,6 mmol), TEA (0,8 mmol), DMF, 70 °C, 3 godz.

W widmie ^{31}P NMR wyizolowanego rac-**2.45** obserwowano szeroki, mocno przesunięty dublet przy δ : 2,21 ppm o stałej sprzężenia $^2J_{\text{PF}}$ wynoszącej 72,5 Hz (Rysunek 2.29).



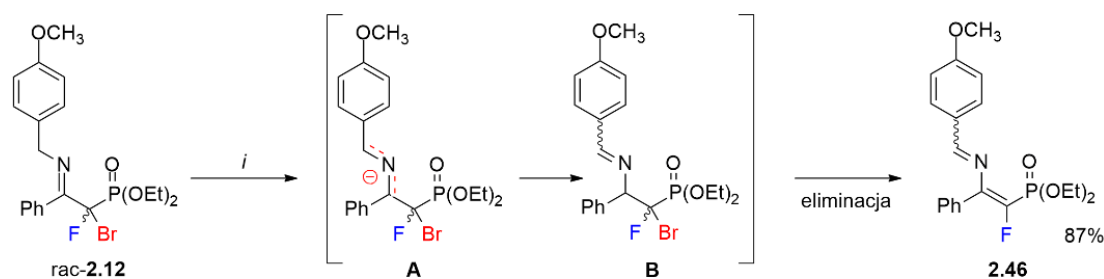
Rysunek 2.29. Widmo ^{31}P NMR (CDCl_3) związku **rac-2.45**.

Dowodem na hydrolizę wiązania iminowego był sygnał w widmie ^{13}C NMR pochodzący od węgla karbonylowego $\text{C}=\text{O}$ (dd przy δ : 192,35 $^2J_{\text{CF/P}}$ 25,1 Hz oraz 6,7 Hz). Na podstawie danych spektroskopowych i literaturowych, postawiono hipotezę o tworzeniu wiązania wodorowego $\text{PO-H}\cdots\text{O}=\text{C}$ w **rac-2.45**, podobnie jak miało to miejsce w β -hydroksyfosfonianach. Oddziaływania te mogły usztywniać strukturę związku, tym samym utrudniając podstawienie atomu bromu. Analiza ESI-MS potwierdziła obecność jonu molekularnego odpowiadającego strukturze **rac-2.45** (Rysunek 2.30). Z uwagi na obecność atomu bromu, występującego w naturze w formie dwóch izotopów (^{79}Br i ^{81}Br w stosunku 50,6 do 49,4), w widmie masowym obserwowano jon molekularny w postaci dwóch odrębnych pików: m/z 323 oraz m/z 325, o tej samej intensywności. Ponadto, należy zaznaczyć, że analogiczny przebieg reakcji był obserwowany w przypadku zastosowania chlorofluorowanej pochodnej **2.14a,b**.



Rysunek 2.30. Widmo ESI-MS związku rac-**2.45**.

Na podstawie zdobytej wiedzy z powyższych, licznych prób substytucji atomu halogenu, w celu zminimalizowania ubocznej reakcji hydrolizy grupy $P(O)(OEt)_2$ przeprowadzono ponowną reakcję związku **2.10a,b** z NaN_3 , odwzorowując powyżej opisane warunki, jednakże kontrolując ściśle bezwodne środowisko reakcji. Reakcję prowadzono w temperaturze $70\text{ }^\circ\text{C}$ w tubie ciśnieniowej (lub naczyniu Schlenka) w atmosferze argonu (lub azotu). Po upływie 3,5 godzin, wykonano widmo ^{19}F NMR surowej mieszaniny, w którym obserwowano jeden główny sygnał (**2.46**, wyd. 82 %) w postaci dubletu, zlokalizowany przy δ : 138,4 ppm ($^2J_{\text{FP}}$ 97,5 Hz). Ponadto, nie stwierdzono obecności związku **2.43a**, a analiza spektroskopowa nie wskazywała na hydrolizę ugrupowania fosfonianowego. Na podstawie analizy widm ^1H oraz ^{13}C NMR, stwierdzono utworzenie nienasyconego produktu **2.46** posiadającego sprzężony układ wiązań podwójnych $\text{C}=\text{C}-\text{N}=\text{C}$. W oparciu o analizę spektroskopową związku **2.46** oraz dostępną literaturę, zaproponowano dwuetapową transformację rac-**2.12** zachodzącą w ramach przesunięcia [1,2] protonu a następnie α -eliminację cząsteczki HBr prowadzącą do nienasyconego produktu **2.46** z wydajnością 87% (stwierdzoną na podstawie ^{19}F oraz ^{31}P NMR). Reakcja dehydrohalogenacji była najprawdopodobniej efektem pośredniej stabilizacji karboanionu azaalilowego (Schemat 2.19), a związek **2.46** występował wyłącznie w postaci pojedynczego izomeru geometrycznego. Wszelkie próby izolacji **2.46** na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym zakończyły się niepowodzeniem w związku z rozpadem związku **2.46**, dlatego charakterystykę spektroskopową przeprowadzono na surowej mieszaninie poreakcyjnej, bezpośrednio po reakcji.



Schemat 2.19. Transformacja α,α -halofluoro β -iminofosfonianu **rac-2.12** na drodze reakcji przesunięcia [1,2] protonu oraz dehydrohalogenacji. *Warunki reakcji:* *i.* **rac-2.12** (0,2 mmol), NaN₃ (1 mmol), DMF, 70 °C, 3 godz, naczynie Schlenka lub tuba ciśnieniowa, gaz obojętny (Ar lub N₂).

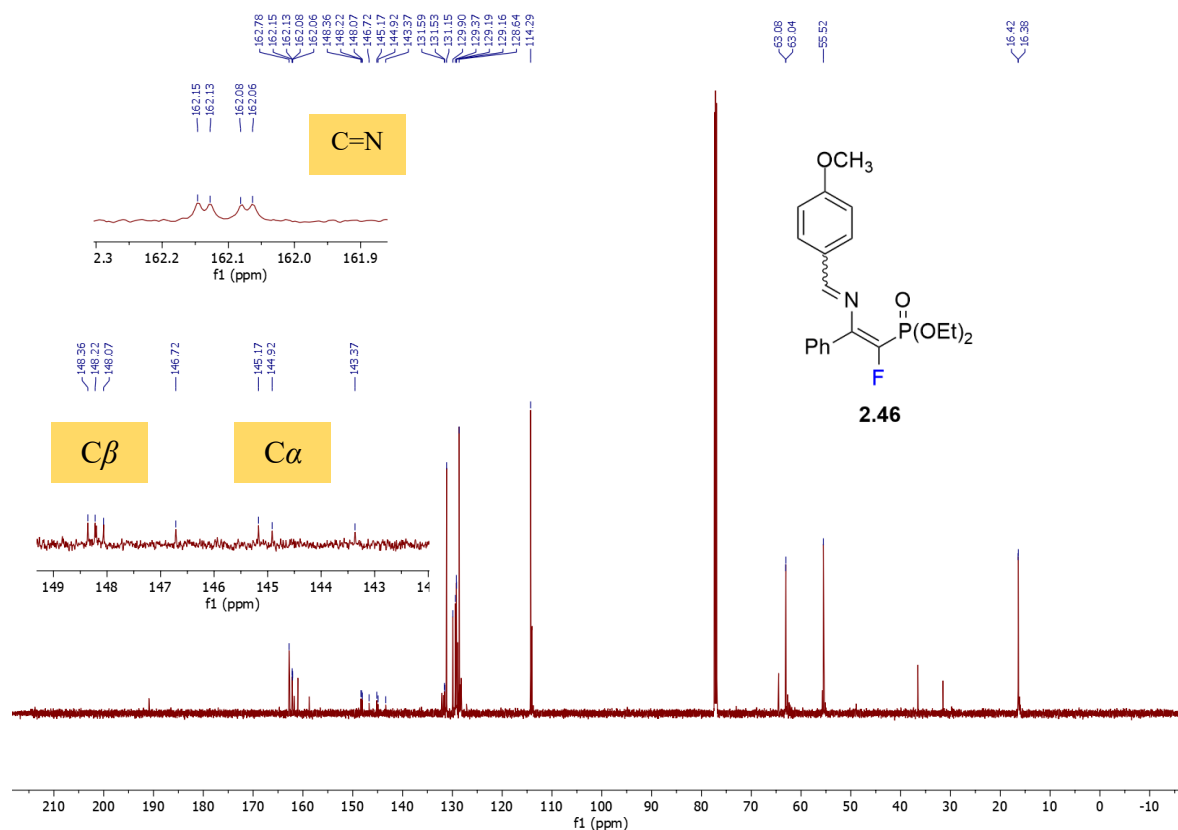
Związek **2.46** został również otrzymany w reakcji **rac-2.12** z innymi reagentami o charakterze nukleofilowym – propargiloaminą, stałym wodorotlenkiem sodu oraz azydkiem trimetylosililu. Kluczowym czynnikiem było restrykcyjne zachowanie bezwodnych warunków reakcyjnych, przy czym uzyskano wydajności reakcji w zakresie od 48% dla układu TMSN₃/TBAF do 97% dla propargiloaminy CHCCH₂NH₂/CsCO₃. Otrzymane wyniki zostały podsumowane w Tabeli 2.8. Pomimo wielu prób, we wszystkich badanych reakcjach, monitorowanych za pomocą ¹⁹F oraz ³¹P NMR, nie obserwowano produktu substytucji atomu halogenu.

Tabela 2.8. Uzyskane wydajności związku **2.46** w reakcji transformacja α,α -halofluoro β -iminofosfonianu **rac-2.12** zachodzącej zgodnie ze Schematem 2.19.

| <i>Reagenty</i> | <i>Wydajność 2.46 [%]</i> |
|---|---------------------------|
| NaN ₃ | 82 |
| TMSN ₃ /TBAF | 48 |
| NaOH | 91 |
| propargiloamina | 78 |
| propargiloamina/Cs ₂ CO ₃ | 97 |

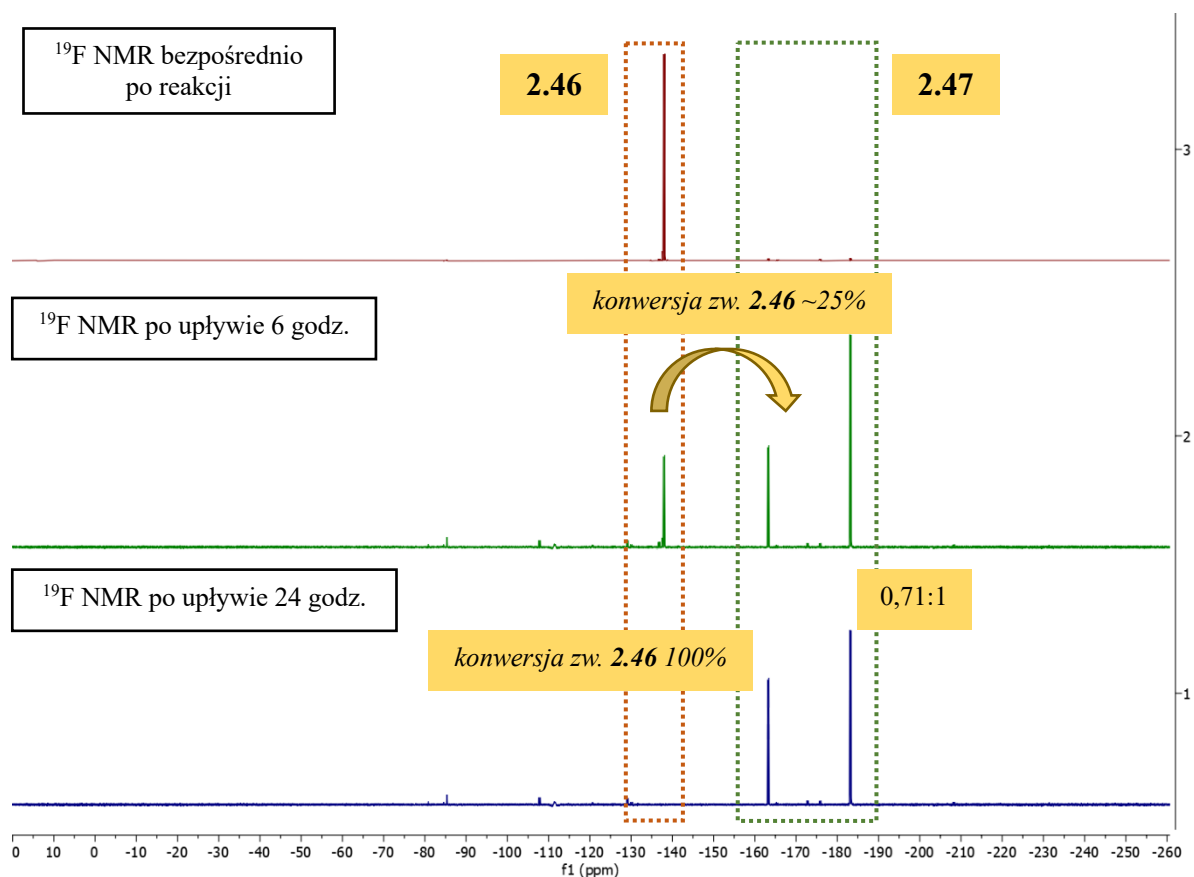
Dla określenia struktury związku **2.46** kluczowe sygnały w widmie ¹³C NMR, odpowiadające C α (CFP) oraz C β (FC=CN) zlokalizowano przy δ : 145,04 ppm oraz 148,22 ppm (Rysunek 2.31). Oba sygnały występowały w postaci dubletu dubletów (dd), ze stałymi sprzężenia

odpowiednio $^1J_{C-F}$ 271,8 Hz i $^1J_{C-P}$ 233,4 Hz dla $C\alpha$ oraz $^2J_{C-F/P}$ 24,0 Hz i 20,3 Hz dla $C\beta$. Ponadto, przesunięcie sygnału δ : 162,10 ppm (dd), świadczyło o występowaniu iminowego atomu węgla $\underline{C}H=N$ ($^3J_{C-F/P}$ 9,8 Hz oraz 2,8 Hz) jako pojedynczego izomeru.



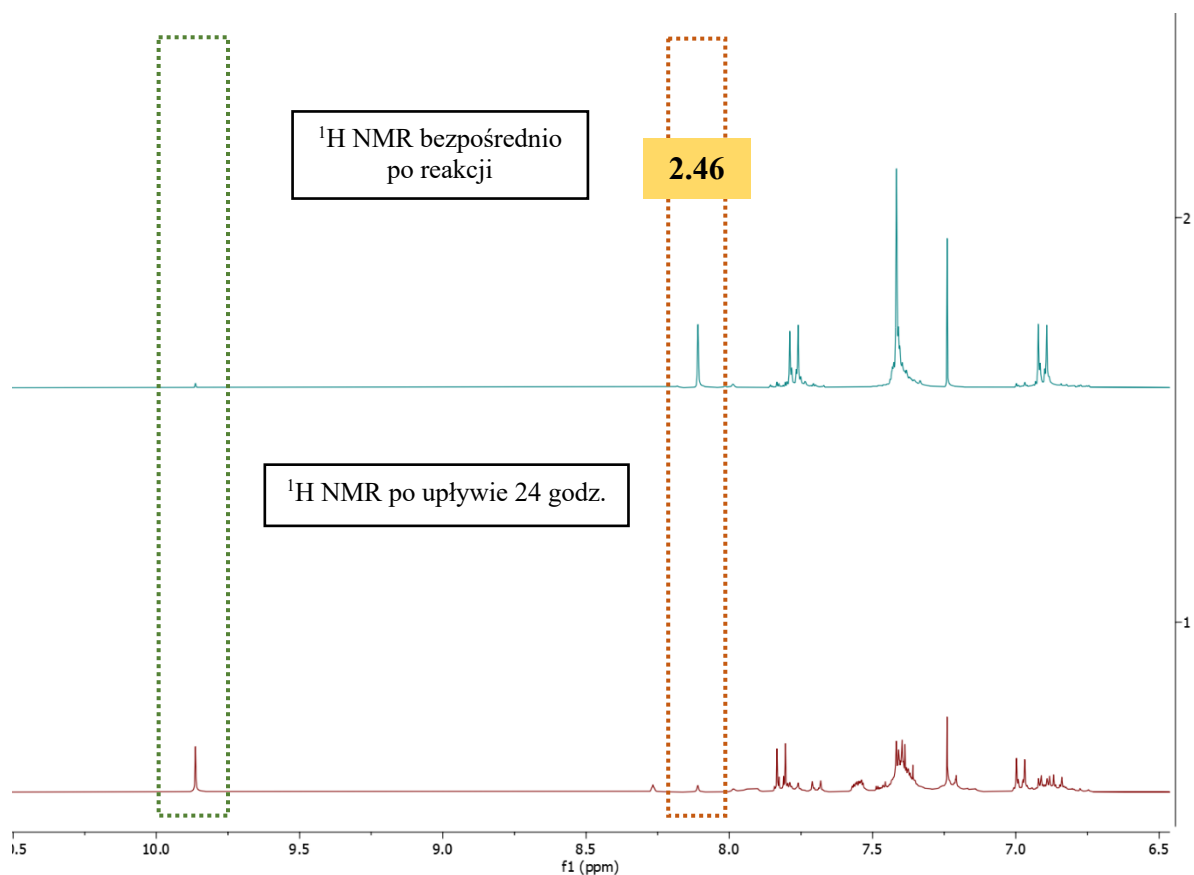
Rysunek 2.31. Widmo ^{13}C NMR ($CDCl_3$) surowej mieszaniny poreakcyjnej dla związku **2.46**.

Zauważono, że produkt reakcji charakteryzował się dużą nietrwałością ulegając transformacji w warunkach otoczenia. Po upływie 6 godzin od czasu zakończenia reakcji, w widmie ^{19}F NMR obserwowano stopniowy zanik sygnału pochodzącego od **2.46** (**A**, Rysunek 2.32) oraz powstanie dwóch nowych związków (**B**, Rysunek 2.32) przy δ : -163,2 ppm oraz δ : -183,4 ppm w stosunku 0,54:1. Analiza ^{19}F NMR wykonana po 24 godzinach, wykazała całkowitą konwersję związku **2.46** do **B** (stos. 0,7:1).



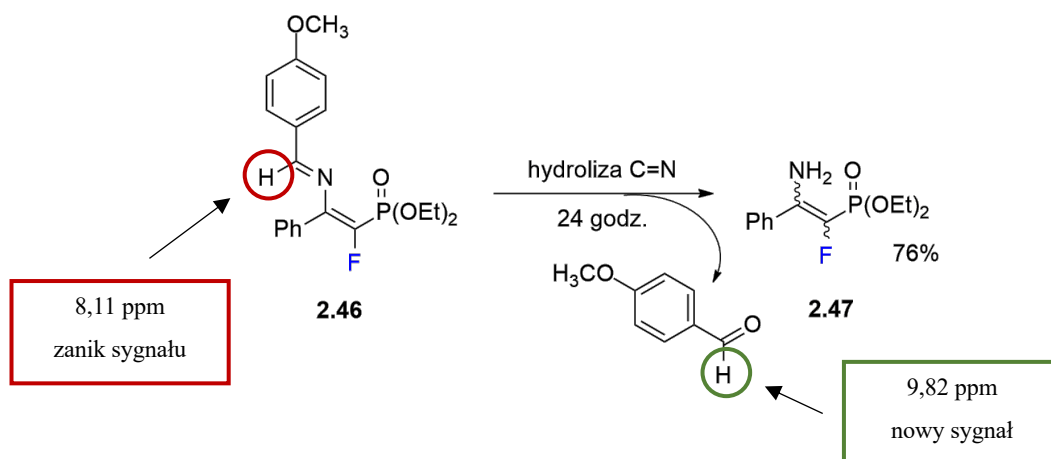
Rysunek 2.32. Porównanie widm ^{19}F NMR (CDCl_3) po reakcji α,α -halofluoro β -iminofosfonianu **2.12a,b** z NaN_3 w bezwodnych warunkach – bezpośrednio po reakcji oraz po upływie 6 i 24 godzin.

Powyższe obserwacje, zostały również potwierdzone przy pomocy widm ^1H NMR. Analizę wykonano bezpośrednio po reakcji oraz po upływie 24 godzin, rejestrując istotne zmiany zaprezentowane na Rysunku **2.33**, świadczące o rozkładzie związku **2.46**.



Rysunek 2.33. Porównanie widm ^1H NMR (CDCl_3) świadczących o rozkładzie związku **2.46** – produkt **2.46** bezpośrednio po reakcji oraz po upływie 24 godzin.

Do określenia produktu reakcji rozkładu **2.46** kluczowy okazał się być singlet zlokalizowany przy δ : 8,11 ppm, pochodzący od protonu ugrupowania iminowego $\text{N}=\text{CH}$ związku **2.46**. Zauważono, że wraz z upływem czasu, sygnał ten ulega zanikowi (**A**, Rysunek 2.33), przy jednoczesnym tworzeniu nowego przy δ : 9,82 ppm (**B**, Rysunek 2.33), pochodzącego od protonu aldehydowego. Okazało się, że na skutek hydrolizy wiązania $\text{C}=\text{N}$ powstaje aldehydu anyżowego (aldehydu 4-metoksybenzoesowego) (Schemat 2.20).



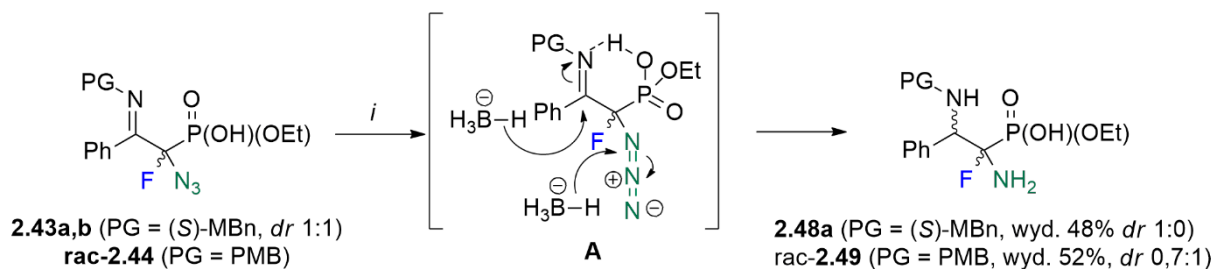
Schemat 2.20. Rozkład związku **2.46** pod wpływem wilgoci do monofluorowanej enaminy **2.47**.

W czasie prowadzonych eksperymentów, zauważono, że wydłużenie czasu reakcji (z 3 godz. do minimum 18 godz.) bromofluorowanej iminy *rac*-**2.12** z NaN_3 w bezwodnych warunkach, powodowało bezpośrednią konwersję substratu *rac*-**2.12** do monofluorowanej enaminy z wolną grupą aminową **2.47** (86 %, *E/Z* 0,3:1), bez obecności związku **2.46**.

Pomimo dość zaskakującego przebiegu reakcji α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianu *rac*-**2.12** ze związkami o charakterze nukleofilowym w warunkach bezwodnych, przedstawiona metoda stanowi interesującą ścieżkę syntezy fluorowanych β -enaminofosfonianów pozwalającą na jednoczesne odblokowanie grupy aminowej, poprzez hydrolizę nowo powstałego wiązania C=N, tworzącego się na skutek przesunięcia [1,2] protonu w *rac*-**2.12**.

2.16. Redukcja α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfonianów monoetylu

Zgodnie z założeniem pozwalającym na modyfikacje α,α -halofluoro β -iminofosfonianów **2.10a,b**, **rac-2.12** na drodze reakcji substytucji nukleofilowej S_N2 z nukleofilem, takim jak N_3^- , przeprowadzono ich dalsze transformacje w celu otrzymania funkcjonalizowanych fluoropochodnych aminofosfonianów. Zsyntetyzowane α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfoniany w postaci monoestrów **2.43a,b** i **rac-2.44** (opisane w rozdziale 2.xx) w kolejnym kroku zostały poddane reakcji redukcji, w standardowych warunkach, testowanych uprzednio dla analogicznych α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianów **2.10-2.11**, **2.14a,b**, **rac-2.12-2.13,2.15**. W badanym przypadku, stosowane odczynniki $NaBH_3CN/CH_3COOH$, nie zapewniły oczekiwanych rezultatów w związku z hydrolizą wiązania iminowego. Wobec tego, wykorzystano podejście obejmujące użycie wyłącznie czynnika redukującego ($NaBH_3CN$). Obecność ugrupowania $O=P(OH)(OEt)$ w strukturze substratu, najprawdopodobniej stwarzała możliwość wewnątrzcząsteczkowej aktywacji iminy **2.43a,b** i **rac-2.44**, poprzez wiązanie wodorowe $C=N \cdots HO-P$ (**A**), zgodnie ze Schematem 2.21, w wyniku czego otrzymano **2.48a** oraz **2.49**. Tego typu oddziaływania, dały możliwość redukcji wiązania $C=N$ w obecności wyłącznie reduktora ($NaBH_3CN$), bez konieczności dodatkowego wprowadzenia kwasu organicznego lub kwasu Lewisa.

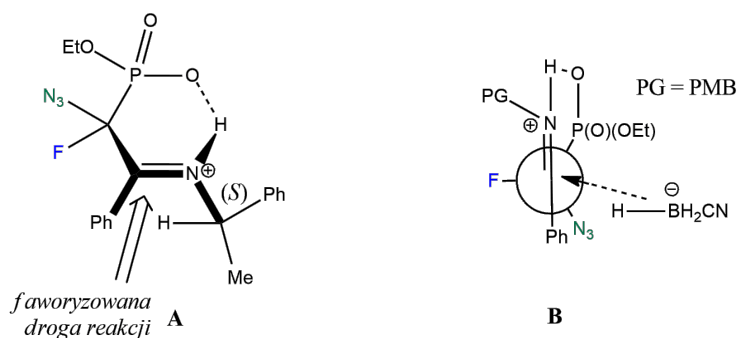


Schemat 2.21. Redukcja monoestrów α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfonianów **2.43a,b** i **rac-2.44** przy pomocy $NaBH_3CN$ w MeOH. *Warunki reakcji:* i. **2.43a,b** lub **rac-2.44** (0,2 mmol), $NaBH_3CN$ (0,4 mmol), MeOH, temp. pok., 2 dni.

Aktywacja wiązania $C=N$ poprzez wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania, wpłynęła jednak na znaczące wydłużenie czasu reakcji redukcji, w stosunku do analogicznej reakcji z użyciem α,α -halofluoro- β -iminofosfonianów **2.10-2.11**, **2.14a,b**, **rac-2.12-2.13,2.15** (40 min vs 24 godz.). W widmie ^{19}F NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej dla **2.48a** (PG = (S)-MBn), obserwowano

jeden główny sygnał jako dublet dubletów przy δ : -121.04 ppm o stałych sprzężenia $^2J_{FP}$ 77,7 Hz i 4,9 Hz. Analiza spektroskopowa mieszaniny poreakcyjnej, wykazała obecność wyłącznie jednego diastereoizomeru **2.48a** z wydajnością 48%, a także obecność wielu produktów ubocznych. Produkt reakcji redukcji **2.48a** charakteryzował się zdecydowanie większą polarnością niż substrat **2.43a,b** i był nierozpuszczalny w chloroformie, wobec czego wszelkie analizy spektroskopowe prowadzono w deuterowanym metanolu (CD_3OD).

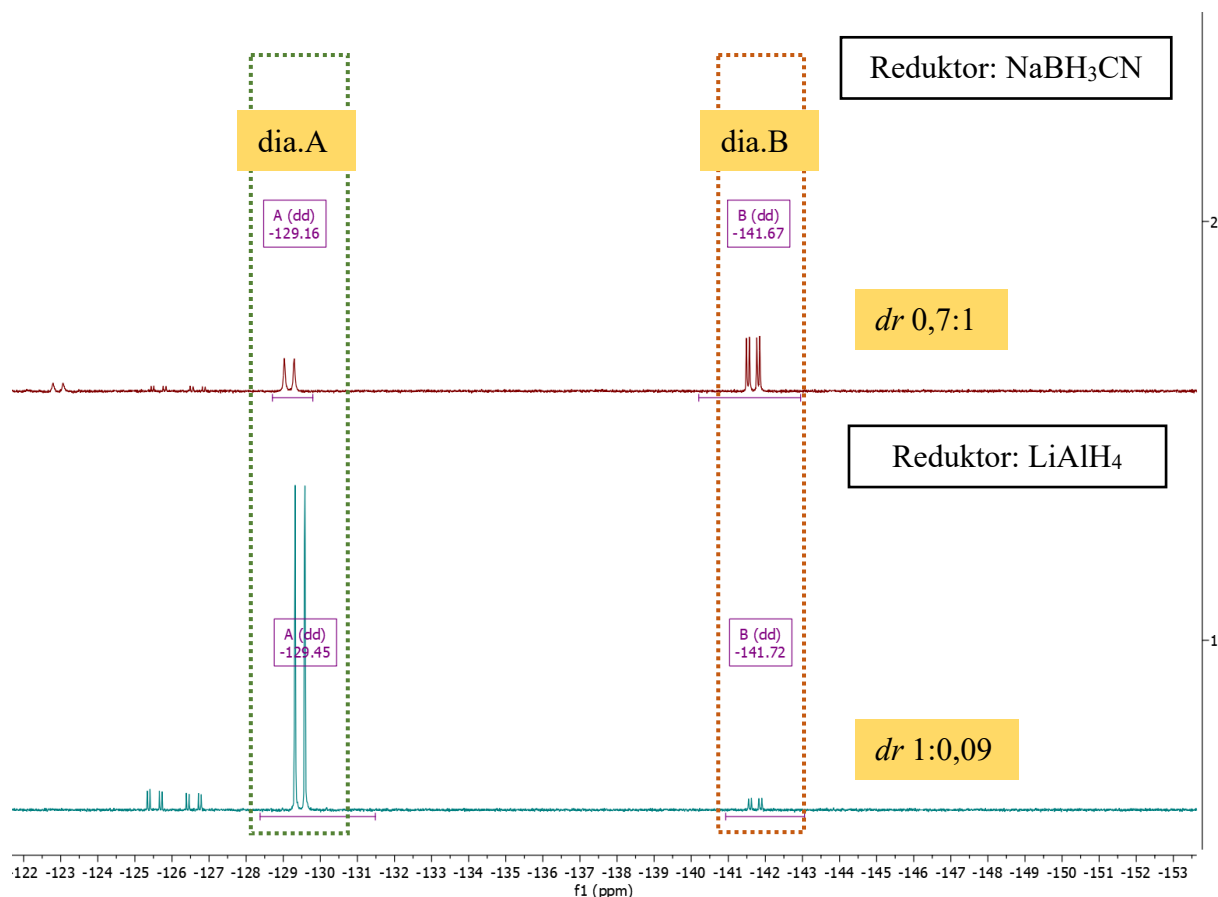
Analogiczna reakcja redukcji związku *rac*-**2.44** z achiralną grupą ochronną (PG = PMB) prowadziła do utworzenia produktu *rac*-**2.49** w formie dwóch diastereoizomerów (*dr* 0.7:1) widocznych w widmie ^{19}F NMR przy δ : -128,74 ppm (dd, $^2J_{FP}$ 74,4 Hz i 4,1 Hz) oraz -141,96 ppm (dd, $^2J_{FP}$ 79,0 Hz i 22,7 Hz). Wydajność reakcji, określona na podstawie ^{19}F i ^{31}P NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej wynosiła 52%. Obserwacje te, podobnie jak w przypadku redukcji α,α -halofluoro **2.10-2.11**, **2.14a,b** oraz α,α -dibromo β -iminofosfonianów **2.31-2.32a** oparto na modelach Houka oraz Felkina-Anha (Rysunek 2.34). Wydaje się, że świadczy to o dominującym wpływie chiralnej grupy ochronnej [(*S*) lub (*R*)-MBn] jak również o pewnym wpływie podstawnika N_3 (w przypadku **2.43a,b**) na dużą diastereoselektywność reakcji redukcji.



Rysunek 2.34. Diastereoselektywna redukcja iminy w oparciu o: **A** – model Houka; **B** – model Felkina-Anha, PG: PMB

Zauważono, że diastereoselektywność reakcji redukcji α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfonianu *rac*-**2.44** zależna była od rodzaju użytego reduktora. W tym celu przeprowadzono analogiczną reakcję związku *rac*-**2.44** (PG = PMB) z użyciem $LiAlH_4$ zamiast $NaBH_3CN$. Reakcja prowadzona w THF przez 2 dni w temperaturze pokojowej prowadziła do uzyskania związku *rac*-**2.49** z 56% wydajnością. Co istotne, reakcja zachodziła z wysoką diastereoselektywnością prawdopodobnie na skutek chelatacji litu przez atom azotu. Zbliżone obserwację odnotowano

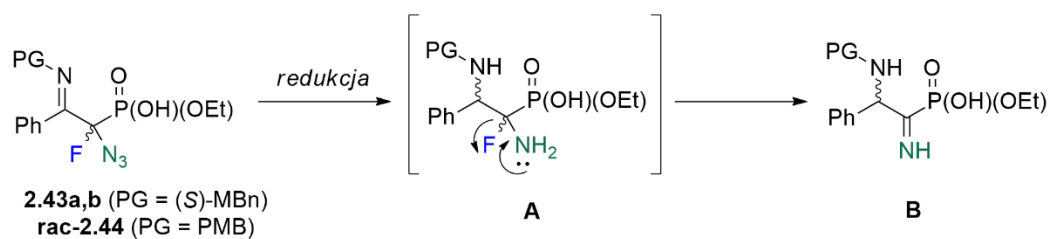
w reakcji z kompleksem $\text{BH}_3\cdot\text{THF}$, który okazał się być równie skutecznym związkiem redukującym wiązanie $\text{C}=\text{N}$, zapewniając produkt *rac*-**2.49** z *dr* 1:0,05 z najwyższą spośród wszystkich badanych reduktorów, wydajnością wynoszącą 88% (Rysunek 2.35).



Rysunek 2.35. Porównanie widm ^{19}F NMR (CDCl_3) redukcji α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfonianu *rac*-**2.44** z użyciem różnych reduktorów – NaBH_3CN oraz LiAlH_4 .

Wszelkie podjęte próby oczyszczenia związków **2.48a** i *rac*-**2.49** na żelu krzemionkowym (również deaktywowanym trietyloaminą), powodowały ich rozkład, wobec czego nie możliwa była ich pełna charakterystyka spektroskopowa. Założono jednak, że skoro redukcja „aktywowanej” wewnątrzcząsteczkowo przez grupę $\text{P}(\text{O})(\text{OH})(\text{OEt})$ iminy **2.43a,b** i *rac*-**2.44** z zastosowaniem LAH oraz innych czynników redukujących, w tym NaBH_3CN prowadziła do analogicznych produktów – odpowiednio **2.48a** i *rac*-**2.49**, redukcji musiała również ulec grupa azydkowa, w wyniku czego powstały najprawdopodobniej fluoropodstawione pochodne diaminowe (Schemat 2.22 **B**). Stwierdzono, że w trakcie izolacji na kolumnie z żelem krzemionkowym, najprawdopodobniej dochodziło do przekształcenia α - grupy aminowej z

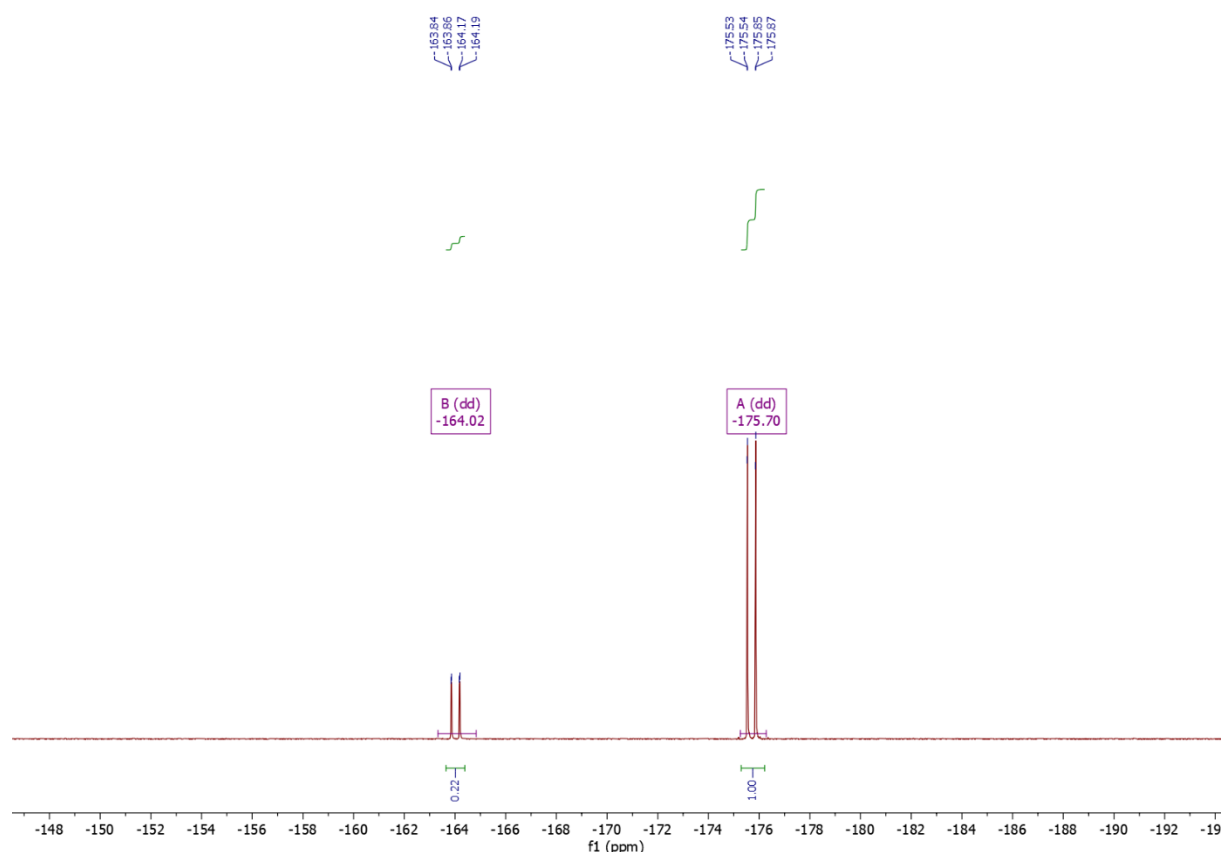
jednoczesnym usunięciem jonu F^- (**A**) do α -iminofosfonianu **B**, który ulega rozkładowi (Schemat 2.22).



Schemat 2.22. Prawdopodobny przebieg przekształcenia α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfonianów **2.43a,b** oraz **rac-2.44** do monoestrów α -amino- α -fluoro- β -iminofosfonianów **2.48a** oraz **2.49** oraz ich dalszy rozkład.

2.17. Transformacje *N*-podstawionych α,α -halofluoro β -aminofosfonianów – próby substytucji atomu halogenu (Br lub Cl) w reakcjach z nukleofilami

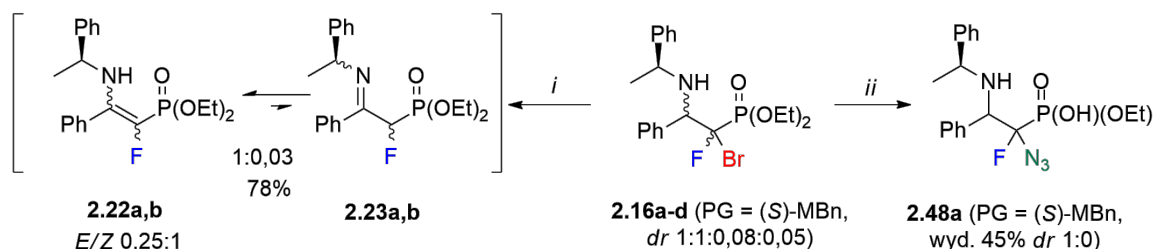
Dopełnieniem powyżej opisanych badań prowadzonych z wykorzystaniem α,α -bromofluoro- β -iminofosfonianów **2.10a,b** oraz rac-**2.12**, w celu uzyskania szerszej gamy modyfikowanych w pozycji alfa, β -aminofosfonianów, było przeniesienie analogicznych warunków substytucji do reakcji z α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianem **2.16a-d**. W oparciu o uzyskane rezultaty dla pochodnych iminowych, pierwsze próby przeprowadzono z użyciem NaN₃ w DMF w reakcji ze związkiem modelowym **2.16a-d**. Wstępne wyniki optymalizacji reakcji wykazały, że do konwersji substratu **2.16a-d** niezbędna była podwyższona temperatura reakcji (>60 °C). Analiza spektroskopowa (widm ¹⁹F i ³¹P NMR) mieszaniny reakcyjnej, po trzech godzinach reakcji, wykazała całkowitą konwersję substratu **2.16a-d** i powstanie mieszaniny tautomerów monofluorowanego β -enamino/ β -iminofosfonianu **2.22a,b/2.23a,b** w stosunku 1:0,03 (*E*-**2.22a/Z**-**2.22b** 0,25:1) z 78% wydajnością (Rysunek 2.36)



Rysunek 2.36. Widmo ¹⁹F NMR (CDCl₃) głównych produktów *E*-**2.22a/Z**-**2.22b** transformacji α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.16a-d** z NaN₃.

Produkty powstały na skutek reakcji dehydrohalogenowania związku **2.16a-d** (Schemat 2.23). Zarówno zmiana temperatury jak i czasu reakcji, nie wpłynęły na inny przebieg reakcji. Analogiczne produkty reakcji, obserwowano w przypadku zastosowania innych czynników nukleofilowych – cyjanku potasu (wyd. 57%, *E*-**2.22a**/*Z*-**2.22b** 0,21:1) oraz *p*-fluorotiofenylu (wyd. 81%, *E*-**2.22a**/*Z*-**2.22b** 0,27:1).

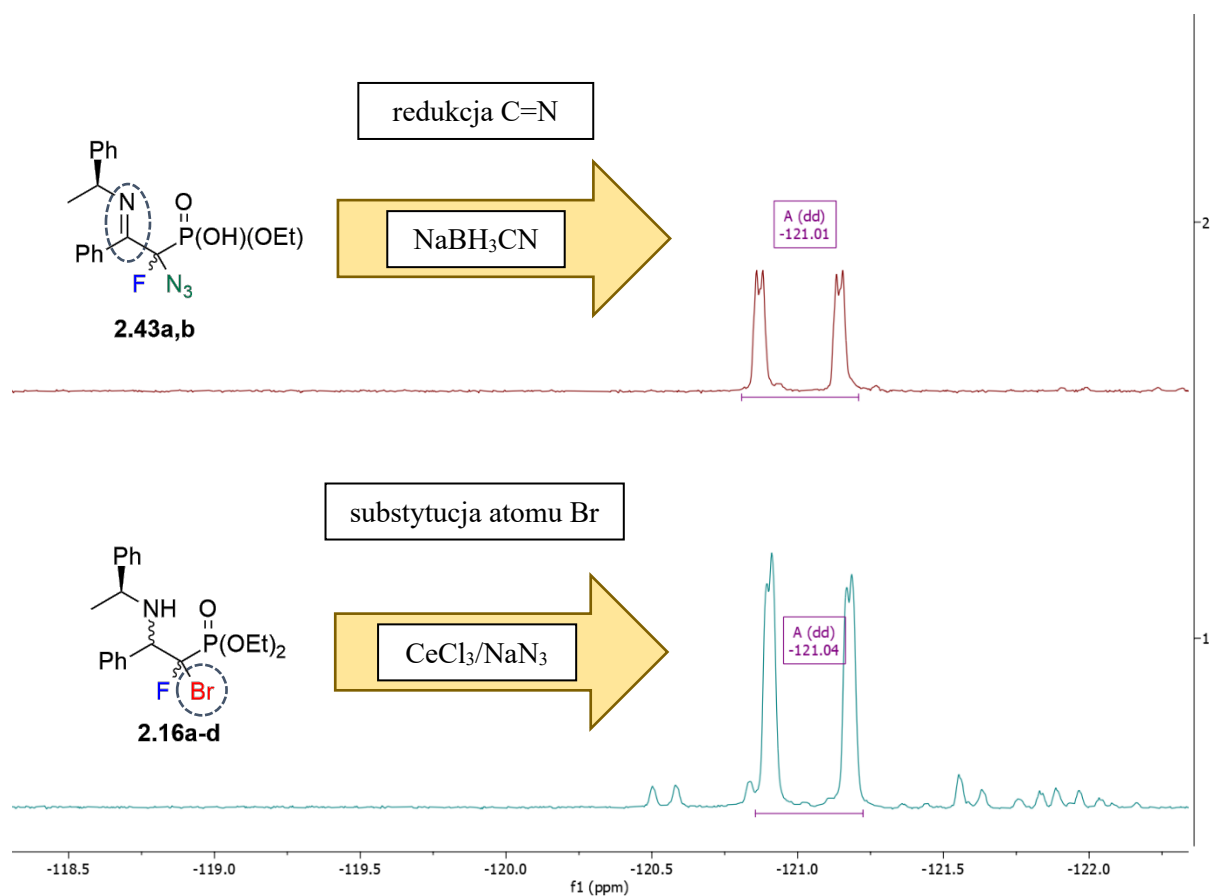
Skutecznym rozwiązaniem pozwalającym wprowadzić ugrupowanie azydkowe, okazało się być zastosowanie bezwodnego chlorku ceru (III), który został już wcześniej użyty do aktywacji iminy w czasie redukcji α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianów **2.16a-d** i *rac*-**2.18**. Warto w tym miejscu zaznaczyć, że CeCl_3 jest niedrogim i nietoksycznym kwasem Lewisa, wykazującym zdolność kompleksowania m.in. atomu azotu. Ponadto, w literaturze znanych jest wiele przykładów zastosowania chlorku ceru (III) w syntezie organicznej, m.in. jako katalizatora jednoetapowej reakcji Mannicha.[144] Co istotne, obecność CeCl_3 prawdopodobnie wpłynęła na związanie atomu azotu i usztywnienie struktury związku **2.16a-d**, co mogło być decydującym czynnikiem przeciwdziałającym ubocznej reakcji dehydrohalogenacji (Schemat 2.23).



Schemat 2.23. Transformacja *N*-podstawionego α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.16a-d** z NaN_3 (ścieżka *i*) lub $\text{NaN}_3/\text{CeCl}_3$ (ścieżka *ii*). *Warunki reakcji:* *i.* **2.16a-d**, NaN_3 , DMF, 60 °C, 3 godz. *ii.* **2.16a-d**, NaN_3 , CeCl_3 , DMF, 60 °C, 6 godz.

W widmie ^{19}F NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej odnotowano główny sygnał w postaci dubletu dubletów, znajdujący się przy δ : 121,04 ppm ($^2J_{\text{FP}}$ 77,7 Hz i 4,9 Hz). Sygnał o zbliżonych wartościach przesunięcia i stałych sprzężenia został już opisany w reakcji redukcji α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfonianu **2.43a,b** z NaBH_3CN , co było dodatkowym dowodem na słuszność postawionej wcześniej tezy o redukcji nie tylko wiązania iminowego ale i hydrolizy jednej z grup fosfodiesterowych, (Rysunek 2.37). Założono, że hydroliza zaszła na skutek „ataku” jonu Br^- (powstałego po podstawieniu przez azydek) na grupę Et w $\text{P}(\text{O})(\text{OEt})_2$. Podobnie jak

w przypadku redukcji azydoiminy **2.43a,b**, w obu opisanych reakcjach, pojedyncze diastereoizomery otrzymano z wydajnościami na poziomie ~50%, co może świadczyć o prawdopodobnym rozkładzie drugiego diastereoizomeru.

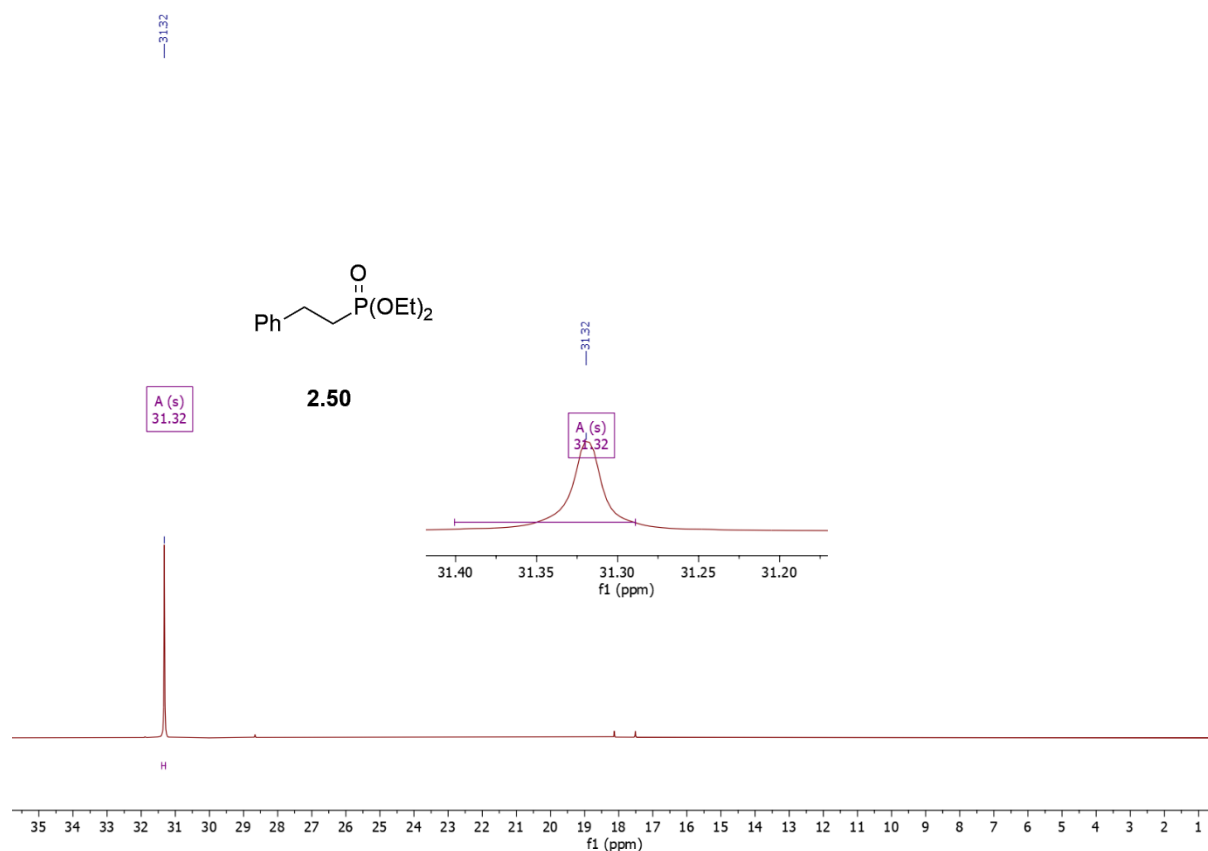


Rysunek 2.37. Porównanie widm ^{19}F NMR (CDCl_3) redukcji α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfonianu **2.43a,b** oraz substytucji atomu bromu w α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianie **2.16a-d**.

Opracowana metoda substytucji z wykorzystaniem chlorku ceru (III), to ciekawe zagadnienie warte przebadania z udziałem szerszej grupy substratów.

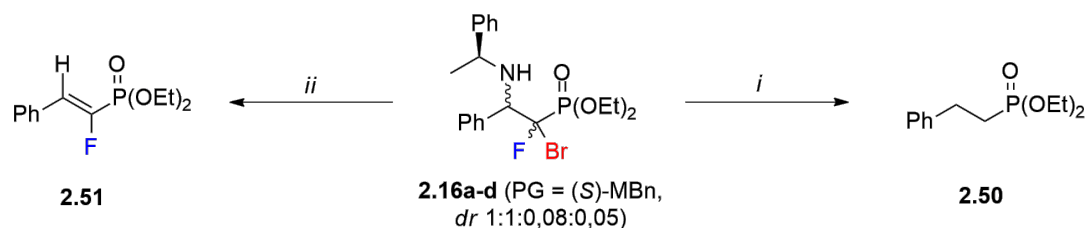
2.18. Usunięcie grup ochronnych z atomu azotu α,α -halofluoro- β -aminofosfonianów

Aby wykorzystać otrzymane *N*-podstawione β -aminofosfoniany **2.16a-d**, rac-**2.18-2.19a,b** w dalszych transformacjach, konieczne było opracowanie usunięcia grup ochronnych (PG: (*S*)-MBn, PMB, PMP) z atomu azotu. Pierwsze próby zostały podjęte z zastosowaniem związku **2.16a-d** (PG: (*S*)-MBn) z użyciem gazowego wodoru oraz katalitycznych ilości Pd/C (10% molowych) w MeOH. Metoda ta jest jednym z najpopularniejszych sposobów wykorzystywanych do *N*-debenzylowania amin.[145] Po dwóch godzinach prowadzenia reakcji w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika, analiza spektroskopowa wykazała całkowitą konwersję substratu **2.16a-d** i utworzenie głównego produktu **2.50** w postaci singletu przy δ : 31,32 ppm (w widmie ^{31}P NMR) z wydajnością 96% (Rysunek 2.38).



Rysunek 2.38. Widmo ^{31}P NMR (CDCl_3) związku **2.50**.

Na podstawie dostępnej literatury oraz kluczowych sygnałów w widmie ^1H NMR i ^{13}C NMR zaproponowano strukturę uzyskanego produktu, wskazując na zajście deaminacji oraz podwójnego dehalogenowania (Schemat 2.24).

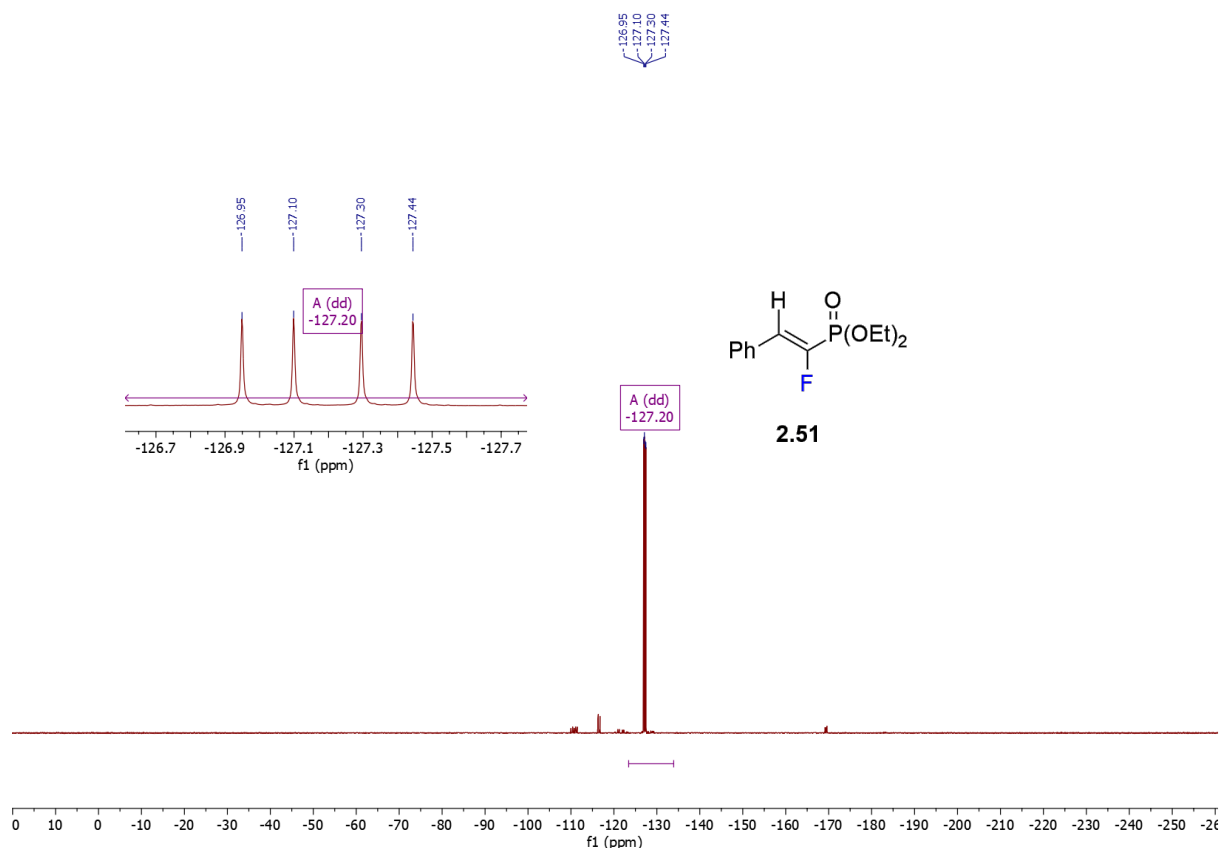


Schemat 2.24. Transformacja α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.16a-d** w katalizowanej palladem reakcji z H_2 . *Warunki reakcji:* *i.* **2.16a-d**, H_2 , Pd/C (10% mol.), MeOH, temp. wrzenia, 60 min. *ii.* **2.16a-d**, H_2 , Pd/C (10% mol.), MeOH, temp. pok., 60 min.

W widmie ^1H NMR odnaleziono dwa znaczące sygnały jako multiplety w rejonie δ : 2,97–2,87 ppm oraz 1,99–2,12, ppm, odpowiadające obecności protonów metylenowych. Odpowiednio, sygnały od grup $-\text{CH}_2-$ zostały przypisane w widmie ^{13}C NMR $C\alpha$ δ : 27,70 ppm (d, $^1J_{\text{CP}}$ 139,4 Hz), $C\beta$ δ : 28,70 ppm (d, $^2J_{\text{CP}}$ 4,4 Hz). Ponadto, zaobserwowano charakterystyczny sygnał w postaci dubletu pochodzący od atomu węgla *ipso* δ : 141,08 ppm (d, $^3J_{\text{CP}}$ 17,7 Hz). Uzyskane dane spektroskopowe były w pełni zgodne z danymi zawartymi w literaturze dla fosfonianu dietylu **2.50**. Może to sugerować, iż zastosowane warunki reakcji najprawdopodobniej sprzyjały tworzeniu kompleksu, poprzez koordynację aminy z palladem w rezultacie prowadząc do usunięcia grupy α -aminometylobenzylowej i eliminację jonów halogenu. Sprawdzone również, że dodatek mrówczanu amonu, który pod wpływem ogrzewania w obecności Pd/C ulegał rozkładowi do gazowych produktów: H_2 , CO_2 i NH_3 , nie wpłynął na zmianę przebiegu reakcji.

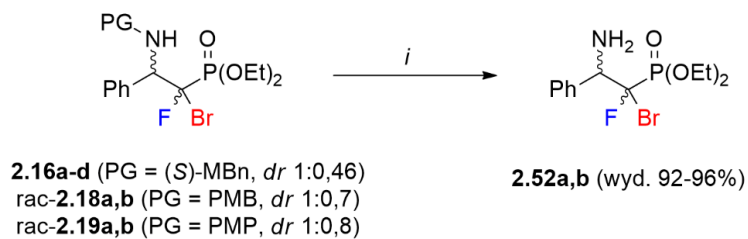
Co więcej, zwrócono uwagę, że bezpośredni wpływ na rodzaj uzyskanego produktu miała temperatura prowadzonej reakcji z wodorem (Schemat 2.24). Użycie analogicznych reagentów, jak opisano powyżej (H_2 , Pd/C), w reakcji prowadzonej w temperaturze pokojowej, skutkowało powstaniem nienasyconego winylofosfonianu **2.51**, którego sygnały obserwowano w widmie ^{19}F NMR w postaci dd przy δ : -127,20 ppm ($^2J_{\text{FP}}$ 97,7 Hz, $^3J_{\text{FHtrans}}$ 42,3 Hz) (Rysunek 2.39). Stwierdzono, że otrzymano wyłącznie *E*-izomer z wydajnością 91%, o czym świadczyło charakterystyczne położenie sygnału protonu winylowego w widmie ^1H NMR δ : 6,72 ppm (dd, $^3J_{\text{HFtrans}}$ 42,3 Hz, $^3J_{\text{HPcis}}$ 8,6 Hz). Ponadto, w widmie ^{13}C NMR sygnały przy δ : 125,73 ppm (dd, $^2J_{\text{CF/P}}$ 27,4 Hz; 20,4 Hz) oraz δ : 150,06 ppm (dd, $^1J_{\text{CF/P}}$ 286,2 Hz; 235,9 Hz) przypisano odpowiednio do $\underline{\text{C}}\text{H}=\text{CFP}$ oraz $\text{CH}=\underline{\text{C}}\text{FP}$. Zaobserwowano również sygnał pochodzący od atomu węgla *ipso* ze stosunkowo wysoką stałą sprzężenia δ : 123,38 ppm (d, $^3J_{\text{CF/P}}$ 29,9 Hz). Uzyskany fluorowany winylofosfonian **2.51**, najprawdopodobniej był produktem pośrednim w

reakcji tworzenia związku **2.50**, który po podgrzaniu w obecności H₂ i Pd/C mógłby ulec redukcji oraz dehydrohalogenowaniu/hydrogenowaniu do fosfonianu **2.50**.



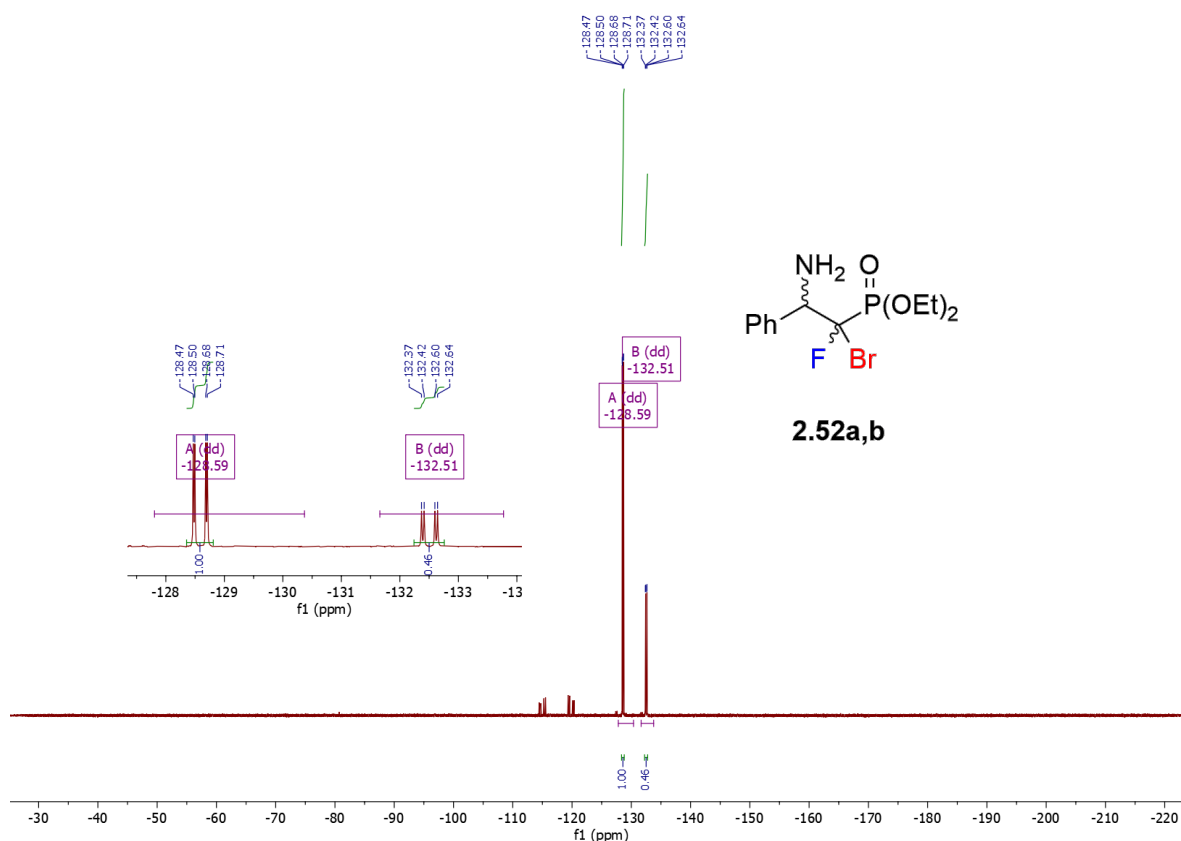
Rysunek 2.39. Widmo ¹⁹F NMR (CDCl₃) związku **2.51**.

W toku prowadzonych eksperymentów, dowiedziono, że efektywnym reagentem powodującym usunięcie grupy ochronnej (*S*)-MBn z α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.16a-d**, bez tworzenia produktów niepożądanych, okazał się być azotan cerowo-amonowy (CAN), wykorzystywany zazwyczaj do usuwania grup PMP oraz PMB. Zastosowana łagodna metoda utleniającego rozszczepienia ugrupowania *N*-(*S*)-MBn pod wpływem 5-krotnego nadmiaru CAN w układzie CH₃CN/H₂O (2:1, *v:v*) prowadziła do ilościowego otrzymania *N*-odbezpieczonej bromofluorowanej aminy **2.52a,b** z wydajnością 96% (Schemat 2.25). Metoda ta, była również skuteczna w usunięciu grup PMB (*rac*-**2.18a,b**) oraz PMP (*rac*-**2.19a,b**), uzyskując pożądaną produkt **2.52** z wydajnościami odpowiednio 94% i 91%. W czasie reakcji nie obserwowano różnic w *dr* produktów w stosunku do materiału wyjściowego.



Schemat 2.25. Reakcja usunięcia grup ochronnych z α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianów **2.16a-d**, rac-**2.18-2.19** w obecności CAN. *Warunki reakcji: i.*

Analiza widma ^{19}F NMR wykazała obecność dwóch sygnałów w postaci dd pochodzących od diastereoizomerów aminy **2.52a,b**: δ : -128,59 ppm ($^2J_{\text{FP}}$ 80,5 Hz; $^3J_{\text{FH}}$ 10,2 Hz) oraz -132,51 ppm ($^2J_{\text{FP}}$ 86,1 Hz; $^3J_{\text{FH}}$ 17,2 Hz) (Rysunek 2.40), obserwowanych również w widmie ^{31}P NMR w postaci dwóch sygnałów δ : 8,24 ppm ($^2J_{\text{PF}}$ 86,2 Hz) oraz 8,79 ppm ($^2J_{\text{PF}}$ 80,6 Hz).



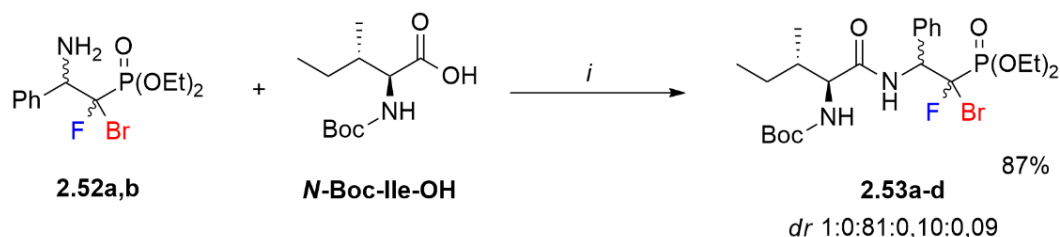
Rysunek 2.40. Widmo ^{31}P NMR (CDCl_3) związku **2.52a,b** po usunięciu grupy ochronnej z substratu **2.16a-d**.

Charakterystycznie położone sygnały w widmie ^{13}C NMR oraz ich multipletowość pochodzące od $\text{C}\alpha$ przy δ : 108,71 ppm (dd, $^1J_{\text{CF}}$ 274,1 Hz; $^1J_{\text{CP}}$ 180,5 Hz) oraz 108,17 ppm (dd, $^1J_{\text{CF}}$ 270,8 Hz; $^1J_{\text{CP}}$ 179,7 Hz) świadczyły o obecności obu atomów halogenu (Br i F) przyłączonych do atomu C- α związku **2.52a,b**. Analogiczne sygnały dla C-1 dla *N*-podstawionych α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianów **2.16-2.17a-d** oraz rac-**2.18-2.19a,b** obserwowano dla wartości δ : 107,62 ppm (dd, $^1J_{\text{CF}}$ 274,2 Hz; $^1J_{\text{CP}}$ 183,1 Hz) oraz 107,44 ppm (dd, $^1J_{\text{CF}}$ 270,1 Hz; $^1J_{\text{CP}}$ 184,3 Hz).

Opracowanie metody usunięcia grupy ochronnej pozwoliło na zastosowanie zmodyfikowanych aminofosfonianów w kierunku syntezy analogów dipeptydów.

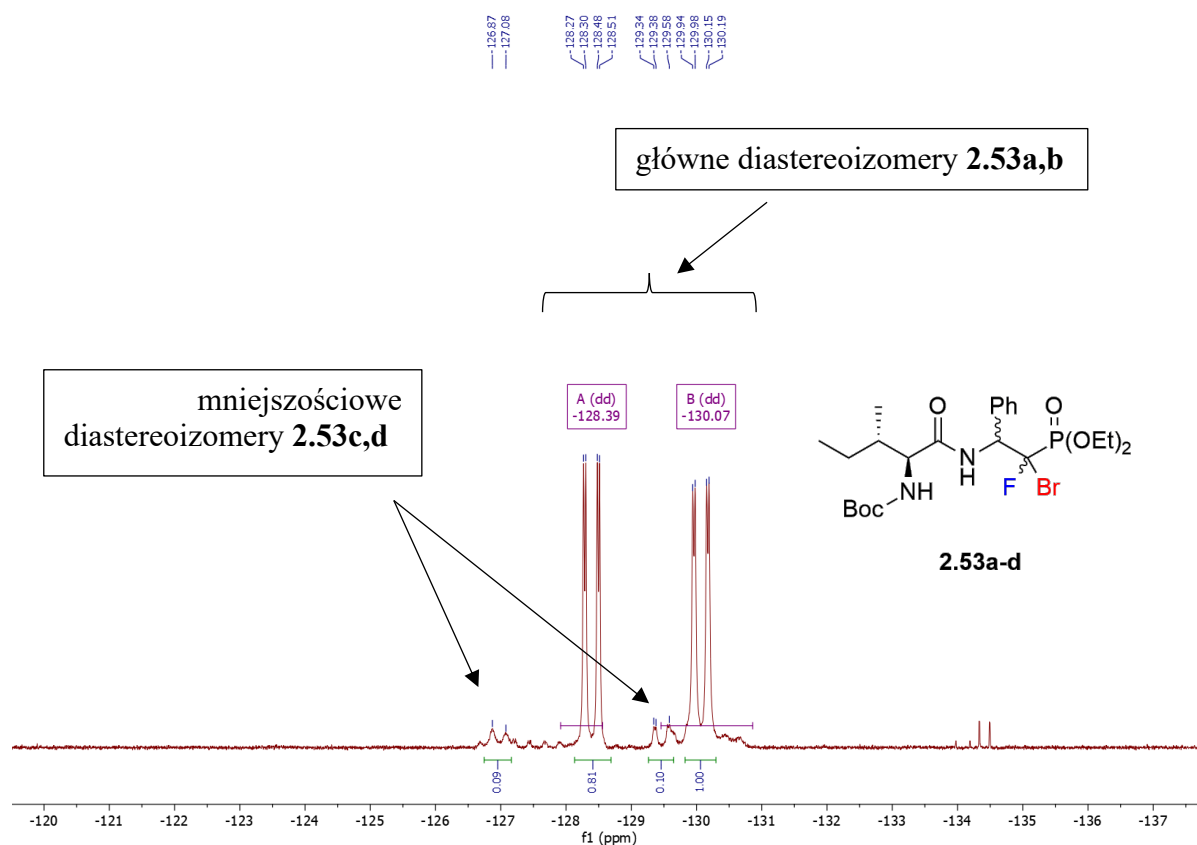
2.19. Testowa synteza bromofluorowanych analogów dipeptydów

Zsyntetyzowany α,α -bromofluoro- β -aminofosfonian **2.52a,b** (*dr* 1:0,8) z wolną grupą aminową NH₂, uzyskany po usunięciu chiralnej grupy (S)-MBn z **2.16a-d**, poddano testowej reakcji sprzęgania z *N*-Boc *L*-izoleucyną (*N*-Boc-Ile-OH). Reakcja tworzenia wiązania peptydowego prowadzona była w obecności odczynników używanych w syntezie peptydów – hydratu 1-hydroksybenzotriazolu (HOBt) oraz *N,N'*-diizopropylkarbodiimidu (DIC) (Schemat 2.26)



Schemat 2.26. Reakcja sprzęgania α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.52a,b** z *N*-Boc *L*-izoleucyną. *Warunki reakcji:* i. **2.52a,b** (0,2 mmol), *N*-Boc-Ile-OH (0,2 mmol), DIC (0,3 mmol), HOBt (0,3 mmol), DMF, CH₂Cl₂, temp. pok., 24 godz.

Po upływie 24 godzin reakcji, analiza spektroskopowa wykazała całkowitą konwersję substratu **2.52a,b** oraz utworzenie najprawdopodobniej fosfonianowego analogu dipeptydu **2.53a-d** z wydajnością 87% (określoną na podstawie ¹⁹F NMR surowej mieszaniny poreakcyjnej) w postaci dwóch głównych oraz dwóch pobocznych diastereoizomerów *dr* 1:0,81:0,10:0,09. Dwa główne diastereoizomery były obserwowane w widmie ¹⁹F NMR odpowiednio przy δ : -128,39 ppm (²*J*_{FP} 79,4 Hz oraz ³*J*_{FH} 13,1 Hz) oraz -130,07 ppm (²*J*_{FP} 80,2 Hz oraz ³*J*_{FH} 14,1 Hz) (Rysunek 2.41). Odpowiadające im sygnały odnaleziono również w widmie ³¹P NMR przy wartościach δ : 7,38 ppm (²*J*_{PF} 79,9 Hz) oraz 6,89 ppm (²*J*_{PF} 78,8 Hz).



Rysunek 2.41. Widmo ^{19}F NMR (CDCl_3) związku **2.53a-d**.

Istotną kwestią wpływającą na uzyskany stosunek diastereoizomerów produktu sprzężenia był dobór odpowiedniego *N*-podstawionego α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu (substratu) użytego w reakcji usunięcia grupy ochronnej. Celem porównania, analogiczną reakcję sprzężenia przeprowadzono dla substratu **2.52a,b** otrzymanego z rac-**2.18**, posiadającego niechiralną grupę ochronną (PMB). Na podstawie widma ^{19}F NMR stwierdzono zdecydowanie gorszy nadmiar diastereoizomerów związku **2.53a-d** ze stosunkiem *dr* 1:0,97:0,91:0,89. Mając na uwadze wpływ chiralnej grupy ochronnej na atomie azotu w czasie reakcji redukcji odpowiednich β -iminofosfonianów (podrozdział 2.3), do kolejnych reakcji sprzężenia uzasadniony wydaje się wybór substratu posiadającego na wcześniejszych etapach PG = (*S*) lub (*R*)-MBn.

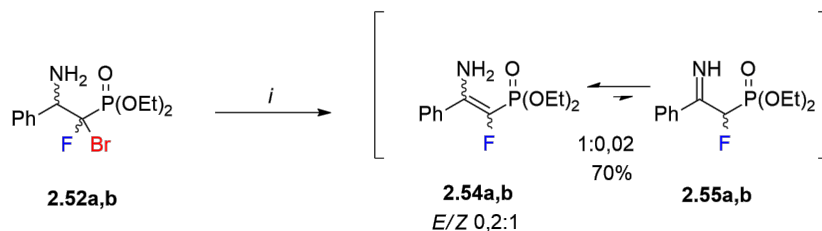
W związku z dużym ograniczeniem czasowym, przeprowadzono jedynie wstępne testy reakcji sprzężenia, a zsyntetyzowany analog dipeptydu **2.53a-d** zostanie oczyszczony i w pełni scharakteryzowany w najbliższym czasie. Warto jednak podkreślić, że uzyskany rezultat otwiera niezwykle atrakcyjną drogę syntezy halofluorowanych peptydomimetyków, które

mogą wykazywać potencjalną aktywność biologiczną m.in. jako inhibitory enzymów z grupy aminopeptydaz (po hydrolizie ugrupowania fosfonianowego do odpowiednich kwasów fosfonowych). W niedalekiej przyszłości podjęte zostaną również próby funkcjonalizacji związku **2.53a-d** na drodze ewentualnego podstawienia atomu bromu innym nukleofilem lub otrzymania odpowiednich azyrydyn z wcześniej omówionych potencjalnych prekursorów.

2.20. Transformacje *N*-odblokowanych α,α -halofluoro β -aminofosfonianów

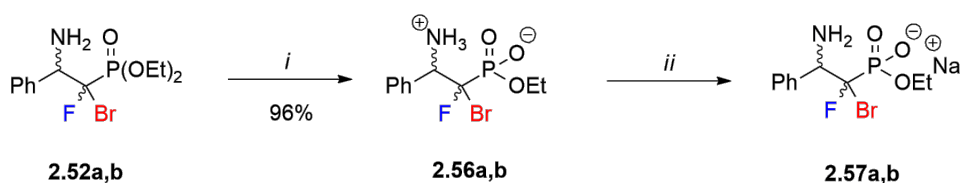
Jednym z końcowych etapów niniejszej rozprawy doktorskiej było sprawdzenie zdolności do dalszych transformacji *N*-odblokowanego α,α -bromofluoro β -aminofosfonianu **2.52a,b**. Możliwość tę rozpatrywano w dwóch możliwych aspektach – wewnątrzcząsteczkowej cyklizacji do azyrydino-2-fosfonianu oraz próbie substytucji atomu halogenu do funkcjonalizowanych β -aminofosfonianów. Warto zaznaczyć, że próbka związku **2.52a,b** monitorowana spektroskopowo w czasie 2 tygodni (przechowywana w temperaturze pokojowej) nie wykazywała tendencji do cyklizacji w kierunku odpowiedniej azyrydiny, jak miało to miejsce w przypadku *N*-podstawionych α,α -halofluoro β -aminofosfonianów, np. **2.16a-d**. Z drugiej strony, w trakcie reakcji związku **2.52a,b** w DMF prowadzonej w temperaturze 50 °C (~30 min) obserwowano jego szybki rozkład do wielu innych produktów widocznych w widmie ^{31}P NMR. Podobną tendencję do rozkładu zauważono w reakcji **2.52a,b** z trietyloaminą – prowadzoną zarówno w temperaturze pokojowej jak i w 50 °C.

Ponadto, związek **2.52a,b** reagował podobnie do *N*-podstawionych α,α -bromofluoro β -aminofosfonianów **2.16a-d** w reakcji z nukleofilami (NaN_3 , NaCN , *p*-FPhSH). We wszystkich badanych przypadkach obserwowano powstawanie wyłącznie produktu eliminacji cząsteczki HBr i tworzenie mieszaniny tautomerów monofluorowanego β -enaminu/ β -iminofosfonianu **2.54a,b/2.55a,b** 1:0,02 (*E*-**2.54a**/*Z*-**2.54b** 0,20:1) z 70% wydajnością, których struktury zostały określone poprzez sygnały diagnostyczne (^{19}F NMR δ : -163,46 ppm dd $^2J_{\text{FP}}$ 90,2 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ 6,0 Hz; δ : -183,29 ppm dd $^2J_{\text{FP}}$ 89,5 Hz, $^3J_{\text{FH}}$ 5,8 Hz; ^{31}P NMR δ : 9,49 ppm d $^2J_{\text{PF}}$ 89,7 Hz; δ : 10,08 ppm d $^2J_{\text{PF}}$ 89,3 Hz) i analogię do *E*-**2.22a**/*Z*-**2.22b** (Schemat 2.27).



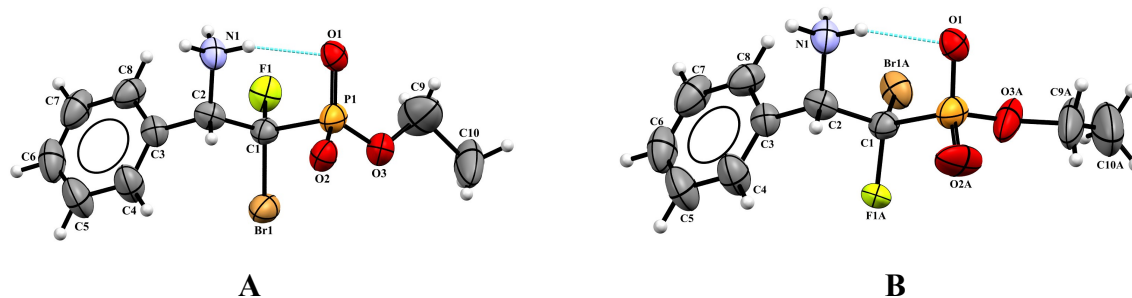
Schemat 2.27. Transformacja *N*-odblokowanego α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.52a,b** w reakcji z nukleofilami. *Warunki reakcji:* *i*. **2.52a,b** (0,2 mmol), NaN_3 lub NaCN lub *p*-FPhSH (0,4 mmol), DMF, 60 °C, 3 godz.

W związku z powyżej opisanymi rezultatami, zdecydowano o przeprowadzeniu diestru β -aminofosfonianu **2.52a,b** [*dr* 1:0.8, otrzymanego z rac-**2.18** (PG = PMB)) do odpowiedniego monoestru, poprzez hydrolizę jednej z grup etoksylowych. Cel ten został osiągnięty na drodze reakcji **2.52a,b** z bromkiem trimetylosililu w CH₂Cl₂ (Schemat 2.28). Metodyka ta, potencjalnie pozwoliłaby na podniesienie rozpuszczalności β -aminofosfonianów w wodzie, co jest istotną kwestią przy ewentualnych testach biologicznych. Analiza spektroskopowa sygnałów diagnostycznych w ¹⁹F NMR (surowej mieszaniny poreakcyjnej) wykazała obecność dwóch sygnałów- dwa dublety dubletów przy wartościach δ : -133,94 ppm ²J_{FP} 73,1 Hz, ³J_{FH} 14,5 Hz oraz -138,60 ppm ²J_{FP} 72,5 Hz, ³J_{FH} 23,5 Hz świadczą prawdopodobnie o utworzeniu produktu częściowej hydrolizy **2.56a,b**. Ponadto w widmie ³¹P NMR zauważono wyraźne przesunięcie sygnałów w kierunku mniejszych wartości (δ : 5,55 ppm/6,09 ppm) w stosunku do diestru **2.52a,b** (δ : 8,70 ppm/9,27 ppm), co jest zgodne z wcześniej obserwowaną tendencją oraz danymi zawartymi w literaturze.



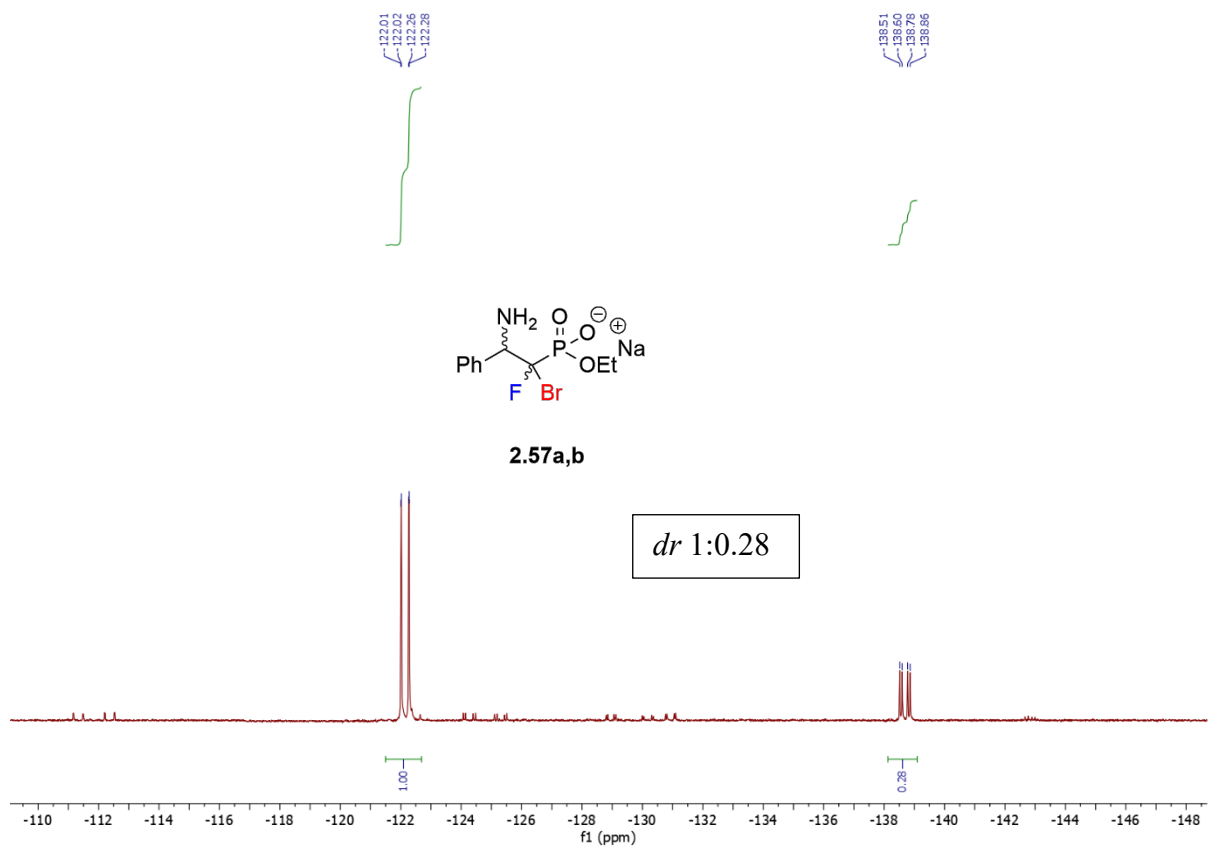
Schemat 2.28. Transformacja *N*-odblokowanego α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.52a,b** w reakcji z TMSBr. *Warunki reakcji:* *i.* **2.52a,b** (0,2 mmol), TMSBr (0,3 mmol), CH₂Cl₂, temp. pok., 18 godz., następnie MeOH. *ii.* NaH (0,6 mmol), DMF, 60 °C, 1 godz.

Strukturę **2.56a,b** potwierdzono przy pomocy analizy rentgenograficznej. Otrzymany produkt hydrolizy wykrył się metodą krystalizacji przez dyfuzję z układu rozpuszczalników heksan/octan etylu. Analiza XRD (ang. *X-Ray Diffraction*) wykazała obecność krystalicznych produktów pary diastereoizomerów (1*R*,2*S*) i (1*S*,2*S*), podczas, gdy druga para diastereoizomerów (1*S*,2*R*) i (1*R*,2*R*) prawdopodobnie pozostawała w formie oleju (Rysunek 2.42). Zgodnie z otrzymaną strukturą krystalograficzną związek **2.56a,b** występował w formie jonu obojnaczego (analogicznie jak w aminokwasach) w którym widoczne były wewnątrzcząsteczkowe oddziaływania wodorowe N1-H1A...O1, przedstawione na Rysunku 2.42.



Rysunek 2.42. Reprezentacja asymetrycznej części komórki elementarnej związku **2.56a,b**, ukazująca obecność w sieci krystalicznej diastereoizomerów ($1R,2S$) (**A**) oraz ($1S,2S$) (**B**). Wybrane dane krystalograficzne: układ heksagonalny, grupa przestrzenna $P6_3$, parametry komórki elementarnej $a = b = 14,9093(4)$ Å, $c = 10,4906(3)$ Å, $V = 2019,52(9)$ Å³, związek **2.56a,b** krystalizował w formie hydratu.

Monoester fosfonianu **2.56a,b** poddano dalszym reakcjom z NaH oraz trietyloaminą (Schemat 2.28). W widmie ¹⁹F NMR reakcji obserwowano sygnały o przesunięciach: δ : -122,14 ppm ($^2J_{FP}$ 72,7 Hz oraz $^3J_{FH}$ 4,3 Hz) oraz -138,69 ppm ($^2J_{FP}$ 74,5 Hz oraz $^3J_{FH}$ 24,0 Hz). Ponadto, analogiczne sygnały odnaleziono również w widmie ¹⁹F NMR po potraktowaniu związku **2.56a,b** trietyloaminą (DMF, 60 °C, 1 godz) (Rysunek 2.43). Wstępna analiza spektroskopowa surowych produktów reakcji, wykazała utworzenia wewnątrzcząsteczkowej soli sodowej **2.57a,b** (lub analogicznej soli z $[NH(Et)_3]^+$) z wydajnościami w zakresie 71-89%. Najistotniejsze w określeniu struktury, okazały się być sygnały pochodzące od atomu C α w widmie ¹³C NMR, dzięki którym poprzez analogię do opisanych wcześniej α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianów, w szczególności wartościom przesunięcia chemicznego oraz stałych sprzężenia spinowo-spinowego, potwierdzono obecność obu atomów halogenu δ : 108,23 ppm (dd, $^1J_{CF}$ 273,9 Hz; $^1J_{CP}$ 178,5 Hz) oraz 108,65 ppm (dd, $^1J_{CF}$ 271,0 Hz; $^1J_{CP}$ 178,9 Hz).



Rysunek 2.43. Widmo ^{19}F NMR (CDCl_3) związku **2.57a,b** (po reakcji **2.56a,b** z NaH).

3. WNIOSKI

Podsumowanie najważniejszych rezultatów uzyskanych w ramach niniejszej pracy doktorskiej:

1. Opracowano wydajną i jednoetapową metodę syntezy α,α -halofluorowanych- β -iminofosfonianów **2.10-2.11,2.14a,b, rac-2.12-2.13,2.15** poprzez halofluorowanie mieszaniny tautomerów β -enamino/ β -iminofosfonianów **2.2-2.5a,b** i **2.6-2.9a,b**, z wydajnościami w zakresie 87-95%. Uzyskane produkty reakcji zostały w pełni scharakteryzowane spektroskopowo przy pomocy ^1H , ^{13}C , ^{19}F , ^{31}P NMR, IR, EI-MS, a w wybranych przypadkach ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC NMR. Ponadto, w oparciu o analizę 2D ^1H - ^1H NOESY wyznaczono geometrię wiązania C=N.
2. Przedstawiono dogodną metodę redukcji α,α -halofluorowanych β -iminofosfonianów **2.10-2.11, 2.14a,b, rac-2.12-2.13,2.15** z wykorzystaniem $\text{NaBH}_3\text{CN}/\text{AcOH}$. Przy pomocy analizy spektroskopowej, jak również modeli Felkina-Anha oraz Houka, omówiono wpływ sąsiadującego centrum stereogenicznego na diastereoselektywność reakcji redukcji. W wyniku redukcji otrzymano α,α -halofluorowane- β -aminofosfoniany **2.16, 2.17, 2.20a-d, rac-2.18-2.19,2.21a,b** jako mieszaniny racemiczne oraz ze znacznym nadmiarem jednego z diastereoizomerów.
3. Przeprowadzono obliczenia teoretyczne pozwalające na szczegółową analizę konformacyjną (w oparciu o model PCM) α,α -halofluorowanych- β -aminofosfonianów **2.16, 2.17, 2.20a-d, rac-2.18-2.19,2.21a,b**. Zbadano wpływ wiązań wodorowych P=O...H-N oraz oddziaływań elektrostatycznych między C-F (C-Br) i NH na energię potencjalną cząsteczki, biorąc również pod uwagę destabilizujące oddziaływania fosfonian-fenyl (P = O... π). Zastosowana metodologia, pozwoliła na wyznaczenie grupy konformerów o najniższych wartościach energii potencjalnej, a otrzymane rezultaty były potwierdzeniem danych eksperymentalnych.
4. Wykazano cyklizację *N*-podstawionych α,α -bromofluorowanych- β -aminofosfonianów **2.16a-d, rac-2.18-2.19a,b** do nieopisanych wcześniej w literaturze, 2-fluoroazyrydino-2-fosfonianów **2.24a-d, rac-2.25-2.26a,b**, o znacznej przewadze izomeru *trans*. Opracowana metoda transformacji pozwoliła na uzyskanie produktów wewnątrzcząsteczkowej substytucji z wydajnościami po izolacji w zakresie 45-68%.

5. Przeprowadzono szczegółową analizę spektroskopową (^1H , $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$, $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$, $^1\text{H}\text{-}^1\text{H}$ NOE, $^1\text{H}\text{-}^{19}\text{F}$ HOE, $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HSQC, $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HMBC, ^{13}C , ^{19}F , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR) uzyskanych fosfonoazyrydyn **2.24a-d**, *rac*-**2.25-2.26a,b** na podstawie, której określono ich geometrię *cis/trans*.
6. W oparciu o badania DFT wyjaśniono różnice w tendencjach do cyklizacji par diastereoizomerów α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianów np. **2.16a,c** oraz **2.16b,d**. Wyznaczono bariery energetyczne dla szlaków reakcji prowadzących do fosfonoazyrydyn (z wzajemnym ułożeniem *cis* lub *trans* grupy fenylowej i fosfonianowej), a także przedstawiono możliwe struktury stanów przejściowych prowadzące do utworzenia trójczłonowych związków heterocyklicznych.
7. Zaproponowano skuteczną metodę izolacji chiralnej *trans*-azyrydyny **2.24b,d** (*dr* 1:0,05) i niefluorowanej *cis*-azyrydyny **2.27a**. Przedstawiono zdolność transformacji zsyntetyzowanych azyrydino-2-fosfonianów **2.24a-d** w reakcji z NaBH_4 i udowodniono konwersję wyłącznie izomeru *cis*-azyrydyny do jej niefluorowanego analogu – izomeru *cis* (poprzez utworzenie azyryny i jej diastereoselektywną redukcję).
8. Wykazano możliwość zastosowania 2-fluoro-azyrydino-2-fosfonianów **2.24a-d** w syntezie α,β -dimetoksy- α -aminoalkilofosfonianów poprzez katalizowaną kwasem, reakcję otwarcia pierścienia azyrydyny w obecności metanolu. Przy pomocy analizy NMR potwierdzono strukturę uzyskanego produktu oraz zaproponowano prawdopodobny mechanizm reakcji otwarcia pierścienia azyrydyny z jednoczesną eliminacją anionu fluorkowego.
9. Opracowano wydajną metodę syntezy α,α -dibromowanych β -iminofosfonianów **2.31-2.34a**, a następnie dla związków z chiralną grupą ochronną (PG = (*S*)- lub (*R*)-MBn) przeprowadzono redukcję do odpowiednich α,α -dibromowanych β -aminofosfonianów **2.35-2.36a** (wyd. 91-94%, ~100% *de*).
10. Przedstawiono dwie możliwe ścieżki syntezy niehalogenowanych azyrydino-2-fosfonianów **2.27,2.40-2.42a,b**. Pierwsza z nich zachodziła na drodze na cyklizacji odpowiednich α,α -dibromowanych- β -aminofosfonianów **2.35-2.36a** prowadząc do uzyskania dużego nadmiaru izomeru *cis*-azyrydyny (*cis/trans* 1:0,06). Inna ścieżka, obejmowała redukcję α,α -dibromowanych- β -iminofosfonianów **2.31-2.34a** w

obecności BH_3xSMe_2 do mieszaniny α -mono i α,α -dibromo β -iminofosfonianów oraz *cis* azyrydyny **2.27a**, które w reakcji z TEA dały możliwość syntezy obu izomerów azyrydyny, z widoczną przewagą izomeru *trans* (*cis/trans* 0,59-0,76/1).

11. Sprawdzono reaktywność α,α -halofluorowanych- β -imino **2.10a,b**, *rac*-**2.12** oraz β -aminofosfonianów **2.16a-d**, *rac*-**2.18** wobec serii nukleofili i wykazano, że podstawienie atomu halogenu (Br lub Cl) zachodziło jedynie w przypadku reakcji z NaN_3 . Ponadto określono, że reakcji substytucji nukleofilowej towarzyszyła hydroliza jednej z grup etoksyłowych z ugrupowania fosfonianowego. Wstępna analiza spektroskopowa wykazała prawdopodobną możliwość redukcji związków **2.43a,b** lub *rac*-**2.44** – zarówno ugrupowania azydkowego, jak i wiązania C=N w kierunku monoestrów α -amino- α -fluoro- β -aminofosfonianów.
12. Dowiedziono, że zastosowanie ściśle bezwodnych warunków reakcji α,α -bromofluorowanego- β -iminofosfonianu *rac*-**2.12** ze związkami o charakterze nukleofilowym (np. NaN_3), skutkowało przesunięciem [1,3] protonu i reakcją dehydrohalogenacji, prowadzącymi do uzyskania produktu ze sprzężonym układem wiązań C=N-C=C.
13. Opracowano efektywną metodę usunięcia grup ochronnych [(*S*)- oraz (*R*)-MBn, PMB i PMP] z α,α -halofluorowanych- β -aminofosfonianów **2.16a-d**, *rac*-**2.18-2.19a,b** z wykorzystaniem azotanu amonowo cerowego (IV) (wyd.> 90%).
14. Przeprowadzono hydrolizę diestru *N*-niepodstawionego α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.52a,b** do odpowiedniego monoestru etylowego kwasu aminofosfonowego. Analiza krystalograficzna wykazała obecność pary diastereoizomerów (*1R,2S*) oraz (*1S,2S*) **2.52a,b** w formie zwitterjonowej.
15. Zsyntetyzowany *N*-niepodstawiony α,α -halofluorowany- β -aminofosfonian dietylu **2.52a,b** wykorzystano w testowej reakcji sprzęgania z *N*-Boc izoleucyną, uzyskując fosfonianowy analog dipeptydu z 87% wydajnością, w postaci mieszaniny diastereoizomerów o *dr* zależnym od wyjściowej aminy.

4. CZĘŚĆ EKSPERYMENTALNA

3.1. Metodyka pracy

Wszystkie eksperymenty NMR przeprowadzono przy użyciu spektrometrów Varian Mercury 300 MHz, Varian VNMR-S 400 MHz, Bruker Ascend™ 400 MHz NANOBA lub Bruker Avance 600 MHz. Przypisanie sygnałów NMR i określenie stereochemii było możliwe dzięki zarejestrowaniu widm lub korelacji NMR, w tym ^1H , $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$, $^1\text{H}\{\beta^{31}\text{P}\}$, ^1H - ^1H COSY, ^1H - ^1H NOE, ^1H - ^{19}F HOE, ^1H - ^{13}C HSQC, ^1H - ^{13}C HMBC, ^{13}C , ^{19}F , $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR. Wartości przesunięć określono w odniesieniu do sygnału rozpuszczalnika (dla CDCl_3 : 7,26 ppm – ^1H NMR, 77,16 ppm – ^{13}C NMR, dla CD_3OD : 3,31 ppm – ^1H NMR, 49,15 ppm – ^{13}C NMR) i wyrażono jako liczbę części na milion (ppm, ang. *parts per million*). Stałe sprzężenia (J) podano w hercach (Hz). Do określenia mutipletowości zastosowano następujące skróty: s – singlet, d – dublet, t – tryplet, q – kwartet, quint – kwintet, dd – dublet dubletów, dt – dublet trypletów, dq – dublet kwartetów, td – tryplet dubletów, ddd – dublet dubletu dubletów, m – multiplet, br d – szeroki dublet, br s – szeroki singlet. Pomiar widm ^{19}F NMR wykonywano w obecności trichlorofluorometanu (CFCl_3) jako standardu wewnętrznego, natomiast w przypadku analiz ^{31}P NMR standardem zewnętrznym był 85% roztwór H_3PO_4 . Wysokorozdzielcza analiza masowa (HRMS) została przeprowadzona na urządzeniu Agilent 6210 ESI przy użyciu jonizacji przez elektrorozpylanie (ESI-MS). Spektroskopię masową z jonizacją elektronową (EI-MS; niska rozdzielczość, nastrzyk bezpośredni) wykonano na spektrometrze Bruker 320MS/420GC.

Zsyntetyzowane związki oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej, stosując żel krzemionkowy Merck Kieselgel (60 Å) jako fazę stacjonarną oraz mieszaniny rozpuszczalników: octan etylu/heksan, octan etylu/eter naftowy lub dichlorometan/metanol jako fazy rozwijające. Chromatografię cienkowarstwową (TLC) przeprowadzono na komercyjnie dostępnych płytkach Merck Kieselgel 60-F254. Wizualizacji płytek TLC dokonano przy użyciu lampy UV i/lub roztworu nadmanganianu potasu.

Reakcje wymagające bezwodnych warunków prowadzono w obecności rozpuszczalników osuszonych według standardowych metod (toluen destylowano znad wodoru sodu NaH , natomiast acetonitryl znad wodoru wapnia CaH_2). Bezwodny MeOH i DMF przechowywano nad sitami molekularnymi 4Å. Odczynniki niezbędne do prowadzenia syntez zostały zakupione od Fluorochem®, Acros®, Alfa Aesar® lub Sigma-Aldrich®/Merck i użyte w otrzymanej postaci.

3.2. Obliczenia teoretyczne

Badania teoretyczne (modelowanie ścieżek reakcyjnych oraz analiza konformacyjna) przeprowadzono w oparciu o model polaryzowalnego kontinuum PCM (ang. *Polarizable Continuum Model*). W trakcie obliczeń wykorzystano funkcjonał ωB97X-D oraz bazę def2-TZVPD. Obliczenia wykonano przy pomocy oprogramowania Gaussian 16. Struktury przejściowe wyznaczono przy użyciu algorytmu Berny'ego na podstawie polecenia NoEigenTest.

3.3. Procedury syntetyczne oraz charakterystyka spektroskopowa

3.3.1. Ogólna procedura syntezy β -enaminofosfonianów 2.2-2.5a,b/ β -iminofosfonianów 2.6-2.9a,b

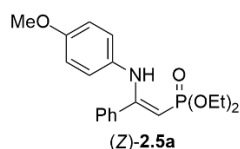
Związki 2.2-2.5a,b i 2.6-2.9a,b zsyntetyzowano zgodnie z opisaną w literaturze procedurą,[131] na drodze reakcji 2-okso-2-fenyletylofosfonianu dietylu 2.1 (151 μ l, 0,5 mmola) z pierwszorzędowymi aminami (0,5 mmola) w toluenie (3 ml) z dodatkiem bezwodnego MgSO₄ (100 mg). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną, stosując nasadkę Deana-Starka do azeotropowego wyłapywania cząsteczek wody powstałych w trakcie reakcji kondensacji, po czym przesączono i odparowano. Uzyskane widma NMR, oparte na ¹H i ³¹P {¹H} NMR dla 2.2-2.4a,b i 2.6-2.8a,b były zgodne z danymi zawartymi w literaturze.

Synteza β -enaminofosfonianu/ β -iminofosfonianu 2.5a/2.9a,b

Związki 2.5a/2.9a,b zostały otrzymane zgodnie z opisaną powyżej, ogólną procedurą syntezy β -enaminofosfonianów 2.2-2.5a,b/ β -iminofosfonianów 2.6-2.9a,b.

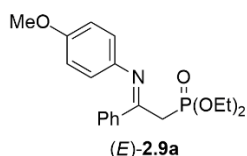
Stosunek enaminy 2.5a do imin 2.9a,b wyznaczono za pomocą ¹H i ³¹P {¹H} NMR z surowej mieszaniny (Z-2.5a/2.9a,b 1:0,53; E-2.9a/Z-2.9b 1:0,1). Produkty reakcji wyizolowano przy pomocy chromatografii kolumnowej z żelom krzemionkowym (AcOEt/heksan: 5% → 60%) jako mieszaninę Z-2.5a/2.9a,b 1:0,53; E-2.9a/Z-2.9b 1:0,08. Poniżej przedstawiono wyłącznie charakterystykę spektroskopową głównych produktów, tj. (Z-2.5a/E-2.9a). Żółty olej, 157 mg, wydajność: 87%.

(Z)-2-((4-Metoksyfenylo)amino)-2-fenylowinilo)fosfonian dietylu (Z-2.5a)



$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,12$ (br s, 1H, NH), 7,34 – 7,30 (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 7,29 – 7,23 (m, 3H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 6,88 – 6,87 (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 6,57 – 6,56 (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 4,23 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHP}}$), 4,13 – 4,05 (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), 3,64 (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 1,32 (td, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 161,63$ (d, $J = 6,0$ Hz, $\underline{\text{C}}=\text{CHP}$), 155,36 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), 137,48 (d, $J = 19,7$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 134,68 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 130,63, 129,30, 128,30, 123,69 (4x s, $\underline{\text{C}}_{\text{Har}}$), 113,92 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{Har}}\underline{\text{C}}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), 82,17 (d, $J = 188,1$ $\underline{\text{C}}_{\text{HP}}$), 61,45 (d, $J = 6,0$ Hz, OCH_2CH_3), 55,39 (s, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 16,20 (d, $J = 6,7$ Hz, OCH_2CH_3), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,73$ (s, 1P), MS (EI) $m/z = 361,2$ $[\text{M}]^+$.

(E)-2-((4-Metoksyfenylo)imino)-2-fenyloetylo)fosfonian dietylu (E-2.9a)



$^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,43 - 7,39$ (m, 3H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 7,25 – 7,19 (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 6,88 – 6,87 (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 6,57 – 6,56 (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 4,05 – 4,00 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3,92 – 3,84 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3,78 (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 3,39 (d, $J = 23,3$ Hz, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{P}$), 1,10 (td, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 160,07$ (d, $J = 7,8$ Hz, $\underline{\text{C}}=\text{N}$), 156,39 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), 143,97 (d, $J = 2,3$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 138,76 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 128,32, 128,29, 128,06, 120,83 (4x s, $\underline{\text{C}}_{\text{Har}}$), 114,40 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{Har}}\underline{\text{C}}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), 62,22 (d, $J = 6,6$ Hz, OCH_2CH_3), 55,55 (s, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 29,51 (d, $J = 134,3$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{P}$), 16,46 (d, $J = 6,3$ Hz, OCH_2CH_3), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,12$ (s, 1P),

(Z)-2-((4-metoksyfenylo)imino)-2-fenyloetylo)fosfonian dietylu (Z-2.9b)

Sygnal diagnostyczny: $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 24,00$ (s).

3.3.2. Ogólna procedura syntezy α,α -bromofluorowanych β -iminofosfonianów (2.10–2.11a,b, rac-2.12–2.13)

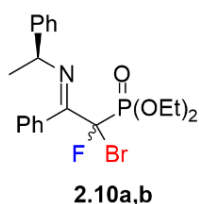
W bezwodnym, świeżo destylowanym acetonitrylu (10 mL) rozpuszczono odczynnik fluorujący (Selectfluor, 319 mg, 0,9 mmol) w temperaturze 50 °C, intensywnie mieszając, aż do całkowitego rozpuszczenia związku. Następnie roztwór ochłodzono do temperatury pokojowej i dodano razem z NBS (89 mg, 0,5 mmol) do mieszaniny odpowiedniego β -enaminofosfonianu/ β -iminofosfonianu 2.2-2.5a,b/2.6-2.9a,b (0,5 mmol) rozpuszczonego w 1 mL acetonitrylu. Po 15 minutach prowadzenia reakcji w temperaturze pokojowej,

rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość w kolbie rozpuszczono w CHCl_3 (2 mL). Roztwór przeniesiono do rozdzielacza, dodano wodę (10 mL) i ekstrahowano (3 x 10 mL CHCl_3). Warstwy organiczne połączone, osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , a następnie rozpuszczalnik odparowano. Surowe produkty oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (AcOEt /eter naftowy: 5% \rightarrow 50%).

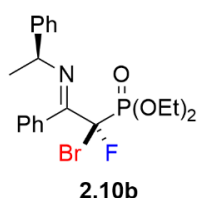
Uwaga: W reakcji wykorzystano surowe mieszaniny poreakcyjne **2.2-2.4a,b/2.6-2.8a,b** natomiast w przypadku **2.5a/2.9a,b** związki oczyszczone chromatograficznie.

(E)-((1R)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)imino)etylo)fosfonian dietylu (2.10a) oraz (E)-((1S)-1-bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)imino)etylo)fosfonian dietylu (2.10b)

Bładoźółty olej, 210 mg, wydajność: 92%. Wyizolowano jako mieszaninę diastereoizomerów **2.10a,b** (*dr* 1:0,54) (153 mg) oraz pojedynczy diastereoizomer **2.10b** (57 mg).



2.10a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,44 - 7,40$ (m, 1H, H_{ar}), $7,39 - 7,36$ (m, 2H, H_{ar}), $7,33 - 7,30$ (m, 2H, H_{ar}), $7,29 - 7,26$ (m, 3H, H_{ar}), $7,25 - 7,20$ (m, 2H, H_{ar}), $4,47 - 4,35$ (m, 3H, OCH_2CH_3 , CHCH_3), $4,34 - 4,23$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $1,38$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CHCH_3), $1,35$ (td, $J = 7,0, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,32$ (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 164,44$ (dd, $J = 27,0, 6,0$ Hz, $\text{C}=\text{N}$), $144,57$ (s, C_{ipso}), $131,52$ (d, $J = 5,0$ Hz, C_{ipso}), $128,60$, $128,58$, $127,87$, $126,97$, $126,62$, $126,47$ (6x s, CH_{ar}), $100,05$ (dd, $J = 269,8, 187,5$ Hz, CBrF), $65,52$ (d, $J = 6,2$ Hz, OCH_2CH_3), $65,20$ (d, $J = 6,7$ Hz, OCH_2CH_3), $61,19$ (s, CHCH_3), $24,54$ (s, CHCH_3), $16,64$ (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), $16,61$ (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), $^{19}\text{F NMR}$ (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -129,08$ (d, $J = 82,2$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,37$ (d, $J = 82,1$ Hz, 1P), IR (olej): $1648, 1261, 1012, 972, 649$ [cm^{-1}], MS (EI) $m/z = 457,3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

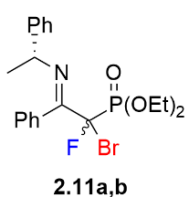


2.10b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,42 - 7,37$ (m, 3H, H_{ar}), $7,31 - 7,28$ (m, 2H, H_{ar}), $7,30 - 7,24$ (m, 4H, H_{ar}), $7,20 - 7,16$ (m, 1H, H_{ar}), $4,42$ (q, $J = 6,5$ Hz, 1H, CHCH_3), $4,39 - 4,26$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,25 - 4,05$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $1,40$ (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), $1,30$ (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,22$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 164,64$ (dd, $J = 28,3, 5,9$ Hz, $\text{C}=\text{N}$), $144,15$ (s, C_{ipso}), $131,70$ (d, $J = 5,1$ Hz, C_{ipso}), $128,50$, $128,43$, $128,41$, $128,33$, $126,99$, $126,72$ (6x s, CH_{ar}), $99,78$ (dd, $J = 269,3, 187,2$ Hz, CBrF), $65,51$ (d, $J = 6,3$ Hz, OCH_2CH_3), $65,05$ (d, $J = 6,6$ Hz, OCH_2CH_3), $61,40$ (s,

$\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$), 23,97 (s, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,56 (d, $J = 6,1$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,44 (d, $J = 6,1$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -128,65$ (d, $J = 82,3$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,93$ (d, $J = 82,3$ Hz, 1P).

(E)-((1S)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenylo-2-(((R)-1-fenyloetylo)imino)etylo)fosfonian dietylu (2.11a) oraz (E)-((1R)-1-bromo-1-fluoro-2-fenylo-2-(((R)-1-fenyloetylo)imino)etylo)fosfonian dietylu (2.11b)

Bładożółty olej, 217 mg, wydajność: 95%. Wyizolowano jako mieszaninę diastereoizomerów **2.11a,b** (*dr* 1:0,93), niemożliwych do rozdziłu na kolumnie chromatograficznej.

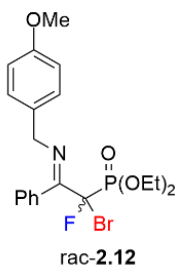


2.11a: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,43 - 7,37$ (m, 5H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 7,26 – 7,21 (m, 5H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 4,42 – 4,35 (m, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$), 4,34 – 4,25 (m, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,36 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,33 (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 164,45$ (dd, $J = 27,1, 6,1$ Hz, $\underline{\text{C}}=\text{N}$), 144,53 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 131,52 (d, $J = 5,1$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 129,52, 128,60, 128,45, 126,96, 126,69, 126,43 (6x s, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$), 100,99 (dd, $J = 269,7, 187,4$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{BrF}}$), 65,45 (d, $J = 6,1$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 65,14 (d, $J = 6,7$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 61,17 (s, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$), 24,49 (s, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,56 (d, $J = 6,0$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,45 (d, $J = 6,1$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -128,52$ (d, $J = 82,1$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,38$ (d, $J = 82,1$ Hz, 1P), IR (olej): 1644, 1262, 1017, 970, 647 [cm^{-1}], MS (EI) $m/z = 457,3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$.

2.11b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,32 - 7,27$ (m, 5H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 7,23 – 7,16 (m, 5H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 4,43 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$), 4,27 – 4,17 (m, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 4,16 – 4,08 (m, 2H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,41 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,31 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,23 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 164,63$ (dd, $J = 28,4, 5,9$ Hz, $\underline{\text{C}}=\text{N}$), 144,12 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 131,69 (d, $J = 5,1$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 128,55, 128,41, 128,36, 128,29, 127,01, 126,93 (6x s, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$), 99,14 (dd, $J = 269,1, 187,0$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{BrF}}$), 65,42 (d, $J = 6,2$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 65,00 (d, $J = 6,6$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 61,37 (s, $\underline{\text{C}}\text{HCH}_3$), 23,92 (s, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,53 (d, $J = 6,1$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,41 (d, $J = 6,0$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -128,13$ (d, $J = 82,3$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,42$ (d, $J = 82,4$ Hz, 1P).

rac-(E)-((1R/1S)-1-Bromo-1-fluoro-2-((4-metoksybenzylo)imino)-2-fenyloetylo)fosfonian dietylu (rac-2.12)

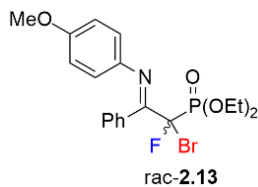
Bładożółty olej, 222 mg, wydajność: 94%.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,45 – 7,42 (m, 3H, H_{ar}), 7,34 – 7,30 (m, 2H, H_{ar}), 7,22 – 7,15 (m, 2H, H_{ar}), 6,85 – 6,80 (m, 2H, H_{ar}), 4,46 (br s, CH₂N, 2H), 4,33 – 4,24 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,23 – 4,10 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,76 (s, 3H, Ph(4-OCH₃)), 1,26 (td, J = 7,1, 0,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,25 (td, J = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 166,67 (dd, J = 27,7, 6,1 Hz, C=N), 158,67 (s, C_{ar}(OCH₃)), 131,44 (d, J = 5,2 Hz, C_{ipso}), 130,90 (s, C_{ipso}), 129,70, 128,93 (2x s, CH_{ar}), 128,60 (d, J = 1,5 Hz, CH_{ar}), 128,50 (s, CH_{ar}), 113,93 (s, CH_{ar}C_{ar}(OCH₃)), 99,97 (dd, J = 269,7, 187,6 Hz, CBrF), 65,54 (d, J = 6,3 Hz, OCH₂CH₃), 65,15 (d, J = 6,7 Hz, OCH₂CH₃), 56,42 (br s, CH₂N), 55,39 (s, Ph(4-OCH₃)), 16,49 (d, J = 6,1 Hz, OCH₂CH₃), 16,48 (d, J = 6,0 Hz, OCH₂CH₃), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -129,07 (d, J = 81,2 Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** δ = 7,98 (d, J = 81,4 Hz, 1P), **IR (olej):** 1645, 1261, 1247, 1013, 970, 647 [cm⁻¹], **MS (EI)** m/z = 392,2 [M-Br]⁺.

rac-(E)-((1R/1S)-1-Bromo-1-fluoro-2-((4-metoksyfenylo)imino)-2-fenylotyl)fosfonian dietylu (rac-2.13)

Brązowy olej, 200 mg, wydajność: 87%.



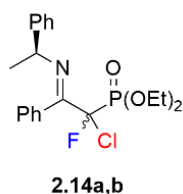
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,31 – 7,26 (m, 5H, H_{ar}), 6,68 – 6,64 (m, 4H, H_{ar}), 4,41 – 4,30 (m, 4H, 2x OCH₂CH₃), 3,68 (s, 3H, Ph(4-OCH₃)), 1,36 (td, J = 7,1, 0,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,35 (td, J = 7,1, 0,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 164,12 (dd, J = 28,4, 5,9 Hz, C=N), 157,44 (s, C_{ar}(OCH₃)), 140,26 (s, C_{ipso}), 131,94 (d, J = 5,0 Hz C_{ipso}), 129,56, 129,43, 123,19, 118,90 (4x s, CH_{ar}), 113,90 (s, CH_{ar}C_{ar}(OCH₃)), 100,17 (dd, J = 270,1, 187,2 Hz, CBrF), 65,58 (d, J = 6,4 Hz, OCH₂CH₃), 65,29 (d, J = 6,6 Hz, OCH₂CH₃), 55,35 (s, Ph(4-OCH₃)), 16,56 (d, J = 5,9 Hz, OCH₂CH₃), 16,55 (d, J = 6,0 Hz, OCH₂CH₃), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -128,49 (d, J = 81,7 Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** δ = 7,30 (d, J = 81,5 Hz, 1P), **IR (olej):** 1645, 1262, 1246, 1012, 972, 645 [cm⁻¹], **MS (EI)** m/z = 459,3 [M+H]⁺.

3.3.3. Ogólna procedura syntezy α,α -chlorofluorowanych β -iminofosfonianów **2.14a,b**, **rac-2.15**.

Związki **2.14a,b** oraz **rac-2.15** otrzymano zgodnie z opisaną powyżej procedurą **3.3.2** dla bromofluorowanych iminofosfonianów (**2.10–2.11a,b**, **rac-2.12–2.13**). Jako odczynniki halogenujące użyto Selectfluor i *N*-chlorosukcynoimid (NCS) w stosunku molowym 1,35:1.

(E)-((1R)-1-Chloro-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)imino)etylo)fosfonian dietylu (2.14a) oraz **(E)-((1S)-1-chloro-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)imino)etylo)fosfonian dietylu (2.14b)**

Bładożółty olej, 128 mg, wydajność: 62%. Wyizolowano jako mieszaninę diastereoizomerów **2.14a,b** (*dr* 0,2:1). Pozostała część diastereoizomeru **2.14a** (65 mg) była zanieczyszczona difluoro- oraz dichloroiminofosfonianami.



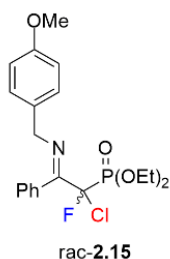
2.14a: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,45 - 7,41$ (m, 3H, H_{ar}), $7,32 - 7,27$ (m, 4H, H_{ar}), $7,25 - 7,21$ (m, 3H, H_{ar}), $4,49$ (q, $J = 6,5$ Hz, 1H, CHCH_3), $4,38 - 4,32$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,29 - 4,25$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $1,42$ (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), $1,34$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,32$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163,55$ (dd, $J = 28,1, 6,5$ Hz, $\text{C}=\text{N}$), $144,46$ (s, C_{ipso}), $131,51$ (d, $J = 4,7$ Hz, C_{ipso}), $128,58, 128,55, 128,43, 128,02, 127,08, 126,58$ (6x s, CH_{ar}), $105,89$ (dd, $J = 260,7, 189,9$ Hz, CClF), $65,11$ (d, $J = 6,5$ Hz, OCH_2CH_3), $64,78$ (d, $J = 6,5$ Hz, OCH_2CH_3), $61,33$ (s, CHCH_3), $24,51$ (s, CHCH_3), $16,52$ (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), $16,48$ (d, $J = 6,0$ Hz, OCH_2CH_3), $^{19}\text{F NMR}$ (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -125,59$ (d, $J = 86,2$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,02$ (d, $J = 86,0$ Hz, 1P), IR (olej): $1657, 1262, 1011, 969, 666$ [cm^{-1}], MS (EI) $m/z = 376,2$ [$\text{M}-\text{Cl}$] $^+$.

2.14b: $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,43 - 7,37$ (m, 3H, H_{ar}), $7,31 - 7,26$ (m, 4H, H_{ar}), $7,25 - 7,22$ (m, 3H, H_{ar}), $4,46$ (q, $J = 6,5$ Hz, 1H, CHCH_3), $4,39 - 4,23$ (m, 3H, OCH_2CH_3 , OCHHCH_3), $4,22 - 4,12$ (m, 1H, OCHHCH_3), $1,44$ (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), $1,31$ (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,24$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163,75$ (dd, $J = 28,6, 6,8$ Hz, $\text{C}=\text{N}$), $144,16$ (s, C_{ipso}), $131,64$ (d, $J = 4,8$ Hz, C_{ipso}), $129,56, 129,53, 128,50, 128,39, 126,99, 126,68$ (6x s, CH_{ar}), $105,77$ (dd, $J = 259,9, 193,0$ Hz, CClF), $65,35$ (d, $J = 6,5$ Hz, OCH_2CH_3), $64,96$ (d, $J = 6,5$ Hz, OCH_2CH_3), $61,45$ (br s, CHCH_3), $24,16$ (s, CHCH_3), $16,53$ (d, $J = 6,0$ Hz, OCH_2CH_3), $16,42$ (d, $J = 5,9$ Hz, OCH_2CH_3), $^{19}\text{F NMR}$

(283 MHz, CDCl₃): $\delta = -125,39$ (d, $J = 87,0$ Hz, 1F), ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,54$ (d, $J = 87,0$ Hz, 1P).

rac-(E)-(1R/1S)-1-Chloro-1-fluoro-2-((4-metoksybenzylo)imino)-2-fenyletylo)fosfonian dietylu (rac-2.15)

Bladożółty olej, 195 mg, wydajność: 91%.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,43 - 7,39$ (m, 3H, H_{ar}), $7,33 - 7,27$ (m, 2H, H_{ar}), $7,19 - 7,14$ (m, 2H, H_{ar}), $6,84 - 6,78$ (m, 2H, H_{ar}), $4,46$ (br s, 2H, CH₂N), $4,32 - 4,23$ (m, 2H, OCH₂CH₃), $4,21 - 4,15$ (m, 2H, OCH₂CH₃), $3,75$ (s, 3H, Ph(4-OCH₃)), $1,26$ (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), $1,24$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): $\delta = 165,78$ (dd, $J = 27,9, 6,7$ Hz, C=N), $158,68$ (s, C_{ar}(OCH₃)), $131,35$ (d, $J = 4,9$ Hz C_{ipso}), $129,18, 129,15, 128,93, 128,51$ (4x s, C_{Har}), $128,43$ (d, $J = 1,3$ Hz, C_{Har}), $128,25$ (s, C_{Har}), $113,91$ (s, C_{Har}C_{ar}(OCH₃)), $105,94$ (dd, $J = 260,5, 193,5$ Hz, CClF), $65,55$ (d, $J = 6,9$ Hz, OCH₂CH₃), $65,10$ (d, $J = 6,6$ Hz, OCH₂CH₃), $56,46$ (br s, CH₂N), $55,36$ (s, Ph(4-OCH₃)), $16,48$ (d, $J = 6,0$ Hz, OCH₂CH₃), $16,45$ (d, $J = 5,8$ Hz, OCH₂CH₃), ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): $\delta = -125,57$ (d, $J = 85,6$ Hz, 1F), ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃): $\delta = 8,09$ (d, $J = 86,0$ Hz, 1P), IR (olej): 1648, 1260, 1014, 970, 668 [cm⁻¹], MS (EI) m/z = 428,8 [M+H]⁺.

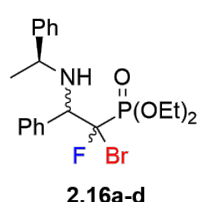
3.3.4. Ogólna procedura syntezy α,α -halofluorowanych β -aminofosfonianów 2.16–2.17,2.20a–d, rac-2.18–2.19,2.21a,b

Do roztworu surowych mieszanin poreakcyjnych α,α -halofluorowanego β -iminofosfonianu 2.10–2.11,2.14a,b, rac-2.12–2.13,2.15 (0,5 mmol) w MeOH (3 mL), wprowadzono NaBH₃CN (188 mg, 3 mmol) i CH₃COOH (171 μ L, 180 mg, 3 mmol). Roztwór mieszano w temperaturze pokojowej przez 40 minut, a następnie rozpuszczalnik odparowano. Pozostałość w kolbie, rozpuszczono w CHCl₃ (2 ml), dodano wodę (10 ml) i ekstrahowano (3 x 10 mL CHCl₃). Warstwy organiczne połączono, osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano uzyskując produkt w postaci oleju. Surowe produkty oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (AcOEt/heksan: 5% → 60%).

((1S/R, 2S/R)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyle-2-(((S)-1-fenyletylo)amino)etylo) fosfonian dietylu (2.16a-d)

Wyizolowano jako mieszaninę dwóch głównych diastereoizomerów **2.16a,b** (*dr* 1:0,96). Sygnały diagnostyczne dla mniejszościowych diastereoizomerów **2.16c,d** zostały określone z surowej mieszaniny poreakcyjnej. Bładożółty olej, 222 mg, wydajność: 97%.

((1*R*, 2*R*)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.16a)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,36 – 7,33 (m, 5H, H_{ar}), 7,28 – 7,25 (m, 2H, H_{ar}), 7,21 – 7,19 (m, 3H, H_{ar}), 4,58 (dd, *J* = 10,2, 4,7 Hz, 1H, CH(Ph)CF), 4,40 – 4,29 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,27 – 4,23 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,75 (q, *J* = 6,4 Hz, 1H, CHCH₃), 1,34 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHCH₃), 1,28 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,27 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 145,46 (s, C_{ipso}), 135,70 (d, *J* = 8,6 Hz, C_{ipso}), 128,54, 128,50, 128,41, 128,06, 127,24, 126,91 (6x s, CH_{ar}), 107,44 (dd, *J* = 270,1, 184,3 Hz, CBrF), 65,58 (d, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃), 65,16 (d, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃), 64,12 (dd, *J* = 22,0, 7,5 Hz, CH(Ph)CF), 54,71 (s, CHCH₃), 21,89 (s, CHCH₃), 16,60 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH₂CH₃), 16,44 (d, *J* = 6,2 Hz, OCH₂CH₃), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -125,06 (dd, *J* = 82,3, 10,2 Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** δ = 9,77 (d, *J* = 82,0 Hz, 1P), **IR (olej):** 1264, 1024, 977, 648 [cm⁻¹], **MS (EI) *m/z*** = 459,4 [M+H]⁺.

((1*S*, 2*R*)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.16b)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,33 – 7,29 (m, 5H, H_{ar}), 7,26 – 7,24 (m, 1H, H_{ar}), 7,23 – 7,21 (m, 2H, H_{ar}), 7,18 – 7,16 (m, 2H, H_{ar}), 4,37 (dd, *J* = 22,0, 3,5 Hz, 1H, CH(Ph)CF), 4,22 – 4,17 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,17 – 4,07 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,74 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H, CHCH₃), 1,35 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHCH₃), 1,26 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,25 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 145,67 (s, C_{ipso}), 137,14 (dd, *J* = 6,0, 2,5 Hz, C_{ipso}), 128,44, 128,40, 128,13, 127,64, 127,15, 126,84 (6x s, CH_{ar}), 107,62 (dd, *J* = 274,2, 183,1 Hz, CBrF), 66,47 (dd, *J* = 18,2, 7,9 Hz, CH(Ph)CF), 64,88 (d, *J* = 7,2 Hz, OCH₂CH₃), 64,74 (d, *J* = 7,2 Hz, OCH₂CH₃), 55,67 (s, CHCH₃), 22,10 (s, CHCH₃), 16,52 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH₂CH₃), 16,42 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH₂CH₃), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -135,38 (dd, *J* = 84,6, 22,1 Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** δ = 9,25 (d, *J* = 84,7 Hz, 1P).

((1*S*, 2*S*)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.16c)

Sygnaly diagnostyczne: ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -128,26$ (dd, $J = 78,0, 10,2$ Hz), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,06$ (d, $J = 77,9$ Hz)^b

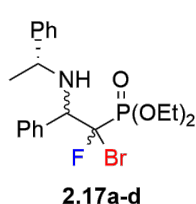
((1*R*, 2*S*)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.16d)

Sygnaly diagnostyczne: ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -135,49$ (dd, $J = 88,4, 20,9$ Hz), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): sygnał zamaskowany przez pozostałe diastereoizomery.

((1*S*/*1R*, 2*S*/*2R*)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*R*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.17a-d)

Wyizolowano jako mieszaninę dwóch głównych diastereoizomerów **2.17a,b** (*dr* 1:0,8). Sygnaly diagnostyczne dla mniejszościowych diastereoizomerów **2.17c,d** zostały określone z surowej mieszaniny poreakcyjnej. Bładożółty olej, 217 mg, wydajność: 95%.

((1*S*, 2*S*)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*R*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.17a)



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,35 - 7,33$ (m, 5H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $7,28 - 7,26$ (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $7,22 - 7,19$ (m, 3H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $4,58$ (dd, $J = 10,2, 4,7$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CF}$), $4,36 - 4,32$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,26 - 4,23$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $3,75$ (q, $J = 6,4$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}\text{CH}_3$), $1,35$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,32$ (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CHCH_3), $1,31$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 145,41$ (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), $135,63$ (d, $J = 8,6$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), $128,52, 128,49, 128,42, 128,04, 127,22, 126,81$ (6x s, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\text{ar}$), $107,39$ (dd, $J = 270,1, 184,4$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{BrF}}$), $65,56$ (d, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3), $65,15$ (d, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3), $64,05$ (dd, $J = 21,9, 7,5$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CF}$), $54,65$ (s, $\underline{\text{CH}}\text{CH}_3$), $21,85$ (s, CHCH_3), $16,59$ (d, $J = 6,0$ Hz, OCH_2CH_3), $16,43$ (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -125,04$ (dd, $J = 82,1, 10,1$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,25$ (d, $J = 82,0$ Hz, 1P), IR (olej): $1262, 1021, 978, 646$ [cm^{-1}], MS (EI) $m/z = 459,4$ [M-H]⁺.

((1*R*, 2*S*)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*R*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.17b)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,32 - 7,29$ (m, 5H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $7,26 - 7,24$ (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $7,19 - 7,16$ (m, 3H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $4,42 - 4,37$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,34$ (dd, $J = 22,1, 3,2$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CF}$),

4,23 – 4,15 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,74 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H, CHCH₃), 1,33 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, CHCH₃), 1,27 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,26 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 145,62 (s, C_{ipso}), 137,08 (dd, *J* = 6,2, 2,7 Hz, C_{ipso}), 128,45, 128,40, 128,31, 128,11, 127,13, 126,88 (6x s, CH_{ar}), 107,57 (dd, *J* = 274,0, 182,8 Hz, CBrF), 66,42 (dd, *J* = 18,2, 8,0 Hz, CH(Ph)CF), 64,85 (d, *J* = 7,2 Hz, OCH₂CH₃), 64,72 (d, *J* = 7,1 Hz, OCH₂CH₃), 55,63 (s, CHCH₃), 22,06 (s, CHCH₃), 16,51 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH₂CH₃), 16,42 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH₂CH₃), ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): δ = -135,36 (dd, *J* = 84,6, 22,0 Hz, 1F), ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃): δ = 8,73 (d, *J* = 84,6 Hz, 1P).

((1*R*, 2*R*)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*R*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.17c)

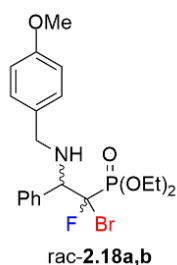
Sygnaly diagnostyczne: ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): δ = -128,25 (dd, *J* = 77,9, 10,2 Hz), ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃): δ = 8,56 (d, *J* = 78,0 Hz).

((1*R*, 2*S*)-1-Bromo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*R*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.17d)

Sygnaly diagnostyczne: ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): sygnał zamaskowany przez pozostałe diastereoizomery, ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃): δ = 8,40 (d, *J* = 86,9 Hz).

rac-((1*R*, 2*R*)-1-Bromo-1-fluoro-2-((4-metoksybenzylo)amino)-2-fenyletylo)fosfonian dietylu (rac-2.18a) oraz rac-((1*R*, 2*S*)-1-bromo-1-fluoro-2-((4-metoksybenzylo)amino)-2-fenyletylo)fosfonian dietylu (rac-2.18b)

Wyizolowano jako mieszaninę diastereoizomerów rac-2.18a,b (*dr* 1:0,75), niemożliwych do rozdzielenia metodami chromatograficznymi. Bładożółty olej, 230 mg, wydajność: 97%.



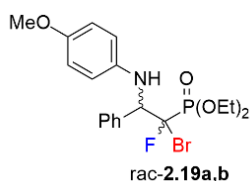
rac-2.18a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,46 – 7,44 (m, 3H, H_{ar}), 7,38 – 7,36 (m, 2H, H_{ar}), 7,14 – 7,10 (m, 2H, H_{ar}), 6,83 – 6,81 (m, 2H, H_{ar}), 4,37 – 4,26 (m, 3H, OCH₂CH₃, CH(Ph)CFP), 4,20 – 4,15 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,76 (s, 3H, Ph(4-OCH₃)), 3,72 (br d, *J* = 12,9 Hz, 1H, CHHN), 3,48 (br d, *J* = 13,1 Hz, 1H, CHHN), 1,30 (td, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,22 (td, *J* = 7,0, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 158,84 (s, C_{ar}(OCH₃)), 135,13 (d, *J* = 8,5 Hz, C_{ipso}), 131,52 (s, C_{ipso}), 129,85 (d, *J* = 1,5 Hz, CH_{ar}), 129,71, 128,65, 128,12 (3x s, CH_{ar}), 113,78 (s, CH_{ar}C_{ar}(OCH₃)), 106,46 (dd, *J* = 270,2, 183,8 Hz, CBrF), 65,79 (d, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 65,24 (dd, *J* = 21,5, 7,9 Hz, CH(Ph)CF), 65,03 (d, *J* =

7,1 Hz, OCH₂CH₃), 55,32 (s, Ph(4-OCH₃)), 50,02 (s, CH₂N), 16,48 (d, *J* = 5,9 Hz, OCH₂CH₃), 16,33 (d, *J* = 5,9 Hz, OCH₂CH₃), ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): δ = -126,81 (dd, *J* = 79,5, 9,4 Hz, 1F), ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃): δ = 9,52 (d, *J* = 79,5 Hz, 1P), IR (olej): 1261, 1245, 1020, 975, 647 [cm⁻¹], MS (EI) *m/z* = 475,3 [M-H]⁺.

rac-2.18b: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,44 – 7,41 (m, 3H, *H*_{ar}), 7,35 – 7,32 (m, 2H, *H*_{ar}), 7,17 – 7,14 (m, 2H, *H*_{ar}), 6,80 – 6,78 (m, 2H, *H*_{ar}), 4,28 – 4,22 (m, 3H, OCH₂CH₃, CH(Ph)CFP), 4,13 – 4,04 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,76 (s, 3H, Ph(4-OCH₃)), 3,65 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H, CHHN), 3,47 (br d, *J* = 13,0 Hz, 1H, CHHN), 1,22 (td, *J* = 7,1, 1,0 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,21 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 158,80 (s, *C*_{ar}(OCH₃)), 136,37 (dd, *J* = 5,9, 2,5 Hz, *C*_{ipso}), 131,54 (s, *C*_{ipso}), 129,95 (d, *J* = 1,5 Hz, *C*_{Har}), 129,59, 128,55, 128,14 (3x s, *C*_{Har}), 113,77 (s, *C*_{HarCar}(OCH₃)), 106,64 (dd, *J* = 272,9, 184,4 Hz, *C*_{BrF}), 67,72 (dd, *J* = 18,4, 8,2 Hz, *C*_H(Ph)CF), 64,99 (d, *J* = 7,0 Hz, OCH₂CH₃), 64,57 (d, *J* = 7,3 Hz, OCH₂CH₃), 55,31 (s, Ph(4-OCH₃)), 50,76 (s, CH₂N), 16,47 (d, *J* = 5,9 Hz, OCH₂CH₃), 16,36 (d, *J* = 5,9 Hz, OCH₂CH₃), ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): δ = -135,34 (dd, *J* = 85,7, 20,6 Hz, 1F), ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃): δ = 8,93 (d, *J* = 85,7 Hz, 1P).

rac-((1*R*, 2*R*)-1-Bromo-1-fluoro-2-((4-metoksyfenylo)amino)-2-fenyletoylo)fosfonian dietylu (rac-2.19a) oraz rac-((1*R*, 2*S*)-1-bromo-1-fluoro-2-((4-metoksyfenylo)amino)-2-fenyletoylo)fosfonian dietylu (rac-2.19b)

Wyizolowano jako mieszaninę diastereoizomerów rac-2.19a,b (*dr* 1:0,86), niemożliwych do rozdziału metodami chromatograficznymi. Bładożółty olej, 209 mg, wydajność: 91%.



rac-2.19a: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,34 – 7,26 (m, 5H, *H*_{ar}), 6,66 – 6,64 (m, 2H, *H*_{ar}), 6,59 – 6,57 (m, 2H, *H*_{ar}), 4,37 – 4,26 (m, 3H, OCH₂CH₃, CH(Ph)CFP), 4,17 – 4,10 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,65 (s, 3H, Ph(4-OCH₃)), 1,35 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,25 (td, *J* = 7,1, 0,7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 152,95 (s, *C*_{ar}(OCH₃)), 139,48 (s, *C*_{ipso}), 135,71 (d, *J* = 8,8 Hz, *C*_{ipso}), 129,17 (d, *J* = 2,1 Hz, *C*_{Har}), 128,66, 128,51, 128,19 (3x s, *C*_{Har}), 114,84 (s, *C*_{HarCar}(OCH₃)), 105,61 (dd, *J* = 271,6, 183,6 Hz, *C*_{BrF}), 65,87 (d, *J* = 6,9 Hz, OCH₂CH₃), 65,65 (d, *J* = 7,4 Hz, OCH₂CH₃), 63,30 (dd, *J* = 23,4, 6,9 Hz, *C*_H(Ph)CF), 55,68 (s, Ph(4-OCH₃)), 16,57 (d, *J* = 5,7 Hz, OCH₂CH₃), 16,43 (d, *J* = 5,6 Hz, OCH₂CH₃), ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): δ = -126,36 (dd, *J* = 78,1, 9,7 Hz, 1F), ³¹P{¹H}

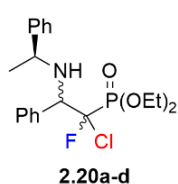
NMR (122 MHz, CDCl₃): $\delta = 9,22$ (d, $J = 77,9$ Hz, 1P), **IR (olej):** 1260, 1249, 1023, 974, 646 [cm⁻¹], **MS (EI)** $m/z = 459,2$ [M-H]⁺.

rac-2.19b: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7,51 - 7,43$ (m, 5H, H_{ar}), 6,70 – 6,67 (m, 2H, H_{ar}), 6,57 – 6,53 (m, 2H, H_{ar}), 4,24 – 4,17 (m, 3H, OCH₂CH₃, CH(Ph)CFP), 4,10 – 4,00 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,66 (s, 3H, Ph(4-OCH₃)), 1,27 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,16 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** $\delta = 152,82$ (s, C_{ar}(OCH₃)), 140,04 (s, C_{ipso}), 136,51 (d, $J = 4,8$ Hz, C_{ipso}), 129,36 (d, $J = 1,7$ Hz, CH_{ar}), 128,85, 128,61, 128,49 (3x s, CH_{ar}), 115,68 (s, CH_{ar}C_{ar}(OCH₃)), 105,37 (dd, $J = 274,0, 181,3$ Hz, CBrF), 66,49 (dd, $J = 19,7, 7,6$ Hz, CH(Ph)CF), 65,06 (d, $J = 6,6$ Hz, OCH₂CH₃), 64,79 (d, $J = 6,7$ Hz, OCH₂CH₃), 55,69 (s, Ph(4-OCH₃)), 16,36 (d, $J = 5,7$ Hz, OCH₂CH₃), 16,24 (d, $J = 5,9$ Hz, OCH₂CH₃), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** $\delta = -135,34$ (dd, $J = 82,1, 18,6$ Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** $\delta = 8,17$ (d, $J = 82,1$ Hz, 1P).

((1S/1R, 2S/2R)-1-Chloro-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.20a-d)

Wyizolowano jako mieszaninę czterech diastereoizomerów **2.20a-d** (*dr* 1:0,83:0,07:0,11). Bladożółty olej, 196 mg, wydajność: 95%.

((1R, 2R)-1-Chloro-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.20a)



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,35 - 7,32$ (m, 5H, H_{ar}), 7,27 – 7,25 (m, 2H, H_{ar}), 7,21 – 7,19 (m, 3H, H_{ar}), 4,71 (dd, $J = 8,9, 4,6$ Hz, 1H, CH(Ph)CF), 4,38 – 4,31 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,29 – 4,26 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,74 (q, $J = 6,4$ Hz, CHCH₃), 1,36 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,34 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CHCH₃), 1,33 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** $\delta = 145,40$ (s, C_{ipso}), 135,16 (d, $J = 8,2$ Hz, C_{ipso}), 128,49, 128,45, 128,40, 128,09, 127,21, 126,76 (6x s, CH_{ar}), 110,45 (dd, $J = 260,4, 191,5$ Hz, CClF), 65,32 (d, $J = 6,9$ Hz, OCH₂CH₃), 64,97 (d, $J = 7,2$ Hz, OCH₂CH₃), 63,80 (dd, $J = 23,3, 8,1$ Hz, CH(Ph)CF), 54,76 (s, CHCH₃), 21,68 (s, CHCH₃), 16,54 (d, $J = 6,0$ Hz, OCH₂CH₃), 16,42 (d, $J = 6,3$ Hz, OCH₂CH₃), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** $\delta = -123,06$ (dd, $J = 87,4, 8,8$ Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** $\delta = 9,61$ (d, $J = 87,4$ Hz, 1P), **IR (olej):** 1264, 1025, 984, 673 [cm⁻¹], **MS (EI)** $m/z = 413,2$ [M]⁺.

((1S, 2R)-1-Chloro-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.20b)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,32 – 7,29 (m, 5H, *H_{ar}*), 7,25 – 7,24 (m, 2H, *H_{ar}*), 7,23 – 7,21 (m, 2H, *H_{ar}*), 7,19 – 7,18 (m, 1H, *H_{ar}*), 4,41 (dd, *J* = 21,3, 3,3 Hz, 1H, *CH*(Ph)CF), 4,24 – 4,19 (m, 2H, *OCH₂CH₃*), 4,18 – 4,04 (m, 2H, *OCH₂CH₃*), 3,73 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H, *CHCH₃*), 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, *CHCH₃*), 1,29 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, *OCH₂CH₃*), 1,26 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, *OCH₂CH₃*), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 145,55 (s, *C_{ipso}*), 136,48 (dd, *J* = 6,1, 2,7 Hz, *C_{ipso}*), 128,45, 128,35, 128,30, 128,15, 127,12, 126,84 (6x s, *CH_{ar}*), 111,08 (dd, *J* = 265,2, 190,1 Hz, *CClF*), 65,83 (dd, *J* = 18,6, 8,7 Hz, *CH*(Ph)CF), 64,80 (d, *J* = 7,2 Hz, *OCH₂CH₃*), 64,68 (d, *J* = 7,4 Hz, *OCH₂CH₃*), 55,52 (s, *CHCH₃*), 21,96 (s, *CHCH₃*), 16,48 (d, *J* = 6,1 Hz, *OCH₂CH₃*), 16,43 (d, *J* = 6,2 Hz, *OCH₂CH₃*), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -134,74 (dd, *J* = 89,0, 21,5 Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** δ = 9,02 (d, *J* = 89,2 Hz, 1P).

((1*S*, 2*S*)-1-Chloro-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.20c)

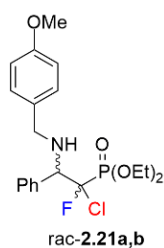
Sygnaly diagnostyczne: **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -125,91 (dd, *J* = 83,2, 9,2 Hz), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** δ = 8,89 (d, *J* = 83,3 Hz).

((1*R*, 2*S*)-1-Chloro-1-fluoro-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu (2.20d)

Sygnaly diagnostyczne: **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -134,88 (dd, *J* = 91,3, 21,0 Hz), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** δ = 8,66 (d, *J* = 91,5 Hz).

rac-((1*R*, 2*R*)-1-Chloro-1-fluoro-2-((4-metoksybenzyl)amino)-2-fenyletylo)fosfonian dietylu (rac-2.21a) oraz rac-((1*R*, 2*S*)-1-chloro-1-fluoro-2-((4-metoksybenzyl)amino)-2-fenyletylo)fosfonian dietylu (rac-2.21b)

Wyizolowano jako mieszaninę dwóch diastereoizomerów rac-**2.21a,b** (*dr* 1:0,92), niemożliwych do rozdziału metodami chromatograficznymi. Bładożółty olej, 206 mg, wydajność: 96%.



rac-2.21a: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 7,45 – 7,42 (m, 3H, *H_{ar}*), 7,39 – 7,36 (m, 2H, *H_{ar}*), 7,14 – 7,11 (m, 2H, *H_{ar}*), 6,83 – 6,81 (m, 2H, *H_{ar}*), 4,45 (dd, *J* = 8,4, 4,4 Hz, 1H, *CH*(Ph)CFP), 4,36 – 4,25 (m, 2H, *OCH₂CH₃*), 4,16 – 4,08 (m, 2H, *OCH₂CH₃*), 3,75 (s, 3H, *Ph*(4-*OCH₃*)), 3,70 (br d, *J* = 12,9 Hz, 1H, *CHHN*), 3,47 (d, *J* = 12,9 Hz, 1H, *CHHN*), 1,28 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, *OCH₂CH₃*), 1,23 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, *OCH₂CH₃*), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 158,86

(s, $C_{ar}(OCH_3)$), 134,75 (d, $J = 8,3$ Hz, C_{ipso}), 131,48 (s, C_{ipso}), 129,83 (d, $J = 1,3$ Hz, C_{Har}), 129,71, 128,64, 128,18 (3x s, C_{Har}), 113,82 (s, $C_{Har}C_{ar}(OCH_3)$), 109,70 (dd, $J = 260,8, 191,2$ Hz, C_{ClF}), 65,57 (d, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 65,07 (dd, $J = 22,1, 8,6$ Hz, $CH(Ph)CF$), 64,92 (d, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 55,31 (s, $Ph(4-OCH_3)$), 50,18 (s, CH_2N), 16,45 (d, $J = 5,9$ Hz, OCH_2CH_3), 16,32 (d, $J = 5,9$ Hz, OCH_2CH_3), ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -124,54$ (dd, $J = 84,8, 8,3$ Hz, 1F), $^{31}P\{^1H\}$ NMR (122 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 9,37$ (d, $J = 84,7$ Hz, 1P), IR (olej): 1263, 1253, 1024, 981, 672 [cm^{-1}], MS (EI) $m/z = 430,8$ [M-H] $^+$.

rac-2.21b: 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,43 - 7,40$ (m, 3H, H_{ar}), 7,36 - 7,33 (m, 2H, H_{ar}), 7,18 - 7,14 (m, 2H, H_{ar}), 6,80 - 6,78 (m, 2H, H_{ar}), 4,23 - 4,17 (m, 3H, $OCH_2CH_3, CH(Ph)CFP$), 4,10 - 3,98 (m, 2H, OCH_2CH_3), 3,76 (s, 3H, $Ph(4-OCH_3)$), 3,65 (br d, $J = 12,9$ Hz, 1H, $CHHN$), 3,46 (d, $J = 12,9$ Hz, 1H, $CHHN$), 1,25 (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,22 (td, $J = 7,0, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 158,83$ (s, $C_{ar}(OCH_3)$), 135,85 (dd, $J = 6,0, 2,4$ Hz, C_{ipso}), 131,52 (s, C_{ipso}), 129,90 (d, $J = 1,3$ Hz, C_{Har}), 129,60, 128,55, 128,21 (3x s, C_{Har}), 113,81 (s, $C_{Har}C_{ar}(OCH_3)$), 110,35 (dd, $J = 264,0, 191,1$ Hz, C_{ClF}), 67,24 (dd, $J = 18,8, 8,9$ Hz, $CH(Ph)CF$), 64,99 (d, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), 64,61 (d, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3), 55,30 (s, $Ph(4-OCH_3)$), 50,70 (s, CH_2N), 16,42 (d, $J = 5,9$ Hz, OCH_2CH_3), 16,35 (d, $J = 5,9$ Hz, OCH_2CH_3), ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -134,91$ (dd, $J = 90,6, 20,5$ Hz, 1F), $^{31}P\{^1H\}$ NMR (122 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 8,76$ (d, $J = 90,8$ Hz, 1P).

3.3.5. Ogólna procedura syntezy α -fluoro- β -enaminofosfonianu/ β -iminofosfonianu 2.22a,b/2.23a,b

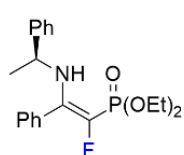
Metoda A:

Do roztworu α,α -bromofluoro- β -iminofosfonianu **2.10a,b** (137 mg, 0,3 mmol) w bezwodnym THF (2 mL) dodano $LiAlH_4$ (17 mg, 0,45 mmol) w temperaturze 0 °C. Reakcję mieszano przez 10 minut, a następnie doprowadzono do temperatury pokojowej i kontynuowano mieszanie przez 20 minut. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano i do pozostałości w kolbie dodano chloroform (5 mL). Surową mieszaninę przesączono przez filtr strzykawkowy i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (AcOEt/heksan: 10% \rightarrow 50%) uzyskując mieszaninę **2.22a,b/2.23a,b** 1:0,05; *E*-**2.22a**/*Z*-**2.22b** 0,3:1 (wyd. 83%).

Metoda B:

Do roztworu α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.16a-d** (0,2 mmol) w bezwodnym DMF (1 mL) dodano p -FC₆H₄SH (0,6 mmol). Reakcję prowadzono przez 3 godz. w temperaturze 70 °C. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano i do pozostałości w kolbie dodano chloroform (5 mL). Nieprzereagowany p -FC₆H₄SH neutralizowano poprzez ekstrakcję z nasyconym roztworem NaHCO₃. Surowy produkt oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (AcOEt/heksan: 10% → 50%) uzyskując mieszaninę **2.22a,b/2.23a,b** 1:0,04; *E*-**2.22a**/*Z*-**2.22b** 0,27:1 (wyd. 81%).

(*E*)-(1-Fluoro-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)winylo)fosfonian dietylu (*E*-2.22a)

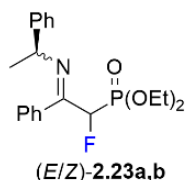


¹H NMR (401 MHz, CDCl₃): δ = 7,38 – 7,35 (m, 2H, H_{ar}), 7,28 – 7,25 (m, 2H, H_{ar}), 7,24 – 7,20 (m, 2H, H_{ar}), 7,19 – 7,14 (m, 2H, H_{ar}), 7,05 – 7,02 (m, 2H, H_{ar}), 6,48 (dd, J = 10,5 Hz, 4,6 Hz, NH), 4,09 – 3,76 (m, 5H, 2x OCH₂CH₃, CHCH₃), 1,41 (d, J = 6,9 Hz, 3H, CHCH₃), 1,35 (td, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,26 (td, J = 7,1, 0,6 Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 151,41 (dd, J = 30,1 Hz, 17,3 Hz, C(Ph)=CF), 144,55 (s, C_{ipso}), 129,52, 129,30, 128,39, 128,33, 126,49, 125,78, (6x s, C_{Har}), 62,77 (d, J = 4,8 Hz, OCH₂CH₃), 62,56 (d, J = 4,6 Hz, OCH₂CH₃), 54,48 (s, CHCH₃), 23,41 (s, CHCH₃), 16,37 (d, J = 6,7 Hz, OCH₂CH₃), 16,20 (d, J = 6,8 Hz, OCH₂CH₃), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -175,62 (dd, J = 91,7, 4,6 Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃):** δ = 12,10 (d, J = 91,8 Hz, 1P), **MS (EI)** m/z = 377,1 [M]⁺.

(*Z*)-(1-Fluoro-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)amino)winylo)fosfonian dietylu (*Z*-2.22b)

Sygnaly diagnostyczne: **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -163,94 (dd, J = 92,6, 6,1 Hz), **³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃):** δ = 9,42 (d, J = 92,5 Hz).

(*E/Z*)-(1-Fluoro-2-fenyl-2-(((*S*)-1-fenyletylo)imino)etylo)fosfonian dietylu (2.23a,b)



Sygnaly diagnostyczne: **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** -205,17 (dd, J = 78,4, 46,2 Hz), -205,73 (dd, J = 79,1, 46,2 Hz) **³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃):** sygnały zamaskowane przez pozostałe diastereoizomery.

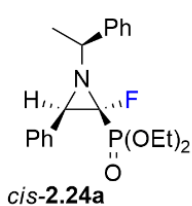
3.3.6. Ogólna procedura syntezy 2-fluorowanych azyrydino-2-fosfonianów 2.24a–d, rac-2.25–2.26a,b

Do roztworu α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu (**2.16a–d**, rac-**2.18–2.19a,b**) (0,5 mmol) w bezwodnym DMF (3 ml) umieszczonym w naczyniu Schlenka lub tubie ciśnieniowej, dodano bezwodną trietyloaminę (84 μ l, 61 mg, 0,6 mmol) w atmosferze argonu (lub azotu). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 70 °C przez 4 godziny. Po zakończeniu reakcji (monitorowanej za pomocą ^{19}F NMR) rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem. Surową mieszaninę poreakcyjną oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (AcOEt/eter naftowy 5% \rightarrow 50%) za pomocą wcześniej zdeaktywowanego żelu krzemionkowego (warstwa żelu 1 cm, 1% trietyloaminy w heksanie, 20 mL).

((2*S*/2*R*, 3*R*/3*S*)-2-Fluoro-3-fenylo-1-((*S*)-1-fenyloetylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu (**2.24a–d**)

Surowa mieszanina poreakcyjna: **2.24a–d** (*dr* 0,78:1:0,13:0,08). Wyizolowano jako mieszaninę czterech diastereoizomerów **2.24a–d** (*dr* 0,70:1:0,17:0,04) (97 mg) oraz pojedynczy diastereoizomer **2.24a** (32 mg). Sygnały diagnostyczne dla mniejszościowych diastereoizomerów **2.24c–d** zostały określone z surowej mieszaniny poreakcyjnej. Bładożółty olej, 129 mg, wydajność: 68%.

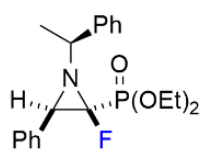
((2*S*,3*R*)-2-Fluoro-3-fenylo-1-((*S*)-1-fenyloetylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu (*cis*-**2.24a**)



^1H NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,49 - 7,43$ (m, 1H, H_{ar}), 7,30 – 7,21 (m, 8H, H_{ar}), 7,15 – 7,10 (m, 1H, H_{ar}), 4,08 – 3,96 (m, 3H, OCH_2CH_3 , OCHHCH_3), 3,92 – 3,84 (m, 1H, OCHHCH_3), 3,81 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H, CHCH_3), 3,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, CH(Ph)CPF), 1,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,19 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,50 - 7,44$ (m, 1H, H_{ar}), 7,31 – 7,21 (m, 8H, H_{ar}), 7,15 – 7,10 (m, 1H, H_{ar}), 4,08 – 3,97 (m, 3H, OCH_2CH_3 , OCHHCH_3), 3,92 – 3,83 (m, 1H, OCHHCH_3), 3,82 (q, $J = 6,6$ Hz, 1H, CHCH_3), 3,18 (br s, 1H, CH(Ph)CPF), 1,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,17 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,49 - 7,42$ (m, 1H, H_{ar}), 7,30 – 7,21 (m, 8H, H_{ar}), 7,14 – 7,10 (m, 1H, H_{ar}), 4,08 – 3,95 (m, 3H, OCH_2CH_3 , OCHHCH_3), 3,91 – 3,84 (m, 1H, OCHHCH_3), 3,81 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H, CHCH_3), 3,18 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, CH(Ph)CPF), 1,61 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,20 (t, $J = 7,3$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,17 (t, $J = 7,2$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), ^{13}C NMR (101 MHz,

CDCl₃): $\delta = 143,12$ (s, C_{ipso}), $133,87$ (s, C_{ipso}), $128,53$, $128,38$, $128,09$, $127,74$, $127,60$, $127,43$ (6x s, C_{Har}), $87,05$ (dd, $J = 274,2$, $272,1$ Hz, C_{FP}), $63,35$ (d, $J = 6,2$ Hz, OCH_2CH_3), $63,35$ (d, $J = 6,2$ Hz, OCH_2CH_3), $60,58$ (d, $J = 13,3$ Hz, $CHCH_3$), $48,96$ (dd, $J = 19,1$, $1,6$ Hz, $CH(Ph)CFP$), $23,30$ (s, $CHCH_3$), $16,31$ (d, $J = 6,3$ Hz, OCH_2CH_3), $16,22$ (d, $J = 6,2$ Hz, OCH_2CH_3), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃)**: $\delta = -182,45$ (dd, $J = 118,5$, $8,7$ Hz, 1F) **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 9,64$ (d, $J = 118,8$ Hz, 1P).

((2R,3R)-2-Fluoro-3-fenyl-1-((S)-1-fenyletylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu (trans-2.24b)



¹H NMR (401 MHz, CDCl₃): $\delta = 7,38 - 7,34$ (m, 2H, H_{ar}), $7,29 - 7,24$ (m, 4H, H_{ar}), $7,23 - 7,19$ (m, 3H, H_{ar}), $7,17 - 7,13$ (m, 1H, H_{ar}), $4,35$ (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), $4,31 - 4,24$ (m, 1H, $OCHHCH_3$), $4,23 - 4,13$ (m, 2H, $OCHHCH_3$, $CHCH_3$), $3,26$ (t, $J = 4,2$ Hz, 1H, $CH(Ph)CFP$), $1,64$ (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, $CHCH_3$), $1,44$ (td, $J = 7,1$, $0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,33$ (td, $J = 7,1$, $0,6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), **¹H{¹⁹F} NMR (401 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 7,37 - 7,33$ (m, 2H, H_{ar}), $7,28 - 7,24$ (m, 4H, H_{ar}), $7,23 - 7,19$ (m, 3H, H_{ar}), $7,18 - 7,13$ (m, 1H, H_{ar}), $4,35$ (quint, $J = 7,2$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), $4,32 - 4,24$ (m, 1H, $OCHHCH_3$), $4,23 - 4,12$ (m, 2H, $OCHHCH_3$, $CHCH_3$), $3,26$ (br d, $J = 4,3$ Hz, 1H, $CH(Ph)CFP$), $1,64$ (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, $CHCH_3$), $1,44$ (td, $J = 7,0$, $0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,33$ (td, $J = 7,1$, $0,6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), **¹H{³¹P} NMR (401 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 7,37 - 7,32$ (m, 2H, H_{ar}), $7,29 - 7,23$ (m, 4H, H_{ar}), $7,22 - 7,18$ (m, 3H, H_{ar}), $7,17 - 7,14$ (m, 1H, H_{ar}), $4,35$ (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, OCH_2CH_3), $4,32 - 4,24$ (m, 1H, $OCHHCH_3$), $4,22 - 4,14$ (m, 2H, $OCHHCH_3$, $CHCH_3$), $3,26$ (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, $CH(Ph)CFP$), $1,64$ (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, $CHCH_3$), $1,44$ (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,33$ (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 143,14$ (s, C_{ipso}), $133,62$ (dd, $J = 5,2$, $1,5$ Hz, C_{ipso}), $128,39$, $128,10$, $127,73$ (3x s, C_{Har}), $127,61$ (t, $J = 0,9$ Hz, C_{Har}), $127,30$, $127,02$ (2x s, C_{Har}), $84,27$ (dd, $J = 258,7$, $233,2$ Hz, C_{FP}), $64,15$ (dd, $J = 7,8$, $1,1$ Hz, OCH_2CH_3), $63,54$ (dd, $J = 6,0$, $0,5$ Hz, OCH_2CH_3), $61,18$ (dd, $J = 5,0$, $3,1$ Hz, $CHCH_3$), $47,46$ (dd, $J = 12,7$, $5,8$ Hz, $CH(Ph)CFP$), $23,64$ (s, $CHCH_3$), $16,39$ (d, $J = 6,4$ Hz, OCH_2CH_3), $16,38$ (d, $J = 6,5$ Hz, OCH_2CH_3), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃)**: $\delta = -168,76$ (dt, $J = 113,8$, $4,8$ Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃)**: $\delta = 10,83$ (d, $J = 114,0$ Hz, 1P), **IR (olej)**: 1259 , 1162 , 1019 , 957 , 759 [cm⁻¹], **HRMS (ESI)**: m/z wyliczone dla C₂₀H₂₆FNO₃P, [M + H]⁺: $378,1634$ znalezione: $378,1628$.

((2R,3S)-2-Fluoro-3-fenyl-1-((S)-1-fenyletylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu (cis-2.24c)

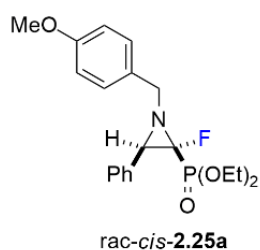
Sygnaly diagnostyczne: ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -178,36$ (dd, $J = 114,2, 8,5$ Hz), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,94$ (d, $J = 114,1$ Hz).

((2S,3S)-2-Fluoro-3-fenyl-1-((S)-1-fenyletylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu (trans-2.24d)

Sygnaly diagnostyczne: ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -169,11$ (dt, $J = 110,8, 4,7$ Hz), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 10,22$ (d, $J = 110,6$ Hz).

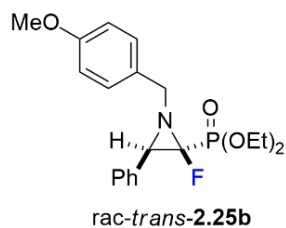
rac-((2S,3R)-2-Fluoro-1-(4-metoksybenzyl)-3-fenylazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu (rac-cis-2.25a) oraz rac-((2R,3R)-2-fluoro-1-(4-metoksybenzyl)-3-fenylazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu (rac-trans-2.25b)

Surowa mieszanina poreakcyjna: **2.25a,b** (*dr* 0,68:1). Wyizolowano jako mieszaninę diastereoizomerów **2.25a,b** (*dr* 0,52:1) (94 mg) oraz pojedynczy diastereoizomer **2.25b** (28 mg). Bładożółty olej, 122 mg, wydajność: 62%.



rac-cis-2.25a: ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,45 - 7,40$ (m, 3H, H_{ar}), 7,36 – 7,29 (m, 2H, H_{ar}), 7,23 – 7,19 (m, 2H, H_{ar}), 6,92 – 6,88 (m, 2H, H_{ar}), 4,15 (br d, $J = 13,6$, 1H, CHHN), 3,99 – 3,85 (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), 4,01 (br d, $J = 13,6$, 1H, CHN), 3,82 (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 3,26 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CFP}$), 1,11 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,09 (td, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,45 - 7,41$ (m, 2H, H_{ar}), 7,36 – 7,30 (m, 2H, H_{ar}), 7,24 – 7,19 (m, 2H, H_{ar}), 6,91 – 6,86 (m, 2H, H_{ar}), 4,15 (br d, $J = 13,5$, 1H, CHHN), 3,97 – 3,85 (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), 4,02 (br d, $J = 13,6$, 1H, CHN), 3,81 (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 3,25 (br s, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CFP}$), 1,11 (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,10 (td, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,45 - 7,41$ (m, 2H, H_{ar}), 7,36 – 7,30 (m, 2H, H_{ar}), 7,24 – 7,19 (m, 2H, H_{ar}), 6,91 – 6,86 (m, 2H, H_{ar}), 4,15 (d, $J = 12,8$ Hz, 1H, CHHN), 3,98 – 3,84 (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), 4,02 (d, $J = 13,0$ Hz, 1H, CHN), 3,83 (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 3,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CFP}$), 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,09 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 159,00$ (s, $\text{C}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), 133,44 – 133,38 (m, C_{ipso}), 131,86 (s, C_{ipso}), 129,21, 128,17, 127,86, 127,56 (4x s, C_{Har}), 113,80 (s, $\text{C}_{\text{Har}}\text{C}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), 86,67 (dd, $J = 274,0, 272,5$ Hz, CFP), 63,15 (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), 63,03 (d, $J = 6,2$ Hz, OCH_2CH_3), 55,23 (s, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 53,30 (d, $J = 15,1$ Hz, CH_2N), 49,08 (dd, $J = 19,2, 1,3$ Hz, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CFP}$),

16,12 (d, $J = 6,0$ Hz, OCH_2CH_3), 16,11 (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -180,27$ (dd, $J = 116,7, 8,4$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 9,97$ (d, $J = 116,9$ Hz, 1P).

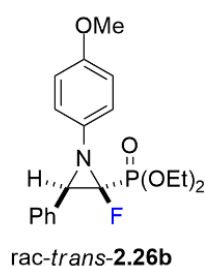


rac-trans-2.25b: ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,39$ (d, $J = 7,7$ Hz, 4H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 7,36 – 7,30 (m, 3H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 4,46 (dd, $J = 13,6, 2,8$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 4,34 – 4,27 (m, 1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$), 4,25 – 4,18 (m, 3H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}\text{HCH}_3$, OCH_2CH_3), 4,08 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 3,80 (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 3,45 (t, $J = 4,1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CFP}$), 1,37 (td, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,34 (td, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,40 - 7,35$ (m, 4H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 7,37 – 7,32 (m, 3H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 6,88 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 4,47 (d, $J = 13,6$, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 4,32 – 4,26 (m, 1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$), 4,25 – 4,17 (m, 3H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}\text{HCH}_3$, OCH_2CH_3), 4,08 (d, $J = 13,5$, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 3,81 (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 3,45 (d, $J = 4,1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CFP}$), 1,38 (td, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,35 (td, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,40 - 7,36$ (m, 4H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 7,37 – 7,32 (m, 3H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 6,88 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 4,47 (dd, $J = 13,6, 2,8$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 4,33 – 4,26 (m, 1H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}\text{CH}_3$), 4,25 – 4,18 (m, 3H, $\text{OCH}\underline{\text{H}}\text{HCH}_3$, OCH_2CH_3), 4,08 (dd, $J = 13,6, 5,1$ Hz, 1H, $\underline{\text{CHHN}}$), 3,81 (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 3,45 (d, $J = 4,3$ Hz, 1H, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CFP}$), 1,38 (t, $J = 7,1$, 3H, OCH_2CH_3), 1,35 (t, $J = 7,1$, 3H, OCH_2CH_3), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 158,79$ (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), 133,58 (br d, $J = 5,2$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 131,93 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 129,99, 128,15, 127,84, 127,67 (4x s, $\underline{\text{C}}_{\text{HAr}}$), 113,71 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{HAr}}\text{C}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), 83,95 (dd, $J = 259,6, 231,6$ Hz, $\underline{\text{CFP}}$), 63,71 (d, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3), 63,50 (d, $J = 6,0$ Hz, OCH_2CH_3), 55,53 (dd, $J = 5,4, 3,5$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{N}$), 55,19 (s, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), 48,43 (dd, $J = 12,9, 6,0$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CFP}$), 16,27 (d, $J = 5,9$ Hz, OCH_2CH_3), 16,25 (d, $J = 6,0$ Hz, OCH_2CH_3), ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -170,98$ (dq, $J = 111,7, 4,3$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 10,95$ (d, $J = 111,6$ Hz, 1P), IR (olej): 1247, 1164, 1097, 1018, 978, 765 [cm^{-1}], HRMS (ESI): m/z wyliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{FNO}_4\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 394,1583 znaleziono: 394,1587.

rac-((2S,3R)-2-Fluoro-1-(4-metoksyfenylo)-3-fenyloazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu (rac-cis-2.26a) oraz rac-((2R,3R)-2-fluoro-1-(4-metoksyfenylo)-3-fenyloazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu (rac-trans-2.26b)

Surowa mieszanina poreakcyjna: **2.26a,b** (*dr* 0,09:1). Wyizolowano jako pojedynczy diastereoizomer **2.26b**. Sygnały diagnostyczne dla mniejszościowego diastereoizomeru **2.26a** zostały określone z surowej mieszaniny poreakcyjnej. Bładoźółty olej, 85 mg, wydajność: 45%.

rac-cis-2.26a: Sygnały diagnostyczne: ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -171,22$ (dd, $J = 117,5, 7,9$ Hz), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,63$ (d, $J = 117,4$ Hz).



rac-trans-2.26b: ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,51 - 7,48$ (m, 2H, H_{ar}), $7,40 - 7,34$ (m, 3H, H_{ar}), $7,13 - 7,06$ (m, 2H, H_{ar}), $6,86 - 6,82$ (m, 2H, H_{ar}), $4,19 - 3,98$ (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), $3,84$ (t, $J = 4,1$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CFP}$), $3,77$ (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), $1,31$ (td, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,17$ (td, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^1\text{H}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,52 - 7,47$ (m, 2H, H_{ar}), $7,42 - 7,35$ (m, 3H, H_{ar}), $7,11 - 7,06$ (m, 2H, H_{ar}), $6,85 - 6,80$ (m, 2H, H_{ar}), $4,19 - 3,96$ (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), $3,84$ („d”, $J = 4,2$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CFP}$), $3,76$ (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), $1,31$ (td, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,17$ (td, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^1\text{H}\{^{31}\text{P}\}$ NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,50 - 7,46$ (m, 2H, H_{ar}), $7,41 - 7,34$ (m, 3H, H_{ar}), $7,11 - 7,05$ (m, 2H, H_{ar}), $6,85 - 6,82$ (m, 2H, H_{ar}), $4,20 - 3,99$ (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), $3,83$ (d, $J = 4,5$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CFP}$), $3,77$ (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), $1,30$ (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,16$ (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 156,13$ (s, $C_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), $132,83$ (dd, $J = 5,3, 1,2$ Hz, C_{ipso}), $134,22$ (s, C_{ipso}), $129,30$ (d, $J = 3,2$ Hz, C_{Har}), $128,57, 128,38, 127,79$ (3x s, C_{Har}), $114,24$ (s, $C_{\text{Har}}C_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), $83,91$ (dd, $J = 260,8, 238,3$ Hz, C_{FP}), $63,63$ (d, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3), $63,21$ (d, $J = 6,0$ Hz, OCH_2CH_3), $55,49$ (s, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), $46,12$ (dd, $J = 13,1$ Hz, $5,4$ Hz, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CFP}$), $16,29$ (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), $16,17$ (d, $J = 5,6$ Hz, OCH_2CH_3), ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -169,58$ (dd, $J = 121,4, 4,3$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 8,82$ (d, $J = 121,5$ Hz, 1P), **HRMS (ESI):** m/z wyliczone dla $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{FNO}_4\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 380,1427 znaleziono: 380,1421.

3.3.7. Metoda rozdzielu chiralnych azyrydyn i synteza niefluorowanego azyrydino-2-fosfonianu: ((2*S*,3*R*)-3-Fenilo-1-((*S*)-1-feniloetylo)azyrydyn-2-yl)fosfonianu dietylu *cis*-2.27a

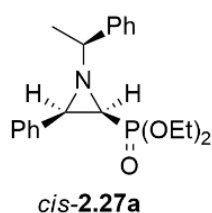
Metoda A

α,α -Bromofluoro- β -iminofosfonian **2.10a,b** (*dr* 1:1, 228 mg, 0,5 mmol) rozpuszczono w bezwodnym metanolu (5 mL), a następnie wprowadzono NaBH_3CN (250 mg, 4 mmol) i CH_3COOH (88 μl , 92 mg, 1,5 mmol). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano pod chłodnicą zwrotną przez 7 godzin, po czym rozpuszczalnik odparowano. Pozostałość rozpuszczono w CH_2Cl_2 (3

mL) i ekstrahowano nasyconym roztworem NaHCO₃ oraz solanką. Warstwy organiczne połączono, osuszono nad Na₂SO₄ i odparowano, uzyskując mieszaninę produktów **2.16a,c**, *trans*-**2.24b,d** i *cis*-**2.27a**. Związek *cis*-**2.27a** oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej z uprzednio deaktywowanym żelom krzemionkowym (warstwa 1 cm, 1% TEA w heksanie, 20 mL; AcOEt/heksan: 5% → 60%) w postaci bladeżółtego oleju (58 mg, wyd. 32%). Aminę **2.16a,c** (*dr* 1:0,1) i azyrydynę *trans*-**2.24b,d** (*dr* 1:0,05) wyizolowano w postaci nierozdzielonej mieszaniny (0,3:1, 84 mg).

Metoda B

Do mieszaniny izomerów *cis*- i *trans*-azyrydyny **2.24a-d** 0,64(*dr* 1:0,07)/1(*dr* 1:0,09), 113 mg, 0,3 mmol) w metanolu (3 mL), dodano Pd/C (10% molowych, 2 mg) oraz NaBH₄ (23 mg, 0,6 mmol). Reakcję prowadzono w 70 °C przez 3 godziny. Surową mieszaninę reakcyjną przesączono przez Celit używając metanolu jako fazy ruchomej i zatężono pod próżnią. Następnie, odparowano rozpuszczalnik, pozostałość rozpuszczono w CHCl₃ (3 mL), dodano wodę (10 mL) i ekstrahowano (3 x 10 mL CHCl₃). Warstwy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano, otrzymując surowe produkty *trans*-**2.24b,d/cis**-**2.27a** (1:0,49), które rozdzielono metodą chromatografii kolumnowej z uprzednio deaktywowanym żelom krzemionkowym (warstwa 1 cm, 1% TEA w heksanie, 20 mL). Związek *cis*-**2.27a** wyizolowano jako pojedynczy diastereoizomer (42 mg, wyd. 39%), natomiast *trans*-**2.24b,d** jako mieszaninę diastereoizomerów (*dr* 1:0,07, 49 mg).

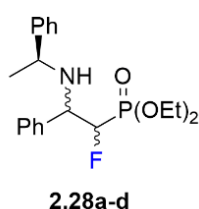


***cis*-2.27a:** ¹H NMR (401 MHz, CDCl₃): δ = 7,44 – 7,40 (m, 2H, H_{ar}), 7,31 – 7,26 (m, 4H, H_{ar}), 7,23 – 7,18 (m, 2H, H_{ar}), 7,17 – 7,10 (m, 2H, H_{ar}), 3,99– 3,90 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,85 – 3,78 (m, 1H, OCHHCH₃), 3,64 – 3,54 (m, 1H, OCHHCH₃), 2,95 (t, *J* = 6,7 Hz, 1H, CH(Ph)CHP), 2,74 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H, CHCH₃), 1,99 (dd, *J* = 17,8, 6,8 Hz, 1H, CHP), 1,56 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H, CHCH₃), 1,17 (td, *J* = 7,1, 0,6 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,07 (td, *J* = 7,1, 0,6 Hz, 3H, OCH₂CH₃), ¹H{³¹P} NMR (401 MHz, CDCl₃): δ = 7,46 – 7,40 (m, 2H, H_{ar}), 7,32 – 7,25 (m, 4H, H_{ar}), 7,24 – 7,18 (m, 2H, H_{ar}), 7,17 – 7,11 (m, 2H, H_{ar}), 4,00 – 3,92 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,86 – 3,78 (m, 1H, OCHHCH₃), 3,65 – 3,56 (m, 1H, OCHHCH₃), 2,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 1H, CH(Ph)CHP), 2,75 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H, CHCH₃), 2,00 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H, CHP), 1,57 (d, *J* = 6,6 Hz, 3H, CHCH₃), 1,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, OCH₂CH₃), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 143,56 (s, C_{ipso}), 135,94 (d, *J* = 2,0 Hz, C_{ipso}),

128,54, 128,06, 127,69, 127,51, 127,18, 127,09, (6 x s, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$), 71,85 (d, $J = 6,1$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\text{CH}_3$), 62,10 (d, $J = 6,4$ Hz, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 61,81 (d, $J = 6,4$ Hz, $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{CH}_3$), 46,27 (d, $J = 5,7$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}(\text{Ph})\text{CHP}$), 40,94 (d, $J = 217,7$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{HP}}$), 23,12 (s, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,39 (d, $J = 6,5$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,36 (d, $J = 6,0$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,44$ (s, 1P), HRMS (ESI): m/z wyliczone dla $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{NO}_3\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 360,1729 znaleziono: 360,1723.

3.3.8. Izolacja *trans*-azyrydyny *trans*-2.24b,d, Synteza α -fluorowanego β -aminofosfonianu: ((1S/R, 2S/R)-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu 2.28a-d

Do mieszaniny α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.16a,c** i azyrydyny *trans*-**2.24b,d** (0,8 (*dr* 1:0,1): 1(*dr* 1:0,05), 186 mg) w metanolu (2 mL), wprowadzono NaBH_4 (15 mg, 0,6 mmol) oraz Pd/C (10% molowych, 2 mg). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 20 minut. Następnie surową mieszaninę reakcyjną przesączono przez Celit, używając metanolu jako fazy ruchomej i zateżono pod próżnią. Pozostałość rozpuszczono w CHCl_3 (2 mL) i ekstrahowano solanką. Połączone warstwy organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 i odparowano, uzyskując mieszaninę α -fluoro- β -aminofosfonianu **2.28a-d** i azyrydyny *trans*-**2.24b,d** (w stosunku 0,8:1). Surowe produkty *trans*-**2.24b,d**/**2.28a-d** (**2.28a-d**: *dr* 1:0,8:0,19:0,13) rozdzielono przy pomocy chromatografii kolumnowej na uprzednio deaktywowanym żelu krzemionkowym (warstwa 1 cm, 1% trietyloaminy w heksanie, 20 mL). α -Fluoro- β -aminofosfonian wyizolowano jako mieszaninę diastereoizomerów **2.28a-d**: *dr* 1:0,75:0,09:0,05 w postaci bładożółtego oleju (70 mg), natomiast azyrydynę wydzielono jako mieszaninę diastereoizomerów *trans*-**2.24b,d** (*dr* 1:0,05, 75 mg).



2.28a: ^1H NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,43 - 7,34$ (m, 5H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 7,33 - 7,26 (m, 5H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 4,85 (ddd, $J = 45,2, 5,1, 3,9$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\text{FP}$), 4,38 (ddd, $J = 23,5, 6,2, 5,1$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\text{CFP}$), 4,02 - 3,76 (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), 3,67 (q, $J = 6,4$ Hz, 1H, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\text{CH}_3$), 1,36 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,27 (td, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 1,26 (td, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 3H, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 145,61$ (s, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$) 138,58 (d, $J = 6,6, 1,3$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 128,37, 128,34, 128,25, 127,85, 126,91, 126,58 (6x s, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$), 92,58 (dd, $J = 188,3, 167,2$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{FP}}$), 63,01 (d, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 62,10 (d, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 59,76 (dd, $J = 17,9, 3,5$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\text{CFP}$), 54,55 (s, $\underline{\text{C}}_{\text{H}}\text{CH}_3$), 22,08 (s, $\text{CH}\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,33 (d, $J = 5,9$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$), 16,15 (d, $J = 6,0$ Hz, $\text{OCH}_2\underline{\text{C}}\text{H}_3$),

¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): $\delta = -213,48$ (ddd, $J = 72,0, 45,6, 21,2$ Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** $\delta = 16,01$ (d, $J = 72,2$ Hz, 1P), **IR (olej):** 1253, 1019, 969 [cm⁻¹], **MS (EI)** $m/z = 379,4$ [M]⁺.

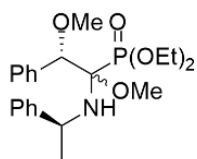
2.28b: **¹H NMR (401 MHz, CDCl₃):** $\delta = 7,50 - 7,43$ (m, 5H, H_{ar}), $7,35 - 7,32$ (m, 5H, H_{ar}), $4,99$ (ddd, $J = 45,8, 5,8, 3,7$ Hz, 1H, CHFP), $4,28 - 4,06$ (m, 5H, 2x OCH₂CH₃, CHCFP), $3,71$ (q, $J = 6,4$ Hz, 1H, CHCH₃), $1,34$ (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, CHCH₃), $1,18$ (dd, $J = 7,1, 0,5$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), $1,15$ (dd, $J = 7,1, 0,6$ Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** $\delta = 145,45$ (s, C_{ipso}) $138,43$ (dd, $J = 8,6, 3,6$ Hz, C_{ipso}), $128,32, 128,29, 128,20, 127,76, 126,82, 126,57$ (6x s, CH_{ar}), $90,89$ (dd, $J = 187,8, 165,4$ Hz, CFP), $63,38$ (d, $J = 6,4$ Hz, OCH₂CH₃), $62,55$ (d, $J = 6,7$ Hz, OCH₂CH₃), $59,66$ (dd, $J = 19,9, 4,6$ Hz, CHCFP), $54,45$ (s, CHCH₃), $21,50$ (s, CHCH₃), $16,24$ (d, $J = 5,9$ Hz, OCH₂CH₃), $16,21$ (d, $J = 6,0$ Hz, OCH₂CH₃), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** $\delta = -215,99$ (ddd, $J = 76,4, 45,3, 23,5$ Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** $\delta = 16,16$ (d, $J = 76,4$ Hz, 1P), **MS (EI)** $m/z = 379,4$ [M]⁺.

2.28c: *Sygnaly diagnostyczne:* **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** $\delta = -212,07$ (ddd, $J = 70,3, 45,3, 16,4$ Hz), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** $\delta = 15,99$ (d, $J = 70,1$ Hz).

2.28d: *Sygnaly diagnostyczne:* **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** $\delta = -216,77$ (ddd, $J = 79,8, 45,2, 24,3$ Hz), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃):** $\delta = 15,88$ (d, $J = 79,6$ Hz).

3.3.9. Reakcja otwarcia pierścienia fluorowanego azyrydino-2-fosfonianu: Synteza ((1R, 2S)-1,2-dimetoksy-2-fenyl-1-(((S)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonianu dietylu **2.29a** i ((1S,2S)-1,2-dimetoksy-2-fenyl-1-(((S)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonianu dietylu **2.29b**

Do mieszaniny izomerów azyrydiny **2.24a–d** (*cis/trans* 1(*dr* 1:0,45):0,65(*dr* 1:0,04), 211 mg, 0,5 mmol) w metanolu (2 mL), dodano kroplami stężony H₂SO₄ (98%; 27 μ L, 49 mg, 0,5 mmol). Reakcję prowadzono w 70 °C przez 2 godziny. Następnie roztwór odparowano, surową mieszaninę zobojętniono wodnym roztworem NaHCO₃ i ekstrahowano CHCl₃ (3 x 6 mL), Warstwy organiczne połączono i osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄. Po odparowaniu rozpuszczalnika, surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (DCM/MeOH: 1% → 10%), uzyskując mieszaninę diastereoizomerów **2.29a,b** (*dr* 1:0,5) w postaci białego oleju (149 mg, wyd. 63%).



2.29a,b

2.29a: $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,42 - 7,39$ (m, 5H, H_{ar}), 7,35 – 7,31 (m, 5H, H_{ar}), 4,33 (d, $J = 11,9$ Hz, 1H, CH_2OCH_3), 4,02 – 3,89 (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), 3,50 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H, CHCH_3), 3,48 (d, $J = 0,7$ Hz, 3H, C(P)OCH_3), 3,28 (s, 3H, CHOCH_3), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,18 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,11 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^1\text{H}\{^31\text{P}\}$

NMR (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,43 - 7,39$ (m, 5H, H_{ar}), 7,37 – 7,32 (m, 5H, H_{ar}), 4,32 (s, 1H, CH_2OCH_3), 4,00 – 3,89 (m, 4H, 2x OCH_2CH_3), 3,51 (q, $J = 6,7$ Hz, 1H, CHCH_3), 3,49 (s, 3H, C(P)OCH_3), 3,29 (s, 3H, CHOCH_3), 1,25 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,19 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,11 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 144,55$ (s, C_{ipso}), 138,47 (d, $J = 5,5$ Hz, C_{ipso}), 128,73, 128,63, 128,30, 127,63, 127,29, 126,91 (6x s, CH_{ar}), 104,47 (d, $J = 196,3$ Hz, CP), 63,38 (d, $J = 14,7$ Hz, CHOCH_3), 63,02 (d, $J = 6,7$ Hz, OCH_2CH_3), 62,70 (d, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 53,73 (s, CHCH_3), 52,79 (d, $J = 4,0$ Hz, CHOCH_3), 50,49 (d, $J = 8,9$ Hz, C(P)OCH_3), 20,91 (s, CHCH_3), 16,48 (d, $J = 5,9$ Hz, OCH_2CH_3), 16,31 (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 18,20$ (s, 1P), **HRMS (ESI):** m/z wyliczone dla $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{NO}_5\text{P}$, $[\text{M} + \text{H}]^+$: 422,2096 znaleziono: 422,2092.

2.29b: $^1\text{H NMR}$ (401 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,28 - 7,24$ (m, 5H, H_{ar}), 7,22 – 7,17 (m, 5H, H_{ar}), 4,13 – 4,02 (m, 5H, 2x OCH_2CH_3 , CHOCH_3), 3,42 (q, $J = 6,5$ Hz, 1H, CHCH_3), 3,34 (br s, 3H, C(P)OCH_3), 3,11 (br s, 3H, CHOCH_3), 1,24 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CHCH_3), 1,17 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), 1,04 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 145,03$ (s, C_{ipso}), 138,21 (d, $J = 3,1$ Hz, C_{ipso}), 128,84, 128,66, 128,58, 127,79, 127,47, 127,20 (6x s, CH_{ar}), 103,89 (d, $J = 196,3$ Hz, CP), 63,09 (d, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3), 62,58 (d, $J = 6,8$ Hz, OCH_2CH_3), 62,24 (d, $J = 7,2$ Hz, CHOCH_3), 54,16 (s, CHCH_3), 52,27 (d, $J = 3,0$ Hz, CHOCH_3), 49,65 (d, $J = 10,4$ Hz, C(P)OCH_3), 21,85 (s, CHCH_3), 16,25 (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), 16,15 (d, $J = 6,2$ Hz, OCH_2CH_3), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 17,32$ (s, 1P), **IR (olej):** 1494, 1452, 1276, 1259, 1233, 1024, 969 [cm^{-1}].

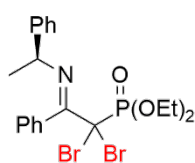
3.3.10. Ogólna procedura syntezy α,α -dibromowanych β -iminofosfonianów dietylu 2.31-2.32a, rac-2.33-2.34a

Do mieszaniny odpowiedniego β -enaminofosfonianu/ β -iminofosfonianu 2.2–2.5a,b/2.6–2.9a,b (0,5 mmol) w bezwodnym, świeżo destylowanym acetonitrylu, dodano NBS (196 mg, 1,1 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 20 minut. Następnie rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość w kolbie

rozpuszczono w CHCl_3 (2 mL). Roztwór przeniesiono do rozdzielacza, dodano wodę (10 mL) i ekstrahowano (3 x 10 mL CHCl_3). Warstwy organiczne połączone, wysuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 , a następnie odparowano rozpuszczalnik, uzyskując produkt w postaci żółtego oleju. Surowe produkty oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (AcOEt/eter naftowy: 5% → 50%).

(S,E)-(1,1-Dibromo-2-fenyl-2-((1-fenyletylo)imino)etylo)fosfonian dietylu 2.31a

Wyizolowano jako pojedynczy diastereoizomer **2.31a**. Bezbarwny olej, 256 mg, wydajność: 99%.

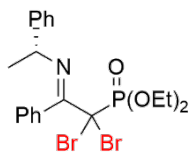


2.31a

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,40 - 7,35$ (m, 1H, H_{ar}), $7,35 - 7,30$ (m, 2H, H_{ar}), $7,29 - 7,23$ (m, 4H, H_{ar}), $7,23 - 7,18$ (m, 2H, H_{ar}), $7,16 - 7,10$ (m, 1H, H_{ar}), $4,44 - 4,31$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,30 - 4,18$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,15$ (q, $J = 6,5$ Hz, 1H, CHCH_3), $1,32$ (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CHCH_3), $1,30$ (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,25$ (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163,63$ (s, $\text{C}=\text{N}$), $144,20$ (s, C_{ipso}), $132,60$ (d, $J = 6,7$ Hz, C_{ipso}), $129,58$, $129,06$, $128,32$, $127,69$, $126,70$, $126,43$ (6x s, CH_{ar}), $65,53$ (d, $J = 6,8$ Hz, OCH_2CH_3), $65,38$ (d, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), $62,41$ (d, $J = 160,1$ Hz, CBr_2), $61,87$ (s, CHCH_3), $24,11$ (s, CHCH_3), $16,48$ (d, $J = 6,2$ Hz, OCH_2CH_3), $16,38$ (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 10,63$ (s, 1P).

(R,E)-(1,1-Dibromo-2-fenyl-2-((1-fenyletylo)imino)etylo)fosfonian dietylu 2.32a

Wyizolowano jako pojedynczy diastereoizomer **2.32a**. Bezbarwny olej, 253 mg, wydajność: 98%.



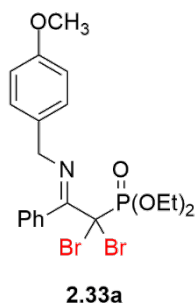
2.32a

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,40 - 7,35$ (m, 1H, H_{ar}), $7,35 - 7,30$ (m, 2H, H_{ar}), $7,29 - 7,23$ (m, 4H, H_{ar}), $7,23 - 7,18$ (m, 2H, H_{ar}), $7,16 - 7,10$ (m, 1H, H_{ar}), $4,44 - 4,31$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,30 - 4,18$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,15$ (q, $J = 6,5$ Hz, 1H, CHCH_3), $1,32$ (d, $J = 6,2$ Hz, 3H, CHCH_3), $1,30$ (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,25$ (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 163,63$ (s, $\text{C}=\text{N}$), $144,18$ (s, C_{ipso}), $132,60$ (d, $J = 6,7$ Hz, C_{ipso}), $129,55$, $129,04$, $128,30$, $127,67$, $126,69$, $126,41$ (6x s, CH_{ar}), $65,50$ (d, $J = 6,9$ Hz, OCH_2CH_3), $65,35$ (d, $J = 7,1$ Hz, OCH_2CH_3), $61,86$ (s, CHCH_3), $59,24$ (d, $J = 165,9$ Hz, CBr_2),

24,05 (s, CH_2CH_3), 16,44 (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), 16,34 (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 10,58$ (s, 1P).

(E)-(1,1-Dibromo-2-((4-metoksybenzylo)imino)-2-fenyletylo)fosfonian dietylu 2.33a

Wyizolowano jako pojedynczy diastereoizomer **2.33a**. Bezbarwny olej, 256 mg, wydajność: 96%.

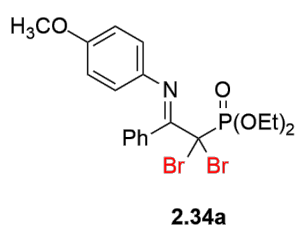


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,44 - 7,41$ (m, 3H, H_{ar}), $7,41 - 7,39$ (m, 2H, H_{ar}), $7,38 - 7,35$ (m, 2H, H_{ar}), $6,84 - 6,80$ (m, 2H, H_{ar}), $4,28$ (br s, CH_2N , 2H), $4,27 - 4,23$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,23 - 4,18$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $3,83$ (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), $1,29$ (td, $J = 7,1, 0,9$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,26$ (td, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 166,59$ (d, $J = 1,2$ Hz, $\text{C}=\text{N}$), $154,72$ (s, $\text{C}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), $132,55$ (d, $J = 6,2$ Hz, C_{ipso}), $132,42$ (s, C_{ipso}), $129,45, 129,35, 128,78, 128,08, 127,99, 127,73$ (6x s, CH_{ar}),

$113,77$ (s, $\text{C}_{\text{Har}}\text{C}_{\text{ar}}(\text{OCH}_3)$), $65,58$ (d, $J = 7,0$ Hz, OCH_2CH_3), $65,51$ (d, $J = 7,2$ Hz, OCH_2CH_3), $58,81$ (d, $J = 166,2$ Hz, CBr_2), $56,26$ (s, CH_2N), $55,25$ (s, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), $16,42$ (d, $J = 6,0$ Hz, OCH_2CH_3), $16,37$ (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 10,03$ (s, 1P).

(E)-(1,1-Dibromo-2-((4-metoksyfenylo)imino)-2-fenyletylo)fosfonian dietylu 2.34a

Wyizolowano jako pojedynczy diastereoizomer **2.34a**. Bezbarwny olej, 231 mg, wydajność: 89%.



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,89 - 7,72$ (m, 1H, H_{ar}), $7,51 - 7,38$ (m, 4H, H_{ar}), $7,30 - 7,22$ (m, 2H, H_{ar}), $6,94 - 6,74$ (m, 2H, H_{ar}), $4,38 - 4,21$ (m, 4H, OCH_2CH_3), $3,78$ (s, 3H, $\text{Ph}(4\text{-OCH}_3)$), $1,38$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,36$ (td, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 10,50$ (s, 1P).

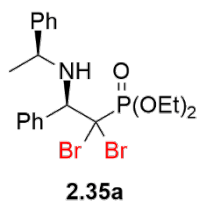
3.3.11. Ogólna procedura syntezy α,α -dibromowanych β -aminofosfonianów 2.35–2.36a

Związek **2.35a** oraz **2.36a** otrzymano zgodnie z opisaną powyżej procedurą **3.3.4** redukcji α,α -halofluorowanych β -aminofosfonianów **2.16–2.17, 2.20a–d, rac-2.18–2.19, 2.21a, b**. Reakcję prowadzono zachowując ściśle bezwodne warunki reakcji oraz w atmosferze argonu. Surowe

produkty oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (AcOEt/heksan: 5% → 60%) uzyskując produkty **2.35–2.36a** w postaci bezbarwnych olejów.

((R)-1,1-Dibromo-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu 2.35a

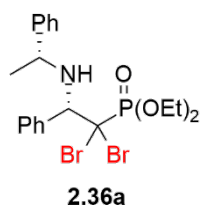
Wyizolowano jako pojedynczy diastereoizomer **2.35a**. Bezbarwny olej, 244 mg, wydajność: 94%.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,48 – 7,44 (m, 2H, H_{ar}), 7,34 – 7,27 (m, 4H, H_{ar}), 7,24 – 7,19 (m, 4H, H_{ar}), 4,47 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, CH(Ph)CBr₂), 4,39 – 4,33 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,31 – 4,22 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,61 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H, CHCH₃), 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CHCH₃), 1,30 (td, *J* = 7,1, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,28 (td, *J* = 7,1 Hz, 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 145,68 (s, C_{ipso}), 137,29 (d, *J* = 7,7 Hz, C_{ipso}), 130,28, 128,41, 128,36, 127,60, 127,02, 126,81 (6 x s, CH_{ar}), 67,41 (d, *J* = 3,4 Hz, CH(Ph)CBr₂), 66,41 (d, *J* = 160,6 Hz, CBr₂), 65,98 (d, *J* = 7,4 Hz, OCH₂CH₃), 65,45 (d, *J* = 7,7 Hz, OCH₂CH₃), 55,11 (s, CHCH₃), 21,74 (s, CHCH₃), 16,50 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH₂CH₃), 16,40 (d, *J* = 6,0 Hz, OCH₂CH₃), **³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃):** δ = 11,21 (s, 1P).

((S)-1,1-Dibromo-2-fenyl-2-(((R)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu 2.36a

Wyizolowano jako pojedynczy diastereoizomer **2.36a**. Bezbarwny olej, 236 mg, wydajność: 91%.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,48 – 7,44 (m, 2H, H_{ar}), 7,34 – 7,29 (m, 4H, H_{ar}), 7,24 – 7,20 (m, 4H, H_{ar}), 4,47 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H, CH(Ph)CBr₂), 4,40 – 4,32 (m, 2H, OCH₂CH₃), 4,31 – 4,23 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,61 (q, *J* = 6,5 Hz, 1H, CHCH₃), 1,33 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CHCH₃), 1,32 (td, *J* = 7,1, 0,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,28 (td, *J* = 7,1 0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 145,41 (s, C_{ipso}), 137,31 (d, *J* = 7,8 Hz, C_{ipso}), 130,31, 128,42, 128,39, 127,62, 127,04, 126,84 (6 x s, CH_{ar}), 67,43 (d, *J* = 3,4 Hz, CH(Ph)CBr₂), 66,44 (d, *J* = 160,5 Hz, CBr₂), 66,01 (d, *J* = 7,5 Hz, OCH₂CH₃), 65,48 (d, *J* = 7,7 Hz, OCH₂CH₃), 55,13 (s, CHCH₃), 21,76 (s, CHCH₃), 16,52 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH₂CH₃), 16,43 (d, *J* = 6,0 Hz, OCH₂CH₃), **³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃):** δ = 11,21 (s, 1P).

3.3.12. Ogólna procedura syntezy niehalogenowanych azyrydino-2-fosfonianów 2.27a,b, 2.40a,b, rac-2.41–2.42a,b

Metoda A:

Do roztworu α,α -dibromo β -aminofosfonianu **2.35a** (104 mg, 0,2 mmol) w bezwodnym DMF (1 mL) umieszczonym w naczyniu Schlenka lub tubie ciśnieniowej, dodano bezwodną trietyloaminę (42 μ l, 30 mg, 0,3 mmol) w atmosferze argonu (lub azotu). Mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze 60 °C przez 1 godzinę. Po zakończeniu reakcji (monitorowanej za pomocą ^{19}F NMR) rozpuszczalnik odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem uzyskując mieszaninę izomerów azyrydyny **2.27a,b** w stosunku 1:0,06. Surową mieszaninę poreakcyjną oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej (AcOEt/eter naftowy 5% \rightarrow 50%) za pomocą wcześniej zdeaktywowanego żelu krzemionkowego (warstwa żelu 1 cm, 1% trietyloaminy w heksanie, 20 mL). Azyrydynę wydzielono jako pojedynczy diastereoizomer *cis*-**2.27a** (27 mg, wyd. 38%).

Metoda B:

Do roztworu α,α -dibromo β -iminofosfonianu **2.31-2.34a** (0,2 mmol) w bezwodnym CH_2Cl_2 (1 mL) dodano 1 M kompleks BH_3xSMe_2 (200 μ l, 160 mg, 0,6 mmol) i prowadzono reakcję w temperaturze pokojowej przez 24 godziny. Po tym czasie wprowadzono ostrożnie MeOH (5 mL), a następnie Pd/C (~30mg) i kontynuowano mieszanie przez kolejne 18 godzin. Następnie surową mieszaninę reakcyjną przesączono przez Celit, używając metanolu jako fazy ruchomej i zateżono pod próżnią. Pozostałość rozpuszczono w CH_2Cl_2 (2 mL) i ekstrahowano NaHCO_3 oraz solanką. Połączone warstwy organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 i odparowano. Produkty izolowano przy pomocy chromatografii kolumnowej (AcOEt/eter naftowy 5% \rightarrow 50%) za pomocą wcześniej zdeaktywowanego żelu krzemionkowego (warstwa żelu 1 cm, 1% trietyloaminy w heksanie, 20 mL).

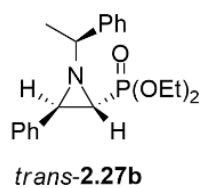
((2*S*/2*R*,3*R*)-3-Fenylo-1-((*S*)-1-fenyloetylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu **2,27a,b**

Surowa mieszanina poreakcyjna: **2.27a,b** *cis/trans* 0,64:1. Związek *cis*-**2.27a** został scharakteryzowany i opisany powyżej (3.3.7. Metoda rozdziału chiralnych azyrydyn i synteza niefluorowanego azyrydino-2-fosfonianu).

((2*R*,3*R*)-3-Fenylo-1-((*S*)-1-fenyloetylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu *trans*-2,27b****

W związku z rozpadem izomeru *trans*-**2.27b** na kolumnie chromatograficznej z żelem krzemionkowym, związek ten został scharakteryzowany wyłącznie na podstawie sygnałów

diagnostycznych (^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR) z surowej mieszaniny poreakcyjnej. Analiza NMR wykazała utworzenie *trans*-**2.27b** w postaci dwóch *N*-inwertomerów w stosunku 0,34:1.

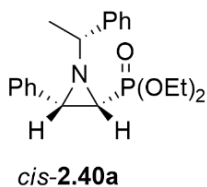


Sygnaly diagnostyczne obu *N*-inwertomerów *trans*-**2.27b**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,29$ (dd, $J = 3,4$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CHP}$), $2,16$ (dd, $J = 3,4$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CHP}$), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 37,13$ (d, $J = 187,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{P}$), $37,40$ (d, $J = 187,5$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{P}$), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,73$ (s, 0,34P), $23,01$ (s, 1P).

((2*S*/2*R*,3*S*)-3-Fenyl-1-((*R*)-1-fenyletylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu **2.40a,b**

Surowa mieszanina poreakcyjna: **2.40a,b** *cis/trans* 0,59:1. Związek **2.40a,b** poprzez analogię do **2.27a,b** scharakteryzowano na podstawie sygnałów diagnostycznych (^1H , ^{13}C , ^{31}P NMR) z surowej mieszaniny poreakcyjnej. Analiza NMR wykazała utworzenie *trans*-**2.41b** w postaci dwóch *N*-inwertomerów w stosunku 0,37:1.

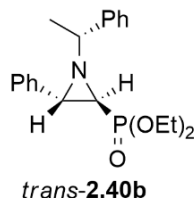
((2*R*,3*S*)-3-Fenyl-1-((*R*)-1-fenyletylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu *cis*-**2.40a**



Sygnaly diagnostyczne: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,91$ (t, $J = 6,7$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CHP}$), $1,97$ (dd, $J = 17,4, 6,7$ Hz, $\underline{\text{CH}}\text{P}$), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 40,94$ (d, $J = 217,7$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{HP}$), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,27$ (s, 1P).

((2*S*,3*S*)-3-Fenyl-1-((*R*)-1-fenyletylo)azyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu *trans*-**2.40b**

Analiza NMR wykazała utworzenie *trans*-**2.40b** w postaci dwóch *N*-inwertomerów w stosunku 0,29:1.



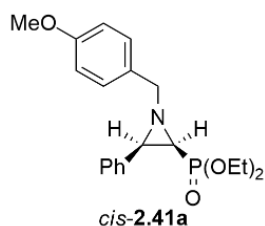
Sygnaly diagnostyczne obu *N*-inwertomerów *trans*-**2.40b**: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,27$ (dd, $J = 3,3$ Hz, $\underline{\text{CH}}(\text{Ph})\text{CHP}$), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 37,17$ (d, $J = 187,2$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{P}$), $37,45$ (d, $J = 187,2$ Hz, $\underline{\text{C}}\text{P}$), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,67$ (s, 0,37P), $22,99$ (s, 1P).

((2*S*/2*R*,3*R*)-1-(4-Metoksybenzylo)-2-fenyloazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu rac-2.41a,b

Surowa mieszanina poreakcyjna: **2.41a,b** *cis/trans* 0,76:1. Wyizolowano wyłącznie **rac-cis-2.41a**.

((2*S*,3*R*)-1-(4-Metoksybenzylo)-2-fenyloazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu rac-cis-2.41a

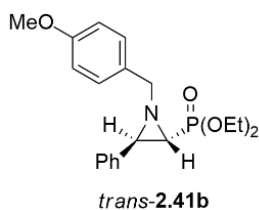
Bezbarwny olej, 29 mg, wydajność: 39%.



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,40 – 7,36 (m, 4H, H_{ar}), 7,34 – 7,28 (m, 3H, H_{ar}), 6,85 – 6,81 (m, 2H, H_{ar}), 4,16 – 4,07 (m, 2H, OCH₂CH₃), 3,86 – 3,78 (m, 3H, OCH₂CH₃, CHHN), 3,77 (s, 3H, Ph(4-OCH₃)), 3,53 (d, J = 12,9 Hz, 1H, CHHN), 3,00 (t, J = 6,7 Hz, 1H, CH(Ph)CHP), 1,99 (dd, J = 18,0, 6,8 Hz, 1H, CHP), 1,07 (td, J = 7,1, 0,6 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,00 (td, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), **³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃):** δ = 21,84 (s, 1P).

((2*R*,3*R*)-1-(4-Metoksybenzylo)-2-fenyloazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu rac-trans-2.41b

W związku z rozpadem izomeru *trans*-2.41b na kolumnie chromatograficznej z żelom krzemionkowym, związek ten został scharakteryzowany wyłącznie na podstawie sygnałów diagnostycznych (¹H, ¹³C, ³¹P NMR) z surowej mieszaniny poreakcyjnej, Analiza NMR wykazała utworzenie *trans*-2.41b w postaci dwóch *N*-inwertomerów w stosunku 0,26:1.

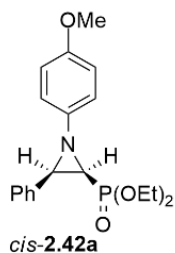


Sygnaly diagnostyczne obu *N*-inwertomerów *trans*-2.41b: **¹H NMR (400 MHz, CDCl₃):** δ = 2,17 (dd, J = 3,5 Hz, CH(Ph)CHP), 2,32 (dd, J = 3,5 Hz, CH(Ph)CHP), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 37,03 (d, J = 187,2 Hz, CP), 37,38 (d, J = 187,2 Hz, CP), **³¹P{¹H} NMR (162 MHz, CDCl₃):** δ = 22,50 (s, 0,26P), 22,76 (s, 1P).

((2*S*/2*R*,3*R*)-1-(4-Metoksyfenylo)-2-fenyloazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu rac-2.42a,b

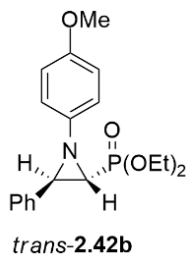
Surowa mieszanina poreakcyjna: **2.42a,b** *cis/trans* 0,70:1. Związek **2.42a,b** poprzez analogię do **2.41a,b** scharakteryzowano na podstawie sygnałów diagnostycznych (¹H, ¹³C, ³¹P NMR) z surowej mieszaniny poreakcyjnej. Analiza NMR wykazała utworzenie *trans*-2.42b w postaci dwóch *N*-inwertomerów w stosunku 0,3:1.

((2*S*,3*R*)-1-(4-Metoksyfenylo)-2-fenyloazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu rac-*cis*-2.42a



Sygnaly diagnostyczne: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,98$ (t, $J = 6,9$ Hz, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CHP}$), $2,01$ (dd, $J = 17,7, 7,0$ Hz, CHP), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 41,07$ (d, $J = 218,8$ Hz, CHP), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 21,36$ (s, 1P).

((2*R*,3*R*)-1-(4-Metoksyfenylo)-2-fenyloazyrydyn-2-ylo)fosfonian dietylu rac-*trans*-2.42b



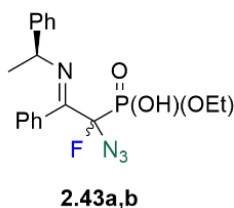
Sygnaly diagnostyczne obu *N*-inwertomerów *trans*-2.28b: ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 2,12$ (dd, $J = 3,7$ Hz, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CHP}$), $2,25$ (dd, $J = 3,7$ Hz, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CHP}$), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 37,28$ (d, $J = 188,1$ Hz, CP), $37,48$ (d, $J = 188,1$ Hz, CP), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (162 MHz, CDCl_3): $\delta = 22,41$ (s, 0,31P), $22,55$ (s, 1P).

3.3.13. Ogólna procedura syntezy α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfonianów monoetylu 2.43a,b oraz rac-2.44

Do roztworu α,α -bromofluoro- β -iminofosfonianu **2.10a,b** lub rac-**2.12** (0,2 mmol) w bezwodnym DMF (1 mL) dodano NaN_3 (39 mg, 0,6 mmol). Reakcję prowadzono przez 3,5 godz. w temperaturze 70 °C. Po tym czasie rozpuszczalnik odparowano i do pozostałości w kolbie dodano CHCl_3 (5 mL). Surową mieszaninę przesączono przez filtr strzykawkowy, a następnie odparowano. Produkt reakcji oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (DCM/MeOH: 1% \rightarrow 10%).

(*E*)-1-Azydo-1-fluoro-2-fenylo-2-(((*S*)-1-fenyloetylo)imino)etylo)fosfonian monoetylu 2.43a,b.

Bładożyły olej, 70 mg, wydajność: 95%, *dr* 1:1.

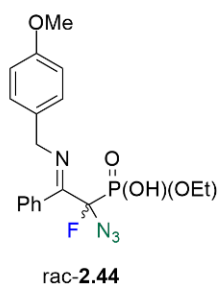


^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,39 - 7,35$ (m, 3H, H_{ar}), $7,33 - 7,29$ (m, 2H, H_{ar}), $7,26 - 7,22$ (m, 3H, H_{ar}), $7,18 - 7,13$ (m, 2H, H_{ar}), $4,32$ (q, $J = 6,2$ Hz, 1H, CHCH_3), $3,91 - 3,78$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $1,43$ (d, $J = 6,6$ Hz, 3H, CHCH_3), $1,04$ (t, $J = 7,0$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 169,25$ (dd, $J = 26,2, 4,1$ Hz, $\text{C}=\text{N}$), $144,12$ (s, C_{ipso}), $133,47$ (d, $J = 22,7$ Hz, C_{ipso}), $128,87, 128,61, 128,17, 127,92, 126,68, 126,54$ (6x s, CH_{ar}), $102,60$ (dd, $J = 266,1,$

160,4 Hz, $\underline{C}N_3F$), 63,62 (d, $J = 6,6$ Hz, $O\underline{C}H_2CH_3$), 61,46 (s, $\underline{C}HCH_3$), 23,00 (s, $CH\underline{C}H_3$), 16,58 (d, $J = 6,9$ Hz, $OCH_2\underline{C}H_3$), ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -122,98$ (d, $J = 73,9$ Hz, 1F), $^{31}P\{^1H\}$ NMR (122 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6,18$ (d, $J = 74,0$ Hz, 1P). IR (olej): 3386, 2212, 1642, 1234, 1045, 954 [cm^{-1}].

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 7,38 - 7,33$ (m, 3H, \underline{H}_{ar}), 7,28 - 7,25 (m, 2H, \underline{H}_{ar}), 7,23 - 7,19 (m, 4H, \underline{H}_{ar}), 7,12 - 7,09 (m, 1H, \underline{H}_{ar}), 4,39 (q, $J = 6,3$ Hz, 1H, $\underline{C}HCH_3$), 4,04 - 3,91 (m, 2H, $OCH_2\underline{C}H_3$), 1,39 (d, $J = 6,5$ Hz, 3H, $CHC\underline{H}_3$), 0,93 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$), ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 170,49$ (dd, $J = 30,2, 4,7$ Hz, $\underline{C} = N$), 144,20 (s, \underline{C}_{ipso}), 130,71 (dd, $J = 6,6, 3,3$ Hz, \underline{C}_{ipso}), 128,88, 128,61, 128,08, 127,76, 126,70, 126,30 (6x s, $\underline{C}H_{ar}$), 102,40 (dd, $J = 266,9, 161,4$ Hz, $\underline{C}N_3F$), 63,27 (d, $J = 6,5$ Hz, $O\underline{C}H_2CH_3$), 61,12 (s, $\underline{C}HCH_3$), 23,17 (s, $CH\underline{C}H_3$), 16,45 (d, $J = 7,1$ Hz, $OCH_2\underline{C}H_3$), ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -124,27$ (d, $J = 73,7$ Hz, 1F), $^{31}P\{^1H\}$ NMR (122 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6,53$ (d, $J = 73,8$ Hz, 1P).

(E)-1-Azydo-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)imino)etylofosfonian monoetylu rac-2.44



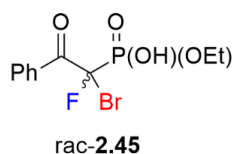
Związek rac-2.44 poprzez analogię do 2.43a,b scharakteryzowano na podstawie sygnałów diagnostycznych (^{19}F , ^{31}P NMR) z surowej mieszaniny poreakcyjnej (wydajność na podstawie NMR: 97%).

Sygnaly diagnostyczne: ^{19}F NMR (283 MHz, $CDCl_3$): $\delta = -122,55$ (d, $J = 73,7$ Hz, 1F), $^{31}P\{^1H\}$ NMR (122 MHz, $CDCl_3$): $\delta = 6,53$ (d, $J = 73,1$ Hz, 1P).

3.3.14. Synteza (1-Bromo-1-fluoro-2-okso-2-fenyletylo)fosfonianu monoetylu rac-2.45

Do roztworu α,α -bromofluoro- β -iminofosfonianu 2.10a,b (0,2 mmol) w bezwodnym DMF (1 mL) dodano $CH_3NH_3^+Cl^-$ (40 mg, 0,6 mmol) oraz TEA (81 mg, 111 μ l, 0,8 mmol). Reakcję prowadzono przez 3 godz. w temperaturze 70 $^\circ$ C. Po tym czasie, rozpuszczalnik odparowano, a związek rac-2.45 oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu

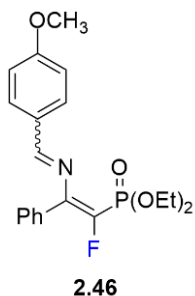
krzemionkowym (DCM/MeOH: 1% → 10%), uzyskując rac-**2.45** (55 mg) w postaci bledożółtego oleju (wyd. 85%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7,50 – 7,44 (m, 1H, H_{ar}), 7,37 – 7,32 (m, 2H, H_{ar}), 7,20 – 7,14 (m, 2H, H_{ar}), 4,05 – 3,95 (m, 2H, OCH₂CH₃), 1,13 (td, *J* = 7,9, 0,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 192,27 (dd, *J* = 25,1, 6,7 Hz, C=O), 130,42 (d, *J* = 5,1 Hz, C_{ipso}), 128,65, 128,03, 126,86 (3x s, CH_{ar}), 106,03 (dd, *J* = 270,0, 156,8 Hz, CBrF), 63,63 (d, *J* = 6,5 Hz, OCH₂CH₃), 16,59 (d, *J* = 6,1 Hz, OCH₂CH₃), **¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃):** δ = -126,29 (dd, *J* = 72,6, 18,8 Hz, 1F), **³¹P{¹H} NMR (122 MHz):** δ = 2,21 (d, *J* = 72,5 Hz, 1P). ESI-MS: *m/z* = 323 [M]⁺, 325 [M]⁺.

3.3.15. Synteza ((*Z*)-1-fluoro-2-((4-metoksybenzylideno)amino)-2-fenylowinilo) fosfonianu dietylu **2.46**

Do roztworu α,α -bromofluoro- β -iminofosfonianu rac-**2.12** (94 mg, 0,2 mmol) w bezwodnym DMF (1 mL) dodano propargiloaminę (25 μ l, 22 mg, 0,4 mmol), a następnie Cs₂CO₃ (65 mg, 0,2 mmol). Reakcję prowadzono przez 3,5 godz. w temperaturze 70 °C w atmosferze gazu obojętnego, przestrzegając bezwodnych warunków reakcji. Po tym czasie, rozpuszczalnik odparowano i do pozostałości w kolbie dodano CHCl₃ (3 mL). Surową mieszaninę przesączono przez filtr strzykawkowy, a następnie odparowano. Związek **2.46** wykazywał tendencję do rozkładu w kontakcie z żelazem krzemionkowym, wobec czego pełną charakterystykę spektroskopową przeprowadzono na surowej mieszaninie reakcyjnej (wyd. 97%).



¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 8,11 (s, 1H, N=CH), 7,80 – 7,75 (m, 2H, H_{ar}), 7,45 – 7,36 (m, 5H, H_{ar}), 6,93 – 6,88 (m, 2H, H_{ar}), 4,28 – 4,14 (m, 4H, OCH₂CH₃), 3,83 (s, 3H, Ph(4-OCH₃)), 1,32 (td, *J* = 7,1, 0,7 Hz, 6H, OCH₂CH₃), **¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃):** δ = 162,10 (dd, *J* = 9,8, 2,8 Hz, CH=N), 158,74 (s, C_{ar}(OCH₃)), 148,22 (dd, *J* = 24,0, 20,3 Hz, CFP), 145,04 (dd, *J* = 271,8, 233,4 Hz, CFP), 131,56 (d, *J* = 9,9 Hz, C_{ipso}), 131,15 (s, C_{ipso}), 129,90, 129,38 (2x s, CH_{ar}), 129,17 (d, *J* = 4,4 Hz, CH_{ar}), 128,64 (s, CH_{ar}), 114,29 (s, CH_{ar}C_{ar}(OCH₃)), 63,06 (d, *J* = 5,8 Hz, OCH₂CH₃), 55,52 (s, Ph(4-OCH₃)),

16,40 (d, $J = 6,4$ Hz, OCH_2CH_3), ^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -138,04$ (d, $J = 97,5$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,01$ (d, $J = 97,7$ Hz, 1P).

3.3.16. Ogólna procedura syntezy α -amino- α -fluoro- β -aminofosfonianów 2.48a, rac-2.49

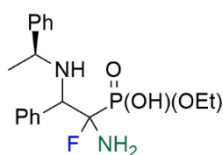
Metoda A

Do roztworu α -azydo- α -fluoro- β -iminofosfonianu (2.43a,b lub rac-2.44) (0,2 mmol) w bezwodnym THF (2 mL) wprowadzono LiAlH_4 (15 mg, 0,4 mmol) w temperaturze 0 °C. Roztwór doprowadzono do temperatury pokojowej i kontynuowano reakcję przez 2 dni, po czym odparowano rozpuszczalnik. Proces izolacji został pominięty w związku z rozkładem związków 2.48a, rac-2.49 na żelu krzemionkowym. Produkty scharakteryzowano wyłącznie na podstawie sygnałów diagnostycznych (^{19}F , ^{31}P NMR).

Metoda B

Do roztworu α,α -bromofluoro β -aminofosfonianu 2.16a-d (92 mg, 0,2 mmol) w bezwodnym DMF (1 mL) wprowadzono CeCl_3 (25 mg, 0,1 mmol), a następnie NaN_3 (52 mg, 0,8 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze 70 °C przez 6 godzin. Po tym czasie, odparowano rozpuszczalnik, dodano mieszaninę $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ (2,5 mL, 4:1, v:v) i przesączono przez filtr strzykawkowy. Otrzymany roztwór odparowano pod zmniejszonym ciśnieniem, uzyskując surowy produkt 2.48a. Proces izolacji został pominięty w związku z rozkładem 2.48a na żelu krzemionkowym. Produkt scharakteryzowano wyłącznie na podstawie sygnałów diagnostycznych (^{19}F , ^{31}P NMR).

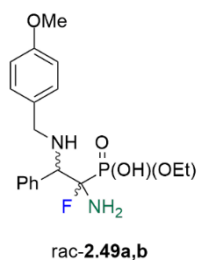
(1-Amino-1-fluoro-2-fenyl-2-(((S)-1-fenyletylo)amino)etylo)fosfonian dietylu 2.48a



2.48a

Sygnaty diagnostyczne ^{19}F NMR (283 MHz, CD_3OD): $\delta = -121,04$ (dd, $J = 77,7, 4,9$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CD_3OD): $\delta = 8,06$ (d, $J = 77,6$ Hz, 1P).

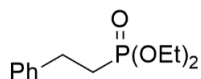
(1-Amino-1-fluoro-2-((4-metoksybenzylo)amino)-2-fenyletylo)fosfonian dietylu rac-2.49



Sygnaly diagnostyczne ^{19}F NMR (283 MHz, CD_3OD): $\delta = -128,74$ (dd, $J = 74,4, 4,1$ Hz, 1F), $-141,96$ (dd, $J = 79,0, 22,7$ Hz, 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CD_3OD): $\delta = 8,23$ (d, $J = 74,2$ Hz, 1P), $8,99$ (d, $J = 78,8$ Hz, 1P).

3.3.17. Synteza fenyletylofosfonianu dietylu 2.50

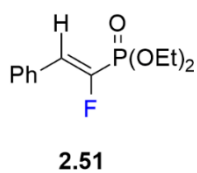
Do roztworu α,α -bromofluoro β -aminofosfonianu **2.16a-d** (92 mg, 0,2 mmol) w bezwodnym MeOH (3 mL) dodano Pd/C (2 mg, 10% mol.), a następnie podłączono do kolby balon wypełniony H_2 . Powietrze wypompowano, po czym trzykrotnie przepłukano układ wodorem, a następnie znowu doprowadzono H_2 . Reakcję prowadzono w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika przez 1 godzinę. Po tym czasie usunięto balon z H_2 , a następnie mieszaninę reakcyjną przesączono przez Celit, używając metanolu jako fazy ruchomej. Roztwór zatężono pod próżnią i oczyszczono za pomocą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (AcOEt/heksan: 5% \rightarrow 40%), uzyskując rac-**2.45** w postaci bladeżółtego oleju (35 mg, wyd. 73%).



^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,31 - 7,24$ (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $7,22 - 7,14$ (m, 3H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $4,13 - 4,02$ (m, 4H, OCH_2CH_3), $2,84 - 2,95$ (m, 2H, $\text{C}(\text{Ph})\underline{\text{CH}}_2$), $2,10 - 1,95$ (m, 2H, $\underline{\text{CH}}_2\text{P}$), $1,13$ (td, $J = 7,1, 0,4$ Hz, 6H, OCH_2CH_3), ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 141,08$ (d, $J = 17,7$ Hz, $\underline{\text{C}}_{\text{ipso}}$), 128,68, 128,15, 126,44 (3x s, $\underline{\text{C}}_{\text{H}_{\text{ar}}}$), 61,70 (d, $J = 6,5$ Hz, OCH_2CH_3), 28,70 (d, $J = 4,4$ Hz, $\text{C}(\text{Ph})\underline{\text{CH}}_2$), 27,70 (d, $J = 139,4$ Hz, $\underline{\text{CH}}_2\text{P}$), 16,59 (d, $J = 6,1$ Hz, OCH_2CH_3), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 31,32$ (s, 1P).

3.3.18. Synteza (E)-(1-fluoro-2-fenylwinylo)fosfonianu dietylu 2.51

Związek **2.51** otrzymano zgodnie z opisaną powyżej procedurą **3.3.17** syntezy fenyletylofosfonianu dietylu **2.50**. Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 1 godzinę. Surowy produkt oczyszczono metodą chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym (AcOEt/heksan: 5% \rightarrow 60%) uzyskując produkt w postaci bezbarwnego oleju (47 mg, wyd. 91%).



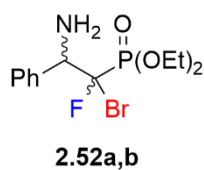
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): $\delta = 7,51 - 7,45$ (m, 1H, H_{ar}), $7,35 - 7,30$ (m, 2H, H_{ar}), $7,20 - 7,15$ (m, 2H, H_{ar}), $6,71$ (dd, $J = 42,3, 8,6$ Hz, 1H, $\text{CH}=\text{CFP}$), $4,25 - 4,13$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $4,06 - 4,00$ (m, 2H, OCH_2CH_3), $1,36$ (td, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,28$ (td, $J = 7,1, 0,4$ Hz, 3H, OCH_2CH_3),

^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3): $\delta = -127,28$ (dd, $J = 98,1, 42,1$ Hz, 1F),

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3): $\delta = 6,25$ (d, $J = 98,0$ Hz, 1P). **^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3):** *sygnały diagnostyczne* $\delta = 125,73$ (dd, $J = 27,4, 20,4$ Hz, $\text{CH}=\text{CFP}$), $150,06$ (dd, $J = 286,2, 235,9$ Hz, $\text{CH}=\text{CFP}$).

3.3.19. Ogólna procedura syntezy *N*-niepodstawionego α,α -bromofluorowanego β -aminofosfonianu: (2-amino-1-bromo-1-fluoro-2-fenyletylo) fosfonianu dietylu **2.52a,b**

Do roztworu α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.16a-d**, rac-**2.18-2.19a,b** (0,2 mmol) rozpuszczonego w mieszaninie $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (4 mL, 2:1, v:v) wprowadzono azotan amonowy cerowy (IV) (548 mg, 1 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 5 godzin. Po tym czasie mieszaninę przeniesiono do rozdzielacza, dodano CHCl_3 (5 mL) i ekstrahowano NaHCO_3 oraz solanką. Połączone warstwy organiczne osuszono nad bezwodnym Na_2SO_4 i odparowano. Produkt wyizolowano przy pomocy chromatografii kolumnowej (AcOEt/heksan 10% \rightarrow 50%) uzyskując **2.52a,b** (65 mg) z wydajnością 91-96%, *dr* 1:0,65 (w postaci białego oleju).



2.52a: **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7,46 - 7,43$ (m, 1H, H_{ar}), $7,42 - 7,38$ (m, 2H, H_{ar}), $7,34 - 7,31$ (m, 2H, H_{ar}), $4,53$ (dd, $J = 10,2, 4,3$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CF}$), $4,21 - 4,07$ (m, 4H, OCH_2CH_3), $1,99$ (br s, 1H, NH_2), $1,33$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,28$ (td, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3),

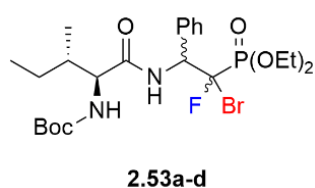
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3): $\delta = 137,32$ (d, $J = 7,5$ Hz, C_{ipso}), $128,85, 128,55, 128,10$ (3x s, CH_{ar}), $108,71$ (dd, $J = 274,1, 180,5$ Hz, CBrF), $65,35$ (d, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3), $64,84$ (d, $J = 7,3$ Hz, OCH_2CH_3), $60,71$ (dd, $J = 20,3, 7,9$ Hz, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CF}$), $16,53$ (d, $J = 5,7$ Hz, OCH_2CH_3), $16,38$ (d, $J = 5,4$ Hz, OCH_2CH_3), **^{19}F NMR (283 MHz, CDCl_3):** $\delta = -129,20$ (dd, $J = 80,7$ Hz, $10,0$ Hz 1F), **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CDCl_3):** $\delta = 8,79$ (d, $J = 80,6$ Hz, 1P).

2.52b: **^1H NMR (400 MHz, CDCl_3):** $\delta = 7,43 - 7,41$ (m, 1H, H_{ar}), $7,36 - 7,33$ (m, 2H, H_{ar}), $7,31 - 7,29$ (m, 2H, H_{ar}), $4,50$ (dd, $J = 17,1, 5,8$ Hz, 1H, $\text{CH}(\text{Ph})\text{CF}$), $4,39 - 4,23$ (m, 4H, OCH_2CH_3), $1,99$ (br s, 1H, NH_2), $1,23$ (td, $J = 7,1, 0,8$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), $1,22$ (td, $J = 7,1,$

0,8 Hz, 3H, OCH₂CH₃), ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 137,74 (m, C_{ipso}), 128,95, 128,86, 128,18 (3x s, C_{Har}), 108,17 (dd, J = 270,8, 179,7 Hz, CBrF), 65,93 (d, J = 7,2 Hz, OCH₂CH₃), 65,09 (d, J = 7,3 Hz, OCH₂CH₃), 62,69 (dd, J = 19,6, 8,1 Hz, CH(Ph)CF), 16,42 (d, J = 5,8 Hz, OCH₂CH₃), 16,33 (d, J = 5,4 Hz, OCH₂CH₃), ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): δ = -133,12 (dd, J = 86,1 Hz, 17,2 Hz 1F), ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃): δ = 8,24 (d, J = 86,2 Hz, 1P).

3.3.20. Synteza fosfonianowego analogu dipeptydu: ((2*S*,3*S*)-1-((2-bromo-2-(dietoksyfosforylo)-2-fluoro-1-fenyletylo)amino)-2-metylo-1-okspentan-2-ylo)karbaminian *tert*-butylu 2.53a-d

Związek 2.52a,b (106 mg, 0,3 mmol) rozpuszczono w DCM (3 mL), roztwór ochłodzono do temperatury 0 °C i wprowadzono *N*-Boc-Ile-OH (69 mg, 0,3 mmol). Następnie, dodano uprzednio rozpuszczony w DMF (1 mL) monohydrat 1-hydroksybenzotriazolu (61 mg, 0,4 mmol) oraz *N,N'*-diizopropylkarbodiimid (50 mg, 62 μl, 0,4 mmol) utrzymując temperaturę 0 °C przez kolejne 30 minut. Roztwór doprowadzono do temperatury pokojowej i kontynuowano mieszanie przez 18 godzin. Po tym czasie, mieszaninę reakcyjną odparowano, dodano CHCl₃ (5 mL), 1 M HCl (10 ml) i ekstrahowano (3 x 10 mL CHCl₃). Proces ekstrakcji powtórzono w analogiczny sposób z NaHCO₃ oraz solanką. Połączone warstwy organiczne osuszono nad bezwodnym Na₂SO₄ i odparowano. Surowa mieszanina poreakcyjna: *dr* 1:0,81:0,10:0,09 (wyd. 89%). Produkt wyizolowano jako mieszaninę dwóch głównych diastereoizomerów 2.53a,b (95 mg, wyd. 56%, *dr* 1:0,43). Charakterystykę ¹H NMR podano wyłącznie dla głównego diastereoizomeru 2.53a.

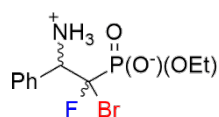


¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,53 (d, J = 9,3 Hz, 1H, NHCHPh), 7,48 – 7,39 (m, 2H, H_{ar}), 7,38 – 7,32 (m, 2H, H_{ar}), 7,32 – 7,28 (m, 1H, H_{ar}), 5,66 (qd, J = 12,9 Hz, 8,2 Hz, 1H, PhCH), 5,08 (d, J = 8,0 Hz, 1H, CHC(O)), 4,30 – 4,02 (m, 3H, OCH₂CH₃, NHBoc), 4,01 – 3,77 (m, 2H, OCH₂CH₃), 2,01 – 1,80 (m, 1H, CHCH₂CH₃), 1,66 – 1,38 (m, 11H, C(CH₃)₃, CHCH₂), 1,30 (td, J = 7,1, 0,7 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 1,06 (t, J = 6,9 Hz, 3H, OCH₂CH₃), 0,97 (d, J = 6,8 Hz, 3H, CHCH₃), 0,90 (t, J 7,3 Hz, 3H, CHCH₂CH₃), ¹⁹F NMR (283 MHz, CDCl₃): δ = δ: -128,39 (J = 79,4, 13,1 Hz), -130,07 (J = 80,2, 14,1 Hz), ³¹P{¹H} NMR (122 MHz, CDCl₃): δ = 6,89 (J = 78,8 Hz, 1P), 7,38 (J = 79,9 Hz, 0,43P), IR (olej): 1672, 1497, 1264, 1016 cm⁻¹.

3.3.21. Synteza α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu w postaci monoestru kwasu fosfonowego: (2-amino-1-bromo-1-fluoro-2-fenyletylo) fosfonianu monoetylu 2.56a,b

Do rozpuszczonego *N*-odblokowanego α,α -bromofluoro- β -aminofosfonianu **2.52a,b** (71 mg, 0,2 mmol, *dr* 1:0,36) w bezwodnym DCM (3 mL) wprowadzono bromek trimetylosililu (46 mg, 40 μ l, 0,3 mmol). Reakcję prowadzono w temperaturze pokojowej przez 18 godzin. Następnie roztwór zatężono pod zmniejszonym ciśnieniem, dodano MeOH (3 mL) i ponownie odparowano. Czynność powtórzono 4-krotnie, a produkt końcowy poddano liofilizacji przez 18 godzin.

Charakterystykę ^1H NMR podano wyłącznie dla głównego diastereoizomeru **2.56a**. Białe ciało stałe, 50 mg, wydajność: 76% (*dr* 1:0,36).



2.57a,b

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD): $\delta = 7,45 - 7,43$ (m, 1H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $7,1 - 7,37$ (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), $7,36 - 7,30$ (m, 2H, $\underline{H}_{\text{ar}}$), 5,06 (dd, $J = 14,4, 5,4$ Hz, 1H, $\underline{CH}(\text{Ph})\text{CF}$), 4,03 – 3,88 (m, 2H, OCH_2CH_3), 1,12 (td, $J = 7,1, 0,7$ Hz, 3H, OCH_2CH_3), ^{19}F NMR (283 MHz, CD_3OD): $\delta = -133,94$ (dd, $J = 73,1$ Hz, 14,5 Hz 1F), $-138,60$ (dd, $J = 72,5$ Hz, 23,5 Hz 1F), $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ NMR (122 MHz, CD_3OD): $\delta = 5,55$ (d, $J = 69,9$ Hz, 1P), 6,09 (d, $J = 72,3$ Hz, 0,36P).

5. LITERATURA

1. Hutchins, R. O., Hutchins, M. K. (1992). Reduction of C= N to CHNH by Metalhydrides. *Comprehensive organic synthesis*, 8, 25.
2. Hutt, A. J. (2002). The development of single-isomer molecules: why and how. *Cns Spectrums*, 7(S1), 14-22.
3. Chelouan, A., Recio, R., Borrego, L. G., Alvarez, E., Khlar, N., Fernandez, I. (2016). Sulfinamide phosphinates as chiral catalysts for the enantioselective organocatalytic reduction of imines. *Organic letters*, 18(13), 3258-3261.
4. Berbasov, D. O., Ojemaye, I. D., Soloshonok, V. A. (2004). Synthesis of highly 1, 3-proton shift transferable N-benzyl imines of trifluoroacetophenone under the “low-basicity” reaction conditions. *Journal of fluorine chemistry*, 125(4), 603-607.
5. Song, B. A., Wu, Y. L., Yang, S., Hu, D. Y., He, X. Q., Jin, L. H. (2003). Synthesis and bioactivity of α -aminophosphonates containing fluorine. *Molecules*, 8(1), 186-192.
6. Dank, C., Ielo, L. (2023). Recent advances in the accessibility, synthetic utility, and biological applications of aziridines. *Organic & Biomolecular Chemistry*.
7. Akhtar, R., Naqvi, S. A. R., Zahoor, A. F., Saleem, S. (2018). Nucleophilic ring opening reactions of aziridines. *Molecular Diversity*, 22, 447-501.
8. Sabir, S., Kumar, G., Verma, V. P., Jat, J. L. (2018). Aziridine ring opening: An overview of sustainable methods. *ChemistrySelect*, 3(13), 3702-3711.
9. Foulke-Abel, J., Agbo, H., Zhang, H., Mori, S., Watanabe, C. M. (2011). Mode of action and biosynthesis of the azabicyclic-containing natural products azinomycin and ficellomycin. *Natural product reports*, 28(4), 693-704.
10. He, X., Li, M., Song, S., Wu, X., Zhang, J., Wu, G., Zhang, H. (2018). Ficellomycin: an aziridine alkaloid antibiotic with potential therapeutic capacity. *Applied microbiology and biotechnology*, 102, 4345-4354.
11. Ishizeki, S., Ohtsuka, M., Irinoda, K., Kukita, K. I., Nagaoka, K., Nakashima, T. (1987). Azinomycins A and B, new antitumor antibiotics III. Antitumor activity. *The Journal of antibiotics*, 40(1), 60-65.
12. Orsini, F., Sello, G., Sisti, M. (2010). Aminophosphonic acids and derivatives. Synthesis and biological applications. *Current Medicinal Chemistry*, 17(3), 264-289.
13. Huang, J., Chen, R. (2000). An overview of recent advances on the synthesis and biological activity of α -aminophosphonic acid derivatives. *Heteroatom Chemistry: An International Journal of Main Group Elements*, 11(7), 480-492.

14. Naydenova, E. D., Todorov, P. T., Troev, K. D. (2010). Recent synthesis of aminophosphonic acids as potential biological importance. *Amino acids*, 38, 23-30.
15. Makhaeva, G. F., Aksinenko, A. Y., Sokolov, V. B., Baskin, I. I., Palyulin, V. A., Zefirov, N. S., Richardson, R. J. (2010). Kinetics and mechanism of inhibition of serine esterases by fluorinated aminophosphonates. *Chemico-biological interactions*, 187(1-3), 177-184.
16. Soloshonok, V. A., Yasumoto, M. (2006). Simple and convenient synthesis of 3, 5-bis-(trifluoromethyl) benzylamine via biomimetic 1, 3-proton shift reaction. *Journal of fluorine chemistry*, 127(7), 889-893.
17. Yasumoto, M., Ueki, H., Soloshonok, V. A. (2007). Thermal 1, 3-proton shift reaction and its application for operationally convenient and improved synthesis of α -(trifluoromethyl) benzylamine. *Journal of fluorine chemistry*, 128(7), 736-739
18. Soloshonok, V. A., Kirilenko, A. G., Galushko, S. V., Kukhar, V. P. (1994). Catalytic asymmetric synthesis of β -fluoroalkyl- β -amino acids via biomimetic [1, 3]-proton shift reaction. *Tetrahedron letters*, 35(28), 5063-5064.
19. Soloshonok, V. A., Kukhar, V. P. (1996). Biomimetic base-catalyzed [1, 3]-proton shift reaction. A practical synthesis of β -fluoroalkyl- β -amino acids. *Tetrahedron*, 52(20), 6953-6964.
20. Ono, T., Kukhar, V. P., Soloshonok, V. A. (1996). Biomimetic reductive amination of fluoro aldehydes and ketones via [1, 3]-proton shift reaction. 1 scope and limitations. *The Journal of organic chemistry*, 61(19), 6563-6569.
21. Soloshonok, V. A., Yasumoto, M. (2007). Catalytic asymmetric synthesis of α -(trifluoromethyl) benzylamine via cinchonidine derived base-catalyzed biomimetic 1, 3-proton shift reaction. *Journal of fluorine chemistry*, 128(3), 170-173.
22. Ohkura, H., Berbasov, D. O., Soloshonok, V. A. (2003). Chemo- and regioselectivity in the reactions between highly electrophilic fluorine containing dicarbonyl compounds and amines. Improved synthesis of the corresponding imines/enamines. *Tetrahedron*, 59(10), 1647-1656.
23. Soloshonok, V. A., Ohkura, H., Yasumoto, M. (2006). Operationally convenient asymmetric synthesis of (S)- and (R)-3-amino-4, 4, 4-trifluorobutanoic acid: Part I: Enantioselective biomimetic transamination of isopropyl 4, 4, 4-trifluoro-3-oxo-butanoate. *Journal of fluorine chemistry*, 127(7), 924-929.

24. De Kimpe, N., Zi-Peng, Y., Boeykens, M., Nagy, M. (1990). 1, 4-Dehydrochlorination of α -chloroimines as a suitable procedure for the synthesis of unactivated 2-aza-1, 3-dienes and 3-aza-1, 3, 5-trienes. *Tetrahedron letters*, 31(19), 2771-2774.
25. Mangelinckx, S., Rooryck, S., Jacobs, J., De Kimpe, N. (2007). Straightforward synthesis of alkynyl imines via 1, 2-elimination of α , α -dichloro ketimines. *Tetrahedron Letters*, 48(37), 6535-6538.
26. Moens, M., De Kimpe, N., D'hooghe, M. (2014). Selective Synthesis of cis-and trans-2-(Methyl/phenyl)-3-(trifluoromethyl) aziridines and Their Regio-and Stereospecific Ring Opening. *The Journal of Organic Chemistry*, 79(12), 5558-5568.
27. Kenis, S., D'hooghe, M., Verniest, G., Nguyen, V. D., Thi, T. A. D., Van Nguyen, T., De Kimpe, N. (2011). Straightforward synthesis of 1-alkyl-2-(trifluoromethyl) aziridines starting from 1, 1, 1-trifluoroacetone. *Organic & biomolecular chemistry*, 9(20), 7217-7223
28. De Kimpe, N., Verhé, R., De Buyck, L., Schamp, N. (1983). On the mechanism of the rearrangement of N-aryl α , α -dichloro ketimines with lithium aluminium hydride. *Bulletin des Sociétés Chimiques Belges*, 92(3), 233-239.
29. Tehrani, K. A., Stas, S., Lucas, B., De Kimpe, N. (2009). Synthesis and reactivity of alkenyl-and alkynyl-substituted β , β -dihalo-and β , β , β -trichloroamines. *Tetrahedron*, 65(10), 1957-1966.
30. De Kimpe, N., Stanoeva, E. (1994). Regiospecific synthesis of α -amino keto acetals (β , β -dialkoxyamines). *SYNTHESIS-STUTTGART*, (7), 695-697.
31. Denolf, B., Leemans, E., De Kimpe, N. (2007). Asymmetric synthesis of aziridines by reduction of N-tert-butanefulfinyl α -chloro imines. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(9), 3211-3217.
32. De Kimpe, N., Sulmon, P., Verhe, R., De Buyck, L., Schamp, N. (1983). Chemistry of α -halogenated imines. Part 31. Formation of α -cyanoaziridines and 1-(alkylamino) cyclopropanecarbonitriles by cyanation of α -halo ketimines. *The Journal of Organic Chemistry*, 48(23), 4320-4326.
33. De Kimpe, N., De Smaele, D. (1994). Synthesis of aziridines and azetidines from N-(ω -haloalkyl) imines. *Tetrahedron letters*, 35(43), 8023-8026.
34. Singh, G. S., D'hooghe, M., De Kimpe, N. (2007). Synthesis and reactivity of C-heteroatom-substituted aziridines. *Chemical reviews*, 107(5), 2080-2135

35. Gakh, A. A. (2012). Monofluorinated heterocycles. *Halogenated Heterocycles: Synthesis, Application and Environment*, 33-63.
36. Grainger, R. S., Munro, K. R. (2015). Recent advances in alkylidene carbene chemistry. *Tetrahedron*.
37. Wang, M. H., Scheidt, K. A. (2016). Cooperative catalysis and activation with N-heterocyclic carbenes. *Angewandte Chemie International Edition*, 55(48), 14912-14922.
38. Deyrup, J. A., Greenwald, R. B. (1965). Nucleophilic Displacements on Three-Membered Rings. *Journal of the American Chemical Society*, 87(20), 4538-4545.
39. Meilahn, M. K., Olsen, D. K., Brittain, W. J., Anders, R. T. (1978). Haloaziridines. 2. Synthesis and pyrolysis of some gem-dichloroaziridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 43(7), 1346-1350.
40. Naeimi, H., Rabiei, K. (2011). Ultrasonic-assisted synthesis of 1, 3-diaryl-2, 2-dichloroaziridine derivatives in the presence of phase-transfer catalyst under low-concentration alkaline conditions. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 84(10), 1112-1117.
41. Mihara, M., Ishino, Y., Minakata, S., Komatsu, M. (2005). Novel Synthesis of gem-Dichloroaziridines from Imines via the KF/Al₂O₃-Promoted Generation of Dichlorocarbene from Chloroform. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(13), 5320-5322.
42. Konev, A. S., Novikov, M. S., Khlebnikov, A. F. (2007). Monofluoro-substituted azomethine ylides in fluorocarbene reactions with imines. Synthesis and transformations of monofluoroaziridines. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 43, 286-296.
43. Konev, A. S., Novikov, M. S., Khlebnikov, A. F. (2005). The first example of the generation of azomethine ylides from a fluorocarbene: 1, 3-cyclization and 1, 3-dipolar cycloaddition. *Tetrahedron letters*, 46(48), 8337-8340.
44. Petrov, V. A. (2000). Chemistry of N-substituted 2, 2-difluoro-3, 3-bis (trifluoromethyl) aziridines. *Journal of Fluorine Chemistry*, 106(1), 25-34.
45. Yamanaka, H., Kikui, J., Teramura, K., Ando, T. (1976). Reduction of 1, 3-diphenyl-2, 2-dihaloaziridines with tri-n-butyltin hydride. *The Journal of Organic Chemistry*, 41(24), 3794-3797.

46. Seyferth, D., Woodruff, R. A. (1973). Halomethyl-metal compounds. LXV. Generation of fluorocarboalkoxycarbenes via the organomercury route. *The Journal of Organic Chemistry*, 38(23), 4031-4039.
47. de los Santos, J. M., Ochoa de Retana, A. M., Martínez de Marigorta, E., Vicario, J., Palacios, F. (2018). Catalytic Asymmetric Darzens and Aza-Darzens Reactions for the Synthesis of Chiral Epoxides and Aziridines. *ChemCatChem*, 10(22), 5092-5114.
48. Sweeney, J. (2009). Aziridine Synthesis via Nucleophilic Attack of Carbene Equivalents on Imines: the Aza-Darzens Reaction. *European Journal of Organic Chemistry*, 2009(29), 4911-4919.
49. Coutrot, P., El Gadi, A. (1985). Alkyl dichloroacetates: A novel application in the preparation of highly functionalised aziridines from imines. *Journal of organometallic chemistry*, 280(1), C11-C13.
50. Giubellina, N., Mangelinckx, S., Törnroos, K. W., De Kimpe, N. (2006). Synthesis of 2-Chloro-2-imidoylaziridines via Aza-Darzens-type Reaction of 3, 3-Dichloro-1-azaallylic Anions and N-(Arylsulfonyl) imines. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(16), 5881-5887.
51. Tarui, A., Kawashima, N., Sato, K., Omote, M., Ando, A. (2010). Diastereoselective synthesis of 2-fluoroaziridine-2-carboxylates by Reformatsky-type aza-Darzens reaction. *Tetrahedron letters*, 51(32), 4246-4249.
52. Dolfen, J., De Kimpe, N., D'hooghe, M. (2016). Deployment of small-ring azaheterocycles as building blocks for the synthesis of organofluorine compounds. *Synlett*, 27(10), 1486-1510.
53. Van Hende, E., Verniest, G., Surmont, R., De Kimpe, N. (2007). Synthesis of 3-substituted 2-fluoro-and 2, 2-difluoroaziridines. *Organic Letters*, 9(15), 2935-2937
54. Verniest, G., Colpaert, F., Van Hende, E., De Kimpe, N. (2007). Synthesis and reactivity of 1-substituted 2-fluoro-and 2, 2-difluoroaziridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(22), 8569-8572.
55. Ziegler, F. E., Belema, M. (1994). Cyclization of Chiral Carbon-Centered Aziridinyl Radicals: A New Route to Azirino [2', 3': 3, 4] pyrrolo [1, 2-a] indoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 59(26), 7962-7967.

56. Zaugg, H. E., DeNet, R. W. (1971). 3-Monosubstituted-1-benzoyl-2, 2-dichloroaziridines. Methanolysis, thermolysis, and benzylation. *The Journal of Organic Chemistry*, 36(14), 1937-1941.
57. Davis, F. A., Deng, J. (2007). Asymmetric synthesis of 2 H-azirine 3-carboxylates. *Organic letters*, 9(9), 1707-1710.
58. Khlebnikov, A. F., Novikov, M. S., Rostovskii, N. V. (2019). Advances in 2H-azirine chemistry: A seven-year update. *Tetrahedron*, 75(18), 2555-2624.
59. Zwanenburg, B., ten Holte, P. (2001). The synthetic potential of three-membered ring aza-heterocycles. *Stereoselective Heterocyclic Synthesis III*, 93-124.
60. Fowler, F. W., Hassner, A. (1968). Stereochemistry. XXXIII. Chemistry of small rings. 15. The reaction of 1-azirines with acid chlorides. A potential route to the 2-azirine ring system. *Journal of the American Chemical Society*, 90(11), 2875-2881.
61. Hassner, A., Burke, S. S., I, J. C. (1975). Small ring compounds. 21. Addition of acid chlorides to azirines. Functionalized aziridines and oxazolines. *Journal of the American Chemical Society*, 97(16), 4692-4700.
62. Brak
63. Krasnova, L. B., Yudin, A. K. (2006). Highly regioselective transformation of alkenyl bromides into α -bromoaziridines and α -bromohydrazones. *Organic Letters*, 8(10), 2011-2014.
64. Pellacani, L., Persia, F., Tardella, P. A. (1980). Ethoxycarbonylnitrene addition to vinyl chlorides. Synthesis and thermal rearrangement of α -chloroaziridines. *Tetrahedron Letters*, 21(51), 4967-4970.
65. Zeifman, Yu. V.; Koshtoyan, S. O.; Knunyants, I. L. *Dokl. Akad. Nauk SSSR* 1970, 195, 93.
66. Carpenter, W., Haymaker, A., Moore, D. W. (1966). Fluorinated 1, 2, 3-Triazolines. *The Journal of Organic Chemistry*, 31(3), 789-792.
67. Konev, A. S., Stas, S., Novikov, M. S., Khlebnikov, A. F., Tehrani, K. A. (2008). Fluoroaziridines as novel substrates in the modified Petasis reaction: synthesis of monofluorinated propargyl amines. *Tetrahedron*, 64(1), 117-123.
68. Meilahn, M. K., Pottorf, R. S. (1980). Haloaziridines. 3. Methanolysis of some gem-dichloroaziridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 45(10), 2004-2005.
69. Hirao, T., Hayashi, K. I., Motoyoshiya, J., Ohshiro, Y., Agawa, T. (1981). A NOVEL SYNTHESIS OF HALOKETENIMINE. *Chemistry Letters*, 10(9), 1197-1198.

70. Heine, H. W., Smith III, A. B. (1963). Isomerization of 1, 3-Diphenyl-2, 2-dichloroaziridine. *Angewandte Chemie International Edition in English*, 2(7), 400-400.
71. Sweeney, J. B. (2002). Aziridines: epoxides' ugly cousins? *Chemical Society Reviews*, 31(5), 247-258.
72. Dequina, H. J., Jones, C. L., Schomaker, J. M. (2023). Recent updates and future perspectives in aziridine synthesis and reactivity. *Chem.*
73. Stanković, S., D'hooghe, M., Catak, S., Eum, H., Waroquier, M., Van Speybroeck, V., Ha, H. J. (2012). Regioselectivity in the ring opening of non-activated aziridines. *Chemical Society Reviews*, 41(2), 643-665.
74. Hu, X. E. (2004). Nucleophilic ring opening of aziridines. *Tetrahedron*, 60(12), 2701-2743.
75. Lee, W. K., Ha, H. J. (2003). Highlights of the chemistry of enantiomerically pure aziridine-2-carboxylates. *Aldrichimica Acta*, 36(2), 57-63.
76. Ha, H. J., Jung, J. H., Lee, W. K. (2014). Application of Regio- and Stereoselective Functional Group Transformations of Chiral Aziridine-2-carboxylates. *Asian Journal of Organic Chemistry*, 3(10), 1020-1035.
77. Callebaut, G., Meiresonne, T., De Kimpe, N., Mangelinckx, S. (2014). Synthesis and reactivity of 2-(carboxymethyl) aziridine derivatives. *Chemical Reviews*, 114(16), 7954-8015.
78. Yudin, A. K. (Ed.). (2006). *Aziridines and epoxides in organic synthesis*. John Wiley & Sons.
79. Wróblewski, A. E., Drozd, J. (2011). Synthesis of four stereoisomers of protected 1, 2-epiimino-3-hydroxypropylphosphonates. *Tetrahedron: Asymmetry*, 22(2), 200-206.
80. Dolence, E. K., Roylance, J. B. (2004). Optically active diethyl N-(p-toluenesulfonyl)-aziridine 2-phosphonates as chiral synthons for the synthesis of β -substituted α -amino phosphonates. *Tetrahedron: Asymmetry*, 15(20), 3307-3322.
81. Pousset, C., Larchevêque, M. (2002). An efficient synthesis of α - and β -aminophosphonic esters from α -amino acids. *Tetrahedron letters*, 43(30), 5257-5260
82. Davis, F. A., McCoull, W. (1999). Asymmetric synthesis of aziridine 2-phosphonates and azirinyll phosphonates from enantiopure sulfinimines. *Tetrahedron letters*, 40(2), 249-252.
83. Rengaraju, S., Berlin, K. D. (1972). Slow nitrogen inversion due to intramolecular hydrogen bonding. Slow nitrogen inversion in diethyl 2-aziridinylphosphonate from the

- paramagnetic-induced shifts in the PMR spectra using tris (dipivalomethanato) europium (III), and solvent shifts. *The Journal of Organic Chemistry*, 37(21), 3304-3310.
84. Doğan, Ö., Babiz, H., Gözen, A. G., Budak, S. (2011). Synthesis of 2-aziridiny phosphonates by modified Gabriel–Cromwell reaction and their antibacterial activities. *European journal of medicinal chemistry*, 46(6), 2485-2489.
85. Palacios, F., Aparicio, D., de Retana, A. M. O., de los Santos, J. M., Gil, J. I., & de Munain, R. L. (2003). Asymmetric synthesis of 2H-aziridine phosphonates, and α -or β -aminophosphonates from enantiomerically enriched 2H-azirines. *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(6), 689-700.
86. Palacios, F., Ochoa de Retana, A. M., Alonso, J. M. (2005). Reaction of 2 H-Azirine phosphine oxide and-phosphonates with nucleophiles. Stereoselective synthesis of functionalized aziridines and α -and β -aminophosphorus derivatives. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(22), 8895-8901.
87. Palacios, F., Ochoa de Retana, A. M., Alonso, J. M. (2006). Regioselective synthesis of fluoroalkylated β -aminophosphorus derivatives and aziridines from phosphorylated oximes and nucleophilic reagents. *The Journal of Organic Chemistry*, 71(16), 6141-6148
88. Fazio, A., Loreto, M. A., Tardella, P. A. (2001). Aziridination of α , β -unsaturated phosphonic esters. *Tetrahedron Letters*, 42(11), 2185-2187.
89. Gasperi, T., Loreto, M. A., Migliorini, A., Ventura, C. (2011). Synthesis of Aziridine- and oxirane-2-phosphonates spiro-fused with oxindoles.
90. Kim, D. Y., Rhie, D. Y. (1997). Synthesis of α -aminoalkylphosphonates from vinylphosphonates via aziridiny phosphonates. *Tetrahedron*, 53(40), 13603-13608.
91. Pellicciari, R., Amori, L., Kuznetsova, N., Zlotzky, S., Gioiello, A. (2007). Indium triflate catalyzed reaction of diisopropyl diazomethylphosphonate with imines as a new approach to cis-and trans-aziridine-2-phosphonates. *Tetrahedron letters*, 48(28), 4911-4914.
92. Stevens, C., Gallant, M., De Kimpe, N. (1999). Synthesis of 1-phosphono-2-aza-1, 3-dienes and their conversion into 1-vinyl-2-phosphonoaziridines. *Tetrahedron letters*, 40(17), 3457-3460.
93. Vanderhoydonck, B., Stevens, C. V. (2004). Synthesis of 1-phosphono-2-aza-1, 3-dienes and scope of their aziridination. *Synthesis*, 2004(05), 722-734.

94. Polat-Cakir, S., Beksultanova, N., Dogan, Ö. (2018). Synthesis of β -chloro- α -aminophosphonate derivatives via the regioselective ring opening of unactivated aziridine-2-phosphonates. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 193(12), 858-864.
95. Polat-Cakir, S., Beksultanova, N., Dogan, Ö. (2019). Synthesis of Functionalized Novel α -Amino- β -alkoxyphosphonates through Regioselective Ring Opening of Aziridine-2-phosphonates. *Helvetica Chimica Acta*, 102(11), e1900199.
96. Davis, F. A., McCoull, W., Titus, D. D. (1999). Asymmetric synthesis of α -methylphosphophenylalanine derivatives using sulfinimine-derived enantiopure aziridine-2-phosphonates. *Organic Letters*, 1(7), 1053-1055.
97. Davis, F. A., Wu, Y., Yan, H., McCoull, W., Prasad, K. R. (2003). Asymmetric Synthesis of Aziridine 2-Phosphonates from Enantiopure Sulfinimines (N-Sulfinyl Imines). Synthesis of α -Amino Phosphonates. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(6), 2410–2419.
98. Vanderhoydonck, B., Stevens, C. V. (2007). Ring transformations of aziridinyl 2-phosphonates: synthesis of 5-phosphono-2-oxazolidinones and 5-phosphono-2-imidazolidinones. *Tetrahedron*, 63(32), 7679-7689.
99. Sim, T. B., Kang, S. H., Lee, K. S., Lee, W. K., Yun, H., Dong, Y., Ha, H. J. (2003). A novel synthesis of 5-functionalized oxazolidin-2-ones from enantiomerically pure 2-substituted N-[(R)-(+)- α -methylbenzyl] aziridines. *The Journal of Organic Chemistry*, 68(1), 104-108.
100. Mucha, A., Kafarski, P., Berlicki, Ł. (2011). Remarkable potential of the α -aminophosphonate/phosphinate structural motif in medicinal chemistry. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(17), 5955-5980
101. Tusek-Bozic, L. (2013). Aminophosphonate metal complexes of biomedical potential. *Current Medicinal Chemistry*, 20(16), 2096-2117
102. Azaam, M. M., Kenawy, E. R., El-din, A. S. B., Khamis, A. A., El-Magd, M. A. (2018). Antioxidant and anticancer activities of α -aminophosphonates containing thiadiazole moiety. *Journal of Saudi Chemical Society*, 22(1), 34-41.
103. Damiche, R., Chafaa, S. (2017). Synthesis of new bioactive aminophosphonates and study of their antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial activities as well the

- assessment of their toxicological activity. *Journal of Molecular Structure*, 1130, 1009-1017.
104. Wavhal, K. K., Nagrik, D. (2022). Synthesis of Biologically Potent α -aminophosphonates Derivatives by Nano-catalyst. *Oriental Journal of Chemistry*, 38(5).
105. Forlani, G., Pavan, M., Gramek, M., Kafarski, P., Lipok, J. (2008). Biochemical bases for a widespread tolerance of cyanobacteria to the phosphonate herbicide glyphosate. *Plant and cell physiology*, 49(3), 443-456.
106. Brown, C. M., Ray, M., Eroy-Reveles, A. A., Egea, P., Tajon, C., & Craik, C. S. (2011). Peptide length and leaving-group sterics influence potency of peptide phosphonate protease inhibitors. *Chemistry & biology*, 18(1), 48-57.
107. Lejczak, B., Kafarski, P., Zygmunt, J. (1989). Inhibition of aminopeptidases by aminophosphonates. *Biochemistry*, 28(8), 3549-3555.
108. Giannousis, P. P., Bartlett, P. A. (1987). Phosphorus amino acid analogs as inhibitors of leucine aminopeptidase. *Journal of medicinal chemistry*, 30(9), 1603-1609.
109. Patel, B. D., Ghate, M. D. (2014). Recent approaches to medicinal chemistry and therapeutic potential of dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *European journal of medicinal chemistry*, 74, 574-605.
110. Huang, X. C., Wang, M., Pan, Y. M., Tian, X. Y., Wang, H. S., Zhang, Y. (2013). Synthesis and antitumor activities of novel α -aminophosphonates dehydroabietic acid derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(19), 5283-5289.
111. Loredó-Calderón, E. L., Velázquez-Martínez, C. A., Ramírez-Cabrera, M. A., Hernández-Fernández, E., Rivas-Galindo, V. M., Arredondo Espinoza, E., López-Cortina, S. T. (2019). Synthesis of novel α -aminophosphonates under microwave irradiation, biological evaluation as antiproliferative agents and apoptosis inducers. *Medicinal Chemistry Research*, 28, 2067-2078.
112. Abdel-Megeed, M. F., Badr, B. E., Azaam, M. M., El-Hiti, G. A. (2012). Synthesis, antimicrobial and anticancer activities of a novel series of diphenyl 1-(pyridin-3-yl) ethylphosphonates. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 20(7), 2252-2258.
113. Rezaei, Z., Khabnadideh, S., Zomorodian, K., Pakshir, K., Nadali, S., Mohtashami, N., Faghieh Mirzaei, E. (2011). Design, synthesis, and antifungal activity of new α -aminophosphonates. *International journal of medicinal chemistry*, 2011.
114. Kosińska, A., Virieux, D., Pirat, J. L., Czarnecka, K., Girek, M., Szymański, P., Rudolf, B. (2022). Synthesis and Biological Studies of Novel Aminophosphonates and

- Their Metal Carbonyl Complexes (Fe, Ru). *International Journal of Molecular Sciences*, 23(15), 8091.
115. Johnson, B. M., Shu, Y. Z., Zhuo, X., Meanwell, N. A. (2020). Metabolic and pharmaceutical aspects of fluorinated compounds. *Journal of Medicinal Chemistry*, 63(12), 6315-6386.
116. Biffinger, J. C., Kim, H. W., DiMagno, S. G. (2004). The polar hydrophobicity of fluorinated compounds. *ChemBioChem*, 5(5), 622-627.
117. Turcheniuk, K. V., Kukhar, V. P., Rösenthaller, G. V., Aceña, J. L., Soloshonok, V. A., Sorochinsky, A. E. (2013). Recent advances in the synthesis of fluorinated aminophosphonates and aminophosphonic acids. *RSC advances*, 3(19), 6693-6716.
118. Van der Veken, P., Senten, K., Kertész, I., Haemers, A., Augustyns, K. (2003). β -Fluorinated proline derivatives: potential transition state inhibitors for proline selective serine dipeptidases. *Tetrahedron letters*, 44(5), 969-972.
119. Flynn, G. A., Beight, D. W., Bohme, E. H., Metcalf, B. W. (1985). The synthesis of fluorinated aminophosphonic acid inhibitors of alanine racemase. *Tetrahedron letters*, 26(3), 285-288.
120. Wanat, W., Talma, M., Pawełczak, M., Kafarski, P. (2019). Phosphonic acid analogues of phenylglycine as inhibitors of aminopeptidases: Comparison of porcine aminopeptidase N, bovine leucine aminopeptidase, tomato acidic leucine aminopeptidase and aminopeptidase from barley seeds. *Pharmaceuticals*, 12(3), 139
121. Wątroba, K., Pawełczak, M., Kaźmierczak, M. (2023). Dipeptide analogues of fluorinated aminophosphonic acid sodium salts as moderate competitive inhibitors of cathepsin C. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 19(1), 434-439.
122. Taylor, W. P., Zhang, Z. Y., Widlanski, T. S. (1996). Quiescent affinity inactivators of protein tyrosine phosphatases. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 4(9), 1515-1520.
123. Kumar, S., Zhou, B., Liang, F., Wang, W. Q., Huang, Z., Zhang, Z. Y. (2004). Activity-based probes for protein tyrosine phosphatases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 101(21), 7943-7948.
124. Kumar, S., Zhou, B., Liang, F., Yang, H., Wang, W. Q., Zhang, Z. Y. (2006). Global analysis of protein tyrosine phosphatase activity with ultra-sensitive fluorescent probes. *Journal of proteome research*, 5(8), 1898-1905.
125. Makhaeva, G. F., Malygin, V. V., Aksinenko, A. Y., Sokolov, V. B., Strakhova, N. N., Rasdolsky, A. N., Martynov, I. V. (2005). Fluorinated α -aminophosphonates—a

- new type of irreversible inhibitors of serine hydrolases. In *Doklady Biochemistry and Biophysics* (Vol. 400, pp. 92-95). Nauka/Interperiodica.
126. Reddy, C. B., Kumar, K. S., Kumar, M. A., Reddy, M. V. N., Krishna, B. S., Naveen, M., Reddy, C. D. (2012). PEG-SO₃H catalyzed synthesis and cytotoxicity of α -aminophosphonates. *European journal of medicinal chemistry*, 47, 553-559.
127. Badadhe, P. V., Chavan, N. M., Ghotekar, D. S., Mandhane, P. G., Joshi, R. S., Gill, C. H. (2011). Synthesis, Characterization, and Biological Screening of Some Novel Thiazolidin-4-One and α -Aminophosphonate Derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 186(10), 2021-2032.
128. Dogan, Ö., Çakır, S. P., Beksultanova, N., Altanlar, N., Şimşek, D., Karabıyık, H. (2017). Enantioselective synthesis of new chiral 2-aziridinyl phosphonates and studies of their biological activities. *Tetrahedron: Asymmetry*, 28(2), 324-329.
129. Khan, R., Dogan, O. Guven, K. (2020). N-Substituted aziridine-2-phosphonic acids and their antibacterial activities. *ORGANIC COMMUNICATIONS*, 13(2), 51–56.
130. Khan, R., Uluşan, S., Banerjee, S., Dogan, Ö. (2019). Synthesis, characterization and evaluation of cytotoxic activities of novel aziridinyl phosphonic acid derivatives. *Chemistry & Biodiversity*, 16(11), e1900375.
131. Szewczyk, M. Z., Rapp, M., Virieux, D., Pirat, J. L., Koroniak, H. (2017). α , α -Difluoro- β -iminophosphonates, an alternative strategy towards the synthesis of α , α -difluoro- β -aminophosphonate derivatives. *New Journal of Chemistry*, 41(14), 6322-6333.
132. Palacios, F., Aparicio, D., de los Santos, J. M. (1994). An effective strategy for the preparation of (α , β -unsaturated hydrazones and pyrazole derivatives. Synthetic applications of β -functionalized phosphorus compounds. *Tetrahedron*, 50(44), 12727-12742.
133. Stavber, G., Zupan, M., Stavber, S. (2009). Micellar-System-Mediated direct fluorination of ketones in water. *Synlett*, 2009(04), 589-594.
134. Wójtowicz-Rajchel, H., Pasikowska, M., Olejniczak, A., Katrusiak, A., Koroniak, H. (2010). Fluorinated enamines of nucleobases as precursors of nucleoside analogues. Synthesis, spectroscopic and structural studies. *New Journal of Chemistry*, 34(5), 894-902.
135. Rádai, Z., Keglevich, G. (2018). Synthesis and Reactions of α -Hydroxyphosphonates. *Molecules*, 23(6), 1493.

136. Rapp, M., Margas-Musielak, K., Kaczmarek, P., Witkowska, A., Cytlak, T., Siodła, T., Koroniak, H. (2021). Highly Diastereoselective Construction of Carbon–Heteroatom Quaternary Stereogenic Centers in the Synthesis of Analogs of Bioactive Compounds: From Monofluorinated Epoxyalkylphosphonates to α -Fluoro-, β -, or γ -Amino Alcohol Derivatives of Alkylphosphonates. *Frontiers in Chemistry*, 9, 613633.
137. Matsumoto, K., Uchida, T., Iida, H., Hayashi, N., Bulman, R. A. (2007). Magnetic non-equivalence of methylene protons of n-benzyl group in n-benzyl aziridines and their adducts. *Heterocyclic Communications*, 13(5), 263-266.
138. Kaźmierczak, M., Siodła, T., Koroniak, H. (2022). Stereoselective synthesis and investigation of mechanism of trifluoromethylated cyclopropylphosphonate. *Journal of Fluorine Chemistry*, 254, 109934.
139. McKenna, C. E., Schmidhuser, J. (1979). Functional selectivity in phosphonate ester dealkylation with bromotrimethylsilane. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, (17), 739-739.
140. Mele, L., Saudain, R. E. B., Pirat, J. L., Virieux, D., Ayad, T. (2022). Efficient microwave-assisted selective alkaline hydrolysis of diversely substituted phosphonate esters. *Green Chemistry*, 24(20), 7900-7905.
141. Drąg, M., Wiczerzak, E., Pawełczak, M., Berlicki, Ł., Grzonka, Z., Kafarski, P. (2013). Toward very potent, non-covalent organophosphonate inhibitors of cathepsin C and related enzymes by 2-amino-1-hydroxy-alkanephosphonates dipeptides. *Biochimie*, 95(8), 1640-1649.
142. Radwan-Olszewska, K., Palacios, F., Kafarski, P. (2011). Selective Synthesis of α -Fluoro- β -keto-and α -Fluoro- β -aminophosphonates via Electrophilic Fluorination by Selectfluor. *The Journal of Organic Chemistry*, 76(4), 1170-1173.
143. Kaczmarek, P., Rapp, M., Koroniak, H. (2018). Pyrrolidine and oxazolidine ring transformations in proline and serine derivatives of α -hydroxyphosphonates induced by deoxyfluorinating reagents. *RSC advances*, 8(43), 24444-24457.
144. Kidwai, M., Anwar, J. (2010). Cerium chloride ($\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) as a highly efficient catalyst for one-pot three-component Mannich reaction. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21, 2175-2179.
145. Ram, S., Spicer, L. D. (1987). N-Debenzylation of Amines Using Ammonium Formate As Catalytic Hydrogen Transfer Agent. *Tetrahedron letters*, 28(5), 515-616.

146. Frisch, M.J.; Trucks, G.W.; Schlegel, H.B.; Scuseria, G.E.; Robb, M.A.; Cheeseman, J.R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; *et al.* *Gaussian 16 Rev. C.01*; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, USA, 2016.

Streszczenie w języku polskim

W części literaturowej poruszone zostały trzy istotne tematy związane bezpośrednio z częścią badawczą niniejszej pracy doktorskiej. Pierwszy z nich dotyczy transformacji halogenowanych imin, zarówno na drodze reduktywnej cyklizacji, prowadzącej do azyrydyn, jak również katalizowanej zasadowo reakcji przesunięcia [1,3] protonu. Niewątpliwie, jednym z wiodących nurtów niniejszej rozprawy doktorskiej jest tematyka trójczłonowych związków heterocyklicznych – azyrydyn. Związki te, będące azotowymi analogami epoksydów, poprzez niezwykle reaktywny trójczłonowy pierścień są doskonałym źródłem szerokiej gamy związków aminowych. W niniejszym przeglądzie literaturowym szczególną uwagę poświęcono azyrydynom podstawionym heteroatomami (atomami halogenów oraz grupą fosfonianową) – zarówno pod kątem syntetycznym, jak i omówieniu ich reaktywności. Spójnym elementem kończącym część literaturową jest dyskusja dotycząca kwasów aminofosfonowych i ich estrów, będących analogami aminokwasów, w kontekście ich zastosowania biologicznego.

W części omówienia i dyskusji wyników, podjęto temat syntezy oraz transformacji α,α -halofluorowanych β -imino- oraz β -aminofosfonianów. Przedstawiono wydajne (>87%) i jednoetapowe podejście prowadzące do uzyskania bromofluoro- oraz chlorofluoro β -iminofosfonianów na drodze halogenowania mieszaniny tautomerycznej β -enamino-/ β -iminofosfonianów. Następcza reakcja redukcji prekursorów iminowych dała możliwość otrzymania odpowiednich β -aminofosfonianów w postaci mieszaniny racemicznej lub z wysoką diastereoselektywnością. W dalszym kroku wykazano możliwość przekształcenia α,α -halofluorowanych β -aminofosfonianów do nieznanych dotąd *N*-podstawionych 2-fluorowanych azyrydino-2-fosfonianów. Na podstawie badań spektroskopowych oraz obliczeń teoretycznych (m.in. poprzez modelowanie stanów przejściowych reakcji cyklizacji), określono geometrię *cis/trans* zsyntetyzowanych azyrydyn. Ponadto, w ramach niniejszej pracy, opracowano procedurę pozwalającą na izolację chiralnej fluoropodstawionej *trans*-azyrydiny, jak również *cis*-fosfonoazyrydiny nie zawierającej atomu fluoru. Zbadano również wpływ atomu fluoru na reaktywność azyrydiny poprzez katalizowaną kwasem, regioselektywną reakcję otwarcia pierścienia. Analogiczną ścieżkę reakcyjną opracowano dla α,α -dibromowanych pochodnych, będących materiałem wyjściowym w syntezie mieszaniny izomerycznej *cis/trans* azyrydyn lub pojedynczego izomeru *cis*-fosfonoazyrydiny.

Dopełnieniem prowadzonych badań, było zbadanie możliwości substytucji atomu bromu (lub chloru) β -imino oraz β -aminofosfonianów w reakcji z nukleofilami. Dowiedziono, że podstawienie atomu halogenu (Br lub Cl) zachodziło jedynie w przypadku reakcji z NaN_3 , a reakcji substytucji nukleofilowej towarzyszyła hydroliza jednej z grup etoksyłowych z ugrupowania fosfonianowego. Zastosowanie bezwodnych warunków reakcji, skutkowało przesunięciem [1,3] protonu i reakcją dehydrohalogenacji α,α -halofluorowanego β -iminofosfonianu, prowadzącymi do uzyskania produktu ze sprzężonym układem wiązań $\text{C}=\text{N}-\text{C}=\text{C}$.

Istotnym elementem pracy, było wykazanie zastosowania N -odblokowanych α,α -halofluorowanych β -aminofosfonianów w reakcji z N -Boc aminokwasami, prowadząc do uzyskania fosfonianowych analogów dipeptydów, będących interesującym celem w kontekście potencjalnego zastosowania biologicznego.

W części kończącej pracę doktorską, zamieszczono opis wykonywanych eksperymentów, charakterystykę spektroskopową zsyntetyzowanych związków oraz atlas widm i spis cytowanej literatury.

Streszczenie w języku angielskim

The literature part includes three important topics directly related to the research part of this doctoral thesis. The first concerns halogenated imine transformation, both by reductive cyclization, leading to aziridines, and by the base-catalyzed [1,3] proton shift reaction. Undoubtedly, one of the leading theme of this doctoral dissertation is the three-membered heterocyclic compounds - aziridines. These compounds, which are nitrogen analogs of epoxides, are an excellent source of a wide range of amine derivatives due to their extremely reactive three-membered ring. In this literature review, special attention was paid to aziridines substituted with heteroatoms (halogen atoms and a phosphonate group) - both from a synthetic perspective and a discussion of their reactivity. A coherent element ending the literature part is a discussion on aminophosphonic acids and their esters, which are analogues of amino acids, in the context of their biological applications.

In the results section, the topic of the synthesis and transformation of α,α -halofluorinated β -imino- and β -aminophosphonates was discussed. The efficient one-pot halofluorination of a β -enaminophosphonate/ β -iminophosphonate tautomeric mixture resulting in α,α -halofluorinated β -iminophosphonates is reported. Subsequent imine reduction gave the corresponding β -aminophosphonates as a racemic mixture or with high diastereoselectivity. The proposed protocol is the first example of a synthesis of *N*-inactivated aziridines substituted by a fluorine and phosphonate moiety on the same carbon atom. Based on spectroscopic and theoretical studies, we determined the *cis/trans* geometry of the resulting fluorinated aziridine-2-phosphonate. Our procedure, involving the reduction of *cis/trans*-fluoroaziridine mixture allows us to isolate chiral *trans*-aziridines as well as *cis*-aziridines that do not contain a fluorine atom. We also investigated the influence of the fluorine atom on the reactivity of aziridine through an acid-catalyzed regioselective ring-opening reaction.

The research was complemented by examining the possibility of substituting the bromine (or chlorine) atom with β -imino and β -aminophosphonates in the reaction with nucleophiles. It was found out that the substitution of the halogen atom (Br or Cl) occurred only in the case of reaction with NaN_3 , and the nucleophilic substitution reaction was accompanied by hydrolysis of one of the ethoxy groups from the phosphonate moiety. The use of anhydrous reaction conditions resulted in a [1,3]-proton shift and the dehydrohalogenation reaction of α,α -

halofluorinated β -iminophosphonate, leading to a product with a conjugated C=N-C=C bond system.

An important element of the work was the use of *N*-deprotected α,α -halofluorinated β -aminophosphonates in the reaction with *N*-Boc amino acids, leading to obtain the phosphonate analogues of dipeptides, which are an interesting target in the biological point of view.

The concluding part of the doctoral thesis contains a description of the experiments performed, spectroscopic characteristics of the synthesized compounds, a set of spectra, and a bibliography.

Curriculum vitae

I. Dane personalne

Imię i nazwisko: Mateusz Mikołaj Klarek

Numer albumu: 394596

Tytuł naukowy: magister

Data i miejsce urodzenia: 04.12.1994, Poznań

Adres mailowy: mateusz.klarek@amu.edu.pl

II. Wykształcenie

2013 – 2016 Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, specjalność chemia ogólna (tytuł naukowy: licencjat, praca pt. „Katalityczne hydroborowanie alkinów w konwencjonalnych i zielonych (PEG, sprężony CO₂) rozpuszczalnikach” promotor: prof. UAM dr hab. inż. Jędrzej Walkowiak)

2016 – 2018 Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, specjalność chemia materiałowa (tytuł naukowy: magister, praca pt. „Borylujące sprzęganie olefin z winyboranami na drodze reakcji powtórzeniowych w zielonych rozpuszczalnikach” promotor: prof. dr hab. Piotr Pawluć)

2018 – 2023 Uniwersytet im. Adama Mickiewicza w Poznaniu, Wydział Chemii, Studia doktoranckie w ramach międzynarodowego projektu HighChem

III. Dorobek naukowy obejmujący lata 2018 – 2023

A. Publikacje naukowe:

1. J. Szyling, A. Franczyk, K. Stefanowska, M. Klarek, H. Maciejewski, J. Walkowiak, An Effective Catalytic Hydroboration of Alkynes in Supercritical CO₂ under Repetitive Batch Mode, *ChemCatChem* **2018**, 10 (3), 531-539.
2. J. Walkowiak, J. Szyling, T. Sokolnicki, A. Franczyk, K. Stefanowska, M. Klarek, PEG-mediated recyclable borylative coupling of vinyl boronates with olefins, *Journal of Catalysis*, **2019**, 376, 219-227.
3. M. Klarek, M. Rapp, Metal-based catalysts containing a phosphonate moiety—from synthesis to applications in organic chemistry, *ARKIVOC: Online Journal of Organic Chemistry*, **2022**.
4. M. Klarek, T. Siodła, T. Ayad, D. Virieux, M. Rapp, Access to 2-Fluorinated Aziridine-2-phosphonates from α , α -Halofluorinated β -Iminophosphonates—Spectroscopic and Theoretical Studies. *Molecules*, **2023**, 28(14), 5579.

Pozycja nr.4 dotyczy wyników opisanych w ramach niniejszej rozprawy doktorskiej

B. Monografie:

1. M. Klarek, M. Rapp, H. Koroniak – „Właściwości chemiczne i biologiczne fluorowanych amin i ich pochodnych”, **2019**, *Na pograniczu chemii i biologii*. Tom XXXIX, ISBN: 978-83-232-3593-4.
2. M. Klarek, M. Rapp – „Motyw azyrydino-2-fosfonianów w syntezie aminofosfonianów i ich pochodnych”, **2022**, 44 – 51, *Młodzi Naukowcy*. ISBN: 978-83-66743-68-7.

C. Stáže naukowe:

1. **listopad 2022 – luty 2023 (4msc)** – staż doktorancki – Instytut Charlesa Gerhardta w Montpellier (grupa badawcza: prof. David Virieux/prof. Jean-Luc Pirat): synteza azyrydynofosfonianów.

D. Konferencje naukowe:

1. Mateusz Klarek, Magdalena Rapp, Henryk Koroniak
„Synteza fluorowanych aminofosfonianów jako potencjalnych inhibitorów enzymów z grupy aminopeptydaz i katepsyn”
XVII Ogólnopolskie Seminarium dla Doktorantów i Studentów „Na pograniczu chemii i biologii” – 12 – 15 maja 2019, Jastrzębia Góra
2. Magdalena Rapp, Katarzyna Koroniak-Szejn, Katarzyna Salamon-Krokosz, Mateusz Klarek, Henryk Koroniak
“The synthesis of fluorinated phosphonates as peptidomimetics toward aminopeptidase or cathepsin C inhibition”
19th European Symposium on Fluorine Chemistry – 25 – 31 sierpień 2019, Warszawa
3. Mateusz Klarek, Magdalena Rapp, Henryk Koroniak
„*Functionalization and transformations of β -imino and β -aminophosphonates*”
23rd International Conference on Phosphorus Chemistry ICPC23 – 05-09.07.2021 (ONLINE)
4. Mateusz Klarek, Magdalena Rapp, Henryk Koroniak
„*Synthesis and applications of halogenated β -imino and β -aminophosphonates*”
European Symposium of Organic Chemistry ESOC2021, Virtual Mini Symposium 05-06.07.2021 (ONLINE)
5. Mateusz Klarek, Magdalena Rapp, Henryk Koroniak

„*Synteza i zastosowanie halogenowanych β -imino oraz β -aminofosfonianów*”

**XIV Ogólnokrajowa Konferencja Młodzi Naukowcy w Polsce – Badania i Rozwój,
26.11.2021 (ONLINE)**

6. Mateusz Klarek, Dominika Szawlińska, Henryk Koroniak, Magdalena Rapp

„Transformation of halofluorinated iminophosphonates – facile access to functionalized aminophosphonates”

20th European Symposium on Fluorine Chemistry, 14 – 19.08.2022, Berlin

7. Mateusz Klarek, Dominika Szawlińska, Henryk Koroniak, Magdalena Rapp

„Halofluorinated β -imino and β -oxime phosphonates as a useful synthetic tool to multifunctionalized aminophosphonates”

10th International Meeting on Halogen Chemistry, 05 – 08.09.2022, Łódź

8. Mateusz Klarek, Henryk Koroniak, Magdalena Rapp

„ α , α - Halofluorinated β - iminophosphonates: A versatile substrates for diverse organic synthetic transformations”

18th European Workshop on Phosphorus Chemistry, 14 – 16.09.2022, Rostock

9. Mateusz Klarek, Tomasz Siodła, Jean-Luc Pirat, David Virieux, Magdalena Rapp

“Synthesis and reactivity of 2-fluorinated aziridine 2-phosphonates from α , α -halofluorinated β -iminophosphonates”

7th Fluorine Days, 18 – 22.06.2023, Poznań

10. Mateusz Klarek, Tomasz Siodła, Tahar Ayad, David Virieux, Magdalena Rapp

“Access to 2-fluorinated aziridine-2-phosphonates from α , α -halofluorinated β -iminophosphonates”

2nd French-Polish Chemistry Congress, 29 – 31.09.2023, Montpellier

E. Udział w projektach naukowych:

maj 2023 – do chwili obecnej (stan na 15.09.2023) – zatrudnienie w ramach umowy o pracę w Instytucie Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk (Zakład Chemii Biopolimerów). Zadania realizowane w ramach projektu "Opracowanie wielkoskalowej syntezy kwasów nukleinowych z wykorzystaniem podłoży hybrydowych" (POIR.01.01.01-00-1877/20) – realizowanego w konsorcjum: FutureSynthesis sp. z o.o. (lider), Instytut Chemii Bioorganicznej Polskiej Akademii Nauk. Kierownik projektu: prof. *ICHB PAN* dr hab. *Marcin K. Chmielewski*.

F. Własne projekty badawcze:

październik 2021 – październik 2022 – Minigrant doktorancki (017/02/SNŚ/0015) – Synthesis and transformations of halogenated β -iminophosphonates. Inicjatywa Doskonałości – Uczelnia Badawcza.